

A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine

N Engl J Med Vol. 347, Nº 21
November 21, 2002

Pere Fusté
Gemma Mancebo
Ramón Carreras

Introducción y Métodos

Estudio multicéntrico, randomizado a doble ciego, sobre la eficacia de una vacuna para prevenir la infección genital in vivo del papilomavirus humano tipo 16 (PVH-16). Se incluyeron inicialmente 2392 mujeres entre 16 y 23 años, reclutadas de 16 centros estadounidenses. Se utilizó como vacuna HPV-16 L1 virus-like particle (Laboratorios Merck), consistente en partículas altamente purificadas de L1 (proteína de la cápside viral) de HPV-16, preparada sobre una solución aluminada que resultaba indistinguible del placebo. La inmunización (o alternativamente el placebo) consistía en tres inyectables intramusculares administrados a los 0, 2 y 6 meses. Se monitorizó la temperatura corporal y se recogieron los efectos adversos.

Inicialmente se tomaron muestras para citología cervical, determinación de PVH en epitelios genitales y plasma para valorar la respuesta serológica. El seguimiento consistió en controles a 1 mes desde la tercera dosis de vacunación (7 meses del inicio del estudio), a los seis meses desde la finalización de la vacunación (12 meses del inicio) y cada seis meses posteriores hasta completar 48 meses. En los controles se recogieron muestras para citología, HPV DNA tests y serología anti HPV-16. Ninguno de los resultados para HPV modificó la actitud clínica. Ante citologías alteradas se aplicaron los protocolos de cada centro, básicamente a base de colposcopia y biopsia. En caso de practicarse biopsia se remitió un fragmento adyacente a la lesión principal para PCR. La identificación viral consistió en una PCR amplificadora seguida de hibridación tipo-específica. La serología anti-HPV16 se realizó mediante radioinmunoensayo competitivo desarrollado por Laboratorios Merck.

La hipótesis inicial del estudio es que la inmunización mediante vacuna para HPV-16 reduce la incidencia de infección persistente de HPV-16. Se define la aparición de un caso de infección persistente cuando siendo negativa la determinación para HPV-

16 en el día 0 y al mes 7 (un mes tras la última dosis), aparecen dos determinaciones positivas en los controles posteriores, o ante biopsia de CIN con presencia de PVH y determinación positiva en el control anterior o posterior, o con una sola determinación positiva en la última visita realizada (sólo un caso cumplía este tercer criterio). Un total de 41 mujeres cumplían estas condiciones, y fueron los casos totales acaecidos incluidos para un primer análisis estadístico. Un segundo análisis incluyó 60 mujeres más que inicialmente se descartaron del primer análisis estadístico por presentar alguna violación del protocolo establecido. Entre estas 60 mujeres apareció un caso incidental más de infección persistente.

Resultados

Un total de 1533 mujeres (64% de la cohorte inicial), con una edad media de 20 años formaron parte del análisis estadístico primario (768 vacunadas vs. 765 placebo). El seguimiento medio fue de 17,4 meses desde la última dosis de vacuna. La incidencia de infección persistente en las mujeres que recibieron placebo fue de 3,8% mujeres/año y del 0% en las vacunadas (eficacia del 100%). Todos los 41 casos de infección HPV-16 persistente acaecieron en el grupo placebo. En estos 41 casos se detectaron 5 CIN I y 4 CIN II. Aparecieron otros 44 casos de CIN no asociados a HPV-16, 22 en el grupo placebo y 22 en el grupo inmunizado.

Un análisis secundario incluye 60 mujeres más con alguna violación menor del protocolo, distribuyéndose los grupos placebo y vacuna en 793 y 800 respectivamente. Un caso adicional de infección HPV-16 persistente apareció en el grupo placebo.

De las 1533 mujeres incluidas en el análisis primario 33 (27 placebo y 6 vacuna) tuvieron infección transitoria, con determinación positiva para HPV-16 en el primer control al mes de la última dosis (mes 7

Correspondencia:
Hospital del Mar
Paseo Marítimo 25-29
08003 Barcelona

del inicio) y negativización posterior. No apareció CIN en ninguna de ellas.

La tolerancia fue en general buena y similar en ambos grupos, con escasos efectos adversos relevantes.

La seroconversión se produjo en el 97% de las pacientes inmunizadas, a títulos altos.

Comentarios

El interés que ha despertado la inmunización activa frente a la infección genital por HPV viene condicionado por la naturaleza de la patología potencialmente asociada a la infección (neoplasia cervical), a la que teóricamente es capaz de prevenir. Los resultados de estudios previos basados en modelos experimentales y animales, así como los datos de estudios preliminares en humanos han acrecentado este interés, de ahí la importancia de este ensayo clínico randomizado conducido a doble ciego sobre una cohorte numéricamente relevante. Los resultados resultan contundentes en cuanto a la eficacia de la vacuna preventiva frente a la infección persistente por HPV-16, partiendo de un estado basal negativo para HPV-16. Todos los casos de infección persistente, con todos los casos de CIN-HPV16 relacionados aparecieron en el grupo placebo (eficacia del 100%). Incluso en el reanálisis que incluye positividad para una sola determinación (infección transitoria) justo en el momento del primer control (al 7 mes) la protección es asimismo elevada (91,2%), con seis casos en el grupo vacuna frente a los 27 del grupo placebo. Estos últimos datos sugieren que la vacuna incluso puede estimular la inmunidad en caso de infección ya presente en el momento de la inmunización, aunque el estudio no tiene el diseño para responder a esta cuestión.

El tiempo medio de 17 meses de seguimiento parece suficiente como para asegurar la protección frente a una novo-infección relativamente reciente, pero como lógicamente la vacunación persigue conseguir inmunidad prolongada, tendremos que esperar aún algunos años para comprobar si la protección persiste a largo término, lo que equivale al seguimiento estricto de la cohorte y valorar los resultados en función de la determinación de HPV-DNA y la aparición de SIL relacionado. Por otra parte, si las mediciones indirectas de niveles de anticuerpos plasmáticos guardasen una buena correlación con el grado de protección a nivel de mucosas a lo largo del tiempo (hipótesis no comprobada) la monitorización serológica sería un instrumento muy útil para el seguimiento del grado de protección inmunitaria. Como indican

los autores del estudio, la persistencia de los niveles de anticuerpos y la protección que ofrecen están por determinar. Cabe añadir que los referentes animales en los que se dispone de vacunas equivalentes muestran protección eficaz a largo plazo.

Resulta obvio que estos esperanzadores resultados necesitan ser reproducidos en grandes estudios poblacionales, así como en otras zonas geográficas habida cuenta que subtipos diferentes de HPV-16 con diferente capacidad oncogénica se describen en distintas poblaciones. Cabe recordar que la finalidad última es proteger frente a lesiones histológicas cervicales mayores (CIN III, cáncer invasor), aunque como indican los autores la infección persistente es un *end point* subrogado razonable. Quedan por tanto aún muchos aspectos a dilucidar, sobre todo en términos de protección persistente a largo término y protección real frente a la lesión histológica mayor. Por otra parte, como sugieren algunos de los hallazgos del estudio cabe la posibilidad de considerar la inmunoterapia aún en infección presente, lo que abre la expectativa a la vacunación más allá de las adolescentes o la comprobación previa de la ausencia de infección HPV. Finalmente, serán necesarios estudios de coste/beneficio frente a las estrategias actuales de prevención del cáncer de cérvix, sobre todo si se hacen necesarias dosis de recuerdo y determinaciones seriadas de HPV-DNA en epitelios cervicales. En este sentido, si la ratio coste/beneficio resulta favorable puede suponer un avance notable en la salud pública de países en vía de desarrollo.

Sin embargo el punto más decisivo en la vacunación HPV como estrategia preventiva frente al cáncer cervical lo constituye el hecho que distintos tipos de HPV se relacionan con la neoplasia cervical, y que la inmunidad es tipo-específica, sin protección cruzada significativa. En el propio estudio se especifica que aparecen 44 neoplasias cervicales no HPV-16 frente a 10 relacionadas con HPV-16. El principal problema para la inmunización plenamente eficaz será conseguir una vacuna polivalente que proteja simultáneamente frente a distintos tipos de HPV. En este sentido, sólo 5 o 6 tipos son responsables de más del 80% de los cánceres cervicales, pero si queremos acercarnos al 100% de protección teórica total, deberían incluirse un número demasiado elevado de tipos HPV diferentes. Además habrán de considerarse la distribución epidemiológica regional. En cualquier caso, como primer paso de un camino que parece recorrerse más rápidamente de lo que en un principio cabía suponer, los resultados de este estudio suponen un hito relevante en lo que puede ser la próxima inmunoterapia preventiva frente al cáncer cervical.