

VACUNAS CONTRA EL PAPILOMAVIRUS HUMANO



GERMÀN GARCÍA SOTO

Ginecólogo Oncólogo
Master Patología Mamaria
Universidad de Antioquia
Hospital Universitario San Vicente de Paúl

Hace cerca de 20 años se estableció la relación entre la infección por el papilomavirus humano y el cáncer de cervix. Desde entonces se han realizado avances importantes en aspectos como el mecanismo de transmisión, factores de riesgo asociados con la transmisión, potencial oncogénico de tipos específicos y el mecanismo a través de cual ocasionan cáncer, el espectro de la infección que va desde portadoras asintomáticas, presencia de condilomas, lesiones preneoplásicas y cáncer invasor. Se han desarrollado nuevas pruebas sofisticadas para la detección del virus, útiles para la tamización de lesiones preinvasoras y cáncer invasor, así como, para el triage de las citologías alteradas. El entendimiento de la inmunología del PVH ha permitido el desarrollo de nuevas y más efectivas modalidades de tratamiento para la infección por PVH y el desarrollo de modalidades de prevención primaria tales como las vacunas contra el PVH.

EPIDEMIOLOGÍA

Aunque la mayoría de las infecciones por PVH no son clínicamente detectables, la lesión inducida por PVH más comúnmente reconocida del tracto genital inferior femenino son las verrugas genitales o venéreas

(Condiloma Acuminado). Estas lesiones típicamente son múltiples, bien delimitadas, de crecimiento papilomatoso y pueden involucrar el cervix, la vagina, la vulva, el introito, el periné y el ano. La prevalencia de estas lesiones varía con la edad y el tipo de población que está siendo estudiada y se calcula que en Estados Unidos en la población general está alrededor del 1% y en las clínicas de enfermedades de transmisión sexual es del 13% en hombres y 9% en mujeres (1).

La mayoría de la infecciones del tracto genital por PVH son subclínicas, pero en muchos casos ellas pueden ser diagnosticadas citológicamente. Los efectos citológicos de la infección por PVH incluyen un espectro de anomalías que van desde la atipia coilocítica hasta las lesiones precursoras del cáncer como la displasia leve, moderada y severa. En la población general la prevalencia de anomalías citológicas varía del 1% al 4%, mientras la prevalencia del DNA del PVH en cervix está alrededor del 35%, indicando que la infección subclínica sin manifestaciones citológicas puede ser 10 a 30 veces más común (2).

La prevalencia de la infección cervical por PVH varía de acuerdo con el método utilizado. La infección se puede diagnosticar por clínica, por citología o por pruebas virológicas. En un estudio con mujeres universitarias se demostró la infección en el 60% de las mujeres en un periodo de seguimiento de 3 años (3).

PVH es una infección de transmisión sexual. Tres cuartas partes de los individuos expuestos sexualmente a verrugas genitales desarrollarán estas lesiones. El factor de riesgo predominante para la infección por PVH es el número de compañeros sexuales a lo largo de la vida. Otro factor de riesgo importante es la edad joven ya que la prevalencia máxima ocurre entre los 20 y 24 años (4).

La mayoría de las infecciones por PVH detectadas por PCR u otros métodos de detección de ácidos nucleicos son transitorias. Los facto-



res más determinantes para aclarar la infección son la edad de la mujer y el tipo de virus de alto o bajo riesgo. En estudios longitudinales se ha visto que el tiempo requerido para hacerse negativo a las pruebas de detección del DNA viral es de 4,8 meses para tipos no oncogénicos y 8,1 meses para tipos oncogénicos (5).

Los PVH son un grupo de virus DNA de doble cadena cerrada que hoy en día se consideran necesarios pero no suficientes para causar el cáncer de cervix. Son clasificados por la homología de su genoma y se han descrito más de 100 tipos de los cuales 40 afectan la región genital. El desarrollo del cáncer de cervix se restringe al grupo de mujeres que tienen la infección por virus de alto riesgo como el 16 y 18 que responden por dos terceras partes de los cánceres de cervix que se presentan. En contraste la infección por virus de bajo riesgo rara vez conduce al cáncer.

La capacidad de la infección por PVH de progresar al cáncer se debe en gran parte a las proteínas E6 y E7 codificadas por el genoma del PVH. Aunque otras oncoproteínas como E4 y E5 complementan su actividad, E6 y E7 de los tipos de alto riesgo manipulan reguladores del ciclo celular, inducen anomalías cromosómicas y bloquean la apoptosis (6). Su expresión es suficiente para inmortalizar los queratinocitos humanos en cultivos de tejidos.

En Estados Unidos se calcula que existen entre 10 y 20 millones de personas con la infección por el PVH. Se registran 2000000 casos de displasia de bajo grado, 300000 casos de displasia de alto grado y 15000 casos de cáncer de cerviz cada año. Esto permite aseverar que el riesgo de progresión a cáncer es bajo (0,15%) en un período de tiempo usualmente largo que puede llegar a estar por encima de los 20 años.

Estudios observacionales han permitido identificar los virus de mayor riesgo para el desarrollo del cáncer de cervix. Muñoz y cols. (10) comparando 1918 mujeres con cáncer de cervix y 1928 controles docu-

mentan la presencia del virus en el 90,7% de las pacientes con cáncer y en el 13,4% y, para ambos grupos de mujeres los virus con mayor prevalencia fueron los tipos 16 y 18 como se observa en la tabla 1.

Table 1. Human Papillomavirus (HPV) Types in 1739 Patients with Squamous-Cell Cervical Cancer and in 259 Control Women Infected with Single or Multiple Types.

HPV Type	Infections with One HPV Type				Infections with Multiple HPV Types				
	Patients		Controls		HPV Types	Patients		Controls	
	no.	% of all infected patients	no.	% of all infected controls		no.	% of all infected patients	no.	% of all infected controls
16	950	54.6	63	24.3	16 and 18	36	2.1	3	1.2
18	192	11.0	19	7.3	16 and 33	9	0.5	0	0.0
45	77	4.4	9	3.5	16 and 31	6	0.3	1	0.4
31	59	3.4	11	4.2	16 and 45	3	0.2	0	0.0
52	38	2.2	4	1.5	16 and 51	3	0.2	0	0.0
33	35	2.0	4	1.5	16 and 56	2	0.1	0	0.0
58	34	2.0	6	2.3	16 and 58	2	0.1	0	0.0
35	24	1.4	7	2.7	16 and 66	2	0.1	0	0.0
59	20	1.2	1	0.4	16 and 6	2	0.1	0	0.0
51	13	0.7	4	1.5	16 and 73	2	0.1	0	0.0
56	11	0.6	5	1.9	16 and other types	5	0.3	2	0.8
39	9	0.5	0	0.0					
71	6	0.3	1	0.4	18 and 45	9	0.5	1	0.4
82	5	0.3	0	0.0	18 and 33	4	0.2	0	0.0
26	3	0.2	0	0.0	18 and 52	3	0.2	1	0.4
66	3	0.2	0	0.0	18 and 26	2	0.1	0	0.0
68	2	0.1	1	0.4	18 and 58	2	0.1	0	0.0
HR ^a	2	0.1	0	0.0	18 and other types	2	0.1	1	0.4
53	1	0.1	0	0.0					
6	1	0.1	6	2.3	31 and 33	3	0.2	0	0.0
81	1	0.1	6	2.3	31 and 52	2	0.1	0	0.0
11	1	0.1	2	0.8	31 and other types	2	0.1	4	1.5
43	0	0.0	3	1.2					
40	0	0.0	2	0.8	33 and 35	3	0.2	1	0.4
42	0	0.0	1	0.4	33 and 58	3	0.2	0	0.0
44	0	0.0	1	0.4	33 and other types	2	0.1	1	0.4

Estos hallazgos permiten deducir que para que una vacuna sea altamente eficaz en prevenir el cáncer de cervix, ha de ser una vacuna polivalente que incluya el mayor número de virus de alto riesgo en su composición.



INMUNIDAD

Aunque la infección con un tipo oncogénico de PVH ha mostrado ser una causa necesaria para desarrollar lesiones preinvasivas e invasivas, no es suficiente. La alta incidencia y prevalencia de la infección en la población general y la alta tasa de aclaración de las infecciones soporta esta premisa. Aún no es claro qué factores diferentes del tipo y la variante del PVH influyen en el desarrollo de lesiones preneoplásicas o la persistencia de la infección. Factores inmunes del huésped se han asociado con la persistencia de la infección aunque no se conoce cuáles son los biomarcadores de éxito en la respuesta inmune. La influencia de la respuesta inmune en la capacidad de aclarar la infección se evidencia en las pacientes HIV positivas que son más proclives a hacer persistencias de la infección que las mujeres HIV negativas (7).

La presencia de múltiples tipos de PVH en un individuo es común y varios estudios han intentado definir el rol de la infección múltiple en la persistencia. Woodman y cols. encontraron que la infección simultánea por el tipo 16 y otro tipo resultó en duraciones más largas que las infecciones por el tipo 16 sólo (7).

El desarrollo de anticuerpos en las mujeres con infección por PVH parece ser un proceso lento y no necesariamente se detectan anticuerpos en todas las mujeres infectadas. Algunos estudios han demostrado un tiempo medio de seroconversión Ig G en la infección por PVH de 8,3 meses. Las tasas de seroconversión parecen ser mayores en las mujeres que tienen infecciones de larga duración que las infecciones cortas (7).

El conocimiento de la respuesta inmune ante la infección por PVH ha sido lento debido a algunas particularidades de este virus, tales como: no induce una respuesta inflamatoria clásica, no se desarrollan células presentadoras de antígenos, los anticuerpos contra la proteína L 1 de

la cápside son tipo específicos, la infección se desarrolla en las capas más basales del epitelio donde el virus escapa a los mecanismos de detección y en general se desconocen los mecanismos por los cuales se inicia la respuesta inmune en su contra (8).

Una respuesta inmune exitosa contra el PVH se caracteriza por una fuerte inmunidad mediada por células a nivel local que se asocia con regresión de las lesiones y protección contra nuevas infecciones con el mismo genotipo de PVH. La inmunidad humoral es generada en la mayoría pero no en todos los individuos infectados y es dirigida contra épitopes conformacionales de la proteína mayor de la cápside L 1 exhibida en la superficie externa de la partícula viral intacta. Estos anticuerpos neutralizantes son tipos específicos y pueden prevenir infecciones posteriores. Se debe resaltar que los niveles de anticuerpos en la seroconversión por infección natural son bajos, lo cual refleja la infección intraepitelial y la ausencia de viremia (9).

La proteína L 1 es expresada en las partículas virales en las capas más superficiales del epitelio en el ciclo de vida del virus, de esta forma escapa al control de las células presentadoras de antígenos y los macrófagos que patrullan en las capas más basales, así, las partículas virales son presentadas en cantidad limitada en los ganglios linfáticos y el bazo, sitios clásicos de inicio de la respuesta de anticuerpos.

A pesar de los bajos niveles de anticuerpos, al menos en modelos animales se ha demostrado que los individuos seropositivos están protegidos contra nuevas infecciones virales quizás de por vida, lo cual sugiere que las vacunas que generan anticuerpos neutralizantes contra la cápside del PVH serán efectivas profilácticamente.

Actualmente se han desarrollado dos vacunas VLP (Virus Like Particle) con la proteína L 1 del PVH. Cervarix es la vacuna bivalente de Glaxo con tipos 16 y 18 y Gardasil es la vacuna cuadrivalente de Merck con tipos 16, 18, 6 y 11. En estas preparaciones la proteína L 1



de cada tipo de PVH se ensamblan por tecnología recombinante y luego se combinan para su aplicación intramuscular en un esquema de dosis al mes 0,2 y 6.

Los datos publicados de los ensayos clínicos demuestran que los individuos vacunados están protegidos contra infecciones persistentes por estos tipos de virus y contra las lesiones que ellos ocasionan. Se sabe que las vacunas VLP son altamente inmunogénicas y en los estudios reportados a la fecha se ha observado que los títulos de anticuerpos anti VLP son mucho mayores que los que se desarrollan en la infección natural (9).

Harper y cols. (11) presentan los resultados de un ensayo clínico con la vacuna bivalente de Glaxo que utiliza los tipos 16 y 18. En un grupo de 1113 mujeres asignadas aleatoriamente a recibir la vacuna o placebo y que siguieron por un periodo de 27 meses, encontraron una eficacia de la vacuna del 91,6% contra infecciones incidentes y 100% contra infecciones persistentes. Además encuentran que la vacuna es segura, bien tolerada y altamente inmunogénica.

Villa y cols. (12) en un ensayo clínico aleatorizado presentan los resultados con la vacuna cuadrivalente de Merck que utiliza los tipos 6, 11, 16 y 18. Con 277 mujeres en el grupo de vacunación y 250 en el grupo del placebo en un periodo de tiempo de 36 meses de seguimiento demuestran una eficacia de la vacuna del 90% en prevenir infecciones con estos tipos de PVH. Ellos concluyen que el uso de una vacuna dirigida contra estos tipos de PVH podría reducir significativamente el riesgo de adquirir la infección y la enfermedad clínica producida por estos tipos de virus.

El estudio FUTURE II (Females United To Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease II) (13), del cual se presentaron recientemente algunos resultados, muestra como la vacuna cuadrivalente aplicada en un esquema de día 0, mes 2 y mes 6 confiere una protección del

98% para el desarrollo de NIC II y III, en un periodo de observación de 3 años.

Toda esta evidencia científica procedente de ensayos clínicos aleatorizados muestra que la vacuna contra el papillomavirus es segura, eficaz y altamente inmunogénica y en general confiere una gran protección contra el desarrollo de lesiones preinvasivas del cervix que posteriormente significarán una reducción importante en la incidencia del cáncer invasor del cervix, del cual se presentan al año 500000 casos en el mundo y cerca del 80% en países en desarrollo.

RECOMENDACIONES DE VACUNACIÓN

La Sociedad Americana del Cáncer ha desarrollado las guías para el uso de la vacuna profiláctica contra el PVH para prevenir el desarrollo de la Neoplasia Intraepitelial del Cervix y el cáncer de cervix (14). En resumen se dice que la vacunación se debe implementar en mujeres de 9 a 26 años con o sin actividad sexual, que no deben realizarse pruebas de detección del DNA viral para seleccionar las pacientes que se van a vacunar, que no hay datos suficientes que justifiquen su uso en hombres y se resalta sobremanera la importancia de continuar con la tamización con citología a fin de continuar la detección de displasias cervicales que puedan ser ocasionadas por otros tipos de virus diferentes a los que incluye la vacuna.

REFERENCIAS

1. ACOG practice bulletin: Human Papillomavirus. *Obstet Gynecol* 2005; 61(4): 905-918.



2. Kutllof KL, Wasserman SS, Russ K y cols. Detection of genital human papillomavirus and associated cytological abnormalities among college women. *Sex Transm Dis* 1998; 25: 243-50.
3. Ho GY, Bierman R, Beardsley L y cols. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423-8.
4. Melkert PW, Hopman E, Van der Brule y cols. Prevalence of HPV cytomorphologically normal cervical smears as determined by the polymerase chain reaction is age dependent. *Int J Cancer* 1993; 53: 919-23.
5. Franco EL, Villa LL, Sobrinho SP y cols. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women of a high risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999; 180: 1415-23.
6. Duensing s, Munger K. Mechanisms of genomic instability in human cancer: Insights from studies with human papillomavirus oncoproteins. *Int J Cancer* 2004; 109: 157-62.
7. Baserman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infection. *J Clin Virol* 2005; 32 S: S16-S24.
8. *Clin Gynecol Obstet* 1996; 4.
9. Stanley M, Lowy DR, Frazer I y cols. Prophylactic HPV vaccines: Underlying mechanisms. *Vaccine* 2006; S3/ 106-S3/ 113.
10. Muñoz N, Bosch FX, Sanjosé S y cols. Epidemiologic classification of HPV types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-27.
11. Harper DM, Franco EL, Wheeler C y cols. Efficacy of a bivalent L1 virus like particle vaccine in prevention of infection with HPV type 16 and 18 in young women: A randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757-65.

12. Villa LL, Costa RL, Petta CA y cols. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (Types 6,11,16,18) L1 virus like particle vaccine in young women: A randomized double blind placebo controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 271-78.
13. Koutsky LA. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356(19): 1915-27.
14. Saslow D, Castle PE, Cox T y cols. American Cancer Society Guidelines for human papillomavirus vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 7-28.