

VACUNAS FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, PARA LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

RESUMEN

Mediante el uso de sistemas de expresión celulares o microbianos se ha sintetizado partículas similares a virus a partir de proteínas L1 auto-ensambladas. Las vacunas profilácticas basadas en dichas partículas previenen en forma eficaz las infecciones y lesiones causadas por los tipos de VPH incluidos en sus preparados. Ensayos clínicos con tres prototipos de vacunas (una con VPH 16, otra con VPH 16 / 18 y otra con VPH 6/11/16/18) han demostrado que son seguras, inmunogénicas y altamente eficaces para prevenir NIC 2/3, precursores inmediatos del carcinoma de cuello uterino. La implementación de programas de vacunación con cobertura aceptable, tendría el potencial de reducir sustancialmente la morbilidad y mortalidad por cáncer de cérvix. Este artículo enfoca los resultados de los ensayos clínicos de las vacunas.

Palabras clave: Cáncer de cuello uterino, infección por virus papiloma humano, vacunas.

Xavier Castellsagué, F. Xavier Bosch

Rev Per Ginecol Obstet. 2007;53(2):101-109

Servicio de Epidemiología y Registro del Cáncer
Institut Català d'Oncologia l'Hospitalet de Llobregat
España.

ABSTRACT

Virus-like particles have been synthesized from a self-assembling L1 protein, using cellular and bacterial expression systems. Human papillomavirus (HPV) virus-like particle prophylactic vaccines are effective in preventing infection and lesions caused by the targeted HPV type. Clinical trials with 3 vaccine prototypes (HPV16, other with HPV 16/18 and other with 6/11/16/18) have demonstrated their safety, immunogenicity and efficacy to prevent CIN 2/3, immediate precursors of invasive cervical carcinoma. Vaccination programs with adequate coverage would have the potential to substantially reduce morbidity and mortality related to cervical cancer. This paper presents data from clinical trials of the above mentioned vaccines.

Key words: Uterine cervical cancer, human papilloma virus infection, vaccines.

NUEVAS OPCIONES EN LA PREVENCIÓN Y DETECCIÓN PRECOZ

Describir el origen viral del cáncer de cuello uterino y la puesta a punto de técnicas de diagnóstico clínicas ha abierto nuevas e interesantes opciones para mejorar los programas citológicos de cribado. Una de las primeras propuestas evaluadas ha sido la de incluir las pruebas de detección del VPH en el *triage* o protocolo de actuación ante los hallazgos patológicos de la citología cervical. En este esquema, la detección del VPH se utiliza como discriminante pronóstico en los casos de citologías ambiguas (ASCUS, CIN1 y discariosis

leve)²⁻⁴. Las conclusiones de estos estudios indican que la detección viral en casos de ASCUS predice la coexistencia de una lesión de grado alto con mayor sensibilidad y mejor relación costo-beneficio que la repetición de la citología o incluso que la colposcopia inmediata con o sin biopsia dirigida. Estas conclusiones están siendo evaluadas por las sociedades médicas para adaptación y adopción en protocolos clínicos rutinarios.

En las mujeres mayores de 30 a 35 años, la detección viral se está evaluando como prueba primaria de cribado, asociada a la citología en los países con programas de criba-

do establecidos, o como prueba primaria en poblaciones donde los programas de cribado citológico son muy deficitarios, en cuyo caso la citología o la biopsia se las considera como pruebas secundarias de cribado y confirmación de la lesión. En todos los casos, se ha demostrado que la sensibilidad de la detección viral es superior a la de la citología especializada para detectar lesiones prevalentes⁵. La Oficina Reguladora de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration*, FDA) ha reconocido en el 2003 el valor de la citología asociada a la prueba de VPH en mujeres mayores de 30 años para la población de Estados Unidos.

El desarrollo de vacunas profilácticas, terapéuticas o combinadas es una nueva opción para la prevención de las infecciones por el VPH y quizás para el tratamiento de las infecciones establecidas. Existen

algunas líneas de investigación que están evaluando nuevas moléculas para el tratamiento de las infecciones por VPH y lesiones asociadas, pero la evidencia es aún limitada. Algunos nuevos inmunomoduladores han mostrado eficacia en el tratamiento de condilomas acuminados y están en fase de desarrollo preparaciones adaptadas para el tratamiento de infecciones en superficies mucosas⁶.

En cambio, las vacunas profilácticas están en una fase muy avanzada de desarrollo de sus programas clínicos, en los cuales no solo se ha demostrado su seguridad e inmunogenicidad sino también su eficacia para la prevención de infecciones persistentes y lesiones cervicales neoplásicas de grado bajo y alto. La siguiente sección aporta información detallada sobre el estado actual de las vacunas profilácticas frente al VPH.

LAS PARTÍCULAS SIMILARES AL VIRUS (*Virus like particles*- VLP)

Aunque la mayoría de las vacunas antivirales se basan en el uso de viriones para inducir anticuerpos anti-viriones, es difícil producir cantidades suficientes de viriones VPH en cultivos celulares para inducir una respuesta adecuada en el huésped. Al contener ADN oncogénico, el uso de viriones VPH atenuados ha sido concebido como una estrategia de demasiado riesgo para el desarrollo de la vacuna VPH.

El desarrollo de las vacunas VPH se aceleró de forma importante cuando a principios de los años 90 se descubrió la sintetización de las partículas semivirales o partículas similares al virus (VLP: *virus like particles*)⁷. Los papilomavirus (PVs) codifican dos proteínas estructurales de la cápside: la L1, la proteína mayor, y la L2, la proteína menor. El fundamento básico de la vacuna de VLPs es que cuando las proteínas L1 son expuestas entre ellas, mediante expresión en cultivos de células eucariotas, tienen la característica de auto-ensamblarse, formando unas estructuras tridimensionales vacías que se ha denominado VLP. Las VLP son morfológicamente idénticas a los viriones VPH nativos, siendo la única diferencia la falta de material genético del virus. Las VLP purificadas se las utiliza como antígenos y resultan ser altamente inmunogénicas cuando son presentadas al sistema inmunitario⁸⁻¹². Al mismo tiempo, al no contener material genético, no pueden causar infección en el huésped.

Tabla I. Características principales de la vacuna bivalente de VLP de VPH 16/18 y de la vacuna tetravalente de VLP de VPH 6/11/16/18.

Características	Bivalente	Tetravalente
• Vacuna	Bivalente	Tetravalente
• Laboratorio	GlaxoSmithKline	Merck Research Laboratories
• Nombre comercial	Cervarix	Gardasil
• Principio activo	VLP: 16, 18 (20, 20 µg)	VLP: 16, 18, 6, 11 (20, 40, 40, 20 µg)
• Sistema de expresión de la proteína L1 de VPH	Baculovirus	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
• Adyuvante	ASO4D (500 µg Al (OH) ₃ y 50 µg de MPL ¹)	225 µg Al (PO ₄) ₃
• Pauta de vacunación	0, 1, 6 meses	0, 2, 6 meses
• Volumen total de la dosis	0,5 mL	0,5 mL
• Via de administración	Intramuscular	Intramuscular
• Indicaciones preventivas	Infección por VPH 16/18 ASCUS, CIN, CIS, AIS ² Cáncer de cérvix-	Infección por VPH 6/11/16/18 ASCUS, CIN, CIS, AIS ² Cáncer de cérvix Condilomas/verrugas genitales.
• Otras posibles indicaciones preventivas	Cáncer anal, vulvar, vaginal y peneal, y lesiones precursoras	Cáncer anal, vulvar, vaginal y peneal, y lesiones precursoras Papilomatosis laríngea juvenil recurrente

1. MPL: 3-deacylated monophosphoryl lipid A

2. ASCUS: lesiones citológicas cervicales de naturaleza incierta; CIN: neoplasia intraepitelial cervical; CIS: carcinoma *in situ*; AIS: adenocarcinoma *in situ*.

VACUNAS ACTUALES CONTRA EL VPH

Existen actualmente dos vacunas profilácticas de VPH basadas en las VLP: la vacuna bivalente frente a los VPH 16 y 18 y la tetravalente frente a los tipos 6, 11, 16 y 18. Las características principales de estas vacunas se resume en la Tabla 1.

La vacuna bivalente ha sido desarrollada por *GlaxoSmithKline Biologicals* (Rixensart, Belgium) y está compuesta por VLPs de L1 de VPH16 y de L1 de VPH18. Cada tipo de VLP se produce en un sustrato celular de *Spodoptera frugiperda* y *Trichoplusia ni*, con adyuvante ASO4 compuesto por hidróxido de aluminio y MPL (3-*deacylated monophosphoryl lipid A*).

La primera vacuna tetravalente ha sido desarrollada por *Merck Research Laboratories* e incluye VLPs de L1 de los VPH 6, 11, 16 y 18.

El potencial preventivo en hombres y mujeres, según los tipos vacunales de cada vacuna, se resume en la Tabla 2.

INMUNOGENICIDAD

En la valoración de la inmunogenicidad de las vacunas VPH, es importante tener en cuenta que la medición de anticuerpos anti-VPH es específica para cada tipo de VPH y también para cada prueba de detección de anticuerpos utilizado. Los ensayos de la vacuna bivalente utilizan una prueba Elisa y los de la vacuna tetravalente el cRIA (radioinmunoensayo competitivo) o cLIA (inmunoensayo Luminex competitivo). Por lo tanto, los valores numéricos de títulos específicos no pueden ser comparados entre los distintos tipos de VPH o entre las dos vacunas.

Los resultados actuales indican que las dos formulaciones son altamente inmunogénicas, con tasas de seroconversión a los tipos vacunales de más de 98%^{13,14}. La Figura 1 para la vacuna bivalente¹⁴ y la Figura 2 para la vacuna tetravalente¹³ resumen los títulos de anticuerpos para cada vacuna y tipo vacunal a lo largo del seguimiento. Para las dos vacunas, el pico máximo de anti-

cuerpos se observa un mes después de la tercera dosis (mes 7 en las Figuras 1 y 2), después del cual los títulos de anticuerpos decaen progresivamente hasta aproximadamente el mes 18. A partir de este mes, los títulos de anticuerpos para VPH 16/18 se estabilizan o disminuyen ligeramente y, para los VPH 6/11, los títulos decaen a los niveles observados en mujeres que adquirieron pero resolvieron la infección por VPH 6/11 (seropositivas, pero ADN negativas a VPH 6/11). Para la vacuna tetravalente, los ratios de las medias geométricas de los anticuerpos en el grupo vacuna respecto al grupo control con infección natural fueron de 7 para el VPH11, de 11 para el VPH6, de 19 para el VPH18 y de 105 para el VPH16. En el mes 36, los títulos de anticuerpos en las mujeres vacunadas fueron notoriamente inferiores que los correspondientes al mes siete y los ratios de las medias geométricas de los anticuerpos en el grupo vacuna respecto al grupo control con infección natural fueron también menores: de 1 para el VPH11, de 1,4 para el VPH6, de 2,1 para el VPH18 y de 17,6 para el VPH16¹⁵. Estas ratios ponen de manifiesto que a los 36 meses de estudio los títulos de anticuerpos para VPH 6 y 11 inducidos por la vacuna caen hasta prácticamente los observados en la infección natural; pero, aquellos para VPH 16 y 18 se mantienen substancialmente más elevados que los inducidos por infección natural, especialmente los anticuerpos inducidos por las VLPs de VPH16.

Es importante remarcar que los datos resumidos en la Figura 2 su-

Tabla 2. Potencial preventivo de las vacunas VPH en hombres y mujeres, según los tipos vacunales contra los que protege.

Tipos vacunales	Mujeres	Hombres
• 116, 18-	<ul style="list-style-type: none"> ~ 70% de cáncer de cérvix ~ 70% de cáncer anal, vulvar, y vaginal ~ 65% de CIN 2/3 ~ 25% de CIN 1 Transmisión a hombres 	<ul style="list-style-type: none"> ~ 70% de cáncer anal ~ 40% de cáncer peneal ~ 65% de AIN 2/3 Transmisión a mujeres
• 6, 11-	<ul style="list-style-type: none"> ~ 90% de verrugas genitales ~ 90% lesiones RRP ~ 10% de CIN 1 Transmisión a hombres 	<ul style="list-style-type: none"> ~ 90% de verrugas genitales ~ 90% lesiones RRP Transmisión a mujeres

CIN: Neoplasia intraepitelial cervical
RRP: Papilomatosis respiratoria recurrente

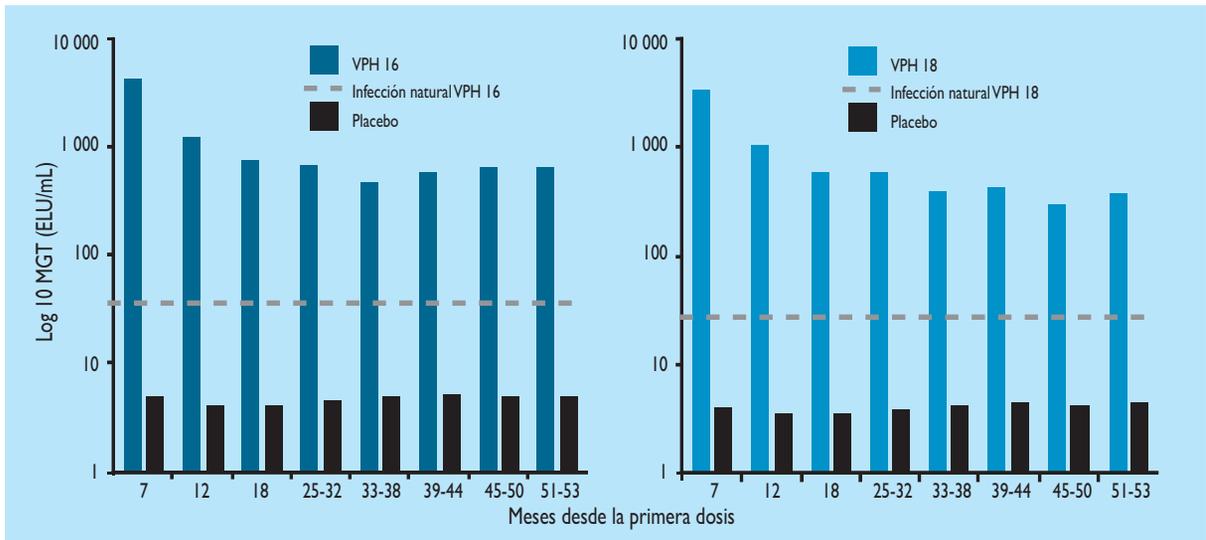


Figura 1. Vacuna bivalente 16/18. Medias geométricas de títulos (MGT) de anticuerpos frente a VPH 16 y VPH 18 en el grupo vacunado y en el grupo placebo hasta 53 meses después de la primera dosis. Fuente: adaptado de Harper y col¹⁴ (Con permiso).

gieren una respuesta anamnésica de la vacuna, pues los títulos de anticuerpos a cada genotipo en

mujeres ya seropositivas en el reclutamiento fueron en el mes 2 (posdosis 1) entre 12 y 26 veces

más elevados a los observados en mujeres seronegativas por aquel genotipo en el reclutamiento.

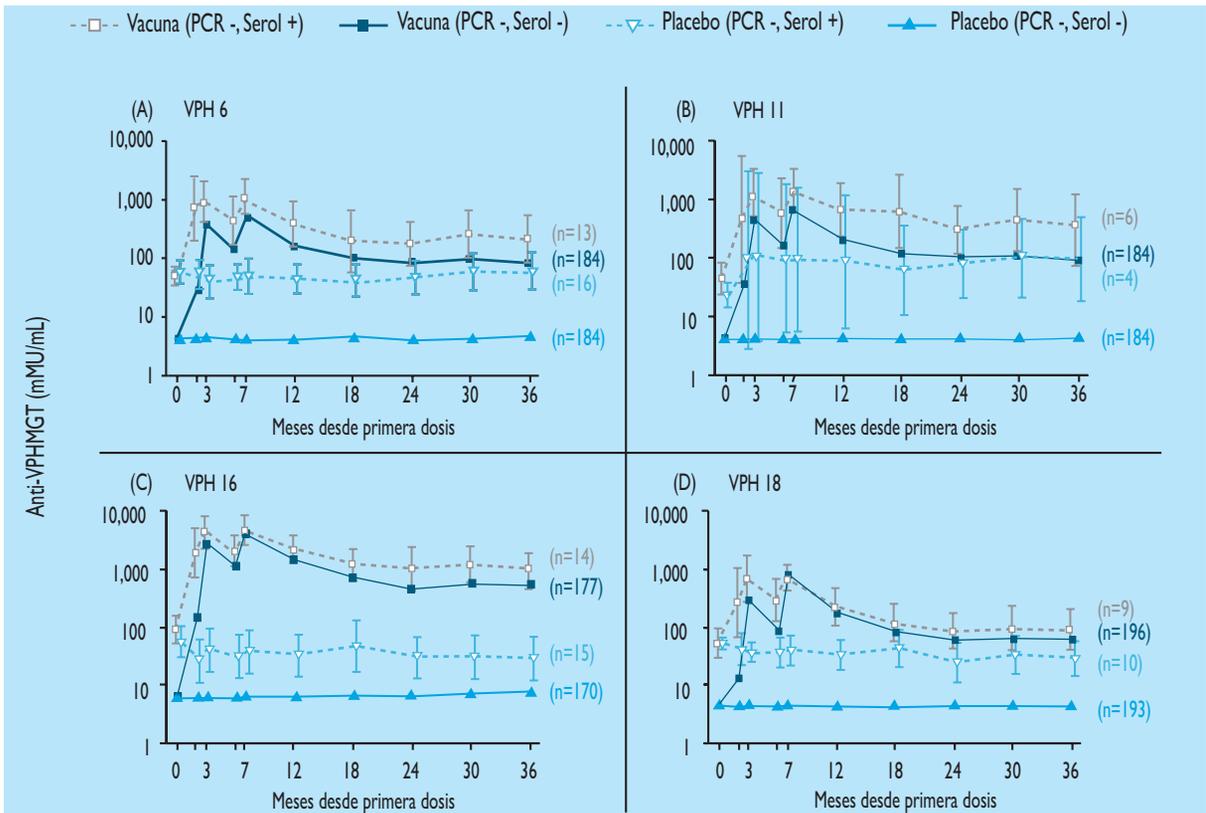


Figura 2. Vacuna tetravalente 6/11/16/18. Medias geométricas de títulos (MGT) de anticuerpos frente a VPH 6, 11 16 y 18 en el grupo vacunado y grupos control hasta 36 meses después de la primera dosis. Fuente: adaptado de Villa y col¹³ (Con permiso).

EFICACIA DE LA VACUNA BIVALENTE VPH 16/18 (*Cervarix*)

Los primeros resultados de eficacia de la vacuna bivalente VPH16/18 han sido publicados el 2004 y 2006^{14,16}. Los datos provienen de un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego controlado con placebo, diseñado para evaluar la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de esta vacuna para la prevención de infección incidente y persistente por estos dos genotipos, así como para la prevención de su patología cervical asociada: anomalías citológicas y lesiones precancerosas.

En el primer estudio, se aleatorizó un total de 1 113 mujeres de entre 15 y 25 años de edad, para recibir 3 dosis de la vacuna con adyuvante AS04 o de una formulación placebo, siguiendo una pauta de administración de 0, 1 y 6 meses. El estudio fue multicéntrico y se realizó en EE UU, Canadá y Brasil. Las participantes fueron citadas cada 6 meses durante 27 meses, para detectar infección por VPH en muestras cervicales y monitorizar seguridad e inmunogenicidad. Los resultados principales de eficacia a 27 meses, se resume en la Tabla 3¹⁶.

Tabla 3. Vacuna bivalente VPH 16/18. Análisis de eficacia para la prevención de la infección cervical por VPH16/18 y citologías anormales asociadas a los tipos vacunales. 21 meses de seguimiento posvacunación.

Evento preventivo de interés por VPH 16/18	Tipo de análisis	Mujeres (N) vacuna/placebo	Casos con evento vacuna/placebo	Eficacia (%) (IC 95%)
• Infección persistente (6 meses)	Según protocolo	366/355	0/7	100 (47-100)
• Infección persistente (6 meses)	Por intención de tratar	560/553	1/20	95 (64-99)
• ASCUS o peor	Por intención de tratar	560/553	2/27 (1/6 CIN 1/2)	93 (70-98)

IC: intervalo de confianza; ASCUS: lesiones citológicas cervicales de naturaleza incierta; CIN: neoplasia intraepitelial cervical.
Fuente: Harper y col¹⁶

Tabla 4. Vacuna bivalente VPH 16/18. Análisis de eficacia para la prevención de la infección cervical por VPH16/18 y lesiones cervicales asociadas a los tipos vacunales. 47 meses de seguimiento posvacunación. Combinación de estudios inicial y el de extensión.

Evento preventivo de interés por VPH 16/18	Tipo de análisis	Mujeres (N) vacuna/placebo	Casos con evento vacuna/placebo	Eficacia (%) (IC 95%)
• Infección persistente	Según protocolo	414/385	1/23	96 (75-100)
• Infección persistente (12 m)	Según protocolo	414/385	0/9	100 (52-100)
• Infección persistente (6 m)	Por intención de tratar	481/470	2/34	94 (78-99)
• Infección persistente (12 m)	Por intención de tratar	481/470	1/16	94 (61-100)
• ASCUS o peor	Por intención de tratar	505/497	2/44	96 (84-100)
• LSIL o peor	Por intención de tratar	505/497	2/26	93 (71-99)
• CIN1 o peor	Por intención de tratar	481/470	0/8	100 (42-100)
• CIN2 o peor	Por intención de tratar	481/470	0/5	100 (<0-100)

m: meses. IC: Intervalo de confianza; ASCUS: Lesiones citológicas cervicales de naturaleza incierta; CIN: Neoplasia cervical intraepitelial.
Fuente: Harper y col¹⁴

La eficacia de la vacuna en las mujeres que siguieron estrictamente el protocolo del ensayo (análisis según protocolo) fue de 92% para infección incidente transitoria y de 100% para infección persistente por VPH16/18, definida como la detección de ADN de VPH 16/18 en dos visitas consecutivas separadas por unos 6 meses. La eficacia estimada, incluyendo a todas las mujeres aleatorizadas (análisis por intención de tratar), fue de 95% para infec-

ción cervical persistente por VPH16/18 y 93% para las lesiones citológicas de ASCUS o peor asociadas a la infección por los tipos vacunales.

El segundo estudio consiste en el seguimiento a 53 meses de las mujeres del estudio inicial e incluye a las mujeres que recibieron las 3 dosis de vacuna (n = 393) o placebo (n = 383)¹⁴. Tal y como se observa en la Figura 1, la seropositividad y los títulos altos de anticuerpos se mantuvieron en más de 98% de las participantes. Los resultados de eficacia a 47 meses de seguimiento posvacunación se resume en la Tabla 4. Las estimaciones de eficacia para la prevención de infección persistente y de neoplasia cervical relacionada con los tipos vacunales fueron: 97% para infección incidente, 96% para infección persistente de 6 meses, 100% para infección persistente de 12 meses y de 100% para CIN relacionado con los tipos vacunales. El buen perfil inicial de seguridad se mantuvo después de un seguimiento de 47 meses posvacunación.

Tabla 5. Vacuna tetravalente VPH 6/11/16/18. Análisis de eficacia para la prevención de las infecciones y lesiones cervicales, y lesiones genitales externas asociadas a los tipos vacunales. 30 meses posvacunación. Análisis según protocolo.

Evento preventivo de interés por VPH 6/11/16/18	Número de mujeres vacuna/placebo	Casos con evento vacuna/placebo	Eficacia (IC 95%)
• Infección persistente y/o lesión ¹	235/233	4/36	90% (71-97)
• Infección persistente (6 meses)	235/233	4/35	89% (70-97)
• Lesión ¹	235/233	0/6 ²	100% (16-100)
• Infección persistente o lesión VPH 6	214/209	0/13	100% (68-100)
• Infección persistente o lesión VPH 11	214/209	0/3	NA ³
• Infección persistente o lesión VPH 16	199/198	3/21	86% (54-97)
• Infección persistente o lesión VPH 18	224/224	1/9	89% (21-100)

IC: Intervalo de confianza. NA: No aplica.

1. Lesión incluye CIN, VIN, VaIN y/o verrugas genitales externas.

2. Incluye 3 casos de CIN y 3 casos de lesiones genitales externas (condiloma, neoplasia intraepitelial vulvar -VIN-, o neoplasia intraepitelial vaginal -VaIN-).

3. Número de eventos demasiado pequeño para la estimación fiable de estadística de eficacia.

Fuente: Villa y co.¹⁵

VLP y 275 mujeres recibieron placebo. Las mujeres fueron seguidas durante 36 meses, realizándose exploraciones ginecológicas regulares y tomas periódicas de muestras cervicovaginales (para citología cervical y detección de ADN de VPH) y de sangre (para determinaciones serológicas de VPH). El desenlace o resultado de interés del ensayo fue la incidencia combinada de infección por VPH 6/11/16/18, enfermedad cervical o lesión genital externa. Esta definición incluía infección persistente por cualquiera de los cuatro VPH incluidos en la vacu-

EFICACIA DE LA VACUNA TETRAVALENTE VPH 6/11/16/18 (Gardasil)

La eficacia de la vacuna tetravalente se ha evaluado en 4 ensayos clínicos de fase II y III, aleatorizados y controlados con placebo. El primer ensayo de fase II incluyó a 2391 mujeres y evaluó la vacuna monovalente VPH 16¹⁷; el segundo ensayo de fase II evaluó la vacuna tetravalente e incluyó a 551 mujeres¹⁵. Los dos estudios de fase III evaluaron la vacuna tetravalente e incluyeron a 5442 mujeres en el estudio Future I y a 12157 mujeres en el estudio Future II¹⁸.

El primer estudio de fase II de la vacuna tetravalente evaluó la inmunogenicidad, seguridad y eficacia de la vacuna en mujeres voluntarias sanas jóvenes (mediana de edad, 20 años) reclutadas en Brasil, Europa y Estados Unidos¹⁵. En este ensayo, un total de 277 mujeres recibieron la vacuna de

Tabla 6. Vacuna tetravalente VPH 6/11/16/18. Análisis de eficacia para la prevención de CIN y verrugas genitales. Análisis según protocolo.¹

Evento preventivo de interés y estudio	Media de seguimiento (años)	Mujeres (N) vacuna/placebo	Casos con evento vacuna/placebo	Eficacia (IC 95%)
• CIN 2/3 o AIS por VPH 16/18				
– Protocolo 005 ²	4,0	755/750	0/12	100% (65-100)
– Protocolo 007	3,0	231/230	0/1	NA
– Future I	2,4	2 200/2 222	0/19	100% (79-100)
– Future II	2,0	5 301/5 258	0/21	100% (81-100)
– Análisis combinado		8 487/8 460	0/53	100% (93-100)
– CIN 2/3 o AIS por VPH 16			0/44	100% (92-100)
– CIN 2/3 o AIS por VPH 18			0/14	100% (70-100)
• CIN1, CIN2/3 o AIS por VPH 6/11/16/18				
– Protocolo 007	3,0	235/233	0/3	NA
– Future I	2,4	2 240/2 258	0/37	100% (90-100)
– Future II	2,0	5 383/5 370	4/43	91% (74-98)
– Análisis combinado		7 858/7 861	4/83	95% (87-99)
• VIN 2/3 o VaIN 2/3 por VPH 16/18				
– Análisis combinado		7 897/7 899	0/24	100% (83-100)
• Verrugas genitales por VPH 6/11/16/18				
– Protocolo 007	3,0	235/233	0/3	NA
– Future I	2,4	2 261/2 279	0/29	100% (86-100)
– Future II	2,0	5 401/5 387	1/59	98% (90-100)
– Análisis combinado		7 897/7 899	1/91	99% (94-100)

IC: intervalo de confianza. CIN: neoplasia intraepitelial cervical.

NA: insuficiente número de casos con evento.

1. Incluye mujeres que recibieron las 3 dosis de vacuna, no tuvieron ninguna violación importante del protocolo y fueron seronegativas por los VPH vacunales al menos en el día 1 y ADN negativas desde el día 1 hasta el mes 7.

2. Evalúa solamente la vacuna monovalente VPH 16

Fuente: 18

na, detección de ADN de VPH en la última visita, y detección histopatológica de neoplasia cervical intraepitelial (CIN), carcinoma de cérvix o lesión genital externa (condiloma, neoplasia intraepitelial vulvar -VIN-, o neoplasia intraepitelial vaginal -VaIN-) relacionada con cualquiera de los genotipos vacunales.

Tal como se muestra en la Tabla 5, la eficacia para la prevención de la incidencia combinada de infección, lesiones cervicales y/o lesiones genitales externas fue de 90%. La eficacia para la prevención global de lesiones cervicales y/o genitales externas por tipos vacunales fue del 100%. La protección conferida frente a infección o lesiones por cada tipo específico fue 100% para el VPH 6, 86% para el VPH 16 y 89% para el VPH 18. Para el VPH11, al observarse solo tres eventos asociados a este genotipo (los tres en el grupo placebo), los autores consideraron que la estimación de eficacia no era fiable.

Recientemente, se ha presentado los resultados combinados de los 4 estudios, sobre la eficacia de la vacuna tetravalente para la prevención del CIN 2/3 y de las verrugas genitales externas^{13,18}. Los 4 estudios combinados han evaluado un total de 20 451 mujeres de entre 16 y 26 años en el momento del reclutamiento. El análisis según protocolo incluyó aquellas mujeres que habían recibido las tres dosis de la vacuna, habían seguido estrictamente el protocolo y fueron seronegativas por VPH16/18 en el día 1 y ADN negativas por VPH16/18 desde el día 1 hasta el mes 7, un

mes después de la última dosis. Se hizo también un análisis por intención de tratar modificado, que incluyó a mujeres que habían recibido al menos una dosis de la vacuna y fueron seronegativas por VPH16/18, al menos en el día 1, independientemente de si eran positivas o no por ADN de VPH. La Tabla 6 resume el detalle de los resultados por estudio y combinados. Las estimaciones de eficacia global fueron de 100% para la prevención del CIN 2/3 o AIS por VPH 16/18, de 95% para el CIN 1/2/3 o AIS por VPH 6/11/16/18, y de 99% para verrugas genitales externas por VPH 6/11/16/18. Estos resultados combinados aumentan la precisión estadística de eficacia y confirman las primeras estimaciones de los estudios iniciales. Estos análisis demuestran que la vacuna tetravalente reduce drásticamente el riesgo de desarrollar CIN2/3 y adenocarcinoma *in situ* cervical después de una media de de seguimiento posvacunal de unos 2 años.

SEGURIDAD

Tanto la vacuna bivalente como la tetravalente resultaron ser en general muy seguras y bien toleradas. En el ensayo de eficacia de la vacuna bivalente, no se observó algún evento adverso serio (EAS) relacionado con la administración de la vacuna, en ninguno de los dos grupos. El grupo vacunado tuvo más síntomas locales (dolor, hinchazón y enrojecimiento) en el punto de inyección que el grupo placebo (94% versus 88%, respectivamente; $p < 0,001$), pero estos síntomas fueron en general leves y de corta duración. Los síntomas generales más frecuentes

observados en el grupo vacunado y placebo fueron, respectivamente, cefalea (62% vs. 61%), fatiga (58% vs. 54%), sintomatología gastrointestinal (34% vs. 32%), picor cutáneo (25% vs. 20%), fiebre (17% vs. 14%) y erupción cutánea (11% vs. 10%). Ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa. Tres mujeres del grupo placebo abandonaron el estudio por eventos adversos no serios (EANS) y una mujer del grupo vacunado se retiró del estudio debido a un EAS (aborto espontáneo) no relacionado con la vacuna¹⁶.

En el ensayo de la vacuna tetravalente, los efectos adversos en el punto de inyección fueron también más frecuentes en el grupo vacunado que en el grupo placebo (86% vs. 77%, respectivamente). El síntoma local más común fue el dolor local. El mismo porcentaje de mujeres en los dos grupos, un 69%, desarrolló efectos adversos sistémicos, pero en el grupo de vacunadas el porcentaje de efectos adversos sistémicos relacionados con la vacuna fue ligeramente superior al del grupo placebo (38% vs. 33%). El síntoma sistémico más común fue la cefalea. La inmensa mayoría (94%) de los eventos adversos fue de intensidad leve o moderada. Solo una mujer del grupo placebo abandonó el estudio por una hipoestesia, considerada no estar relacionada con la administración del placebo. Cuatro mujeres tuvieron EAS, dos (1%) en el grupo placebo y dos (1%) en el grupo vacuna, pero ninguno de estos eventos adversos estuvo relacionado con la administración de la vacuna o del placebo¹⁵.

INMUNOGENICIDAD EN NIÑOS Y NIÑAS

Al ser los VPH virus de transmisión sexual, la población diana prioritaria de los programas de vacunación contra el VPH debería ser las niñas antes del inicio de sus primeras relaciones sexuales (a partir de los 9 a 10 años). Por lo tanto, es importante conocer el grado e intensidad de la seroconversión inducida por las vacunas VPH en estos grupos de edad. Recientemente, se ha presentado resultados de un ensayo clínico que ha cuantificado la inmunogenicidad (tasas de seroconversión y niveles de anticuerpos en sangre) de la vacuna tetravalente de VLPs de VPH 6/11/16/18 en 510 niños y 506 niñas de entre 10 y 15 años, comparándola con la de un grupo de 513 mujeres de entre 16 y 23 años¹⁹. En el mes siete, un mes después de la última dosis, en los tres grupos combinados las tasas globales de seroconversión anti-VPH 6, 11, 16 y 18 fueron 100%, 100%, 100% y 99,6%, respectivamente. Las medias geométricas de los títulos de anticuerpos en niñas y niños fueron de 1,7 a 2,7 veces superiores a las observadas en mujeres adultas jóvenes. Las medias de los títulos de anticuerpos en niños fueron de entre 1,07 y 1,33 veces superiores a las de las niñas. La tasa de efec-

tos secundarios adversos fue comparable entre los tres grupos. Estos datos apoyan la generalización de los datos de eficacia de la vacuna tetravalente observados en mujeres jóvenes y niños y niñas de 10 a 15 años.

PROTECCIÓN CRUZADA ENTRE GENOTIPOS

Existe actualmente evidencia preliminar de que la vacuna bivalente 16/18 formulada con el adyuvante AS04 puede inducir protección cruzada sustancial contra otros tipos virales de riesgo alto (además del VPH 16 y 18) relacionados filogenéticamente con el VPH 16 y 18, en particular para los tipos 45 y 31^{14,20}. En este estudio, basado en 1113 mujeres aleatorizadas a recibir vacuna bivalente con adyuvante AS04 o placebo, se observó, en los 12 meses de seguimiento, una elevada eficacia en la prevención de infecciones incidentes por VPH 45 y 31 (Tabla 7) y de sus lesiones de ASCUS y CIN asociadas. No se observó protección cruzada para los tipos 33, 52 y 58. Los autores sugieren que el uso del adyuvante AS04 utilizado en esta vacuna genera una fuerte respuesta inmunitaria, tanto celular como sistémica, que podría contribuir de forma importante al desarrollo de protección cruzada contra los VPH 45 y 31.

CONCLUSIONES Y RESUMEN

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 de otros cánceres anogenitales. De los más de 30 genotipos de VPH que infectan la mucosa anogenital, los VPHs 16 y 18 son responsables a nivel mundial de aproximadamente el 70% de los cánceres de cuello uterino 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 uno o varios de estos genotipos podría reducir sustancialmente la incidencia del cáncer anogenital y de las verrugas genitales.

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

Ensayos clínicos con tres prototipos de vacuna de VLP de L1 (una con VLP de VPH16, otra con VLP de VPH 16/18 y otra con VLP de VPH 6/11/16/18) han demostrado ser seguras, inmunogénicas y altamente eficaces

Tabla 7. Vacuna bivalente VPH 16/18. Datos de protección cruzada frente a las infecciones incidentes por VPHs 45, 31, 52, 33 y 58. Análisis por intención de tratar.

Evento preventivo de interés	Número de mujeres vacuna/placebo	Casos con evento vacuna/placebo	Eficacia (IC 95%)
● Infección incidente por VPH 45	528/518	1/17	94% (63-100)
● Infección incidente por VPH 31	528/516	14/30	55% (12-78)
● Infección incidente por VPH 33	529/519	12/1	39% (<0-62)
● Infección incidente por VPH 52	524/515	40/48	19% (<0-48)
● Infección incidente por VPH 58	529/517	14/16	14% (<0-61)

IC: Intervalo de confianza.
Fuente: Harper y col¹⁴

para la prevención no solo de la infección persistente por los tipos virales incluidos en la vacuna sino también del CIN 2/3 y el AIS, considerados los precursores inmediatos y necesarios del carcinoma invasor de cuello uterino. Los resultados de la vacuna tetravalente sugieren que estas vacunas son también altamente eficaces para la prevención de verrugas genitales y otras lesiones genitales externas, como el VaIN y el VIN, aunque el número de eventos clínicos de estos últimos y el seguimiento de las cohortes es aún limitado para ser totalmente concluyentes sobre el verdadero potencial preventivo de estas vacunas.

Debido al largo periodo de incubación entre la infección por VPH y el desarrollo de cáncer de cérvix, la reducción del impacto de este cáncer no será una realidad hasta dentro de 25 a 30 años para las cohortes de niñas/mujeres vacunadas. Mientras tanto, lo que sí se espera ver de forma más inmediata, si se implementara un programa de vacunación con una cobertura aceptable, es que las tasas de citologías anormales y de HSIL disminuyan substancialmente y consecuentemente, tanto el número de colposcopias y biopsias como la frecuencia de los controles citológicos, puedan probablemente reducirse.

La comunidad científica y biomédica es muy optimista de que en los próximos 25 a 30 años observaremos una reducción de las tasas de incidencia de cáncer de cuello uterino. En el momento de finalizar esta revisión (febrero 2007), las autoridades sanitarias ya han aprobado el uso de la vacuna tetravalente en Estados Unidos¹⁸, Canadá, Méjico, Nueva Zelanda, Togo y Brasil, Hong Kong, Singapur, Taiwán, Emiratos

Árabes y en la mayoría de los países de la Unión Europea. Se espera que la vacuna bivalente se apruebe en los próximos meses. A pesar de ello, deberán de desarrollarse nuevas estrategias para hacer las vacunas VPH asequibles y fáciles de distribuir y administrar en los países en vías de desarrollo, donde el impacto del cáncer de cuello uterino es un problema grave de salud en la mujer, pues de las 250 000 muertes por cáncer de cuello uterino que se producen anualmente en el mundo un 80% ocurre en estos países.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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):244-65.
- Arbyn M, Buntinx F, Van Ranst M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Dillner J. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal Pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(4):280-93.
- Cox JT, Lorincz AT, Schiffman MH, Sherman ME, Cullen A, Kurman RJ. Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(3):946-54.
- Kaufman RH, Adam E, Icenogle J, Reeves WC. Human papillomavirus testing as triage for atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesions: sensitivity, specificity, and cost-effectiveness. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(4):930-6.
- Schiffman M, Hildesheim A, Herrero R, Bratti C. Human papillomavirus testing as a screening tool for cervical cancer. *JAMA.* 2000;283(19):2525-6.
- Bernard HU. Established and potential strategies against papillomavirus infections. *J Antimicrob Chemother.* 2004;53(2):137-9.
- 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):251-7.
- Evans TG, Bonnez W, Rose RC, Koenig S, Demeter L, Suzich JA, et al. A phase 1 study of a recombinant viruslike particle vaccine against human papillomavirus type 11 in healthy adult volunteers. *J Infect Dis.* 2001; 183(10):1485-93.
- Harro CD, Pang YS, Roden RBS, Hildesheim A, Wang Z, Reynolds MJ et al. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93:287-92.
- Kirnbauer R, Chandrachud LM, O'Neil BW, Wagner ER, Grindlay GJ, Armstrong A, et al. Virus-like particles of bovine papillomavirus type 4 in prophylactic and therapeutic immunization. *Virology.* 1996;219(1):37-44.
- Schiller JT, Lowy DR. Papillomavirus-like particles and HPV vaccine development. *Semin Cancer Biol.* 1996;7(6):373-82.
- Zhang LF, Zhou J, Chen S, Cai LL, Bao QY, Zheng FY, et al. HPV6b virus like particles are potent immunogens without adjuvant in man. *Vaccine.* 2000;18(11-12):1051-8.
- 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.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Rotell-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 controlled trial. *Lancet.* 2006;367(9518):1247-55.
- 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):271-8.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuid 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):1757-65.
- 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):1645-51.
- <http://www.fda.gov/CBER/label/hpvmer060806LB.pdf> <http://www.fda.gov/CBER/products/hpvmer060806.htm> 2006 Último acceso: 15 setiembre 2006.
- Block SI, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD, Castellsagué X, Rusche SA, Lukac S, Bryan JT, Cavanaugh PF Jr, Reisinger KS. 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.
- Dubin G, Colau B, Zahaf T, Quint W, Martin M, Jenkins D. Cross-protection against persistent HPV infection, abnormal cytology and CIN associated with HPV-16 and 18 related HPV types by a HPV 16/18 L1 virus-like particle vaccine. 22nd International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop 2005 - Book of Abstracts, April 30- May 6, 2005 - Hyatt Regency Vancouver, B.C. Canada 2005:32.