

Vacunas del virus del papiloma humano

Carlos Máiz Cal

Médico Pediatra. C.Saúde Ventorrillo (A Coruña). Experto en vacunas por la Universidad Complutense de Madrid.

Cad Aten Primaria
Año 2008
Volumen 15
Pág. 75-78

INTRODUCCIÓN

Las vacunas han supuesto un paradigma de eficiencia, y bajo coste en las intervenciones de la medicina preventiva. Con la potabilización de las aguas, son las dos medidas que han tenido un mayor impacto positivo sobre la salud humana.

En el pasado han erradicado eficazmente pandemias asociadas a elevadas tasas de mortalidad, tales como la viruela, responsable de cerca del 20% de todas las muertes en el siglo XVIII.

Y como escribo esto desde A Coruña, no está de más recordar que de aquí salió en el reinado de Carlos IV la 1ª expedición filantrópica, para el tratamiento de esta enfermedad capitaneada por BALMIS, que utilizando niños huérfanos para el transporte de pústulas vacunales, consiguió por primera vez prevenir una enfermedad infecciosa en otro continente.

La poliomielitis ha sido erradicada en extensas regiones del mundo y se han logrado reducciones espectaculares de infecciones como el tétanos, tos ferina, sarampión y más recientemente hepatitis B y enfermedades producidas por Hib.

Las vacunas han sido responsables de un incremento substancial en la esperanza de vida y de la calidad de ésta en todos los países del mundo.

Como Pediatras la vacunación ocupa una parte substancial de nuestro trabajo. En el siglo pasado (1975) se establecen los primeros centros de vacunación permanente, y se elaboró el primer calendario vacunal. Desde entonces asistimos a un aumento de la complejidad de los mismos, tanto en coberturas de nuevas enfermedades, como en perfeccionamiento de los preparados vacunales. La industria ha sabido responder con vacunas más eficaces, con menos efectos secundarios: como ejemplo la vacuna antitosferina de células ente-

ras por otra con fracciones de membrana celular menos reactogénica. Y ante las múltiples administraciones y pinchazos preparando vacunas combinadas, hoy en día con un solo pinchazo ya prevenimos hasta 7 enfermedades.

Para nosotros no es nueva la prevención del cáncer mediante una vacuna, ya lo hacemos con la vacuna de la Hepatitis B, evitando la hepatitis crónica y en el futuro el cáncer hepatocelular. En nuestro país gracias a la universalización de la asistencia, y a los programas del niño, hemos conseguido tasas de vacunación de las más altas del mundo desarrollado. Así la vacunación de preadolescentes de Hepatitis B y difteria/tétanos en 2005/2006 fue del 77.9%¹.

Una nueva vacuna para llegar al público ha de pasar numerosos controles y estudios y debe ser aprobada por organismos internacionales, en América la Food and Drugs Administration (FDA), en Europa la Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA) y en España la AEMPS.

Los encargados de supervisar o realizar los estudios de coste efectividad, coste/ beneficio ... son los Epidemiólogos de los sistemas nacionales o autonómicos, y ellos serán los que fijarán las indicaciones y si su administración debe ser sistemática o no. Y nosotros como Médicos o Pediatras clínicos nos corresponde siguiendo estas instrucciones su administración a nuestros pacientes y mediante información de calidad lograr su colaboración. A los responsables políticos les toca decidir si las subvencionan con el dinero público o no. La industria farmacéutica ha visto un gran mercado en el campo de las vacunas, y hacia él ha dirigido sus estrategias de marketing, utilizando los medios de comunicación para crear corrientes de opinión favorables a sus productos y la necesidad de su utilización, no siendo éstas siempre razonables.

VACUNAS DEL VPH

Los papiloma virus codifican dos proteínas estructurales de la cápside: la L1: proteína mayor y la L2: proteína menor. El fundamento básico de las vacunas es que cuando las proteínas L1 son expuestas

Para correspondencia
carlos.maiz.cal@sergas.es

entre ellas, mediante expresión en cultivos se autoensamblan para formar cápsidas virales vacías conocidas como virus like particles (VLP), que son idénticas a los viriones de VPH nativos; la única diferencia es la falta de material genético del virus. Las VLP purificadas se utilizan como antígenos y resultan altamente inmunogénicos cuando son presentados al sistema inmunitario^{2,3}. Al mismo tiempo al no contener material genético, no pueden causar infección en el huésped.

Existen 2 vacunas profilácticas de VPH basadas en VLP, que han sido aprobadas por la FDA, EMEA y AEMPS, y ambas se encuentran en ensayos clínicos de fase III:

1ª. Gardasil: (Merck) es una vacuna tetravalente contra los virus 16, 18, 6 y 11. La proteína L1 para cada tipo se expresa mediante un vector recombinante de *Saccharomyces pombe* y el producto está compuesto por VLPs L1 purificadas de VPH 6/11/16/18 a 20/40/40/20mcgr por dosis y formulado en un adyuvante patentado de aluminio. Se administra mediante inyección i.m., en dosis de 0,5 ml, en una pauta de administración de 3 dosis a los 0, 2 y 6 meses. Y como dato diferencial es que protege también contra las verrugas genitales.

2ª Cervarix: (GlaxoSmithKline) es una vacuna VLP L1 bivalente contra los VPHs 16 y 18. La proteína L1 se expresa mediante un vector de Baculovirus recombinante; las VLPs de cada tipo se producen por separado y luego se combinan. El producto consiste en VLPs L1 purificadas de los tipos VPH 16/18 a 20/20 mcgr por dosis, formuladas en ASO4 como adyuvante. El producto se administra mediante inyección i.m., siguiendo una pauta de 3 dosis de 0.5 ml, aplicadas a los 0, 1 y 6 meses.

INMUNOGENICIDAD

Actualmente se asume que la protección conferida por estas vacunas contra la infección por VPH es mediada por inmunoglobulina G sérica neutralizante, que los anticuerpos neutralizantes son tipo específicos, no presentan neutralización cruzada, aunque los pares de VPHs altamente homólogos comparten epítopes menores de neutralización cruzada. La inmunoglobulina sérica neutralizante puede trasudarse a través del epitelio cervical, sobre todo a nivel de la unión escamoso – columnar, en cantidades suficientes para unirse a las partículas virales y prevenir la infección. Los niveles sistémicos de IgG son substancialmente mayores que los de las secreciones cervicales⁴ y es posible que los lugares de infección potenciales en la superficie del epitelio cutáneo y de las mucosas puedan tener acceso a anticuerpos sistémicos. Esta situación puede traducirse por el hecho de que para que pueda establecerse la infección debe haber contacto directo del virus con los queratinocitos de la membrana basal del epitelio. Los microtraumatismos que pueden producirse durante el coito, aumentarían las probabilidades de una exposición de este tipo y en esta situación, la zona susceptible de infección tendría un acceso

directo a la IgG sistémica. La excepcional eficacia de Gardasil frente a las verrugas genitales externa^{5,6}, que crecen sobre un epitelio cutáneo totalmente queratinizado, no bañado en secreciones de las mucosas, respaldaría la noción de que: 1- los microtraumatismos son importantes para el establecimiento de la infección y 2- el acceso de IgG sistémica en estas localizaciones contribuye significativamente a la actividad protectora de la vacuna.

Los resultados actuales indican que las dos formulaciones son altamente inmunogénicas con tasas de conversión a los tipos vacunales del 98%^{6,7}. Para las 2 vacunas el pico máximo de anticuerpos se observa un mes después de la 3ª dosis, después del cual decaen progresivamente hasta el mes 18 en que se estabilizan para los VPH 16 y 18 y decaen para los VPH 6 y 11, a los niveles observados en mujeres que adquieren la infección de forma natural y que la resolvieron.

Según estudios en fase III realizados por Brown en ICAAC (Chicago, Septiembre 2007) la protección cruzada contra 10 tipos de VPH no incluidos en la vacuna cuadrivalente (31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59) fue del 38%. También se demostró la memoria inmune mediante provocación antigénica a los 60 meses en mujeres de 16 a 23 años, mediante nueva dosis de vacuna y medición de la respuesta de anticuerpos al mes de su administración. También hay evidencia preliminar de protección cruzada con respecto a la vacuna bivalente de otros serotipos de alto riesgo relacionados filogenéticamente en particular los tipos 45 y 31⁸.

Las medias geométricas de los títulos de anticuerpos de niños y niñas entre 10 y 15 años fueron de 1.7 a 2.7 veces superiores que las observadas en mujeres adultas jóvenes⁹.

SEGURIDAD

Tanto la vacuna bivalente como la tetravalente son en general seguras y bien toleradas. Sólo hay mayor número de reacciones locales que el placebo: dolor, hinchazón y enrojecimiento en el punto de la inyección, pero en general su intensidad fue leve y de corta duración. Y el síntoma sistémico más común fue la cefalea¹⁰.

INCLUSION EN EL CALENDARIO VACUNAL

En Enero del 2007 se elaboró un documento de consenso sobre las vacunas profilácticas del VPH refrendado por las siguientes sociedades científicas:

1. Sociedad española de Citología.
2. Asociación española de Pediatría.
3. Asociación española de Vacunología.
4. Sociedad española de Ginecología y Obstetricia.
5. Sociedad española de Medicina Preventiva; Salud Pública e Higiene.
6. Sociedad española de Oncología Médica

7. Asociación española de Patología Cervical y Colposcopia
8. Asociación española contra el cáncer

En general se propone su inclusión sistemática en el calendario vacunal, así lo han hecho en EE.UU el CDE Advisory Committee on Immunization Practices en niñas de 11-12 años. Y la Asociación española de Pediatría propone en su calendario vacunal su inclusión entre los 11-16 años.

NOTIFICACION SOBRE LA VACUNA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO DE LA ASOCIACION ESPAÑOLA DE PEDIATRIA DE ASISTENCIA PRIMARIA

La AEPap reconoce que de la investigación llevada a cabo hasta el momento pueden extraerse algunas conclusiones:

1. Las tasas de incidencia y prevalencia del cáncer de cérvix en España son de las más bajas de nuestro entorno; se estima que cada año se detectan 2.000 casos nuevos y más de 600 fallecimientos por esta causa, aproximadamente.
2. La infección por el VPH es una causa necesaria, aunque no suficiente, para el desarrollo del cáncer de cérvix. No existe virtualmente cáncer de cérvix sin infección previa por el VPH.
3. La estrategia de lucha contra esta enfermedad se ha basado hasta el momento en el diagnóstico precoz de lesiones epiteliales precursoras a través del cribado mediante citología y la técnica de Papanicolaou. En los lugares donde los programas de cribado han alcanzado altas tasas de cobertura se ha constatado una notable disminución de la incidencia de cáncer de cérvix avanzado. En nuestro país, estos programas muestran coberturas no óptimas en algunos grupos de población (mujeres con menor nivel social, de entornos rurales, de mayor edad).
4. Las vacunas aprobadas han documentado, en ensayos clínicos en fase III correctamente llevados a cabo en niñas, adolescentes y jóvenes de 9 a 26 años, ser altamente eficaces cuando se ha estudiado la inmunogenicidad y la capacidad para prevenir las lesiones cervicales precursoras de neoplasia. Además, Gardasil® ha mostrado ser muy eficaz en la prevención de las verrugas genitales.
5. La capacidad para prevenir el cáncer de cérvix se relaciona directamente con la prevención de la primoinfección por el VPH. Ésta ocurre con frecuencia en los primeros meses tras el comienzo de la actividad sexual, por lo que debe buscarse la inmunización completa antes de la edad de inicio de aquella.
6. Las vacunas aprobadas han mostrado altos niveles de seguridad, similares a otras vacunas.
7. Quedan aspectos importantes por aclarar (papel de las vacunas en varones, inmunodeprimidos, y otros grupos) o comprobar (duración de la protección, efectividad real para evitar el resultado final de la infección por el VPH). Son razones para poner a punto sistemas de vigilancia e impulsar la investigación y el deba-

te científico en los próximos años.

II.- La AEPap propone a las demás sociedades científicas y en forma muy especial a las autoridades sanitarias (Ministerio de Sanidad y Consumo, y comunidades autónomas):

1. El desarrollo de información y formación de calidad, sin sesgos de ningún tipo, dirigida a los profesionales y a la población.
2. Si tras la evaluación de las necesidades y recursos disponibles el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud ha decidido la inclusión de la vacunación contra el VPH en el calendario vacunal, creemos de suma importancia:
 1. Establecer un calendario vacunal infantil único para toda la población infantil/juvenil española, independientemente de la comunidad donde se resida.
 2. Esta pauta de primovacunación contra el VPH debe llevarse a cabo en su totalidad antes de finalizar la edad pediátrica (antes de cumplir los 14 años), con el objeto de asegurar los niveles de cobertura óptimos. En este mismo sentido, sería deseable la elección de una edad de administración en la que ya existe una cultura de vacunación femenina y que por lo general coincide con la revisión del Programa del Niño, como son los 11-12 años.
3. El establecimiento de sistemas de registro fiable, estable y uniforme en todo el territorio español, imprescindibles para determinar el impacto real de la enfermedad y la vacunación.
4. El Ministerio de Sanidad y Consumo debería contribuir a la financiación de la vacuna para así posibilitar su inclusión en el calendario vacunal de forma simultánea en todas las comunidades autónomas.

Las investigaciones en marcha generarán nuevos datos que pueden dar luz a los numerosos aspectos aún no bien conocidos. Por ello es importante mantenerse atentos y adaptar las recomendaciones y prácticas a las mejores evidencias disponibles en cada momento. Esto, que vale para cualquier enfermedad y su tratamiento, es especialmente importante en este caso al tratarse de un tipo de abordaje tan novedoso (intervención en niñas y adolescentes) para una enfermedad cuya historia natural la hace visible varias décadas más tarde. **En las actuales circunstancias la AEPap apoya la inclusión de la vacunación frente al VPH en adolescentes.**

BIBLIOGRAFIA

1. Ministerio de Sanidad y Consumo. Datos de coberturas de vacunación. [Consultado el 30/08/2007]. Disponible en www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm
2. 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; 183:1485-93.
3. 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;18:1051-8.
4. 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.
 5. http://www.cdc.gov/spanish/cancer/cervical/reducing_risk.htm
 6. 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.
 7. 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 randomized control trial. *Lancet*. 2006;367:1247-55.
 8. Dubin G. 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. Vancouver: Hyatt Regency Vancouver, B.C., 2005.
 9. Block SL, Nolan T, Sattler C, Barr E, Giacoletti KE, Marchant CD, 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.
 10. 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.