

Preguntas y respuestas sobre la vacuna contra el virus del papiloma humano

A. Torné

Profesor Asociado de Ginecología y Obstetricia. Sección de Ginecología Oncológica. Instituto Clínico de Ginecología, Obstetricia y Neonatología (ICGON). Hospital Clínic. Universidad de Barcelona. Barcelona.

1. ¿En qué consisten las vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH)?

Se trata de vacunas profilácticas basadas en el antígeno mayor de la cápside L1 sintetizado mediante recombinación y que posee la capacidad intrínseca de autoensamblarse formando partículas semejantes a virus o pseudoviricas denominadas VLP (*virus like particles*). Las VLP están desprovistas de ADN, por lo que carecen de capacidad infectiva, pero son antigénicamente semejantes a los viriones e inducen una potente respuesta humoral con producción de anticuerpos neutralizantes. Comercialmente se han desarrollado dos modelos de vacuna VPH-VLP L1:

– La vacuna bivalente VPH 16-18 (Cervarix®) desarrollada por GlaxoSmithKline mediante recombinación con baculovirus (20/20 µg por dosis) y formulada con un nuevo adyuvante ASO4 que contiene 500 µg de hidróxido de aluminio y 50 µg de 3-deacylated-monophosphoryl lipid A (MLP), que es un derivado detoxificado de un lipopolisacárido de la *Salmonella minnesota*.

– La vacuna tetravalente HPV 6, 11, 16 y 18 (Gardasil®) desarrollada por Merck & Co. Inc. mediante recombinación con *Saccharomyces cerevisia* (dosis para VPH 6, 11, 16 y 18 de 20, 40, 40 y 20 µg respectivamente) y formulada exclusivamente con sales de aluminio.

2. ¿La vacuna del VPH es segura?

La autorización de la vacuna del VPH se ha concedido tras demostrar su seguridad en estudios que han incluido miles de mujeres, entre 9 y 26 años, procedentes de diferentes países de todo el mundo. La mayoría de los efectos secundarios son leves y locales en forma de dolor o molestias en la zona de inyección.

3. ¿La vacuna del VPH es efectiva?

Las dos vacunas desarrolladas van dirigidas contra los tipos de VPH que con mayor frecuencia causan cáncer de cuello uterino, y una de ellas incluye además los dos tipos relacionados con los condilomas genitales. Estas vacunas han demostrado una elevada eficacia para prevenir la infección por dichos tipos víricos en mujeres previamente no expuestas a los tipos de VPH frente a los que van dirigidas las vacunas. Dicha vacuna no tiene efecto terapéutico sobre las infecciones existentes o enfermedades relacionadas con el VPH. Datos iniciales demuestran cierta capacidad de protección cruzada contra algunos tipos de VPH filogenéticamente emparentados con los VPH 16 y 18.

4. ¿A quién se debería administrar la vacuna del VPH?

Dado que la vacuna VPH es preventiva, y dicha infección se adquiere con frecuencia en los primeros años tras el inicio de las relaciones sexuales, la vacuna idealmente debería administrarse antes de la primera relación sexual. La mayoría de los países que la han incluido en el calendario vacunal la recomiendan entre los 11 y 14 años. Estudios de inmunogenicidad, eficacia y seguridad demuestran que puede administrarse a partir de los 9 y hasta los 26 años.

5. ¿Se puede vacunar a las niñas menores de 9 años?

La vacunación de niñas menores de 9 años facilitaría la integración de dicha vacuna en los programas nacionales de inmunización existentes. Hasta el momento no hay estudios en este grupo de edad y se desconoce el tiempo de duración de la inmunidad. La inmunización a edades más precoces sólo se puede plantear si la vacuna demostrara una protección de por vida o a muy largo plazo que hiciera improbable la necesidad de dosis de recuerdo.

6. ¿Se puede administrar la vacuna del VPH a mujeres mayores de 26 años?

Actualmente se están realizando estudios para valorar la inmunogenicidad, seguridad y eficacia de dicha vacuna en mujeres mayores de 26 años. Aunque la respuesta inmunógena es menor a medida que aumenta la edad, el

nivel de anticuerpos sigue siendo tan alto que probablemente también se comprobará la eficacia en este subgrupo de mujeres. Los estudios coste-eficacia deberán informar de las condiciones específicas en las que esté indicado administrar dicha vacuna.

7. ¿Cuál es la posología y forma de administración de la vacuna del VPH?

Se deben administrar 3 dosis de acuerdo al esquema: 0, 2, 6 meses para la vacuna tetravalente y 0, 1, 6 meses para la bivalente. La vacuna debe administrarse mediante inyección intramuscular, preferentemente en la región deltoidea o en la zona anterolateral superior del muslo. Si se modifica la pauta se debe tener en cuenta que la segunda dosis debe ser administrada, al menos, un mes después de la primera, y la tercera al menos, 3 meses después de la segunda. Las tres dosis deben administrarse dentro de un período de 1 año.

8. ¿Se puede administrar la vacuna durante el embarazo y la lactancia?

Los datos de la vacuna administrada durante el embarazo no mostraron ningún problema de seguridad. Los estudios en animales de experimentación han catalogado a la vacuna del VPH como fármaco de la categoría B (sin evidencia de alteración en la fertilidad ni daño fetal). Sin embargo, estos datos son insuficientes para recomendar el uso de la vacuna durante el embarazo, de modo que las mujeres que queden embarazadas tras la aplicación de alguna dosis deberán retrasar el resto de las dosis hasta finalizar la gestación. En los ensayos clínicos no se constataron efectos adversos en los lactantes, por tanto, durante la lactancia se puede vacunar sin problemas.

9. ¿Se pueden vacunar las mujeres inmunodeprimidas o infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)?

No existe ninguna contraindicación para administrar la vacuna del VPH en dichos colectivos. Se desconoce en qué circunstancias específicas de inmunodepresión la inmunogenicidad de la vacuna puede verse afectada, y por tanto la eficacia de la misma ser muy baja o inexistente. Actualmente existen estudios en marcha para responder a estos interrogantes.

10. ¿La determinación del VPH debe ser un requisito para valorar si se administra la vacuna en mujeres que ya han iniciado relaciones sexuales?

Los tests para la detección de ADN del VPH indican si existe infección actual pero no informan de infecciones previas resueltas. Dichos tests han sido diseñados para la práctica clínica y ofrecen una sensibilidad óptima para detectar infecciones de alto riesgo asociadas a lesiones de alto grado. La determinación del título de anticuerpos no está disponible en la práctica asistencial, técnicamente presenta dificultades y es poco fiable para valorar la posible infección previa (un porcentaje de casos tras la infección no presenta anticuerpos detectables). Por tanto, no existe

ninguna justificación para realizar determinación de ADN del VPH o anticuerpos tipo-específicos del VPH antes de decidir si se debe o no administrar la vacuna del VPH.

11. ¿Las mujeres vacunadas que no han recibido las 3 dosis están protegidas contra el VPH o enfermedades relacionadas?

La vacuna frente al VPH incluye la correcta administración de 3 dosis. Aunque la administración de una o dos dosis ha demostrado cierto grado de protección, se desconoce hasta qué punto es eficaz en la prevención de la infección por el VPH y la patología relacionada. Por tanto, es muy importante que todas las mujeres reciban la pauta correcta de vacunación con la administración de las 3 dosis.

12. ¿Se pueden vacunar las mujeres con citología anormal, test del VPH positivo o condilomas genitales?

Las mujeres con citología anormal o con determinación positiva para el VPH de alto riesgo oncogénico mediante captura híbrida probablemente no están infectadas por los cuatro tipos víricos que incluye la vacuna y, por tanto, la vacunación puede ofrecerles protección adicional contra los tipos no adquiridos. Una tercera parte de las mujeres con condilomas en genitales externos presentan una infección concomitante con el VPH de alto riesgo, lo que significa que no todas estas mujeres han contactado con todos los tipos de VPH incluidos en la vacuna. Las mujeres que reciban la vacuna en estas circunstancias deben estar informadas de que hasta el momento la vacuna no ha demostrado ningún efecto terapéutico.

13. ¿La vacuna del VPH puede servir para tratar lesiones causadas por dicho virus?

La ausencia de efecto terapéutico demostrado de la vacuna del VPH contraindica que esta se administre como posible tratamiento del cáncer de cuello de útero, lesiones premalignas cervicales, vulvares y vaginales o verrugas genitales. Tampoco está indicada para prevenir la progresión de otras lesiones relacionadas con el VPH ya establecidas.

14. ¿Las mujeres vacunadas deben seguir realizándose citologías?

Las vacunas actuales no ofrecen protección contra todos los tipos del VPH capaces de desarrollar cáncer de cérvix. Por tanto, las mujeres correctamente vacunadas, de momento, deben seguir las pautas de cribado del cáncer de cérvix. Actualmente se está estudiando cuál será la mejor pauta de cribado en las cohortes vacunadas, ya que la significativa reducción del riesgo de cáncer de cérvix hará necesaria la utilización de tests más sensibles, como la detección del ADN del VPH y el aumento del intervalo de cribado.

15. ¿La vacuna del VPH tiene alguna indicación en los varones?

Los estudios disponibles en hombres demuestran su inmunogenicidad, pero falta por documentar su eficacia. Se prevé que la administración de la vacuna tetravalente en

adolescentes pueda conseguir una potencial reducción de verrugas anogenitales. La magnitud de los cánceres de pene, ano y orofaringe es muchísimo menor y no justifica una campaña general de vacunación (excepto para algunos colectivos como varones homosexuales con elevadas tasas de lesiones premalignas y malignas anales). La vacunación de los hombres con la finalidad de reducir la transmisión del VPH en las mujeres, gracias a la inmunidad colectiva, debe responder a una adecuada relación coste-efectividad. El posible beneficio de vacunar a los hombres en el contexto de que se vacunen porcentajes moderados de mujeres es más plausible.

16. ¿Existen otras formas de prevenir la infección por el VPH, además de las vacunas?

La manera más segura de prevenir la infección genital por el VPH es evitar el contacto sexual. Entre las personas sexualmente activas el uso de preservativos, en todas las relaciones y de forma correcta, puede disminuir la probabilidad de infección. La protección frente al VPH con el preservativo no es completa, puesto que pueden infectarse las áreas genitales no cubiertas.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Centers for Disease Control and Prevention. Quadrivalent human papillomavirus vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 2007;56 (No. RR 2):1-24.
- European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Gardasil European public assessment report. 6. Scientific discussion. EMEA, 2006. Consultado el 21 de diciembre de 2006. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm>
- Food and Drug Administration. Product approval information-licensing action [package insert]. Gardasil (quadrivalent human papillomavirus types 6,11,16,18). Whitehouse Station, NJ: Merck & Co. Disponible en: <http://www.fda.gov/cber/label/HPVmer060806LB.pdf>
- Frazer IH. HPV vaccines. Int J Gynecol Obst. 2006;94:S81-8.
- FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med. 2007;356:1915-27.
- Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. N Engl J Med. 2007;356:1928-43.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schiind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. Lancet. 2004;364:1757-65.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al; HPV Vaccine Study Group. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. Lancet. 2006;367:1247-55.
- Mao C, Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Wiley DJ, et al. Efficacy of human papillomavirus-16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol. 2006;107:18-27.
- Merck Research Laboratories. Gardasil (human papilloma virus [types 6, 11, 16, 18] recombinant vaccine). Vaccines and related biological products advisory committee (VRBPAC) briefing document. Presented to VRBPAC on 18 May 2006. Rockville, MD: US Food and Drug Administration, 2006. Consultado 21 de diciembre de 2006. Disponible en: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4222B1.pdf>
- OMS. Preparación de la introducción de las vacunas contra el virus del papiloma humano. Orientaciones normativas y programáticas para los países. [Consultado el 4 de septiembre de 2007] Disponible en: <http://www.who.int/reproductive-health/publications/es/hpvpvaccines/text.pdf>
- Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2007;369:2161-70.
- Palefsky JM, Gillison ML, Strickler HD. HPV vaccines in immunocompromised women and men. Vaccine. 2006;24S3:152-9.
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. Lancet Oncol. 2005;6:271-8.
- Wright TC, Bosch FX, Franco EL, Cuzick J, Schiller JT, Garnett GP, et al. HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer: conclusions from a 2006 workshop of international experts. Vaccine. 2006;24S3:251-61.
- Wright TC, Damme PV, Schmitt H-J, Meheus A. HPV vaccine introduction in industrialized countries. Vaccine. 2006;24S3:122-31.