

Vacuna contra el virus del papiloma humano: certezas e incertidumbres

(Octubre de 2009)

Caffaratti M.; Mazzieri M.R.

La vacuna contra el Virus del Papiloma Humano (VPH) ha generado controversia en la comunidad científica internacional por las incertidumbres sobre su eficacia y seguridad a largo plazo, y la rápida incorporación en los planes de inmunización de países como Estados Unidos, Reino Unido y España. El objetivo del siguiente artículo, es informar sobre los beneficios y riesgos de esta vacuna, que en Argentina fue objeto de una intensa campaña promocional durante el año 2008.

La vacuna contra el Virus del Papiloma Humano (VPH) previene las infecciones provocadas por el VPH.¹ Está formada por “partículas como virus” (LVP) a partir del ensamblamiento de la cápsida del papilomavirus, sin el ADN viral. Es decir, no son virus vivos ni muertos.²

Se comercializan dos tipos de vacuna contra el VPH, una tetravalente (Gardasil® de laboratorios Merck Sharp & Dohme) que incluye los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH y una bivalente (Cervarix® de laboratorio GlaxoSmithKline) que incluye los tipos 16 y 18 del VPH.^{3,4}

1- Infección por el VPH

Existen aproximadamente 100 genotipos de papiloma virus capaces de infectar específicamente a humanos, estos presentan tropismo selectivo por las células epiteliales de la piel y las mucosas.²

La infección genital producida por el VPH es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente. La mayoría de las veces no presenta síntomas clínicos y se resuelve espontáneamente en uno o dos años.^{2,5}

Virus del papiloma humano y cáncer de cuello uterino

A veces, las infecciones por VPH duran muchos años y cuando es persistente la infección puede progresar a Cáncer de Cuello Uterino (CCU) invasivo, en un proceso que generalmente se prolonga 10-20 años. Esto ocurre sólo en el 10 % de los casos.^{2,5}

La infección persistente por VPH es una causa necesaria pero no suficiente para el desarrollo de cáncer de cuello uterino.^{2,5,6} Se han identificado otros factores de riesgo adicionales que favorecerían la progresión a CCU, a saber: la alta carga viral, la existencia de cuadros de inmunodeficiencia adquirida (tratamientos inmunosupresores, infección por VIH) o genéticas, factores hormonales, tratamientos con corticoesteroides o anticonceptivos orales, así como el tabaquismo, la multiparidad y la existencia de otras infecciones de transmisión sexual.²

Se han descrito al menos 40 genotipos de VPH con capacidad para infectar los tejidos del área anogenital, pudiendo clasificarse de acuerdo con su mayor o menor riesgo oncogénico.² Actualmente entre 13 y 18 genotipos diferentes del VPH, se consideran oncogénicos o de alto riesgo. De éstos, los genotipos VPH 16 y 18 son los que se asocian más frecuentemente al desarrollo de CCU, apareciendo en aproximadamente el 70% de los casos de displasia cervical de alto grado (*CIN grado 2 o 3*) y adenocarcinoma *in situ*.^{1,2,5,7}

Los de bajo riesgo (especialmente, los genotipos 6 y 11) se asocian hasta en un 90% a los casos de verrugas genitales y a diversas lesiones de bajo grado de malignidad localizadas en el cuello uterino.²

El cáncer de cuello uterino: epidemiología

El CCU es el segundo cáncer más común en las mujeres en todo el mundo y es especialmente prevalente en los países en desarrollo, donde las medidas de cribado cervical son poco frecuentes.⁷ En

Argentina, es el segundo cáncer más diagnosticado en mujeres, representa el 10% de la mortalidad femenina por cáncer y se ubica en el sexto lugar como causa de muerte.^{8,9}

Prevención del cáncer de cuello uterino

El desarrollo de la mayoría de los CCU, y la mortalidad asociada a los mismos, pueden prevenirse mediante la detección de lesiones en el epitelio cervical. Existen dos pruebas que pueden ayudar a la detección temprana de lesiones precancerosas:^{10, 11}

- **La prueba de Papanicolaou (PAP):** identifica los cambios en las células del cuello uterino que pueden convertirse en cáncer si no se tratan en forma adecuada. Se ha comprobado que el PAP realizado dentro de un programa de prevención organizado reduce en un 80% la incidencia y mortalidad del CCU.
- **La prueba del VPH:** es una técnica nueva que puede identificar al menos 13 de los tipos de VPH de alto riesgo que están relacionados con la formación de CCU. Esta prueba puede detectar los tipos de VPH de alto riesgo aun antes de que haya cualquier cambio visible conclusivo en las células cervicales. Para llevarla a cabo, recoge células del cérvix.

Según la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo del año 2005, el 51,6% de las mujeres mayores de 18 años, se realizó el PAP en los últimos dos años. El número fue más elevado en la Ciudad de Buenos Aires (69%) y menor en Tucumán (30,3%) y Santiago del Estero (31,4%). Las mujeres de mayor ingreso y mayor nivel educativo reportaron mayor realización de PAP, hecho que demuestra que las poblaciones más vulnerables tienen menor acceso.¹²

2-Vacunas contra el VPH

La implicación de la etiología viral en la mayoría de los casos de CCU, hace que la utilización de vacunas frente a VPH suponga una opción a considerar para su prevención.²

Las vacunas están constituidas por partículas semejantes a la proteína L1 de la cápside del virus, obtenidas por recombinación genética.²

Eficacia de la vacuna

De acuerdo con las recomendaciones de un grupo de trabajo de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los ensayos clínicos deberían medir la eficacia de la vacuna del VPH según su impacto en el número de casos de displasia cervical de alto grado (*CIN grado 2 ó 3*) y de *carcinoma in situ* documentado histológicamente. La duración del ensayo clínico tiene que ser de varios años para incluir el lapso de tiempo necesario entre la infección y el desarrollo de la displasia.⁶

La principal evidencia de la eficacia de la vacuna tetravalente proviene de 2 ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo (FUTURE I Y FUTURE II). En ellos, las participantes (mujeres de 15 a 26 años) recibieron 3 dosis de la vacuna, con un período medio de seguimiento de 3 años. Ambos estudios excluyeron a mujeres que habían tenido 5 o más parejas sexuales en su vida.¹³ Los estudios incluyeron 73% de mujeres no infectadas con ninguno de los 4 serotipos incluidos en la vacuna y 27% de mujeres infectadas con alguno de los serotipos incluidos en la vacuna, para representar a la población general.⁷ La elaboración de los resultados fue compleja y se llevaron a cabo análisis por “intención a tratar” y análisis “por protocolo”. En cuanto a la vacuna bivalente, la principal evidencia de la eficacia proviene del ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con vacuna de la hepatitis A (PATRICIA) donde se incluyeron sólo mujeres seronegativas en el momento inicial (no infectadas con los genotipos 16 o 18, ni ninguno de los otros 14 genotipos con fuerte potencial carcinogénico).⁶ La duración del estudio fue de 15 meses.⁵

En la Tabla 1 se muestran los resultados los tres estudios según la variable estudiada.^{5, 13-16}

Tabla 1: Eficacia de la vacuna en la prevención de lesiones provocadas por el VPH

Variable estudiada	Vacuna	Estudio clínico	Eficacia	
			Población PP ^a (IC 95%)	Población IIT ^b (IC 95%)

Prevención de CIN 2/3, adenocarcinoma <i>in situ</i> o cáncer cervical producido por los tipos de VPH incluidos en la vacuna	Tetravalente ^c	FUTURE I ^e	100% (94-100)	55% (40-66)
		FUTURE II ^f	98% (86-100)	44% (26-58)
	Bivalente ^d	PATRICIA ^g	90% (53-99)	-
Prevención de CIN 2/3, adenocarcinoma <i>in situ</i> o cáncer cervical producido por cualquier tipo de VPH	Tetravalente	FUTURE I	-	20% (8-31)
		FUTURE II	-	17% (1-31)
	Bivalente	PATRICIA	-	-

a) ITT: análisis por intención de tratar: eficacia medida en la población total aleatorizada (incluye tanto a mujeres infectadas como no infectadas) con el objeto de valorar la eficacia de la vacuna sobre VPH 16, VPH 18 o cualquier tipo de VPH.

b) PP: análisis por protocolo de eficacia: eficacia medida sólo en la población no infectada por los tipos vacunales, que recibieron las tres dosis de la vacuna tetravalente, sin ninguna desviación mayor del protocolo.

c) Incluye los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH

d) Incluye los tipos 16 y 18 del VPH

e) Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *Engl J Med.* 2007 May 10; 356(19):1928-43

f) The FUTURE II Study Group, Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions *N Engl J Med* 2007 356: 1915-1927

g) Paavonen J, Jenkins D, Bosch X, Naud P, Salmeron J, et al for HPV PATRICIA study group. 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.

Como puede observarse en la Tabla 1, la eficacia de las dos vacunas es superior al 90 % para los virus incluidos en la vacuna, en mujeres sin infección previa (Análisis por protocolo). Sin embargo, con los únicos datos disponibles de la vacuna tetravalente puede observarse que la eficacia disminuye notablemente cuando se analizan conjuntamente todas las mujeres, estuvieran o no infectadas, situación que refleja mejor a la población general.

En el grupo de edad de 9 a 15 años sólo se realizaron estudios de inmunogenia, que determinan el nivel de anticuerpos alcanzados tras la vacunación.^{5,6}

Posología

Las dos especialidades comercializadas requieren la administración de 3 dosis por vía intramuscular, para completar el régimen de vacunación.¹

Edad de vacunación

- Idealmente la vacuna debería administrarse antes de que pueda ocurrir la exposición al VPH por contacto sexual.
- La vacunación fue aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) sólo en niñas y mujeres entre 9 y 26 años.¹

Información sobre efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes observados durante los ensayos clínicos fueron reacciones locales en el sitio de inyección (82,9%) y fiebre (13%). También se informaron artritis, artralgia y artropatía (1,1%).^{1, 6, 17}

Información Post-comercialización

En la Tabla 2 se enumeran los efectos adversos que se notificaron en forma espontánea a través de los sistemas de farmacovigilancia.

Tabla 2. Efectos adversos ^{1, 7, 17-19}

Efectos adversos cardiovasculares
<ul style="list-style-type: none">• Síncope (15%)• Tromboembolismo venoso (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, accidente cerebro-vascular, trombosis venosa mesentérica, trombosis del seno sagital)*
Efectos adversos gastrointestinales
<ul style="list-style-type: none">• Náuseas (6,7%)• Diarrea (3,6%)• Vómitos (2,4%)• Dolor dental (1,5%)• Pancreatitis (0,8%)• Apendicitis (0,03%)
Efectos adversos inmunológicos
<ul style="list-style-type: none">• Reacciones de hipersensibilidad (urticaria, broncoespamo, reacciones anafilácticas/anafilactoides, angioedema, rash generalizado)*• Enfermedad autoinmune (esclerodermia, dermatomiositis, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del tejido conectivo)*
Efectos adversos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
<ul style="list-style-type: none">• Mialgia*
Efectos adversos neurológicos
<ul style="list-style-type: none">• Dolor de cabeza (28,2%)• Vértigo (4%)• Síndrome de Guillain-Barré (4%)• Mielitis transversa (1,3%)• Insomnio (1,2%)• Encefalomiелitis diseminada aguda*• Enfermedad de la Motoneurona*• Convulsiones*
Efectos adversos del sistema linfático
<ul style="list-style-type: none">• Linfadenopatía*
Otros
<ul style="list-style-type: none">• Malestar (1,4%)• Tos (2%)• Fatiga*
*Frecuencia desconocida

Aún no es posible estimar la frecuencia en todos los casos, ni establecer una relación causal con la exposición a la vacuna,¹⁸ por este motivo se aguardan los resultados de los estudios Nordic Cancer Registry Study y el Adolescent Sentinel Cohort Study.²⁰

Sólo el 6% de los eventos adversos informados fueron graves.^{21, 22} En la Tabla 3 se enumeran los eventos adversos graves ocurridos en Estados Unidos, entre junio de 2006 y junio de 2008 en niñas y adolescentes de 6 a 17 años.²²

Tabla 3. Eventos adversos graves

Evento adverso	Nº de casos informados	% del total de eventos adversos informados
Convulsiones	20	0,63
Síndrome de Guillain-Barré	13	0,41
Parálisis*	9	0,28
Accidente cerebro-vascular	3	0,09
Muerte	3	0,09
Trombosis venosa profunda	2	0,06
Embolismo pulmonar	1	0,03

*Los casos de parálisis se debieron a encefalomielitis desmielinizante aguda, neuromielitis óptica y mielitis transversa.

Precauciones y advertencias

- La vacuna ha sido diseñada con fines profilácticos y no posee efectos terapéuticos.^{1,7}
- La vacuna no previene las lesiones en mujeres ya infectadas con un tipo de VPH en el momento de la vacunación, aunque ese tipo de VPH esté incluido en la vacuna.^{1,17}
- Se han notificado casos de síncope después de la vacunación, algunas veces asociados a caídas que han ocasionado golpes de gravedad. Por lo tanto, debe observarse cuidadosamente a los vacunados, y recomendarles permanecer sentados durante aproximadamente 15 minutos después de la administración de la vacuna.^{23,24}
- No se recomienda su uso en mujeres embarazadas.^{1,17}
- No hay datos sobre el uso de la vacuna en pacientes inmunocomprometidos. Los individuos con la respuesta inmune alterada, ya sea debido al uso de una terapia inmunosupresora potente, un defecto genético, infección por Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) u otras causas, podrían no responder al tratamiento.^{1,17}
- La vacuna debe ser administrada con precaución en individuos con trombocitopenia o cualquier trastorno de la coagulación, porque puede aparecer hemorragia después de una administración intramuscular.^{1,17}

Recomendaciones sobre conductas a seguir si se recibe la vacuna

- **Continuar con el chequeo rutinario a través del examen de Papanicolaou:** la vacunación no es un sustituto del cribado rutinario del cuello de útero. Esto se debe a que la vacuna no es efectiva al 100% y no proporciona protección frente a todos los tipos del VPH, o frente a infecciones por VPH ya existentes. La importancia del examen de Papanicolaou sigue siendo crucial.^{7,17}
- **Mantener conductas preventivas de protección:** recomendar a las mujeres que reciban la vacuna que mantengan las conductas preventivas de protección, como utilizar preservativos, limitar el número de compañeros sexuales y practicar la monogamia, entre otros.⁷

Algunas incertidumbres

- **Duración de la inmunidad:** no ha sido determinada completamente la duración de la inmunidad luego de aplicadas las 3 dosis de la vacuna. La información disponible hasta el momento sugiere que luego de la vacunación, los títulos de anticuerpos anti-VPH de los serotipos incluidos en la vacuna, se mantienen en niveles altos por al menos 5 años.^{7,17} Actualmente se desconoce si es necesario administrar una dosis de refuerzo para mantener la eficacia a largo plazo.¹
- **Falta de utilización de variables adecuadas en los ensayos clínicos:** la edad de las mujeres participantes difiere de la población sobre la que se inicia el programa de vacunación.
- **Aparición de cepas oncogénicas no incluidas en la vacuna:** preocupa la posibilidad que surjan cepas no incluidas en la vacuna como serotipos oncogénicos predominantes, esta situación está siendo estudiada en el Nordic Cáncer Registry Study.²⁰
- **Seguridad de la vacuna a largo plazo:** debido a que se necesita más información sobre la seguridad de la vacuna a largo plazo, se han puesto en marcha estudios de seguimiento, como el Nordic Cáncer Registry Study y el Adolescent Sentinel Cohort Study.²⁰

Vacunas comercializadas en Argentina

En la Tabla 4 se muestra información de las vacunas comercializadas en Argentina.

Tabla 4. Vacunas comercializadas en Argentina³

Nombre comercial	Tipos HPV	Presentación	Laboratorio	Certificado de ANMAT	Costo unitario	Costo total (3 dosis)
Gardasil	6, 11, 16 y 18	Iny Susp. Estéril x 0.5ml x 1	Merck Sharp & Dohme	Nº 53353	\$ 1023,28	\$ 3.069,84
Cervarix	16 y 18	Iny. Susp. x 0.5ml.x1	GlaxoSmithKline	Nº 54166	\$ 473,34	\$1420,02

Costo de las vacunas

El costo de la vacuna tetravalente en Argentina es el más alto si se lo compara con otros países del mundo.²⁵ Ver Tabla 5.

Tabla 5. Precios de la vacuna tetravalente en Argentina y en otros países

País	Costo de 3 dosis (Dólares)
Argentina	797*
Alemania	620
España	604
Francia	529
Bélgica	489
Italia	371
Estados Unidos	360
Australia	354
Canadá	310
Filipinas	318
Nicaragua	200

* Conversión de pesos argentinos a dólares actualizado al 15/10/09

Agradecimientos: Se agradece al Dr. Martín Cañas por su colaboración.

Bibliografía

1. Clinical Pharmacology [en línea] Gold Standard Multimedia. (Acceso restringido). Acceso:15/10/09 Disponible en: <http://www.clinicalpharmacology.com>
2. Centro Andaluz de Información de Medicamentos CADIME Boletín Terapéutico Andaluz. Vacuna frente al virus del papiloma humano.Volumen 23 N° 4 Año 2007
3. Alfabeta SACIFyS. AlfaBETA.net. [en línea] Ciudad de Buenos Aires. Grupo Alfa Beta. Última Actualización: Acceso:15/10/09 Disponible en: <http://www.alfabeta.net/main?svc=content&cmd=viewscreen&sid=mf&consulta=monodroga&iid=632>
4. Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. ANMAT. [en línea]. Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Fecha de actualización: Acceso:15/10/09. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/consultas/consulta_puntual.htm
5. Servicio Madrileño de Salud. Notas Farmacoterapéuticas. Vacunas frente al virus del papiloma humano. Vol 15 N°5.Año 2008
6. Boletín Fármacos. Vacuna del virus del papiloma humano para los genotipos 6, 11, 16 y 18. Prevención del cáncer cervical: Gran esperanza...Traducción de: Rev Prescrire 2007;27(280):89-93
7. The American Society of Health-System Pharmacists. Medscape Drug Reference [on line] New York. Acceso: 15/10/09. Disponible en: <http://www.medscape.com/druginfo>
8. Ministerio de Salud de la Nación. Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cérvico-uterino. [en línea]. Argentina Acceso: 01/06/2008. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/cancer-cervico-uterino/pdf/mortalidad-cancer-utero-80-06.pdf>
9. Giraudo N, Discacciati V, Bakalar K, Basualdo N y Dreyer C. Barreras para el rastreo de cáncer de cuello uterino en la Ciudad de Buenos Aires. Archivos de Medicina Familiar General. Volumen 3 Número 2 – 2006. pp 7-21.
10. CDC. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades. Información básica sobre el cáncer de cuello uterino [en línea] EEUU. Acceso: 21/10/09. Disponible en: http://www.cdc.gov/spanish/cancer/cervical/basic_info/
11. National Cancer Institute. Los virus del papiloma humano y el cáncer [en línea] EEUU. Acceso: 21/10/09 Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/cancer/hojas-informativas/VPH-respuestas>
12. Rosso M et. Proyecto de ley: Creación del Programa Nacional de detección temprana, diagnóstico y tratamiento del cáncer de cuello uterino. [en línea] Argentina. Última actualización: 28/05/2007 Disponible en: <http://www.l.hcdn.gov.ar/proyxml/expediente.asp?fundamentos=si&numexp=2534-D-2007>
13. Servicio Gallego de Salud. Centro de Información Farmacoterapéutica Boletín de evaluación farmacoterapéutica de nuevos medicamentos. Vacuna frente al virus papiloma humano (genotipos 6, 11,16,18) N°7 Año 2008
14. Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. Engl J Med. 2007;356(19):1928-43
15. The FUTURE II Study Group, Quadrivalent Vaccine against Human Papillomavirus to Prevent High-Grade Cervical Lesions N Engl J Med 2007 356: 1915-1927
16. Rambout; Hopkins; Hutton; Fergusson. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. CMAJ 2007;177(5):469-79
17. EMEA The European Agency for the Evaluation of Medical Products. Gardasil: Ficha Técnica [en línea] Londres. Reino Unido. Acceso: 21/10/09 Disponible en: <http://www.emea.eu.int/>
18. DRUGDEX® System. Thomson Micromedex [en línea] Acceso: 21/10/2009. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com>
19. The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) Human papillomavirus (HPV) immunisation programme—first year safety review Drug Safety Update 2009;3:5-8
20. Boletín Informativo del Centro de Farmacovigilancia de la Comunidad de Madrid. Boletín RAM. Seguridad de las vacunas del VPH. Vol 16 N°1. Año 2009
21. Slade; Leidel; Vellozzi; et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine JAMA 2009;302:750-7

22. Borja-Hart; Benavides; Christensen. Human Papillomavirus Vaccine Safety in Pediatric Patients: An Evaluation of the Vaccine Adverse Event Reporting System. Ann. Pharmacother. The Annals of Pharmacotherapy 2009; 43(2):356-359
23. Agencia Española del Medicamento. Seguridad de la vacuna frente al virus del papiloma humano Gardasil® [en línea] Madrid. España. Acceso: 16/02/09. Disponible en: http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/NL_2009-02_gardasil.htm
24. FDA Food and Drug Administration. Information from FDA and CDC on the Safety of Gardasil Vaccine [en línea] EEUU Acceso: 21/10/09 Última actualización: 20/08/09. Disponible en: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/VaccineSafety/ucm179549.htm>
25. PHARMA Israel Drug Bulletin. Human papillomavirus vaccines. Vol.15, Bulletin N° 90. April-May 2009