

Dr. Ángel Gil

## Vacunación frente a VPH en adultos

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública  
Facultad de Ciencias de Salud. Universidad Rey Juan Carlos

La vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH) es un tema de tremenda actualidad, y aunque la vacuna fue aprobada, comercializada y se está empleando en la actualidad, sí que merece la pena hablar de las indicaciones, no tanto de su uso en la población infantil, sino si tiene sentido su aplicación en la población adulta y que cambios puede haber en las futuras indicaciones de esta vacuna. La relación del VPH con el cáncer de útero fue uno de los grandes descubrimientos de estos últimos años, prueba de ello es que en el año 2008 el Premio Nobel de Medicina fue concedido al Profesor Harald zur Hausen por descubrir esa relación. El conocimiento del virus está claro y su relación con el cáncer de útero también, lo que pone de manifiesto la importancia que puede tener una vacuna frente a este agente infeccioso debido a íntima relación con esta enfermedad. En Europa tenemos unos 60.000 casos nuevos al año de cáncer de útero, estando España en las cifras más bajas de incidencia y mortalidad. En España tenemos unos 2.100 casos nuevos al año de este cáncer y aproximadamente unas 700 muertes al año. De esta forma cualquier medida preventiva que apliquemos en la población va a ser una herramienta tremendamente importante.

Dentro del VPH hay una serie de subtipos que se encuentran íntimamente relacionados con:

- Verrugas genitales (tipos 6 y 11).

- Cáncer de cuello de útero (tipos 16 y 18). La relación de estos subtipos con el riesgo de sufrir cáncer de cérvix uterino está claramente demostrada. Estos 2 tipos justifican el 71% de todos los casos de este tipo de cáncer. También tienen importancia otros tipos como el 45, 31 y 33.

- Otros cánceres genitales (pene, vulva, vagina, ano, etc). Se ha visto en los últimos años una implicación del VPH en este tipo de cánceres siendo atribuibles al VPH el 30-40 % del cáncer de pene al 90% de los cánceres de ano. Es cierto que todos estos tumores afortunadamente son mucho menos frecuentes pero sin embargo se está desarrollando trabajos para ver la implicación de las vacunas del VPH en este tipo de cánceres en otro tipo de poblaciones como la masculina.

Por otro lado existen una serie de factores para la carcinogénesis cervical entre los portadores de VPH como son: alta

paridad (>5 embarazos a término, uso de contraceptivos orales de larga duración, tabaquismo e VIH).

### Vacunas

Los investigadores supusieron que los componentes de superficie únicos a los VPH podrían crear una respuesta de anticuerpos capaz de proteger al cuerpo contra la infección y que estos componentes podrían usarse para formar la base de una vacuna. Estos componentes de superficie pueden actuar entre sí para formar partículas semejantes a virus (virus-like particles, VLP) que no son infecciosas y que estimulan el sistema inmunitario para que produzca anticuerpos que puedan impedir que los papilomavirus completos infecten las células. Las vacunas actuales (Cervarix y Gardasil) del VPH están obtenidas a partir de una proteína (L1) de la cápsula del virus. El mecanismo de acción de la vacuna es el siguiente: entrada de la vacuna en la dermis, reconocimiento por las células dendríticas, dichas células producen una respuesta inmune específica. Gardasil, producida por Merck, se dice que es una vacuna tetravalente porque protege contra cuatro tipos de VPH: 6, 11, 16 y 18, mientras que Cervarix, producida por GlaxoSmithKline, es bivalente: 16 y 18

### Adyuvantes

Las VLP constituidas por la L1 del VPH son de por sí suficientemente inmunogénicas, aunque precisan de adyuvantes para conseguir una inmunogenicidad mejorada. Las dos vacunas contienen en su formulación adyuvante, que en el caso de la tetravalente, es el hidroxisulfato de amonio amorfo, mientras que en la bivalente contiene dos tipos de adyuvantes: hidróxido de aluminio más un derivado detoxificado del lípido A, el monofosferil lípido A, en conjunto conocido con AS04, agonista de los TLR4. Es importante resaltar que los adyuvantes de aluminio no requieren activación o unión con TLR pero si el AS04 como hemos comentado anteriormente. Este hecho está discutido en la actualidad si es un ventaja o un inconveniente. (McKee, Cell 2007).

## Clasificación VPH

En el árbol filogenético de la clasificación de los distintos tipos VPH podemos ver cómo están divididos los distintos tipos de VPH en mucosos y cutáneos. Dentro de los VPH mucosos que están los VPH oncogénicos más prevalentes 16 y 18, podemos observar que el 16 pertenece a la rama A7, al cual pertenecen el 16, 35, 31, 33, 58 y 52. Mientras que el 18 pertenece a la rama A9, al cual pertenecen el 18, 45, 39 y 68. De esta forma la protección del tipo 16 podría dar algún tipo de reacción cruzada frente a los otros tipos del VPH de su misma rama como se ha comprobado recientemente con el 31 protegiendo hasta un 70%. Este hecho podría suceder con el tipo 18 y los otros tipos del VPH de su misma rama principalmente con el 45. Así, estas vacunas además de la protección de casi el 100% sobre el 16 y 18, también pueden ofrecer una cobertura sobre el 35, 31 y 45.

## Medida de los anticuerpos

En cada vacuna se utiliza una técnica para comprobar la producción de anticuerpos:

- En el caso de Cervarix utiliza una técnica de ELISA directa, basada en la identificación de todos los anticuerpos que se unen a los epitopos superficiales de las VLP, midiendo la cantidad total de IgG.

- Con Gardasil, la técnica empleada es una técnica de desplazamiento de anticuerpos monoclonales H6.M48, K11.B2, H16.V5 y H18.J4 conocidos por su actividad neutralizante medida por fluorescencia similar a la prueba de pseudoviriones. Se trata de una prueba competitiva con Luminex, cLIA que utiliza microesferas con una tecnología multiplex con fluorescencia (detecta los anticuerpos neutralizantes frente a todos los tipos vacunales). Esta técnica trata de diferenciar los anticuerpos tipos específicos para cada uno de los componentes de la vacuna, del total de los anticuerpos generados por VLP, por lo que mide aquellos anticuerpos con potencial protector y establece un posible nexo de unión entre seroconversión y protección.

Este hecho dificulta el hecho de comparar la eficacia de ambas vacunas debido al empleo de diferentes técnicas comprobar la producción de anticuerpos.

## Eficacia

Para evaluar la eficacia frente al cáncer el mejor endpoint es la eficacia frente a lesión precancerosa. Así, las vacunas del VPH no están midiendo la eficacia sobre el resultado final de la enfermedad, porque evidentemente esperar a que una mujer que participa en un ensayo clínico se produzca en ella una lesión intraepitelial tipo 2 o 3 no sería ético. Debido a este hecho la OMS eligió un patrón subrogado de eficacia o lo que es lo mismo un paso previo a la enfermedad, valorándose las lesiones intraepiteliales y no el resultado final que es el cáncer de cuello de útero. Dichas lesiones previas indican la aparición de la enfermedad y la intervención de los ginecólogos para evitar

que la enfermedad progrese.

Los datos de eficacia de Cervarix son los siguientes:

- Fase II: en mujeres de 15-25 años con 6,4 años de seguimiento con lesiones con displasia cervical (CIN) de grado bajo CIN1 y alto CIN2 la eficacia es del 100% (Harper y cols, Gynecol Oncol, 2008).

- Fase III: en mujeres de 15-25 años a los 14,8 meses de seguimiento con infección persistente a los 12 meses la eficacia es del 76% para los tipos 16 y 18 conjuntamente (80% para el tipo 16 y 66% para el 18) y con CIN2 y 3 del 90% para los tipos 16 y 18 conjuntamente (93% para el tipo 16 y 83% para el 18) (Paavonen y cols, Lancet 2007).

- Protección cruzada: se ha observado que esta vacuna tiene una eficacia del 54% frente el VPH 31 y el 88% frente al VPH 45 aunque ambos tipos de VPH no están en la vacuna (Jenkins y cols, Gynecol Oncol, 2008).

Los datos de eficacia de Gardasil son los siguientes:

- En mujeres de 16-26 años con 4 años de seguimiento con infección persistente por VPH 16 y 18 la eficacia es del 100%. Para otro tipo de lesiones la eficacia para los cuatro tipos a los que protege es mayor del 94%. En el caso de las verrugas genitales como incluye los subtipos 6 y 11 la eficacia es del 99%.

- En mujeres de 16-26 años con 4 años de seguimiento con lesiones vulvares (VIN 2 y 3) y cáncer de vagina (VaIN 2 y 3) que incluyen VPH 16 y 18 la eficacia es del 100% para ambos grupos (Joura y cols, Lancet 2007).

- En mujeres de 24-45 años con 2,2 años de seguimiento con CIN de cualquier grado y/o verrugas genitales la eficacia es del 92,4% (Muñoz y cols, Eurogin 2008). Hay que destacar que en este estudio se ha incluido a mujeres hasta los 45 años, por lo que se demostraría su eficacia en estas mujeres y podría ampliarse de los 26 años hasta los 45 años, como aparece en la actualidad en la ficha técnica.

- En mujeres de 16-26 años, seropositivas y PCR negativas, con 4 años de seguimiento con CIN de cualquier grado y/o verrugas genitales la eficacia es del 100% (Ferris y cols, IJID 2008).

- En mujeres de 16-26 años, PCR positivas a alguno de los tipos, con 4 años de seguimiento con CIN de grado 2 y 3 y en lesiones vulvares y/o genitales la eficacia es del 100% para ambos grupos (Ferris y cols, IJID 2008).

- Protección cruzada: en un primer estudio se observó en mujeres de 16-26 años con 4 años de seguimiento una eficacia del 56% frente el VPH 31 y de forma global del 23% frente a los VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59 (Brown y cols IJID 2009; Wheeler y cols, IJID 2009). Sin embargo, datos recientes han mostrado una eficacia del 70% frente al VPH 31 y del 59% frente al VPH 31 y 45 (Garland y cols, FIGO 2009).

- Primeros datos de eficacia en hombres. Al hacer un seguimiento de 3 años se observó una eficacia del 86% respecto a la persistencia de VPH y una eficacia del 90% frente a la

aparición de verrugas genitales (Palefsky y cols, Eurogin 2008).

## Dosis

Un tema a debate después de casi 9 años de empleo de la vacuna es si se debería dar una dosis de recuerdo. Puede suceder como en el caso de la hepatitis B que primero se incluyó una dosis de recuerdo a los 5 años, luego a los 10 años y finalmente se eliminó. Probablemente, no hará falta incluir una dosis de recuerdo a la vista de los resultados que se han observado a los 5 y 10 años. Hoy en día se puede garantizar hasta los 10 años la protección.

## Eficacia en la población: primera evaluación en la vida real

Un estudio presentado recientemente (Fairley y cols IPC 2009) y realizado en Australia, donde se está vacunando con la vacuna tetravalente desde julio de 2007, ha observado un descenso de la presencia de verrugas genitales (debido a que esta vacuna presenta los VPH 6 y 11). Así, en un periodo de un año se ha observado en mujeres menores de 28 años un descenso del 4,7 % en la presencia de verrugas genitales. Esta puede ser una de las ventajas de emplear la vacuna tetravalente.

## Otros estudios

Por otro lado, se ha observado en hombres de 16 a 26 años una seroconversión mayor del 97,4% para los VPH 6, 11, 16 y 18 (Guiris y cols, IPV 2009). También se ha observado la primera respuesta inmune positiva en inmunodeficiente grave. La respuesta a una niña con el síndrome WHIM (verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones bacterianas recurrentes y mielorrexis) desorden inmunológico grave asociado a una mutación de CXCR4, fue de seroconversión para los 4 tipos vacunales en rango 1:50 para los tipos 6, 11 y 16 y 1:200 para el 18 en comparación con sujetos inmunocompetentes. También se ha observado respuesta en niños VIH positivos con una seroconversión del 100% para los tipos 6, 11 y 16 y del 97% para el tipo 18.

Recientemente, se ha observado la transferencia maternal de anticuerpos anti VPH después de la vacunación con Gardasil (Matys y cols, IPV 2009). Para demostrar si los anticuerpos inducidos por la vacuna tetravalente cruzan la placenta se midieron los anticuerpos neutralizantes en sangre de cordón umbilical y en suero materno siendo similares para los 4 tipos vacunales. Estos anticuerpos que cruzan la placenta podrían proteger en los neonatos frente a infecciones de VPH 6 y 11 responsables de la papilomatosis respiratoria recurrente.

## Seguridad

La vacuna tetravalente es una vacuna muy segura en la que han participado un gran número de población. Se presenta dolor local y cefalea, náuseas, fiebre y erupción en menos del

10% de los casos. El síncope post-vacunación se presenta en 10-15% de los casos. Se ha confirmado que no aumenta el riesgo fetal ni las anomalías congénitas. Sigue sin recomendarse la vacunación en el embarazo pero un embarazo imprevisto no es indicación de interrupción. No se han observado acontecimientos adversos graves.

Desde la aprobación de Gardasil en EEUU se han comunicado 3.174 efectos adversos en adolescentes y tres muertes. De todos estos, el 6% (191) fueron considerados graves. Ninguna muerte ni ningún efecto adverso grave fueron relacionados causalmente con la vacuna (asociaciones temporales) (Ann Pharmacother 2009).

Respecto a los datos de seguridad en España, hasta el momento ningún acontecimiento grave ha sido asociado causalmente con la vacunación. Respecto a los casos de convulsiones ocurridos en España, el Ministerio de Sanidad y Consumo ha informado que:

- Los casos notificados hasta ahora por el Sistema Nacional de Farmacovigilancia forman parte de lo esperado por un medicamento al que se han expuesto miles de personas desde su comercialización.

- Se ha realizado una nueva revisión de los datos de producción y control del lote NH52670 de Gardasil sin que se haya encontrado ninguna anomalía desde la punta de vista de la calidad.

- A la vista de los datos disponibles se concluye que no existe suficiente evidencia científica para establecer la relación de causalidad entre la administración de la vacuna y la aparición de las convulsiones severas no sincopales.

- Los programas de vacunación de las distintas CCAA deben proseguir con normalidad.

La EMEA concluyó que los casos comunicados en España de convulsión no sincopal no están relacionados con la vacunación con Gardasil y que los beneficios de Gardasil siguen superando a los riesgos. Por lo que sigue recomendando la vacunación de acuerdo con los programas establecidos en los Estados Miembros.

En el caso de la vacuna bivalente (Cervarix) también tiene un buen perfil de seguridad. En un estudio de cohortes de más de 30.000 mujeres entre 10 y 25 años no se ha detectado ningún aumento significativo ni de eventos adversos serios en la cohorte vacunada ni de patología relacionada con el embarazo o nuevos diagnósticos de enfermedades crónicas, incluyendo enfermedades autoinmunes (Descamps y cols, Hum Vaccin 2009).

## Relación coste/beneficio

El coste/beneficio de la vacuna está básicamente relacionado con:

- Alcanzar coberturas superiores al 70%
- Reordenar el cribado: inicio más tardío, nuevas estrategias, intervalos más largos.

- Efectividad de la vacuna y duración de la protección.
- Precio de la vacuna.
- El coste por año de vida ajustado por calidad (QALY) debe ser inferior al PIB de cada país.

La OMS indica que cualquier intervención con un ratio de coste/efectividad (coste por año de vida salvada) inferior al PIB per cápita están propuestas como muy eficientes.

En España, se ha visto que en la vacuna tetravalente el coste incremental por año de vida ganado y por año de vida ganado ajustado por calidad fue de 8.657 euros y 6.493 euros, respectivamente (Langeron y cols, Vacunas 2008). Estos costes están por debajo de los 24.000 euros que tiene España de PIB per cápita, con lo cual nos encontramos en una situación adecuada para el empleo de esta vacuna.

### Uso de la vacuna en España y el resto del mundo

En agosto de 2007 se comercializó la vacuna en España y se incluyó en el calendario de vacunaciones ese año para niñas de 11 a 14 años. En algunos países de Europa se ha aumentado la edad hasta los 19 o 23 años como es el caso de Suiza y Francia o incluso los 26 años como Grecia, Bélgica y Austria. Probablemente estos países obtengan unos mejores resultados. En EEUU, Canadá y Australia se ha aumentado hasta los 18, 26 y 26 años, respectivamente.

### Recomendaciones de las Sociedades Científicas Españolas

- 9-14 años: "Máxima prioridad por máximo potencial preventivo"
- Intentar aumentar hasta las recomendaciones de la ficha técnica, hasta 25/26 años "Alta prioridad por elevado potencial preventivo"
- A partir de los 26 años y hasta los 45 años: "Ya hay datos de eficacia, indicación individualizada"
- Varones: "Ya hay datos positivos de eficacia, aunque aún no hay indicación"

En España, las coberturas de vacunación de VPH principalmente de la tercera dosis han caído bruscamente, relacionado con lo ocurrido en Valencia. Este hecho es lo peor que puede suceder en Salud Pública, ya que se ha hecho un esfuerzo económico importante y si no se completa la vacunación con las tres dosis, no se obtienen beneficios sanitarios y la pérdida económica es elevada.