



Vacunas profilácticas para virus del papiloma humano en mujeres mayores de 25 años

Mauricio Borrero Franco

Ginecólogo Oncólogo Instituto Nacional de Cancerología

Docente Universidad de Antioquia

Introducción

El cáncer de cuello uterino es el segundo más frecuente en mujeres en el mundo después del de mama, con un estimado de 500.000 casos nuevos anuales y 274.000 muertes. 80% de los casos ocurren en países de bajos ingresos como Colombia, donde es el cáncer de más alta incidencia y mortalidad en población femenina, con 6800 casos y 3296 muertes en el año 2002¹.

En países industrializados los programas de detección precoz (tamización) basados en citología cervical han sido exitosos en disminuir de manera dramática la incidencia y mortalidad, mientras en países pobres -con programas de tamización inexistentes o ineficientes- es poco lo que se ha avanzado en las últimas décadas. Los programas eficientes dependen, entre otras, de altas coberturas de citología, control de calidad

de ésta, sistemas de llamado y rellamado de pacientes y una oportuna remisión y tratamiento de las mujeres con resultados alterados. Se reconoce que un programa de tamización que cumpla con estas características tiene unos costos y unos requerimientos de infraestructura que están por fuera del alcance de la mayoría de países en desarrollo.

Investigaciones de las últimas tres décadas han demostrado de manera fehaciente que el cáncer de cuello uterino es causado por genotipos de alto riesgo del virus del papiloma humano (VPH) que infectan los genitales²; dicho conocimiento ha allanado el camino para el desarrollo de vacunas preventivas de la infección por el virus, y por ende, potencialmente preventivas del cáncer cervical y otros cánceres genitales. De probarse efectiva esta estrategia de vacunación, el beneficio sería enorme en los países pobres, donde la tamización efectiva con citología parece un objetivo difícil de alcanzar. Los primeros ensayos con las vacunas se realizaron en mujeres jóvenes de 15 a 25 años, mostrando resultados muy alentadores en cuanto a prevención de lesiones premalignas producidas por los genotipos 16 y 18 contenidos en la vacuna. Recientemente se han publicado ensayos en mujeres de 25 a 45 años. Vamos a revisar entonces si la evidencia apoya el uso en este último grupo.

El Virus de Papiloma Humano (VPH) y La historia natural de la infección

Los papilomavirus son virus de DNA de doble cadena específicos de especie. El grupo que infecta a los humanos consta de alrededor de 100 genotipos que además muestran especificidad de infección por determinadas partes del cuerpo. Unos 40 infectan los genitales (algunos de estos también tienen tropismo por la mucosa orofaríngea), y 13 se denominan de alto riesgo porque tienen 2 genes potencialmente oncogénicos: E6 y E7 que interactúan con nuestros supresores tumorales naturales p53 y pRb, respectivamente. Los genotipos de alto riesgo son el 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68. El 16 y 18 son responsables del 70% de las lesiones malignas del cérvix uterino³.

El virus se transmite por contacto (sexual) directo y se estima que 80% de la población ha estado infectada en algún momento de su vida. La mayoría de personas adquieren la infección en los primeros 5 años luego del debut sexual. Generalmente estas infecciones son asintomáticas, no presentan ninguna manifestación clínica, y el desenlace más común es el aclaramiento ("curación") de la infección, gracias al siste-

ma inmune. Por alguna razón desconocida, un pequeño porcentaje de individuos no pueden deshacerse del virus; si el agente involucrado es uno de los de alto riesgo, la persistencia de la infección puede llevar a integración del DNA viral con el del huésped, activación de oncogenes virales con pérdida de los mecanismos de control celular y subsecuente transformación maligna.

El proceso de transformación neoplásica inducido por el VPH es lento y gradual, con una fase preinvasiva prolongada. Las lesiones preinvasivas cervicales son el NIC 2, el NIC 3 y el adenocarcinoma in situ; todas ellas deben recibir tratamiento, habitualmente con resección. Se estima que se necesitan 3 a 10 años para pasar de infección viral a NIC 2, 3, y para pasar de NIC 3 a cáncer un tiempo aún mayor. Alrededor de 30% de los NIC 3 eventualmente progresan a cáncer invasor; los demás regresan o persisten sin progresar^{4 5}. El tiempo total transcurrido desde la infección por un tipo de alto riesgo hasta la aparición de cáncer, si de llega a dar, es de 25 a 30 años. El NIC 1 es una lesión autolimitada, con un potencial de progresión menor a 0.1%, por lo cual se vigila.

Vacunas disponibles en la actualidad

Existen 2 vacunas: una cuadrivalente contra los tipos VPH 6, 11, 16 y 18 (Gardasil de Merck) y un bivalente contra 16 y 18 (Cervarix de Glaxo). Se aplican 3 dosis a lo largo de 6 meses. Recordemos que los tipos 16 y 18 son responsables de 70% de casos de cáncer cervicouterino, y el 6 y el 11 son los agentes causales del condiloma genital. Las dos vacunas contienen partículas similares al virus: por tecnología recombinante se produce la proteína estructural principal de la cápside del virus, llamada L1. Cada unidad de proteína sintetizada se llama capsómero, y estos se ensamblan espontáneamente en partículas similares al virus (virus-like particles o VLPs), que en verdad son cápsides vacías, desprovistas de DNA. Estas VLPs son muy inmunogénicas, e inducen producción de títulos altos de anticuerpos neutralizantes que confieren protección por trasudación de IgG del suero a la mucosa cervico vaginal⁶. Por tanto la vacuna es profiláctica -previene la infección- y en personas que ya están infectadas la vacuna no tiene ningún beneficio, porque no es terapéutica. Hay que tener en cuenta que la mayoría de personas se infectan poco después del debut sexual, por lo cual la mejor recomendación es que sea aplicada en niñas que aún no han tenido relaciones, o que recién las comenzaron a tener.

Resultados de los ensayos de las vacunas en mujeres de 16 a 25 años

Los ensayos clínicos con las 2 vacunas han demostrado índices de eficacia en prevención de NIC 2,3 y adenocarcinoma in situ mediado por genotipos 16 y 18 cercanos al 100% en mujeres de 15 a 26 años (los únicos desenlaces aceptados por la OMS para medir la eficacia de las vacunas son estos ⁷). Ambos son ensayos aleatorizados doble ciego con un poco más de 36,000 participantes y seguimiento de hasta 7 años. Estos dramáticos resultados sólo se dieron en las mujeres que se ciñeron estrictamente a la condición de no haber sido expuestas previamente al virus ni de que lo hubieran adquirido durante los 7 meses posteriores al ingreso al ensayo, que recibieran las 3 dosis de la vacuna, y que asistieran a todos los controles. Ese es el grupo llamado “de análisis por protocolo”: al ingreso no podían tener anticuerpos contra el virus en sangre (indicador de exposición previa) ni indicios de DNA viral en muestras cervicovaginales (indicador de infección actual); tampoco durante los primeros 7 meses podían tener positividad del DNA viral en muestras cervicales⁸⁻⁹. Estas condiciones tan estrictas se dan en la vida cotidiana en mujeres que aún no han iniciado su vida sexual, y en menor medida en las que la iniciaron hace poco.

En los ensayos también analizaron lo que sucedió con las participantes que no cumplieron esas condiciones tan estrictas: son las que conforman el grupo de “análisis por intención de tratamiento”, que se parecen más a la población real. En ese grupo la eficacia para prevención de NIC 2,3 y adenoca in situ por genotipos 16 y 18 disminuyó al 44%, y la magnitud de la protección para lesiones premalignas por cualquiera de los 13 genotipos de alto riesgo fue de sólo 17%. Este tipo de análisis es el que pocas veces nos muestran, y es el que mejor puede reflejar el beneficio que obtendrán de la vacuna las mujeres que ya han tenido relaciones sexuales por algún tiempo.

Ensayos en mujeres de 24 a 45 años

Hasta la fecha sólo existe un ensayo aleatorizado doble ciego con la vacuna tetravalente, con 3.819 participantes entre los 24 y 45 años de edad: 1910 recibieron vacuna y 1907 placebo, con un seguimiento de 2.2 años. La motivación de los investigadores es verificar si las mujeres en este grupo de edad se benefician de la vacuna profiláctica, y se proponen medir la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de la misma ¹⁰.

Se excluyeron mujeres con antecedentes de histerectomía, de condiloma, de cirugía cervical o biopsia en los 5 años previos, portadoras de VIH y embarazadas. La positividad para DNA viral en secreción cervical o la presencia de anticuerpos para VPH no era criterio de exclusión. Para medir la eficacia se escogieron dos desenlaces primarios: el primero de ellos es la incidencia combinada de infección persistente por más de 6 meses por cualquiera de los 4 genotipos en las mujeres que al ingreso fueran negativas para ese tipo específico, y de enfermedad producida por cualquiera de ellos (incluye neoplasia intraepitelial cervical, vulvar o vaginal de cualquier grado o cáncer y condilomas genitales) en la que al ingreso eran negativas para ese tipo viral. El segundo desenlace primario consta de los mismos resultados, pero asociados solamente a genotipos 16 y 18. También escogieron un desenlace secundario: incidencia combinada de infección persistente por HPV 6 ó HPV 11 de más de 6 meses y patología cervical o de genitales externos por esos dos tipos de virus.

En cuanto a los resultados para los desenlaces primarios se vio eficacia de 90.5% para el desenlace combinado de disminución de infección persistente por los 4 tipos y enfermedad cervical o de genitales externos (4 casos en vacunadas vs 41 en placebo). La magnitud del beneficio se mantuvo al analizar separadamente estos 2 desenlaces. Para el otro desenlace combinado de disminución de infección persistente y enfermedad cervical o de genitales externos por los tipos 16 y 18 la eficacia fue de 83.1% (4 casos en vacunadas vs 23 en placebo). Para el desenlace secundario -iguales parámetros pero asociados a genotipos 6 y 11- la eficacia fue del 100% (0 casos en vacunadas vs 19 en placebo). Todos fueron estadísticamente significativos.

Estos resultados aparentemente buenos se daban en el análisis por protocolo, que incluía aquellas mujeres seronegativas para alguno(s) de los genotipos de virus estudiados y con prueba de DNA viral negativa en secreción cervico-vaginal al día del ingreso y que siguieran con prueba de DNA negativa hasta el mes 7 que terminaba el esquema de vacunación. Además, debían recibir las 3 dosis y tener uno o más controles luego del mes 7. Se hizo un análisis por intención de tratamiento, que incluía a aquellas que recibían por lo menos una dosis sin importar si tenían infecciones preexistentes o si al cabo del mes 7 tenían prueba de DNA viral negativa, siempre y cuando asistieran por lo menos a un control. En este grupo la eficacia fue de 30.9% para el desenlace primario combinado de infección persistente por alguno(s) de los cuatro tipos y enfermedad cervical o de genitales externos pro-

ducida por ellos. Si se consideraba por separado la prevención de enfermedad cervical o de genitales externos la efectividad fue de 20.7%, con un IC 95% -11.4 a 56.1, estadísticamente no significativo.

La inmunogenicidad medida por seroconversión a los diferentes tipos contenidos en la vacuna fue mayor del 98%. La vacuna fue muy bien tolerada y raros los eventos adversos (3 casos en 1889 vacunadas y 7 en 1886 de placebo).

Dudas que plantea el ensayo en mujeres de 24 a 45 años

La principal crítica a este ensayo es que el supuesto beneficio proviene de desenlaces primarios de significado clínico incierto (infección persistente por más de 6 meses) o francamente inaceptables (NIC 1).

La OMS sólo acepta como desenlaces para medir eficacia de vacunas profilácticas para VPH el NIC 2/ 3 y el adenocarcinoma *in situ*; estos son los que utilizaron en los ensayos en mujeres jóvenes. En el ensayo de mujeres mayores no fueron usados ya que según los autores el tiempo entre infección y aparición de estos es prolongado. Se ha demostrado de manera consistente que esas 3 condiciones pueden conducir a cáncer invasor, por lo cual se aceptan como desenlaces intermedios. No sería ético utilizar cáncer invasor como desenlace y tampoco sería práctico, ya que este ocurre unos 30 años luego de la infección y habría que esperar mucho tiempo para evaluar la eficacia, mientras que los desenlaces intermedios aceptados aparecen pocos años luego de la infección.

Los autores presentan como desenlace primario la incidencia combinada de infecciones de más de 6 meses de duración y de patología genital y cervical producidas por alguno (s) de los genotipos de la vacuna y advierten que la eficacia fue aportada en una mayor proporción por la disminución en las infecciones de más de 6 meses. Pero resulta que la evidencia disponible muestra que el riesgo de NIC 2,3 y cáncer se da luego de persistencia de la infección por más de 2 - 3 años^{11 12}. Los resultados serían un poco más convincentes si se contaran las persistencias a partir de 2 ó 3 años, que es cuando aparece el riesgo de NIC 2, 3, y no a partir de 6 meses, cuando muchas mujeres todavía pueden aclarar la infección.

En cuanto al segundo componente (patología genital/cervical por alguno de los 4 tipos) es muy preocupante que los autores adviertan

que la mayoría de casos de patología cervical evitados fueron NIC 1, que no se considera lesión premaligna por ser autolimitada y con un riesgo de progresión a cáncer menor a 0,1%.

Ya anotamos que los análisis de grupos por intención de tratamiento son los que dan la mejor idea del desempeño de una intervención en una población "normal", que rara vez reúne los estrictos requisitos de los grupos de análisis por protocolo. En el ensayo la efectividad en dicho grupo fue muy baja: apenas de 31% para el desenlace combinado de infección persistente y enfermedad cervical/genital, y peor aún, de sólo 20.7% (estadísticamente no significativo) para el de enfermedad cervical/genital por separado (aportado por casos de NIC 1 en su mayoría, según nos advirtieron). A la luz de este análisis, en una población "normal" es posible que la vacuna no sirva ni siquiera para prevenir NIC 1 de manera significativa!

Por último, los estudios de historia natural de la enfermedad permiten suponer que el beneficio en mujeres mayores no puede ser importante. Estudios longitudinales recientes muestran que después de los 34 años la probabilidad de adquirir nuevas infecciones disminuye marcadamente y las que se adquieren conllevan bajo riesgo de persistencia y de NIC 2/3¹⁵. Es como si las lesiones que aportan el riesgo son las que se traen desde edades más tempranas. Por ende, el beneficio de una vacuna profiláctica en mujeres mayores también será bajo.

Conclusión

Las vacunas profilácticas para VPH son altamente efectivas para prevenir nuevas infecciones y patología preinvasiva por VPH 16 y 18 en mujeres que no han sido expuestas al virus. Desde el punto de vista de salud pública esto quiere decir que el grupo que más se beneficia son niñas y adolescentes. Los resultados de los ensayos clínicos tienen alta aplicabilidad en este grupo poblacional y la recomendación de la OMS es que se aplique a mujeres entre los 9 y 13 años.

Desde el punto de vista de la salud pública no tiene ningún asidero la vacunación en mujeres mayores. Se dice que cada mujer puede considerar aplicársela como iniciativa individual. Pero la vacuna es cara, y la evidencia, por más que se intente presentarla como convincente, no resiste un análisis juicioso que apoye su uso en casi ninguna mujer mayor de 25 años.

Referencias Bibliográficas

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002 Cancer Incidence. IARC CancerBase No. 5 version 2.0. Lyon: IARC Press; 2004.
2. zur Hausen H. Perspectives of contemporary papillomavirus research. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S3v-S3vi.
3. Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de GA, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S1-S10.
4. Schiffman M, Rodriguez AC. Heterogeneity in CIN3 diagnosis. *Lancet Oncol* 2008; 9: 404-6.
5. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2008; 9: 425-34.
6. Stanley M, Lowy DR, Frazer I. Prophylactic HPV vaccines: underlying mechanisms. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S106-S113.
7. WHO position paper, No. 15. 2009, 84:118-132.
8. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, et al. Efficacy of HPV 16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types: final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009; 374: 301-14.
9. FUTURE II Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of CIN 2, 3 and adenocarcinoma in situ: analysis of four randomised clinical trials. *Lancet* 2007; 369: 1861-68.
10. Muñoz N, Manalastas M, Pitisuttithun P, Tresukosol T, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009, 373: 1949-57.

11. Sycuro LK, Xi LF, Hughes JP, et al. Persistence of genital human papillomavirus infection in a long-term follow-up study of female university students. *J Infect Dis* 2008; 198: 971-978.
12. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, et al. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 513-517.
13. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, et al. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst* 2010; 103: 315-324.