

Vacunas para el cáncer de cuello uterino

JOSÉ GARCÍA-SICILIA LÓPEZ

Hospital Infantil Universitario La Paz, Madrid, España.

La infección por los virus del papiloma humano (VPH) con capacidad oncogénica, adquirida por vía sexual, es el primer paso para el desarrollo posterior de cáncer de cérvix uterino (CCU)¹. De los VPH se han secuenciado unos 40 genotipos que infectan las mucosas anogenitales, entre los cuales se distinguen: a) los VPH de riesgo oncogénico alto (VPH-AR), de los que los VPH 16 y 18 se asocian con más del 70% de los CCU, y b) los VPH de riesgo oncogénico bajo (VPH-BR), en los que los 6 y 11 son la causa de más del 90% de verrugas anogenitales. Disponemos de 2 vacunas preventivas frente a esta infección.

Epidemiología

Estos VPH ocasionan la enfermedad de transmisión sexual (ETS) más frecuente en todo el mundo, supeditada a factores de riesgo, como el número de parejas y las conductas sexuales de riesgo de la pareja,

Puntos clave

- La infección persistente por los virus del papiloma humano (VPH) mucosales de alto grado oncogénico es obligada para el desarrollo de cáncer de cérvix.
- La vía de contagio es sexual y un factor preferente de riesgo es la precocidad en el inicio de las relaciones sexuales. La prevención óptima debe hacerse en edades previas al establecimiento de esas.
- Las vacunas que contienen ácido desoxirribonucleico del VPH no pueden infectar y provocan una inmunorreacción protectora muy superior a la infección natural, que no induce anticuerpos detectables en un 50% de las infectadas previamente.
- Ambas vacunas, que no tienen capacidad terapéutica, han demostrado una elevada eficacia profiláctica, con datos esperanzadores de protección cruzada frente a otros tipos no incluidos en ellas.

no circuncisión del varón y, sobre todo, precocidad en el inicio de las relaciones sexuales, por peculiaridades del cérvix infantil. La persistencia de esta infección es causa obligada para desarrollar lesiones premalignas y evolución potencial al CCU, del que diariamente fallecen 650 mujeres en el mundo, y es la segunda causa de muerte por cáncer femenino, a lo que se añade la enorme repercusión individual, social y económica que ocasionan las lesiones premalignas.

En España, la edad de comienzo de la actividad sexual se ha adelantado cerca de 6 años en las últimas 4 décadas, por lo que nuestra incidencia de CCU seguramente aumentará en el futuro.

Evolución biológica del virus del papiloma humano

Los VPH, introducidos en las células epiteliales basales, pueden permanecer latentes o, con la maduración epitelial, expresar sus genes de forma paralela, replicarse y, en ocasiones, coincidiendo con factores principalmente inmunitarios, permitir que, después de una persistencia larga, el ácido desoxirribonucleico (ADN) viral se integre en el genoma celular, y así bloquee proteínas como la p53 y la Rb, provocando un crecimiento y una diferenciación anormales del epitelio con errores genéticos subsecuentes, origen de la transformación oncogénica.

Respuesta inmunológica a la infección por el virus del papiloma humano

Los VPH evaden el sistema inmunitario². Al infectar únicamente el epitelio superficial, no provocan inflamación local, lisis celular, ni viremia, por lo que la activación de las vías Th1 (de inmunidad celular) y Th2 (humoral) es escasa y en un 50% inducen una pobre inmunidad adaptativa, específica, que protege ante

nuevas reinfecciones. La protección natural se basa en la inmediata respuesta inespecífica, innata, en la que una inmunorreacción celular adecuada determine que, aunque la infección transitoria sea muy frecuente, más del 80% de pacientes infectadas la resuelvan de forma espontánea en un plazo de unos 8 meses. En un pequeño porcentaje, la infección persiste y es el origen obligado de la degeneración maligna, con una evolución progresiva que puede durar décadas.

Clínica

Infección por el VPH-BR

Produce principalmente verrugas genitales (condilomas acuminados), con frecuencia asintomáticas, o sintomáticas, y provoca un estrés psicológico importante. Pueden regresar de forma espontánea o con tratamientos molestos, con fracasos frecuentes y tasas relativamente elevadas de recidivas, con lo que la infectocontagiosidad persiste mucho tiempo, pese a la eliminación de las lesiones visibles.

Durante el parto, la transmisión vertical a los hijos de la infectada puede ocasionar en escasas ocasiones (riesgo estimado = 1:400) una papilomatosis respiratoria recurrente.

Infección por el VPH-AR

Generan otro tipo muy distinto de enfermedad, peligrosa para la vida, pese a que sus características, epidemiología y peculiaridades de contagio sean las mismas.

La infección cursa totalmente asintomática y la aparición de manifestaciones clínicas del cáncer establecido (hemorragia, etc.) ya implica un pronóstico sombrío. La concurrencia de factores del huésped (genéticos, tolerancia específica a células presentadoras de antígenos oncogénicos E6 y E7), las características del virus (capacidad para bloquear las proteínas P53 y Rb), las situaciones de hipoinmunidad (incluidos embarazo y multiparidad), las coinfecciones por otras ETS, la anticoncepción oral prolongada, el tabaquismo y la ingesta limitada de antioxidantes, entre otros, van a permitir la progresión a la malignidad durante décadas, pasando por diversos estadios evolutivos.

Vacunas frente a los virus del papiloma humano

Las actuales vacunas preventivas frente a la infección por los VPH basan su antigenicidad en la proteína estructural L1 de la cápside de los genotipos del VPH, obtenida por recombinación genética, después de aislar el fragmento de ADN que codifica su síntesis, insertarlo en un plásmido y, finalmente, introducirlo en un vector de expresión. La proteína estructural L1 se autoensambla de forma espontánea y genera unas estructuras tridimensionales, réplicas idénticas de los VPH seleccionados: partículas similares a virus (VLP), caparazones vacíos incapaces de infectar o replicarse, al no contener ADN. No obstante, estas estructuras inducen una intensa reacción protectora de anticuerpos neutralizantes.

La antigenicidad de las VLP vacunales se potencia por su administración intramuscular, al estimular las células dendríticas locales que, al emigrar hasta los ganglios linfáticos, presentan el antígeno y activan los mecanismos inmunológicos adaptativos, inducen memoria y alcanzan una respuesta protectora específica potente y prolongada, con lo que se generan valores muy elevados de anticuerpos séricos que, trasudados al moco cervicovaginal en concentraciones proporcionales, suponen la principal defensa para evitar la infección.

La ya elevada inmunogenicidad de estas vacunas aumenta aún más por el adyuvante que incorporan. Las sales de aluminio que incluyen refuerzan la inmunorrespuesta por mecanismos locales. La sal de aluminio (hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo), incluida en la vacuna tetravalente, ha demostrado que estabiliza y se une a más VLP, que se ajusta mejor con éstas e induce más inmunogenicidad humoral in vivo en modelos experimentales murinos que otras sales de aluminio. La vacuna bivalente incorpora un novedoso sistema adyuvante 04 (AS04), el cual añade al hidróxido de aluminio un lipopolisacárido de pared bacteriana de *Salmonella* Minnesota, que suma un efecto inmunomodulador al activar los receptores de la inmunidad innata tipo *Toll-like-receptor* 4, presentes en la superficie de las células presentadoras de

Tabla 1. Características de las vacunas del virus del papiloma humano

Laboratorio	GSK (Cervarix®)	SPMSD (Gardasil®)
Principio activo	VLP: 16, 18 (20, 20 µg)	VLP: 16, 18, 6, 11 (40, 20, 20, 40 µg)
Sistema de expresión de la proteína L1	Baculovirus	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Adyuvante	500 µg Al (OH)3 y 50 µg MPL	225 µg Al (PO4)
Prevención de	Cáncer de cérvix	Cáncer de cérvix y condilomas
Pauta de vacunación	0, 1, 6 meses	0, 2, 6 meses
Vía de administración	Intramuscular	Intramuscular
Indicaciones	Mujeres > 10 años	Mujeres > 9 años

GSK: GlaxoSmithKline; MPL: *Salmonella* Minnesota; SPMSD: Sanofi Pasteur Merck Sharp & Dome; VLP: partículas similares a virus.

antígeno³, que contribuye a la estimulación de éstas. En humanos se ha confirmado la inducción de valores de anticuerpos y de linfocitos B específicos de memoria, más elevados que con la misma vacuna adyuvada únicamente con hidróxido de aluminio. En la tabla 1 se resumen las características básicas de las 2 vacunas disponibles.

Para determinar la eficacia de estas vacunas, el carcinoma invasor no puede ser una variable final⁴, ya que su desarrollo tardaría décadas, se precisaría una muestra amplísima y éticamente no podríamos dejar progresar las lesiones premalignas. Esto obliga a definir variables surrogadas de eficacia "intermedia", como la comprobación de la respuesta inmunitaria humoral mediante ELISA (única éticamente aceptable en niñas), el control de aparición de lesiones premalignas por colposcopia/biopsia o anomalías citológicas y la comprobación, por PCR, de la persistencia de la infección o la incidencia de infección transitoria. En las tablas 2

y 3 se resumen los resultados confirmados⁵⁻¹⁰, incluida la protección cruzada frente a tipos emparentados filogenéticamente. Estas vacunas no han demostrado capacidad terapéutica. La población diana prioritaria son las niñas, antes del inicio de las relaciones sexuales.

Tabla 3. Inmunogenicidad y protección cruzada de las vacunas del virus del papiloma humano

Gardasil® SPMSD: inmunogenicidad

Seroconversión y títulos protectores que disminuyen a partir de los 18 meses: 40% VPH 18-seronegativas a los 44 meses: ¿eficacia mantenida por anticuerpos neutralizantes para otros epítomos que escapan a la medición?

Memoria: importante respuesta a dosis refuerzo a los 60 meses

Seroconversión ≥ 99,7%	Ambos sexos
Inmunogenicidad más de 1,7-2,7 veces que la alcanzada por mujeres jóvenes	9-15 años

Cervarix® GSK: inmunogenicidad

Seroconversión 100%, anticuerpos > 107 veces los de la infección natural por VPH 16 y > 82 veces por VPH 18 mantenidos > 11 veces por encima de la infección natural 6,4 años en mujeres de 10-25 años según modelos matemáticos: se mantendrían más de 20 años ↑ a los de infección natural. Anticuerpos neutralizantes 10 veces biológicamente más activos e inducción de mayor número de linfocitos B-memoria

Confirmada correlación entre niveles de anticuerpos séricos y en moco cervicovaginal, por trasudación, en mujeres hasta los 55 años

Mujeres de 10-14 años	Anticuerpos superiores al doble que mujeres jóvenes
26-55 años	Anticuerpos > 8 veces los de infección natural (24 meses)
Varones de 10-18 años	Valores similares a mujeres de la misma edad

Protección cruzada Gardasil®

Eficacia a los 4 años frente a CIN 2/3 o AIS

Por { VPH 31 = 55,6%
10 VPHS oncogénicos no vacunales: 23%

Eficacia frente a infección persistente; por protocolo (3 años)

Por VPH 31 + 33 + 45 + 52 + 58 = 28% (6 meses)

Protección cruzada Cervarix®

Eficacia mantenida a 6,4 años frente a:

Fase II
Infección transitoria por: { VPH 45 = 88%
VPH 31 = 53,5%
(por protocolo, seguimiento 6,4 años)

Infección persistente; intención de tratar (seguimiento 15 meses)

Fase III
(de 6 meses) por VPH 45 (59,9%), 31 (36,1%) y 52 (31,6%)
(de 12 meses) por todos VPH oncogénicos no incluidos en la vacuna: 27,1%

Tabla 2. Eficacia de las vacunas del virus del papiloma humano

Gardasil® SPMSD: eficacia frente a tipos vacunales

Fase II	CIN 1/2/3	100%
3-5 años	Condilomas	100%
(por protocolo)	(verrugas genitales)	
Fase III	CIN 1/2/3	100%
3 años	VIN-Va IN 2/3	100%
	y verrugas genitales	
(por protocolo)	CIN 2/3, AIS	98%
4 años	Infección persistente	96%
	Enfermedad (CIN/VIN/	100%
	ValIN/verrugas genitales)	
Fase II + III	CIN 2/3, AIS	44%
Intención de tratar	VIN 2/3, ValIN,	73%
	verrugas genitales	
	Enfermedad por	83%
	VPH 16, 18	
Mujeres de 24-45 años	Enfermedad por	100%
	VPH 6, 11	
Varones de 16-26 años	Lesiones genitales	90,4%
	(3 años, homo/heterosexuales)	

Cervarix® GSK: eficacia frente a tipos vacunales

CIN 1+ y 2+ (intención de tratar)	100%	Fase II
CIN 2+ (independiente de infección VPH) (intención de tratar)	72%	6,4 años
Infección persistente 6-12 meses (por protocolo)	100%	
90,4%	CIN 2+ (coinfección varios VPH)(intención de tratar)	Fase III
100%	CIN 2+ análisis post hoc (intención de tratar)	15 meses
75,9%	Infección persistente 12 meses	

AIS: adenocarcinoma in situ; CIN: neoplasia intraepitelial cervical; GSK: GlaxoSmithKline; SPMSD: Sanofi Pasteur Merck Sharp & Dome; ValIN: neoplasia intraepitelial vaginal; VIN: neoplasia intraepitelial vulvar.

GSK: GlaxoSmithKline; SPMSD: Sanofi Pasteur Merck Sharp & Dome; VPH: virus del papiloma humano.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Metaanálisis

■ Epidemiología

1. ● Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol.* 2002;55:244-65.
2. Kanodia S, Fahey LM, Kast WM. Mechanisms used by human papillomaviruses to escape the host immune response. *Curr Cancer Drug Targets.* 2007;7:79-89.
3. Schnare M, Barton GM, Holt AC, Takeda K, Akira S, Medzhitov R. Toll-like receptors control activation of adaptive immune responses. *Nat Immunol.* 2001;2:947-50.
4. García-Sicilia J, Martínón F. Manual de Vacunas en Pediatría. Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. 4.ª ed. Madrid: AEP; 2008.
5. 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;364:1757-65.
6. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, et al. 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;25:4931-9.
7. ●● Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, 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.
8. 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;6:271-8.
9. ●● 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;24:5571-83.
10. ● Koutsky LA, Harper DM. Chapter 13: Current findings from prophylactic HPV vaccine trials. *Vaccine.* 2006;24(Suppl 3):S114-S121.