

## VPH

Jacqueline De Izaguirre de Arellano \*, Luis Echezuría\*\*

### RESUMEN

Actualmente la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de Estados Unidos aprobó dos vacunas para prevenir la infección por VPH (Virus de Papiloma Humano): Gardasil® (vacuna tetravalente) y Cervarix® (vacuna bivalente). Ambas vacunas son muy efectivas en la prevención de infecciones persistentes por los tipos 16 y 18 de VPH, dos de los VPH de "alto riesgo" que causan la mayoría (70%) de los cánceres de cuello uterino y en menor porcentaje de cáncer de ano y pene. Gardasil® impide también la infección por los tipos 6 y 11 de VPH, los cuales causan prácticamente todas (90%) las verrugas genitales.

Se presenta un resumen de la inmunogenicidad, eficacia, indicaciones, modo de empleo y presentaciones comerciales de estas dos vacunas.

**Palabras clave:** Vacunas, Gardasil, Cervarix, cáncer de cuello uterino, cáncer de pene, cáncer de ano, verrugas genitales.

### ABSTRACT

The Food and Drug Administration (FDA) of USA licensed two vaccines for the prevention of VPH (Human Papillomavirus) infection: Gardasil® (quadrivalent vaccine) and Cervarix® (bivalent vaccine). Both vaccines are very effective in the prevention of persistent infection by serotypes 16 and 18 of VPH, two of the "High Risk" VPH, which cause 70% of cervical cancers and in low percentages anal and penile cancers. Gardasil® prevents infection by serotypes 6 and 11, which cause almost all (90%) of genital warts.

This review presents the immunogenicity, efficacy, recommendations, doses, administration and commercial presentation of both vaccines.

**Keywords:** Vaccines, Gardasil, Cervarix, cervical cancer, penile cancer, anal cancer genital warts.

La infección viral persistente por genotipos de alto riesgo oncogénico de Virus de Papiloma Humano (VPH) es la causa del 99,7% de los casos de cáncer de cuello uterino (1,2).

El VPH es una infección de transmisión sexual, altamente prevalente en hombres y mujeres sexualmente activos, por lo cual se han desarrollado vacunas para la prevención de esta enfermedad.

En general, el 70% de la población adquiere alguna forma de infección por VPH, de este grupo, el 25% de los adolescentes y adultos jóvenes desarrollan lesiones cervicales de bajo grado y más del 70% se resuelve espontáneamente después de 3 años del diagnóstico, lo cual no sucede en los inmunosuprimidos.

Los genotipos de VPH prevalentes a nivel mundial son: 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58.

Los serotipos 16 y 18 causan el 70% de los cánceres cervicales y aproximadamente el 50% de las lesiones precancerosas (Neoplasia Intraepitelial Cervical -NIC 2/3-) en el mundo; los genotipos 6 y 11 causan el 90% de las verrugas genitales (2,4). El resto de los serotipos (31, 33, 45, 52 y 58) causan el 20% de los cánceres cervicales.

### Vacunas contra el VPH

Estas vacunas se obtienen a partir de la proteína L1 de la cápside viral, que al recombinarse, genera Partículas

Parecidas al Virus (PPV). Las L1 PPV del VPH no contienen ADN viral, por lo que no son infecciosas ni carcinogénicas, pero mantienen un gran poder inmunogénico con o sin adyuvantes. (1, 3)

Las vacunas que actualmente se encuentran en el mercado, no disponibles en Venezuela, son:

- Vacuna tetravalente contra los serotipos de VPH 6, 11, 16 y 18. (Gardasil®, Merck).
- Vacuna bivalente contra los serotipos 16 y 18 (Cervarix®, Glaxo Smith Kline).

### Eficacia

La eficacia de las vacunas del VPH se mide sólo analizando la prevención de la infección ginecológica o los eventos clínicos relacionados a su aplicación.(1)

La inmunogenicidad de la vacuna de VPH no se puede comparar con su eficacia, porque no existe correlación entre los niveles de títulos de anticuerpos y la protección contra la infección por VPH o el desarrollo de cáncer/NIC.(1)

Se define eficacia por la presencia de eventos que pueden servir como marcadores de probable desarrollo de cáncer cervical, es decir:

- Incidencia de infección por VPH por genotipos de la vacuna.
- Persistencia de infección de tipos específicos de VPH (>6 o >12 meses).
- Citología anormal.
- Cambios histológicos anormales.
- VACUNA TETRAVALENTE 6, 11, 16, 18 (Gardasil®)
- Eficacia de 98% en prevención de infección por VPH,

\* Pediatría / Infectología Pediátrica.  
Policlínica Metropolitana. Caracas

\*\* Jefe Dpto. Medicina Preventiva y Social. Escuela Luis Razetti.  
Facultad Medicina. UCV Presidente Capítulo Epidemiología y Salud Pública SVPP

- es decir, desarrollo de NIC 2/3 o adenocarcinoma en pacientes que no habían sido infectados antes de la colocación de la vacuna con los serotipos 16 y 18 (9).
- Eficacia de 100% en prevenir verrugas ano-genitales por serotipos 6 y 11 en pacientes sin infección previa a la vacunación (9).
  - Protección cruzada. Esta vacuna ha demostrado protección cruzada parcial contra la adquisición de serotipos no incluidos en la vacuna VPH (31, 33, 45, 52, 58) que causan aproximadamente 20% de cáncer cervical. En las mujeres sin infección, la protección cruzada fue de 25% para NIC 2/3 y 29% para adenocarcinoma in situ (5). En mujeres sexualmente activas la reducción de la infección y de enfermedades relacionadas fue algo más baja, 18% y 19%, respectivamente. (6)
- **VACUNA BIVALENTE 16, 18 (Cervarix®)**
- Eficacia del 93% en prevención de NIC 2/3, adenocarcinoma in situ o cáncer en pacientes sin infección previa. (12)
  - Eficacia en prevención de infección persistente de 6 y 12 meses fue de 94% y 91%, respectivamente (1).
  - Protección cruzada: demostró protección parcial contra los serotipos no contenidos en la vacuna (31, 33, 45, 52, 58) que causan el 20% del cáncer cervical. La reducción en persistencia de infección a los 6 meses fue del 30%, a los 12 meses del 24% y de NIC 2/3 del 53%(1).

En general, ninguna de estas vacunas modifica la enfermedad o infección si estaba presente antes de la vacunación.

### Inmunogenicidad

Un análisis preliminar de la inmunogenicidad de la vacuna tetravalente (10) demostró que todas las pacientes tenían anticuerpos detectables contra los serotipos 6,11,16,18 después de haber recibido el esquema completo de vacunación; los títulos geométricos anti VPH fueron 27 a 145 veces mayores que los observados en los pacientes que recibieron placebo y que eran seropositivos para VPH; este hallazgo sugiere que la respuesta con la vacuna es superior a la infección natural. A los 36 meses de seguimiento los títulos de anticuerpos fueron iguales o superiores a los reportados en la infección natural. En el subgrupo de mujeres que eran seropositivas para los serotipos vacunales al momento de la inmunización, se observaron rápidos aumentos, picos mayores y persistencia mayor en el tiempo de los niveles de anticuerpos que en las seronegativas, lo que sugiere que la vacunación puede inducir memoria inmune.

Con la bivalente se ha obtenido una respuesta adecuada de anticuerpos con persistencia a los 6,4 años de seguimiento (11,12). Al comparar ambas vacunas, se reportó en todas las edades, que la bivalente indujo 2,3 a 4,8 veces más títulos geométricos de anticuerpos para VPH 16 que la tetravalente, y 6,8 a 9,1 veces más para VPH 18 (13). Aunque la inducción de títulos de anticuerpos es mayor, se desconoce la

duración de la protección en el tiempo. (1)

### Indicaciones

1. Guías de recomendación para vacunación en mujeres: Varios comités han realizado recomendaciones y se observan diferencias en el rango de edad para el rescate o “catch up” del VPH.

- a.- ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) recomienda ofrecer vacunación de rutina a todas las niñas entre los 11 y 12 años de edad (7)(8), inclusive a partir de los 9 años; sin embargo, el tiempo de captura para las mujeres debe ser de 13 a 26 años, siempre y cuando no hayan sido vacunadas previamente. ACIP no plantea preferencia entre la vacuna bivalente o tetravalente.(2)
- b.- ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) coincide con las guías de ACIP. ACOG también sugiere que se inmunice a todos los adolescentes y adultos jóvenes en su primera visita, independientemente de su status de vacunación VPH previo, para facilitar el rescate o “catch up”.(2)
- c.- ACS (American Cancer Society) difiere en la edad de rescate. Recomienda iniciar entre los 11 y 18 años (puede comenzarse a los 9 años) y no recomienda rescate en mujeres entre 19 y 26 años, ya que no existen suficientes evidencias a favor o en contra de la vacunación en ese grupo etario.(13)
- d.- OMS (Organización Mundial de la Salud) recomienda vacunar a las niñas entre 9 y 13 años.(1)

### 2.-Inmunización en varones

Los hombres también pudieran adquirir enfermedades relacionadas con infección por VPH, tales como verrugas vulgares y, menos frecuentes, cáncer anal y de pene. La vacunación en hombres además de prevenir estas enfermedades, disminuirá la trasmisión de VPH a su pareja.(14)

En 2009, la FDA aprobó el uso de la vacuna tetravalente en varones y en 2010 ACIP recomendó su administración en hombres entre 9 y 26 años de edad.

### 3.- Inmunización en situaciones especiales

a.- Mujeres embarazadas: Aunque la vacuna de VPH no contiene virus vivo y en el estudio FUTURE II (9), en el cual participaron 1.053 mujeres embarazadas y no se observaron anomalías atribuibles a la vacuna (9), no se recomienda su uso durante la gestación, por contar con data limitada.

Las mujeres que comenzaron el esquema de vacunación y quedaron embarazadas deben completar el esquema en el posparto.(2)

- b.- Lactancia materna: no existe contraindicación.(8)
- c.- Inmunosuprimidos: no existe contraindicación para su uso; sin embargo, en las mujeres debe seguirse el despistaje de cáncer de cuello uterino para detectar NIC 2/3 y prevención de cáncer en este grupo de alto riesgo.(15)(2)

d.- Mujeres con anormalidades cervicales pre-existentes: La historia de verrugas vulvares, citología anormal o prueba de ADN positivo para VPH no es evidencia del serotipo infectante, es decir, que pudieran estar incluidos o no en la vacuna. Por lo tanto, ACIP recomienda que las mujeres con estos antecedentes y que estén en el rango de edad para la inmunización, pueden vacunarse y obtener algún beneficio aunque sea menor al de una paciente sin infección previa.(8)

**Status pre-vacunación**

ACIP no recomienda serología o prueba de ADN previo a la inmunización 8).

**Esquema de vacunación**

El esquema es discretamente diferente entre ambas vacunas y consiste en 3 dosis de 0,5 ml.(16) (Cuadro 1)

**Cuadro 1.** Esquema de vacunación

Vacuna	Cantidad de dosis	Intervalos (meses)
Tetravalente MSD (Gardasil®)	3 Dosis	0,2 y 6
(Bivalente GSK) (Cervarix®)	3 Dosis	0,1 y 6

El tiempo mínimo entre la primera y segunda dosis de ambas vacunas es de un mes y el tiempo mínimo entre la primera y tercera dosis es de 24 semanas. Las dosis que se coloquen en lapsos menores a los mencionados deben readministrarse (16).

El CDC recomienda que si se interrumpe la serie de vacunación por cualquier espacio de tiempo, se debe continuar el esquema. Como está indicado, es decir, no se pierden las dosis colocadas (16).

*Vías de administración*

Se debe administrar mediante inyección intramuscular en la región deltoides (brazo) o en el área antero lateral superior del muslo (16).

*Duración de la protección*

Se desconoce la duración de la protección después de la vacunación, así como los niveles de anticuerpos protectores contra la infección (2).

*Coadministración con otras vacunas*

Se pudiera administrar simultáneamente con otras vacunas inactivadas o vivas atenuadas, cualquier tiempo antes o después de la vacunación de VPH, ya que no es una vacuna viva (16).

*Efectos secundarios*

Efectos locales: 1% de los vacunados puede presentar eritema, dolor, edema y prurito en el sitio de la inyección.

Efectos sistémicos: Puede ocurrir síncope luego de la vacunación, lo cual se ha observado con otras vacunas en adolescentes y adultos jóvenes. Para prevenir daños relaciona-

dos con un posible episodio sincopal, se recomienda que la persona vacunada se mantenga sentada o en posición supina durante 15 minutos luego de la inmunización. (1)

También se pueden presentar fiebre, cefalea, mialgias, mareos y raramente broncoespasmo y urticaria.

*Contraindicaciones*

La vacuna VPH está contraindicada en pacientes con historia de hipersensibilidad a cualquier componente de la vacuna. La tetravalente es producida a partir de *Saccharorryces cerevisiae*, por lo que está contraindicada en personas con hipersensibilidad a levadura. Las inyectadoras prellenadas contienen látex en el extremo superior, por lo que no se pueden administrar en pacientes con anafilaxias por alergia al látex; la bivalente no contiene látex.

En el cuadro 2 se indican las presentaciones comerciales, composición y demás información sobre las vacunas VPH actualmente disponibles.

**Cuadro 2.** Presentaciones comerciales

Vacunas (laboratorio)	Composición	Presentación (dosis)	Conservación
Gardasil®	1 dosis (0,5 ml) contiene aproximadamente	Liofilizada	
	Proteína L1 virus del papiloma humano1 Tipo 6: 20 ug		
	Proteína L1 virus del papiloma humano1 Tipo 11: 40ug		+2°C a +8°C. No congelar.
Tetravalente (Merck CO, Inc.)	Proteína L1 virus del papiloma humano 1 Tipo 16: 40 ug		Conservar en el empaque original para preservarla de la luz.
	Proteína L1 virus del papiloma humano1 Tipo 18: 20 ug		
	Hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo como adyudante (225 ug de A1).		
Cervarix®	Proteína L1 Virus del Papiloma humano1 Tipo 16: ug	Liofilizada	+2°C a +8°C.
Bivalente (Glaxo SmithKline)	Proteína L1 Virus del Papiloma humano1 Tipo 18: 20 ug		No congelar.
	ASO4: 3-0 desacil-4 monofosforil lípido A (MPL) 3.		Conservar en el empaque original para preservarla de la luz.
	Hidróxido de aluminio (500 ug)		

## REFERENCIAS

- 1.- Castle P, Cox JT. Clinical trials of human papillomavirus vaccines. Up to Date. Disponible en: <http://www.update.com/home/store.do>. Consultado: 01 de octubre 2010.
- 2.- Castle P, Cox JT. Recommendations for the use of human papillomavirus vaccines. Up to Date. Disponible en: <http://www.update.com/home/store.do>. Consultado: 01 de octubre de 2010.
- 3.- Rowhani Rahbar A, Mao C, Hughes JP, Alvarez FB, Bryan JT, Hawes SE, et al. Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. *Vaccine*. 2009; 27(41):5612-9.
- 4.- Cervarix a second HPV vaccine. *Med Lett Drugs Ther*. 2010; 52(1338): 37-8.
- 5.- Brown DR, Kjaer SK, Sigursson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16 and 18) L1 virus like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive woman aged 16-26 years. *J Infect Dis*. 2009; 199(7):926-35.
- 6.- Wheeler CM, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, Perez G, et al. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in sexually active women aged 16-26 years. *J Infect Dis*. 2009;199(7): 936-44.
- 7.- Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended adult immunization schedule: United States, 2010. *Ann Intern Med*. 2010; 152(1):36-9.
- 8.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMRW Morb Mortal Wkly Rep*. 2010; 59:626
- 9.- FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Eng J Med*. 2007; 356(19):1915-27.
- 10.- Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6,11,16 and 18. *Vaccine*. 2006; 24:5571.
- 11.- Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalente vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: Follow-up from a randomised control trial. *Lancet*. 2006;367(9518):1247-55.
- 12.- Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Kitchener H, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 ASO4-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPVtypes(PATRICIA): final analysis of a double blind ,randomised study in young woman. *Lancet* 2009;374(9686):301-14.
- 13.- Saslow D, Castle PE, Cox JT, Davey DD, Einstein MH, Ferris DG. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin*. 2007; 57(1):7-28.
- 14.- Hoots BE, Palefsky JM, Pimienta JM, Smith JS. Human papillomavirus type distribution in anal cancer and anal intraepithelial lesions. *Int J Cancer*. 2009;124(10):2375-83.
- 15.- Advisory Committee on Immunizations Practices. Recommended adult schedule: United States, 2010. *Ann Intern Med*. 2010;152(1):36-9.
- 16.- Centers for Disease Control and Prevention(CDC). FDA licensure of Quadrivalente Human Vaccine (HPV4, Gardasil) for use in Males and Guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMRW Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59(20);630-632