

# VACUNAS CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Xavier Castellsagué.

Institut Català d'Oncologia

Marzo 2007

La infección por el VPH es una enfermedad de transmisión sexual muy común en la población sexualmente activa. Aunque la mayoría de infecciones conllevan un curso benigno y se resuelven espontáneamente, la infección persistente por ciertos genotipos del VPH está asociada causalmente con el desarrollo del cáncer de cuello uterino y de una fracción variable de otros cánceres anogenitales y de la cavidad oral. De los más de 30 genotipos de VPH que infectan la mucosa anogenital, los VPHs 16 y 18 son responsables de aproximadamente el 70% de los cánceres de cuello uterino a nivel mundial y los VPHs 6 y 11 del 90% de las verrugas anogenitales. Por lo tanto, la existencia de una vacuna que pudiera prevenir la infección persistente por estos genotipos podría reducir substancialmente la morbimortalidad y costes sanitarios asociados al cáncer de cérvix y sus lesiones precursoras.

## Las VLP o partículas similares al VPH

La inmunogenicidad de los VPH implica la presentación al sistema inmune de epítopes conformacionales de las cápsides virales compuestas por la proteína L1. Mediante el uso de sistemas de expresión celulares o microbianos se han podido sintetizar cápsides virales vacías de VPH, denominadas *virus-like particles* (VLPs), o partículas similares al VPH, formadas a partir de proteínas L1 auto-ensambladas. Estas VLPs expuestas al sistema inmune han demostrado su capacidad de inducir títulos elevados de anticuerpos neutralizantes en modelos animales y también en humanos.

## Inmunogenicidad, seguridad y eficacia

Ensayos clínicos de fase II y III con tres prototipos de vacuna de VLPs de L1 (la monovalente con VLPs de VPH 16, la bivalente con VLPs de VPHs 16 /18, y la

tetravalente con VLPs de VPHs 6/11/16/18) incluyen ya un seguimiento de 5 años y varias decenas de miles de mujeres vacunadas. Estos ensayos demuestran que estas vacunas son en general seguras, inmunogénicas y altamente eficaces para la prevención, no solo de la infección persistente por los tipos virales incluidos en la vacuna, sino también para la prevención de la neoplasia intraepitelial cervical (CIN) 2/3 y el adenocarcinoma in situ, considerados los precursores inmediatos y necesarios del carcinoma invasor de cuello uterino. Se han alcanzado por lo tanto las metas que se establecieron para poder confirmar la protección contra el cáncer de cuello uterino de estas vacunas, basadas en protección frente al desarrollo de CIN 2/3 confirmada por biopsia.

Los resultados de la vacuna tetravalente sugieren que estas vacunas son también altamente eficaces para la prevención de las verrugas genitales y de la neoplasia vulvar y vaginal. Datos de eficacia sugieren que la vacuna bivalente, probablemente por el adyuvante AS04D que incluye la preparación, induce además un grado importante de protección cruzada contra tipos no incluidos en la vacuna como son el VPH 45 y el VPH 31. De confirmarse estos hallazgos el potencial preventivo de la vacuna bivalente para el cáncer de cuello uterino pasaría del 70% al 78-80%.

### **Poblaciones diana**

Al ser el VPH un virus de transmisión sexual la población diana prioritaria de vacunación debería ser las niñas preadolescentes a partir de los 9 años y antes del inicio de sus primeras relaciones sexuales. En este grupo la eficacia de la vacuna alcanza todo su potencial preventivo. La segunda población en prioridad sería las mujeres adolescentes y adultas jóvenes hasta los 26 años de edad. La eficacia en mujeres mayores de 26 años será probablemente menor, pues una fracción de ellas estará o ya habrá estado expuesta a alguno de los VPH incluidos en la vacuna. Los datos de inmunogenicidad y eficacia en hombres son aun limitados, pero datos de un ensayo clínico con la vacuna tetravalente indican una alta seroconversión en niños y niñas de 10 a 15 años. Modelos matemáticos sugieren que la vacunación de niños y

hombres sería coste-efectiva sólo cuando la cobertura en mujeres fuera limitada (<50%), pues aumentaría la inmunidad de grupo y el potencial preventivo global.

### **Implicaciones para el cribado cervical**

Debido al largo periodo de incubación entre la infección por VPH y el desarrollo de cáncer de cérvix, la reducción en el impacto de este cáncer no será una realidad hasta dentro de 25-30 años para las cohortes de niñas/mujeres vacunadas en la actualidad.

Al ser además estas vacunas tipo-específicas, los grupos de población que tienen acceso a programas de cribado establecidos deberán seguir siendo cribados durante algunos años. Claramente, si se lleva a cabo la vacunación de pre-adolescentes y adolescentes, el cribado continuará realizándose prácticamente sin cambios hasta que las generaciones vacunadas alcancen los grupos de edad diana de los programas de cribado. Mientras tanto, lo que sí se espera detectar a medio plazo si se implementa un programa de vacunación de amplia cobertura, es un descenso progresivo y substancial de las tasas de citologías anormales y lesiones precancerosas con la consecuente disminución del número de colposcopias y biopsias. En las cohortes vacunadas, parece razonable anticipar que las técnicas y protocolos de cribado se adaptarán para incorporar estrategias de mayor eficacia en las que las pruebas de VPH tipo-específicas parecen constituir una opción lógica a considerar en un futuro.

En poblaciones con programas de cribado limitado o sin programas de cribado, las vacunas contra el VPH pueden representar una nueva oportunidad preventiva. Si se consigue salvar el obstáculo del coste de adquisición de la vacuna y se resuelve la logística relacionada con la vacunación de adolescentes, la vacunación masiva de chicas jóvenes seguida de protocolos de cribado menos exigentes, puede resultar ser factible y más eficaz que la alternativa tradicional de citología/biopsia/tratamiento. El tiempo y los estudios de vacunación de fase IV clarificarán si será necesario administrar una vacuna de refuerzo en una etapa posterior de la vida.

## **Retos para el futuro**

La comunidad científica y biomédica es muy optimista de que en las próximas décadas observaremos una reducción de las tasas de incidencia de cáncer de cuello uterino. En este momento las autoridades sanitarias ya han aprobado el uso de la vacuna tetravalente en unos 60 países incluyendo Estados Unidos, Canadá, Méjico, toda la Unión Europea, Nueva Zelanda, Togo y Brasil. Otros muchos países han emitido una opinión favorable y se espera una inminente aprobación. La vacuna bivalente se aprobará también con toda seguridad en los próximos meses.

A pesar de la disponibilidad y de los buenos resultados de seguridad y eficacia clínica de las vacunas VPH, el reto a partir de ahora será desarrollar estrategias de implementación adecuadas y equitativas que permitan hacerlas asequibles y fáciles de distribuir a todas las niñas preadolescentes independientemente del grado de desarrollo del país.

En un futuro, es posible que asistamos al desarrollo de nuevos productos vacunales que podrían incorporar potencial terapéutico añadido, menor coste, mayor cobertura a otros tipos de VPH, distintos grupos de edad, así como mejores pautas de distribución y administración. Sin embargo, las promesas que nos apunta el futuro no deben retrasar las oportunidades que nos ofrece la situación actual. Las vacunas disponibles en la actualidad, con todas sus complejidades, constituyen un histórico paso adelante hacia la prevención del cáncer del cuello uterino.

Todos somos plenamente conscientes de que la introducción de las vacunas contra el VPH no va a resultar fácil y requerirá un compromiso decidido de todo el colectivo internacional.

## **Bibliografía clave**

Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55(4):244-265.

Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM 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(9518):1247-1255.

Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A 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(9447):1757-1765.

<http://www.fda.gov/CBER/label/hpvmer060806LB.pdf>  
<http://www.fda.gov/CBER/products/hpvmer060806.htm> 2006      Último acceso: 15 Setiembre 2006

Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347(21):1645-1651.

Schiller JT, Lowy DR. Papillomavirus-like particles and HPV vaccine development. *Semin Cancer Biol* 1996; 7(6):373-382.

Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR 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. *Lancet Oncol* 2005; 6(5):271-278.

Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 2006; 24(27-28):5571-5583.

Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ, Frazer IH. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology* 1991; 185(1):251-257.