

# VACUNACIÓN FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CÉRVIX

Josep Marès Bermúdez

Institut Pediàtric Marès-Riera. Blanes (Girona)

[jmares@academia.cat](mailto:jmares@academia.cat)

## INTRODUCCIÓN

Las infecciones por el Virus de Papiloma Humano (VPH) representan una de las enfermedades de transmisión sexual (ETS) más comunes. Pero la relevancia de este hecho es sin duda la constatación de la relación causal de la infección por VPH y el cáncer de cuello uterino en la mujer. Aunque existen más de 100 tipos virales de VPH, algunos ubicuos en humanos y que afectan la piel (verrugas simples...), otros denominados mucosales se transmiten por vía sexual. Entre los mucosales existen unos de alto riesgo, entre los que destacan por su mayor frecuencia los tipos VPH 16 y el VPH 18 relacionados con neoplasias ano-genitales tanto en el hombre como en la mujer, y de bajo riesgo como el VPH 6 y VPH 11, relacionados con los condilomas acuminados y verrugas genitales.

Tanto la mujer como el hombre pueden ser portadores asintomáticos y vehículos de la infección por VPH. En las edades de mayor actividad sexual (adolescentes, adultos jóvenes), la prevalencia de infecciones subclínicas por VPH puede ser de hasta un 40% en la población general femenina, con tasas de infección de un 10-15% anual. Estudios epidemiológicos realizados en Europa en mujeres con citología normal, detectan una prevalencia media de infección por VPH del 25 % a los 25 años de edad. Más allá de los 30 años, la tasa de infección se reduce hasta solo un 5% y vuelve a elevarse a partir de los 40-45 años. La prevalencia se incrementa con el número de parejas sexuales, y en situaciones de mayor promiscuidad sexual. La utilización de preservativos puede reducir el riesgo de contagio, pero no puede considerarse un método eficaz para prevenir la infección ya que la transmisión del virus puede producirse por el contacto con otras zonas del pubis y genitales externos no cubiertas por el preservativo.

Las lesiones neoplásicas cervicales (CIN), vulvares (VIN), vaginales (VaIN), de pene (PIN) y de ano (AIN) están asociadas mayoritariamente a los VPH típicamente carcinogénicos o de "alto riesgo" oncogénico. Aunque se han aislado hasta 35 tipos en lesiones neoplásicas del tracto anogenital, solo 15 se han correlacionado etiológicamente con el cáncer de cuello uterino, de estos los VPH 16 y 18 representan el 70% de todos los cánceres de cérvix, y globalmente los tipos 16, 18, 45, 31, 33 y 52 son responsables de algo más del 85% de los casos.

## VPH Y CÁNCER DE CUELLO UTERINO

Los estudios epidemiológicos y clínicos que han incorporado las nuevas técnicas de biología molecular de alta sensibilidad para la detección viral, han permitido detectar los tipos de alto riesgo (oncogénicos) de VPH en prácticamente el 100% de los cánceres de cérvix uterino en todo el mundo. Las asociaciones observadas entre la infección por VPH y el cáncer de cérvix son las más fuertes de

las identificadas en cancerología humana, considerándose actualmente como causa necesaria de esta neoplasia (ausencia de enfermedad en ausencia de infección), aunque no suficiente (puede existir infección sin enfermedad) dado el gran número de infecciones que se resuelven espontáneamente. Se ha estimado un riesgo relativo (factor multiplicador de la probabilidad de enfermar sobre un probabilidad de referencia en la población general) de desarrollar cáncer de cérvix de entre 100 y 500 para la detección de VPH 16 y VPH 18 en la mucosa genital.

A pesar de las técnicas actuales de cribado se siguen diagnosticando en países desarrollados (EEUU y Europa) hasta 90.000 casos de cáncer de cérvix al año. En concreto en España se comunican aproximadamente 2.000 casos anuales con más de 700 fallecimientos por año.

La constatación de que un virus sea la causa necesaria para el desarrollo de este cáncer, y también de otros tumores del tracto anogenital masculino y femenino, abren la posibilidad de una nueva estrategia preventiva: la vacunación profiláctica frente a la infección por papilomavirus.

## **DESARROLLO DE VACUNAS ANTIPAPILOMAVIRUS**

El desarrollo de las vacunas profilácticas para VPH se ha centrado en una proteína estructural del virus obtenida mediante técnicas de ingeniería genética (proteína L1) que al autoensamblarse cuando se expresa en cultivos de células eucariotas forma partículas similares al virus (*virus-like particles* o VLPs), y son capaces de inducir una respuesta inmunitaria generando anticuerpos neutralizantes frente al VPH. No obstante estas vacunas deben proteger frente a un virus que produce una infección local en la mucosa del cuello uterino, sin producir viremia, y que es capaz de eludir al sistema inmune. El virus una vez infecta a la célula basal del epitelio estratificado del cuello uterino, aprovecha el ciclo biológico de ésta, incorporando su genoma al de la célula lo que permite la síntesis de las distintas proteínas virales, unas con capacidad oncogénica, y otras estructurales que formarán la cubierta externa de los nuevos virones. Éstos se eliminan cuando la célula muere al final de su ciclo biológico, sin que se haya producido inflamación ni necrosis, y sin que el sistema inmune detecte, en muchas ocasiones, la agresión viral. Esta característica conduce a la capacidad de dar lugar a una infección persistente, a la ausencia de respuesta inmunitaria en muchos casos, no detectándose producción de anticuerpos en un porcentaje significativo de mujeres que han eliminado el virus espontáneamente, y en los casos en que se detecta una respuesta inmunitaria tras la infección salvaje, se ha constatado una protección insuficiente, no siendo eficaz para evitar reinfecciones futuras incluso por el mismo tipo viral en todos los casos. Por tanto un reto de las vacunas profilácticas para VPH es conseguir una respuesta inmunitaria superior a la que genera la infección natural.

De las vacunas desarrolladas hasta la actualidad, dos de ellas han completado los estudios en fase III de investigación necesarios para su registro por las autoridades sanitarias, y ambas están ya autorizadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y disponibles en la mayoría de los países de la Unión Europea: la vacuna bivalente de GlaxoSmithKline que contiene VLPs de los tipos 16 y 18, y la vacuna tetravalente de Sanofi Pasteur MSD que incluye los tipos 16 y 18, y además los

tipos 6 y 11, estos últimos no oncogénicos pero si relacionados con los condilomas y verrugas genitales.

### **Vacuna antipapilomavirus bivalente de GSK**

Se trata de una vacuna profiláctica que contiene las VLPs para los dos tipos de papilomavirus oncogénicos más prevalentes: VPH 16 y VPH 18. Ha sido desarrollada por GlaxoSmithKline con el nombre de Cervarix ®. Una característica muy relevante de ésta vacuna es el sistema adyuvante que combina sales de aluminio con un nuevo adyuvante denominado MPL (3-deacil monofosforil lípido A). La característica novedosa de este adyuvante radica en la capacidad del lípido A de ser reconocido por los receptores TLRs (“toll-like-receptors”), considerados como uno de los receptores más antiguos y conservados del sistema inmune, que reconocen y responden a moléculas asociadas a patógenos altamente conservadas en la evolución y que permiten identificar rápidamente a nuestro organismo una agresión por un agente ajeno pero reconocido. Este sistema adyuvante permite generar elevadísimas titulaciones de anticuerpos capaces de trasudar al moco cervical dando lugar a una protección a nivel local que permita evitar de forma eficiente la infección por el VPH y su persistencia, situación que no genera la infección por el virus salvaje. Además esta elevada respuesta inmunitaria pretende ofrecer una protección mucho más duradera y gracias a las características antigénicas de los VPH, permitir una protección cruzada para algunos VPH emparentados filogenéticamente con los tipos 16 y 18 que contiene la vacuna.

En los estudios de inmunogenicidad realizados con esta vacuna en mujeres de 15 a 25 años se ha podido comprobar al mes de la primovacunación con tres dosis una respuesta inmunitaria excelente con tasas de seroconversión del 100%, y con títulos de anticuerpos neutralizantes (GMTs) hasta 100 veces superiores a los que induce la infección natural. Ya están disponibles los datos de seguimiento a los 6,4 años tras la vacunación manteniéndose la tasa de seroconversión prácticamente del 100% tanto para VPH 16 y 18, con titulaciones 11 veces superiores a las generadas por la infección natural y estables en meseta des el 18º mes post vacunación. También se ha comprobado en niñas de 10 a 14 años, una respuesta inmunitaria aún superior que duplica la alcanzada por las mujeres de edad superior a 15 años, manteniendo una reactogenicidad similar. Finalmente ya existen datos comunicados que confirman tasas de seroconversión del 100% en mujeres de 15 hasta 55 años de edad, con presencia de anticuerpos IgG específicos trasudados en la secreción cérvico-vaginal, persistiendo al menos un año (período de seguimiento evaluado) tras completar la primovacunación.

Los primeros datos de eficacia de esta vacuna proceden de un ensayo clínico multicéntrico (Canadá, Brasil, EEUU), iniciado en el año 2001, y en el que se incluyeron 1.113 mujeres de 15 a 25 años, seronegativas para VPH16 y 18, y con detección negativa de ADN viral de VPH oncogénicos en muestra vaginal. Se han comunicado ya los datos de eficacia vacunal (EV) a los 6,4 años de seguimiento tras la vacunación, con los siguientes resultados (EV (IC95%)): para la infección persistente a los 6 meses 100% (90-100), infección persistente a los 12 meses 100% (81,8-100), para CIN I por VPH16 y/o18 fue de 100% (73,4-100), y también del 100% (51,3-100) para CIN II. La vacuna resultó segura, con un buen perfil de reactogenicidad, y es bien tolerada.

Se han publicado los datos de un análisis intermedio de un ensayo clínico multicéntrico a gran escala en el que participan 14 países (Norteamérica, Latinoamérica, Europa y Australia), en el que participan 18.664 mujeres entre 15 y 25 años, y en el que se han incluido también las pacientes expuestas al VPH para evaluar la eficacia en una situación superponible a la implementación de la vacuna en la población general. Han resultado expuestas al VPH un 26% de las mujeres antes de iniciar la vacunación, y 7% presentaban infección por VPH en el momento de recibir la vacuna. Los datos preliminares publicados hacen referencia a un seguimiento de 15 meses y se evalúa la eficacia para el tipo viral de VPH para el que las mujeres no estaban infectadas al inicio del estudio. Ya que existieron lesiones CIN II con más de un VPH aislado, se consideró agente causal al VPH que estaba ya presente como mínimo en un control previo (infección persistente), resultando una eficacia para CIN II asociado a VPH 16/18 del 100% (IC95%{74-100}). También se pudo comprobar la presencia de protección cruzada con eficacia estadísticamente significativa para infección persistente a los 6 meses para el VPH 45 del 59,9% (IC95%{2,6-85,2}), VPH 31 del 36,1% (IC95%{0,5-59,5}) y para el VPH 52 del 31,6% (IC95%{3,5-51,9}), y del 27,1% (IC95%{0,5-46,8}) para infección persistente a los 12 meses para un *pool* de 12 tipos no vacunales.

Cervarix ® *GlaxoSmithKline* se administra por vía intramuscular en pauta de 3 dosis a los 0,1 y 6 meses. Fue autorizada por la EMEA en septiembre de 2007, y está comercializada en España desde enero del 2008.

#### **Vacuna antipapilomavirus tetravalente de Sanofi Pasteur MSD**

Es una vacuna profiláctica que contiene las VPLs para los tipos oncogénicos VPH 16 y 18, incluyendo además los tipos no oncogénicos 6 y 11 que se asocian a lesiones genitales externas como son los condilomas acuminados y verrugas genitales. Ha sido desarrollada por Sanofi Pasteur MSD con el nombre Gardasil®. Es una vacuna adyuvada exclusivamente con sales de aluminio (hidroxifosfato sulfato de aluminio), que en los estudios de inmunogenicidad en mujeres de de 16 a 23 años obtiene tasas de seroconversión prácticamente del 100% para los cuatro tipos de VPH que contiene, con titulaciones de anticuerpos elevadas tras la vacunación que decrecen progresivamente y se mantienen estables desde los 18-24 meses con GMTs superiores a las que genera la infección natural para VPH 16 y superponibles a las inducidas por la infección natural para el VPH 18. Tras la administración de una dosis *booster* a los 5 años se comprueba una rápida respuesta con titulaciones elevadas de IgG específica, indicando una buena respuesta anamnésica generada por la vacuna. En niños y niñas de 9 a 15 años se han comprobado tasas de seroconversión del 100% para todos los tipos incluidos en la vacuna con titulaciones de anticuerpos y que duplican a las obtenidas en mayores de 15 años. También se ha comprobado respuesta inmunitaria tras la vacunación en mujeres de 24 a 45 años aunque con GMTs inferiores (<70%) a las obtenidas en la cohorte de 16 a 23 años.

Los primeros datos de eficacia de esta vacuna provienen de un ensayo clínico multicéntrico (EEUU, Europa y Brasil), que incluyó 552 mujeres de 16 a 23 años de edad. En el análisis de eficacia se excluyeron las mujeres seropositivas o con presencia de ADN viral en frotis cérvico-vaginal para los VPH incluidos en la vacuna, antes de completar la primovacunación con 3 dosis. Se comprobó una

eficacia para infección persistente del 96% (IC95%{83-100}) y del 100% (IC95%{<0-100}) para CIN o lesión genital a los 5 años de seguimiento. Los datos más recientes corresponden a un análisis combinado (metanálisis) de 4 ensayos clínicos en fase II y fase III, realizados en distintas zonas del mundo (Norteamérica, Latinoamérica, Europa y Asia) que agrupan a un total de 20.583 mujeres de 16 a 26 años. Los datos obtenidos en mujeres seronegativas al inicio de la vacunación y que se mantienen sin infección por los VPH incluidos en la vacuna hasta completar la vacunación con un seguimiento de hasta 3 años, muestran una eficacia vacunal (EV (IC95%)) para VPH 16 y VPH 18 del 99%(92-100) para CIN II/III y adenocarcinoma in situ (AIS), y del 100%(72-100) para lesiones neoplásicas de vulva (VIN II/III) y de vagina (VaIN II/III). En cuanto a las lesiones vaginales y vulvares, incluidas las verrugas genitales y condilomas acuminados, por los VPH 6/11/16/18 incluidos en la vacuna tetravalente, resultó una eficacia del 99%(96-100). Si la mujer está infectada por un de los tipos vacunales, la vacuna no ofrece eficacia protectora para ese tipo, pero si para el resto de tipos virales contenidos en la misma. Se han comunicado resultados de protección cruzada para los VPH 31/45 (análisis combinado para ambos) con eficacia del 45%(18-63) para CIN II/III y para un pool combinado de cinco tipos de VPH (31/33/45/52/58) una eficacia del 27% (6-44).

La vacuna ha resultado ser segura, con una reactogenicidad aceptable siendo bien tolerada. Gardasil® de Sanofi Pasteur MSD se administra en tres dosis, por vía intramuscular a los 0, 2 y 6 meses. Fue autorizada por la FDA en junio del 2006 y por la EMEA en septiembre de 2006 y está disponible en España desde noviembre de 2007.

## **JUSTIFICACIÓN DE LA VACUNACIÓN**

Es evidente que una vacuna que pueda prevenir un tipo de cáncer, la convierte en una herramienta preventiva de primera línea en salud pública, más aún si se trata de un tipo de neoplasia de elevada prevalencia a nivel mundial como es el cáncer de cérvix, la segunda causa de cáncer en la mujer adulta joven después de la neoplasia de mama. A la vista de los datos de eficacia de estas vacunas, la inmunogenicidad conferida, la baja reactogenicidad y los datos disponibles de seguridad, estamos a las puertas de una nueva vacuna para un calendario universal. Ya que el objetivo es prevenir la infección por VPH antes del inicio de la actividad sexual, la población diana va a ser las mujeres preadolescentes entre los 10 y 14 años de edad. No obstante para conseguir una mayor efectividad vacunal a corto y medio plazo deberían vacunarse todas las mujeres hasta la edad de 26 años (edad límite de la autorización actual), incluyendo mujeres con actividad sexual sin necesidad de cribado previo de infección por VPH. Aunque con esta estrategia se vacunarán mujeres ya infectadas por alguno de los tipos vacunales, la vacuna ofrecerá protección para el resto de tipos. Estudios recientes han demostrado que las mujeres infectadas por un tipo viral son globalmente más susceptibles a infectarse por otro tipo de VPH a lo largo del tiempo, en comparación con el grupo de mujeres no infectadas y por tanto no deberían excluirse. Quedan cuestiones por resolver: 1) ¿Por cuánto tiempo se va a mantener la protección?, 2) ¿Van a ser necesarias dosis de recuerdo?, 3) ¿Se debe extender la vacunación a varones? 4) ¿Pueden y/o deben vacunarse las mujeres con edad mayor a la autorizada actualmente?... Serán necesarios análisis de seguimiento a largo plazo post-

comercialización para dar respuesta a todas ellas, pero estas cuestiones no deberían demorar la implementación de esta revolucionaria estrategia para la prevención de la neoplasia de cérvix: la vacunación sistemática contra el papilomavirus humano.

## BIBLIOGRAFIA

- De Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2007;7:453-459
- Muñoz N, Bosch FX, De Sanjose S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518–27
- Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244–65.
- Harper D, Franco EL, Wheeler C, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757–65.
- Harper D, Franco EL, Wheeler C, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247-1255
- Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 2161–70
- Schwarz TF, Spaczynskib M, Schneiderc,d A, Wysocki J et al. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15–55 years. *Vaccine* 2008, (in press) doi:[10.1016/j.vaccine.2008.10.088](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.10.088)
- Jenkins D. A review of cross-protection against oncogenic HPV by and HPV-16/18 AS04-adjuvanted cervical cancer vaccine: Importance of virological and clinical endpoints and implications for mass vaccination in cervical cancer prevention. *Gynecologic Oncology* 110 (2008) S18–S25
- Harper DM. Prophylactic human papillomavirus vaccines to prevent cervical cancer: review of the Phase II and III trials *Therapy* 2008; 5(3), 313–324
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *The Lancet Oncology* 2006;6:271-78
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow up. *Br J Cancer* 2006;95:1459-66

- Olsson, SE. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine* 2007; 25: 4931 - 39
- Block SL, Nolan T, Sattler C, et al. Comparison of the immunogenicity and reactogenicity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics* 2006;118: 2135-45.
- The Future II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369:1861-1868
- Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369:1693-1702
- Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G. Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent Anogenital Diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928-43
- Barr E, Sings HL. Prophylactic HPV vaccines: New interventions for cancer control. *Vaccine* 2008, (in press) doi:[10.1016/j.vaccine.2008.07.056](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.07.056)