

# VACUNACIÓN VPH - "MASTER CLASS"

Madrid 30, 31 enero 2007

RESUMEN y CONCLUSIONES - Alfonso Alba

Ponentes:

***Burden of disease*** - Xavier Bosch

***Introduction to virology and biology of HPV*** – Margaret Stanley

***Clinical aspects of prophylactic vaccines and trials*** – Diane Harper

***Expected impact of HPV vaccines on current screening practice*** – Chris Meijer

***Modeling the impact of cervical cancer vaccines*** – Geoff Garnett

***Vaccine implementation*** - Mark Kane

*(En cursiva se refieren comentarios del autor del resumen)*

Temas generales a debate:

- **Aplicación de la vacuna VPH, utilidad, ámbito de aplicación y población susceptible**
- **Conceptos técnicos e inmunidad**

CUESTIONES DEBATIDAS Y CONSENSUADAS:

- 1- ¿Procede la vacunación de mujeres positivas para ADN del VPH <sup>1</sup>?
- 2- ¿Procede en mujeres VPH negativas que son Ac-VPH positivas o fueron VPH positivas?  
¿Procede en mujeres tratadas por CIN?
- 3- ¿Procede en mujeres mayores de 26 años?
- 4- ¿Procede en mujeres con PAP anormal?
- 5- ¿Procede en mujeres con CIN?
- 6- ¿Procede en mujeres con infección múltiple?
- 7- ¿Aumenta la protección el uso de coadyuvantes?
- 8- ¿Por qué son necesarias tres dosis de inmunización? ¿Es eficaz otra pauta diferente a la establecida?
- 9- ¿Existe correlación entre el título de anticuerpos y la capacidad de protección?
- 10- ¿Es necesaria la aplicación de "dosis de refuerzo"?

-----  
1: Positividad para VPH se refiere genéricamente a presencia de ADN viral en muestras de cuello de útero. Se distinguirá, en ocasiones, de la positividad para VPH, referida a contacto con el virus y en la que se generan anticuerpos, que se transcribirá como Ac-VPH positivo. (Ac: Anticuerpo)

## CONCLUSIONES

*(Como se puede observar las conclusiones, en muchos casos, más que la procedencia de la aplicación en diferentes supuestos, se concluye acerca de la “no” contraindicación)*

### 1.- ¿Procede la vacunación de mujeres positivas para ADN del VPH?

Sí sería procedente. Nos basamos en la demostración de que los niveles de anticuerpos que se generan tras la vacunación de mujeres portadoras de ADN de VPH 16/18, prácticamente duplican el nivel generado por la inmunidad natural ya que se produce un efecto “*booster*” de dicha inmunidad. Si el tipo viral que portan las mujeres es diferente a los tipos 16/18, la vacunación conferiría una protección del 100%, asimilable a la de mujeres negativas. Si las mujeres están infectadas por uno de los genotipos incluidos en la vacuna, la protección será sólo parcial, es decir sólo para el otro tipo vacunal no detectado en el cérvix

### 2- ¿Procede en mujeres VPH negativas que son Ac-VPH positivas o fueron VPH positivas?

En este caso nos encontramos ante mujeres que, son negativas para ADN viral, con independencia de su estado inmunológico, y que presenten o no Ac anti-VPH. En este caso serían susceptibles de vacunación. Caso de poder subyacer una infección en estado latente, también se refiere un beneficio ya que, según Diane Harper, ese virus latente en algún momento podrá regresar a su estado productivo con generación de nuevos viriones que la vacuna podría neutralizar. Existe evidencia de que cuando se administra la vacuna tetravalente en mujeres positivas por Ac-VPH 16/18 la respuesta en cuanto a títulos de Ac es más alta que la inducida con la misma vacuna en mujeres negativas por Ac-VPH.

*(NOTA: No debe confundirse esto con ningún tipo de respuesta celular, que está absolutamente descartada, sino que se trataría de una respuesta humoral frente a una especie de reinfección autóloga tras un período de latencia del VPH.)*

Esta explicación justificaría cierto beneficio de la vacunación aún en mujeres con CIN tratado.

### 3- ¿Procede en mujeres mayores de 26 años?

En mujeres de más de 26 años la vacunación podría conferir un beneficio. Sería lógico, a efectos de eficiencia, descartar la presencia de VPH 16/18 mediante tipaje específico. *(NOTA: El Dr. Meijer incide incluso en la necesidad de utilizar unos niveles mínimos de calidad en la detección y aboga por establecer un nivel de corte de positividad en todas las técnicas para descartar la contaminación por VPH y diferenciarla de la infección con significado clínico).*

Se refiere en este punto la limitación del *screening* previo, en este rango de edad, para la detección exclusiva de los tipos 16 y 18. La evidencia de que un 10-15% de las infecciones son producidas por “infección múltiple” no limita esta decisión ya que la aparición de las lesiones se ha determinado que es de carácter monoclonal. Como la prevalencia de infección por VPH 16/18 en este grupo de edad es extremadamente baja, no se recomienda realizar el tipaje de VPH 16/18 antes de la vacunación. De todas maneras, como que la pequeña fracción de mujeres positivas por los tipos 16 o 18 podría quedar sólo parcialmente protegida, es muy importante, cuando se vacune a mujeres sexualmente activas, preguntarles por la última citología e insistir sobre la importancia de continuar el cribado citológico habitual aun y habiendo recibido las vacuna

#### **4- 5 ¿Procede en mujeres con PAP anormal? - ¿Procede en mujeres con CIN?**

En este caso difiere de las mujeres con patología no establecida (aún VPH positivo o patología establecida tratada) ya que se asume la presencia de VPHs de alto riesgo en estado transformante. Si bien la vacuna NO CONFIERE PROTECCION en mujeres con lesiones positivas por VPH 16 o 18, si podría hacerlo frente a futuras reinfecciones por el mismo tipo o modificar el curso de la reinfección autóloga.

#### **6- ¿Procede en mujeres con infección múltiple?**

La evidencia de que un 10-15% de las infecciones son producidas por “infección múltiple” no limita la vacunación ya que la aparición de las lesiones se ha determinado que es de carácter monoclonal en la que mayormente toman parte los tipos 16 y 18. Sin embargo el Dr. Meijer aclara que probablemente otro tipo viral de alto riesgo sustituirá el “nicho” ocupado por el tipo 16 o 18 ya que la desaparición de estos tipos con mayor “ventaja” biológica dejaría libre la posibilidad de expansión de los otros tipos virales.

#### **7- ¿Aumenta la protección el uso de coadyuvantes?**

El AS04 es un coadyuvante que difiere de las sales de aluminio clásicas y que ha sido utilizado con anterioridad mostrando unos niveles de seguridad y tolerancia muy satisfactorios. El beneficio de su utilización radica principalmente en un aumento de la estimulación de la producción de células B de memoria.

La combinación con dMPL (3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipid A), incrementa significativamente la respuesta inmune inmediata así como la respuesta de los propios anticuerpos. Se ha visto que el AS04 no genera auto-inmunidad y es seguro a largo plazo.

A diferencia de los sistemas antiguos de vacunación, no se persigue una lisis viral mediada por anticuerpos sino que, por el contrario, se provoca una estimulación del sistema inmune que actuará interfiriendo con el receptor de membrana que se encarga de internalizar el virus en la célula basal del epitelio cervical. Este receptor, según estudios de Margaret Stanley y cols., podría ser específico para el VPH y no un receptor común celular

*(Nota: no confundir internalización con integración viral. El virus debe penetrar en la célula para que se considere infección y poder desarrollar su ciclo vital; la integración se refiere a una recombinación del ADN viral con el celular)*

#### **Contraindicaciones de la vacuna:**

En pacientes con compromiso inmunológico, como es el caso de los portadores de VIH, existen evidencias que confirman la protección de la vacuna, siempre y cuando se realice antes de adquirir la infección por ese VIH. Si la vacunación se realiza una vez el paciente es portador de VIH, se ha comprobado que la disminución del contaje de CD4s provoca una baja capacidad de producción de Ac-anti VPH y sería necesario realizar un “booster”. En estos momentos se está realizando un ensayo clínico en este campo.

Las contraindicaciones absolutas quedarían para los desórdenes inmunológicos severos (Lupus, Esclerosis múltiple, y Psoriasis) Asma y diabetes debería considerarse de forma individual en cada caso. Contraindicación relativa se considera el embarazo, que debe ser descartado (la Dra. Harper cree necesario realizar el test y no solo la consulta oral) y se recomienda que, al menos, pase un mes desde la aplicación de la última dosis, hasta una posible fecundación.

## **Efecto terapéutico:**

La Dra. M Stanley responde a una cuestión acerca de la interrelación entre las vías Th1 y Th2 y la estimulación de interleukinas que modulasen la respuesta inespecífica (no natural) con elevación de CTL8+. Su respuesta es que se ha demostrado ausencia total de modulación de la vía Th1 por Th2.

*(NOTA: Una vez presentado el VPH al sistema inmune se monta la respuesta inmune humoral (Células B-inducción de Ac) y la respuesta inmune celular (Células T activadas – CTL8+) Clásicamente se considera a ambas vías interrelacionadas de modo que la respuesta humoral siempre estimula, aunque sea poco, una respuesta celular. En este caso parece que no hay incremento alguno de la respuesta celular aún cuando se generan células B con eficacia. En resumen la respuesta es únicamente humoral y la capacidad de la vacuna exclusivamente profiláctica) (No confundamos con lo que propone Diane Harper y que se explica en el apartado -2- de este resumen).*

## **8- ¿Por qué son necesarias tres dosis de inmunización? ¿Es eficaz otra pauta diferente a la establecida?**

Se ha demostrado en los ensayos clínicos una evidencia clínica que avala la aplicación de tres dosis. Aunque “a priori” se cree que el motivo único es obtener un título de anticuerpos suficiente para obtener una respuesta inmune eficaz, la evidencia ha demostrado que la aplicación de tres dosis consigue fundamentalmente un incremento en la afinidad de los anticuerpos

*(Nota: la capacidad de respuesta inmune y activación de la cascada que genera células B de memoria, es directamente proporcional a la cinética de la unión estérica (complementariedad de forma) Antígeno-Anticuerpo, más que a la concentración de los mismos).*

De todos modos también se obtiene un incremento en los títulos de Ac, aunque como se resume en el punto 9 no se correlaciona directamente con la respuesta.

La distribución temporal de las dosis de vacuna (Inicial-1 mes- 6 meses vs. Inicial-2 meses-3 meses) no se basa en evidencias clínicas. Se considera eficaz cualquiera de las dos pautas en un rango máximo de seis meses.

## **9- ¿Existe correlación entre el título de anticuerpos y la capacidad de protección?**

El título de Ac generados por estas vacunas es muy elevado respecto a la respuesta natural frente a la infección e incluso frente a los títulos comúnmente observados en otras vacunas. De cualquier modo, se ha demostrado que la inmunización no depende directamente del título de anticuerpos medido (se ha explicado antes) sino que es más indicativa del montaje de una respuesta inmune eficaz. Se ha demostrado protección efectiva frente a lesión histológica aún con cifras de Ac casi indetectables. En este punto se recomienda efectuar un registro de las mujeres inmunizadas.

## **10- ¿Es necesaria la aplicación de “dosis de recuerdo”?**

La aplicación de “dosis de recuerdo” aún no está consensuada, al no saber con certeza cuanto tiempo permanecerá la respuesta de las células B de memoria. Hasta el momento se ha confirmado un sostenimiento de la respuesta consolidado a 5 años y por su perfil parece que pueda extenderse, dentro de unos límites aceptables, a los 10 años. Un posible escenario es que la vacunación en el rango de los 9-13 años signifique un agotamiento de la memoria en el entorno del inicio de la actividad sexual, y que es en este momento donde el

contacto con el Ag (VPH) por relaciones sexuales podría suponer un “*booster*” natural frente a la infección.

Se finaliza recomendando una información exhaustiva y de calidad a las pacientes y una educación a padres en los rangos de menos edad con especial hincapié en la labor educacional en los centros docentes mediante cursos de salud sexual.

Alfonso Alba