

REUNIÓN DE PRIMAVERA DE LA SCCALP

Mesa Redonda: Actualización en vacunas en la edad pediátrica

Vacuna frente al virus del papiloma en la prevención del cáncer de cuello uterino

J. GARCÍA-SICILIA LÓPEZ

Pediatra. Hospital Infantil La Paz. Madrid

La infección de transmisión sexual más frecuente del mundo es la provocada por los VPH y su persistencia, por algunos tipos de VPH de alto riesgo oncogénico, el factor causal indispensable, aunque no suficiente, para el desarrollo del cáncer de cérvix. Dicha infección puede adquirirse ya en la adolescencia, con el inicio de las primeras relaciones sexuales.

La eficacia protectora de las vacunas frente a los principales tipos de VPH oncogénicos, está fundamentalmente condicionada a su aplicación previa al comienzo de la actividad sexual: en edad pediátrica.

Los VPH, de la familia *Papillomaviridae*, son virus muy antiguos y estables, altamente conservados filogenéticamente, en familias, específicos de especie y ubicuos en humanos, dividiéndose en cutáneos y mucosos según su tropismo, de los que alrededor de 40 pueden infectar la mucosa genital y entre 13 y 18 de ellos se consideran de alto riesgo oncogénico (VPH-AR) siendo el resto, de bajo riesgo (VPH-BR) La mayoría de los casos de cáncer de cuello uterino (60-74%) están relacionados con la infección persistente por los VPH-AR16 y 18.

Los VPH evaden la respuesta inmunológica, al no provocar destrucción celular ni viremia y, por tanto, respuesta inflamatoria o activación de la reacción inmune, induciendo bajos niveles de anticuerpos séricos contra la proteína estructural antigénica L1, que pueden ser indetectables en parte del 80% de mujeres que superan la infección gracias a una buena respuesta inmune celular local.

Se transmiten, fundamentalmente, por contacto directo a través de las microlesiones en la mucosa durante las maniobras sexuales, incluso mediante objetos inanimados. El sujeto fuente de contagio suele padecer una infección asintomática, siendo el hombre, generalmente, el principal vector

Los principales factores de riesgo para la infección por estos VPH son el número de compañeros sexuales (recientes y globales) y la posible actividad promiscua de estos, así como la precocidad sexual.

Tras el debut sexual, hasta el 20% va a infectarse durante los primeros 12 meses, pudiendo llegar hasta un 50% a los 36 meses, lo que no se debe únicamente al posible comportamiento de riesgo que pudiera ir implícito con la propia sexualidad precoz, sino a las características anatómicas del epitelio cervical de transición de las niñas y los cambios metaplásicos que se desarrollan fisiológicamente en su cérvix durante la adolescencia, unido a la producción inadecuada de moco cervical y la inmunología local, todavía inmadura.

En España, la edad de comienzo de prácticas sexuales se ha adelantado, como demuestran diversas estadísticas. Entre un 7% y un 14% de las niñas habrían tenido relaciones completas al cumplir los 15 años, siendo, además, muy probable que esta edad de coitarquia se vea precedida por una edad, más precoz, de sexarquia (cualquier tipo de actividad sexual, con o sin penetración, que facilite la infección).

Normalmente solo se desarrolla una infección transitoria que se aclara en unos 8 meses (entre 6 meses y 2 años). Sólo en el 20% persistirá la infección de las que el 3-4% de mujeres, sobre todo en ausencia de control ginecológico con cribados citológicos periódicos, desarrollará un cáncer cervical pasados años o décadas.

La oncogénesis se origina por una situación de tolerancia específica a las células presentadoras de antígenos E6 y E7 que bloquearían las proteínas p53 y Rb, en posible coincidencia con cofactores genéticos del huésped (HLA, p53, etc), características del virus (tipo, carga, etc.), coincidencia con otras infecciones de transmisión sexual (herpes, *Clamidia*), situaciones de hipoinmunidad (incluyendo el embarazo y, mas aún, la multiparidad), la anticoncepción oral prolongada y el tabaquismo. Se han descrito elementos protectores frente a la infección persistente por VPH relacionados con la ingesta de antioxidantes, o el hecho de portar un dispositivo intrauterino.

La prevalencia de infección por VPH en España, una de las más bajas de Europa, varía entre un 3 y un 17%. La incidencia media anual de cáncer de cérvix es del 8-13 por cien mil mujeres, con una tasa media de fallecimientos de aproximadamente 750 al año.

VACUNAS PROFILÁCTICAS FRENTE A LOS VPH-AR

Disponemos de dos vacunas cuyo antígeno es la proteína L1, de la cápside de los VPH 16 y 18 que, tras obtenerse mediante recombinación genética se autoensambla espontáneamente, originando unas estructuras morfológicamente idénticas a los viriones de VPH, denominadas VLP (partículas similares a virus), réplicas exactas del virus que, al no contener ADN no pueden infectar, ni replicarse induciendo, sin embargo, una potente inmunorreacción de anticuerpos neutralizantes.

La elevada inmunogenicidad de este antígeno se potencia aún más por la aplicación de la vacuna en el músculo, que provoca una potente estimulación inmediata de las células dendríticas locales que emigran por los vasos linfáticos hasta los ganglios linfáticos, donde presentan el antígeno a los linfocitos T-naïve y activan las reacciones inmunológicas de la misma forma que durante las viremias, induciendo memoria y generándose una respuesta protectora específica

ca intensa y duradera, con niveles de anticuerpos séricos mucho más elevados que los inducidos por la infección natural, los cuales, trasudados al moco cervicovaginal en concentración proporcional a la sérica, constituyen la principal defensa frente a la infección incidente. La inmunorreacción se potencia, aún más, por la acción del adyuvante que incorpora cada vacuna.

Para la valoración clínica de estas vacunas se utilizan variables intermedias de eficacia, como son la comprobación de infección persistente, mediante PCR para VPH en muestras obtenidas de la zona infectada, la respuesta inmune de anticuerpos séricos y el control anatomohistológico de incidencia de lesiones precursoras mediante colposcopia y ulteriores citología (HSIL, LSIL) y biopsia (CIN1/2/3, AIS y VIN-VaIN).

En las niñas, por motivos éticos, hemos de basarnos en resultados de inmunogenicidad extrapolándolos a los obtenidos en mujeres jóvenes en las que se ha confirmado la eficacia.

Gardasil®

Vacuna profiláctica tetravalente de Sanofi Pasteur MSD (SPMSD), de proteínas L1 de los VPH 6,11,16 y 18, obtenidas por la inserción de los genes que las expresan, en el genoma de *Saccharomyces cerevisiae*. Incorpora 225 µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo (AAHS), como adyuvante, que ha demostrado que estabiliza y se une a más VLP, garantizando un mejor ajuste con éstas e induciendo mayor inmunogenicidad humoral *in vivo* en ratones de experimentación.

Indicada para la prevención de la neoplasia cervical de alto grado (CIN2/3), carcinoma cervical, lesiones vulvares de alto grado (VIN2/3) y verrugas genitales, relacionadas con los VPH 6, 11, 16 y 18, basado en la eficacia en mujeres de 16 a 26 años e inmunogenicidad en niños y adolescentes de 9 a 15 años.

Se administra por vía intramuscular con una pauta óptima de 0, 2, 6 meses. Las tres dosis deben ser administradas dentro de un período de un año.

Cervarix™

Vacuna profiláctica bivalente desarrollada por Glaxo Smith Kline (GSK), de las proteínas L1 de los VPH 16 y 18 sintetizadas tras inserción del fragmento de ADN codifi-

ficante, en un plásmido (Baculovirus) que se introduce en células de *Trichoplusia ni* (insectos que son sus huéspedes naturales) como vector de expresión. Está indicada para la prevención de la neoplasia cervical intraepitelial de alto grado (CIN grados 2 y 3) y cáncer de cérvix relacionados causalmente con los VPH 16 y 18, basado en la demostración de la eficacia en mujeres de 15 a 25 años de edad y de la inmunogenicidad en niñas y mujeres de 10 a 25 años.

El sistema adyuvante que emplea es el AS04 (hidróxido de aluminio y monofosforil lípido A) con efecto inmunomodulador, por activación de receptores de la inmunidad innata tipo-Toll 4 (TLR4) presentes en la superficie de las células presentadoras de antígeno, induciendo niveles de anticuerpos y linfocitos B-memoria específicos más elevados en humanos. Administración intramuscular, con pauta: 0, 1, 6 meses.

Los datos de eficacia, inmunogenicidad y protección cruzada, se resumen en las siguientes tablas:

GARDASIL® SPMSD		
Eficacia frente a tipos vacunales		
Fase II P.P. 3-5 años	CIN 1/2 /3 Condilomas	100% 100%
F III 3a	CIN 1/2/31 VIN - Va IN 2/3 y V.G. CIN 2/3, AIS	100% 100% 98%
5a	INFECC. PERSIT ENF (CIN/VIN/VaIN/VG)	96% 100%
F II + III ITT	CIN 2/3, AIS VIN 2/3, VaIN, VG	44% 73%
? 24-25 a.	ENF 16, 18 ENF 6, 11	83% 100%

CEVARIX™ GSK		
Eficacia frente a tipos vacunales		
CIN 1/2 /3 (ITT)	100%	F II
INFECC. PERSIST. 6-12 m. (P.P.)	100%	6,4 a.
90,4% 100% 75,9%	CIN 2+ CIN 2 + análisis <i>post hoc</i> INFEC. PERSIST.	F III 15 m 12 m

GARDASIL® SPMSD	
Seroconversión y GMT protectores, aunque a los 60 meses disminuyen respecto a los 18 meses (¿sobre todo? VPH 18)	INMUNO-GENICIDAD
MEMORIA: importante respuesta a d. <i>booster</i> a los 60 m	
Seroconversión ≥ 99,7%	? y ?
Inmunogenicidad > 1,7 - 2,7	10-15a

CEVARIX™ GSK	
Seroconversión 100%, ac.> 107 V. inf. nat VPH 16 y > 82v. VPH 18, mantenidos >11v. a las 5,5 a.y 10 veces biológicamente más activos	INMUNO-GENICIDAD
? < 55 a. niveles > 9 veces, mantenidos más de 18 m.	
? 10-14 a	a.c. > doble que mujeres jóvenes

EFICACIA	
Por VPH 31 + 45 = 62% VPH 31 + 33 + 45 + 52 + 58 = 43% 10 VPHs oncogénicos no vacun.: 38%	PROTECCIÓN CRUZADA
INFECCIÓN PERSISTENTE: P.P. (3 a)	
(de 6 m.) por VPH 31 + 45 = 45% por VPH 31 + 45 + 52 + 58 = 28%	

CEVARIX™ GSK	
Seroconversión 100%, ac.> 107 V. inf. nat VPH 16 y > 82v. VPH 18, mantenidos >11v. a las 5,5 a.y 10 veces biológicamente más activos	PROTECCIÓN CRUZADA
INFECCIÓN PERSISTENTE: ITT (15 m)	
(de 6 m.) por VPH45 (59,9%), 31 (36,1%) y 52 (31,6%) (de 12 m.) por VPH oncogénicos no vacunales: 27,1%	