

# Capítulo 2

## Vacunas contra virus papiloma humano

### **Dra. María Alejandra Picconi**

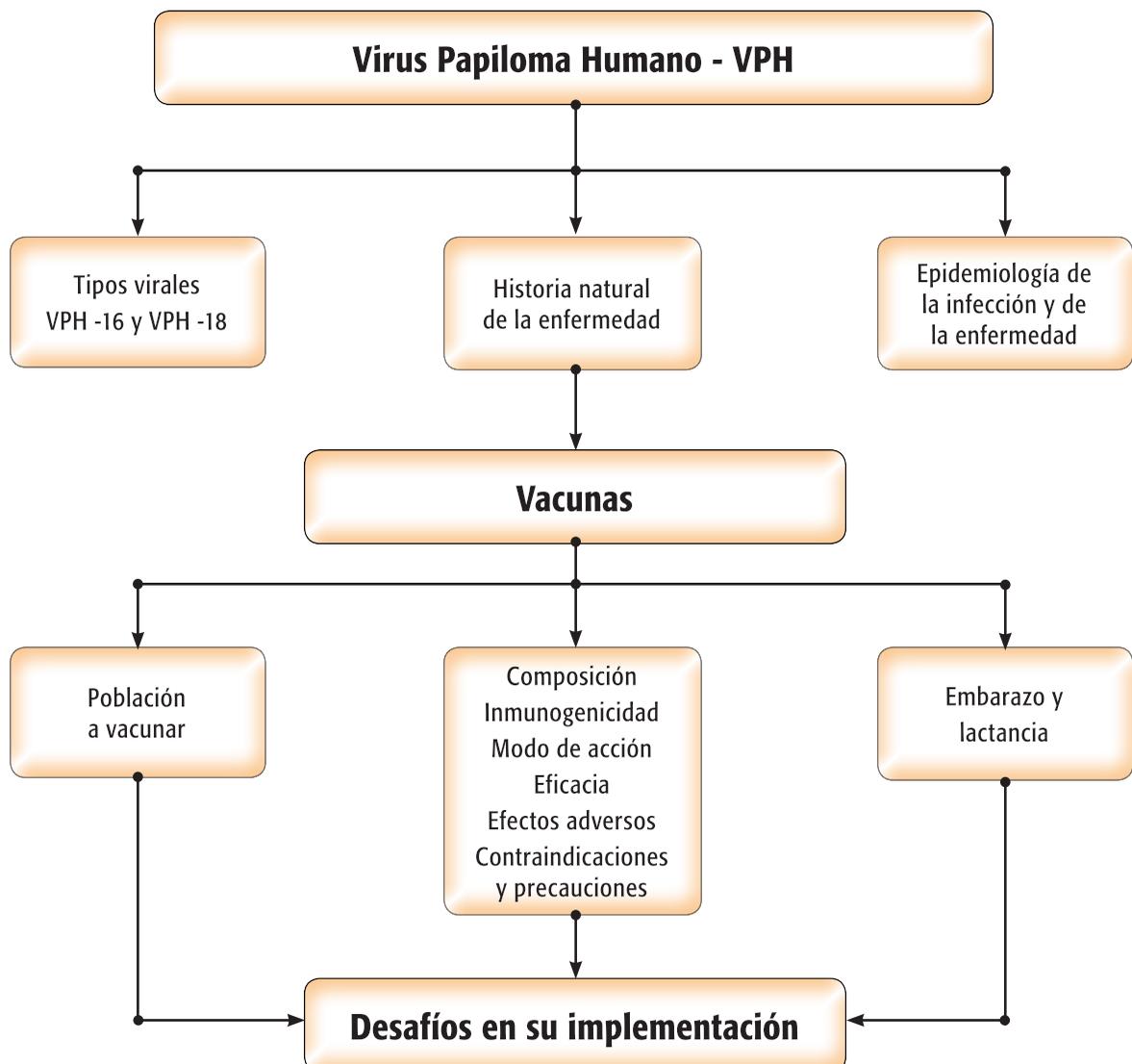
Jefa Servicio Virus oncogénicos. Laboratorio Nacional y Regional de Referencia de Virus Papiloma Humano para las Américas (OPS/OMS).

Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas - ANLIS "Dr. Carlos Malbrán", Buenos Aires, Argentina.

## OBJETIVOS

- Identificar el impacto de la infección por Virus Papiloma Humano (VPH) en la Argentina y su asociación con el cáncer cérvico uterino y otras neoplasias.
- Describir el modo de acción y la eficacia de las vacunas actualmente licenciadas en el país.
- Mencionar efectos adversos, contraindicaciones y precauciones para la aplicación de las vacunas contra VPH.
- Identificar la población a vacunar de manera obligatoria, según esquema de vacunación y aquella que se vería protegida recibiendo la vacuna.

## ESQUEMA DE CONTENIDOS



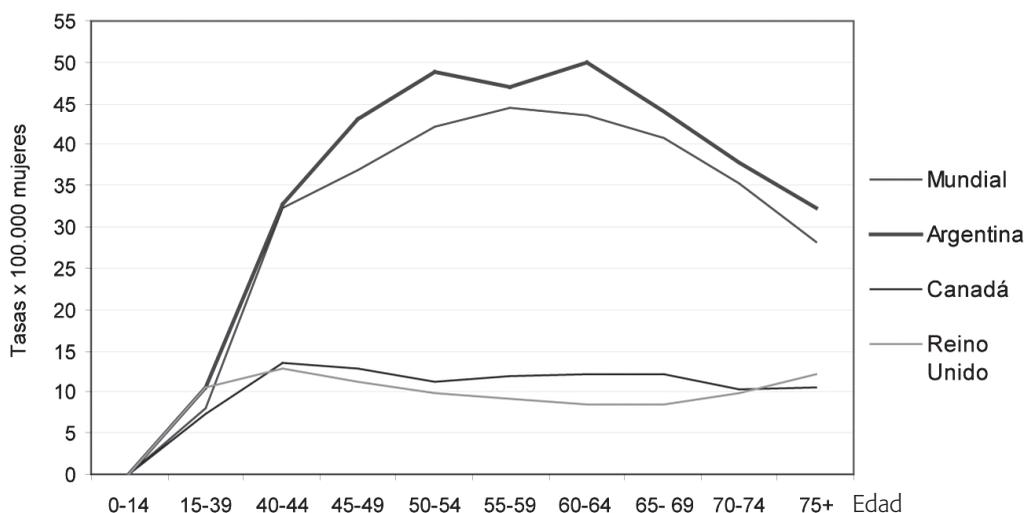
## INTRODUCCIÓN

El gran impacto del virus papiloma humano (VPH) en el campo sanitario surgió con el conocimiento de su potencial oncogénico y su asociación con tumores humanos, en especial, con el cáncer cérvico-uterino (CCU). Esta patología representa el segundo cáncer más común en mujeres en el mundo (después del cáncer de mama). Su incidencia mundial es de 530.000 casos por año, 80% de los cuales corresponden a países en vías de desarrollo, con una mortalidad cercana al 50%.

De acuerdo con las estadísticas del Ministerio de Salud, en Argentina se diagnostican cada año aproximadamente 4.000 casos nuevos de cáncer cérvico-uterino y cerca de la mitad mueren a causa de la enfermedad. Su tasa de incidencia era, en 2008, de 17,5/100.000 mujeres y la tasa de mortalidad, ajustada por edad, de 7,4 muertes/100.000 mujeres (según estima la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer).

En la *Figura 1* puede observarse que los valores de incidencia de esta neoplasia en nuestro país se mantienen por encima de la media mundial.

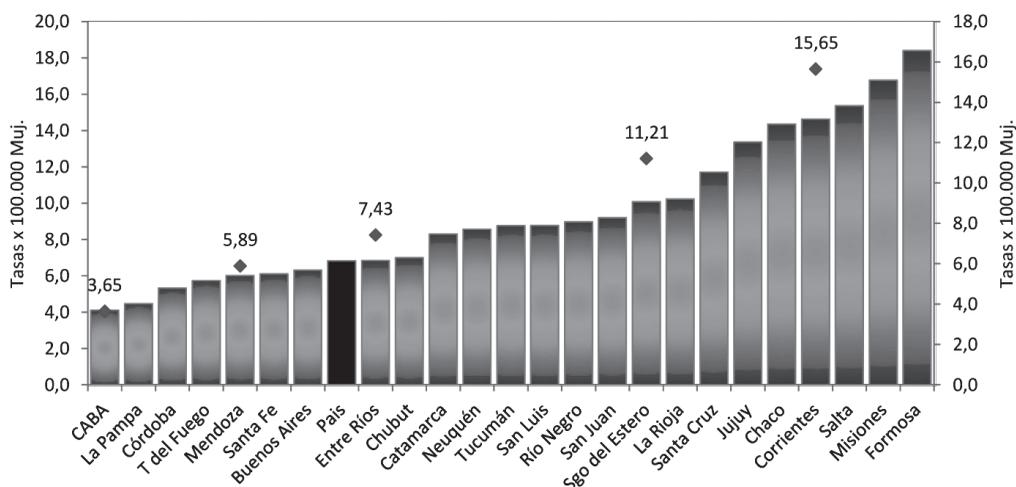
**Figura 1. Incidencias de cáncer cérvico-uterino según grupos etarios, por 100.000 mujeres**



Fuente: Datos de GLOBOCAN-IARC 2010. SIVER - Instituto Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina 2011.

La carga de enfermedad en Argentina no es homogénea: varía según el área (*Figura 2*). Es muy alta en poblaciones con menor nivel de desarrollo socio-económico. Las tasas regionales resaltadas en la *Figura 2* corresponden en orden creciente de mortalidad a las regiones: Sur, Centro, Cuyo, NOA y NEA.

**Figura 2. Tasas ajustadas por edad de mortalidad específica por cáncer cérvico-uterino, por 100.000 mujeres, según provincias y regiones del país. Argentina, quinquenio 2005-2009**



Fuente: Datos de mortalidad de la DEIS. SIVER - Instituto Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud de la Nación. Argentina 2011.

*Los VPH son virus a ADN que infectan epitelios. Están asociados etiológicamente a casi el 100% de los cánceres cérvico-uterinos.*

También se vinculan con el desarrollo de neoplasias extracervicales, tales como:

- Cáncer vulvar (≈ 50%).
- Cáncer vaginal (≈ 65%).
- Cáncer de pene (≈ 40%).
- Cáncer anal (≈ 95%).
- Cánceres de cabeza y cuello, en especial los orofaríngeos (cavidad nasal, glándulas salivares, amígdalas, lengua, boca) (≈ 60%).

**Sin embargo, la incidencia de todos los cánceres no cervicales asociados al VPH es de sólo el 12% del total de los cánceres asociados a este virus, lo cual enfatiza a la prevención del cáncer cérvico uterino como el principal móvil clínico y económico para la vacunación.**

La infección por VPH está ampliamente distribuida en la población general, siendo la infección de transmisión sexual más frecuente.

*Se estima que más del 70% de las personas sexualmente activas tendrán contacto con el virus en algún momento de la vida.*

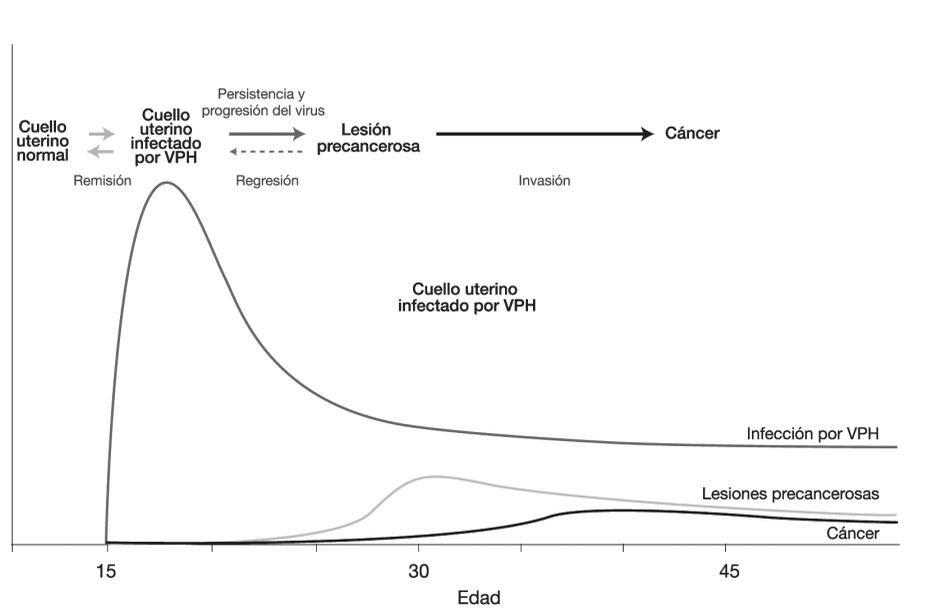
Los VPH que infectan las mucosas, han sido subdivididos en dos grupos sobre la base de su diferente potencial oncogénico en:

<b>VPH de bajo riesgo</b>	Los VPH 6, 11, 42, 43 y 44, entre otros, comúnmente presentes en las lesiones benignas con mínimo riesgo de progresión maligna.
<b>VPH de alto riesgo</b>	Los VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82, los cuales, bajo la forma de infección persistente, pueden conducir a la transformación neoplásica.

Numerosos estudios han demostrado que el tipo viral más frecuente mundialmente es el VPH -16. Sin embargo, los lugares siguientes pueden ocupar los distintos tipos virales según la región geográfica y el diagnóstico citohistológico, entre otros factores. En mujeres con citología cervical normal, la positividad para VPH oscila entre 10 y 15% a nivel mundial.

En nuestro país, el estudio poblacional llevado a cabo en Concordia (Entre Ríos), mostró una prevalencia de la infección por VPH de 17,7%, con un pico en menores de 25 años que coincide con datos de otros lugares del mundo.

**Figura 3. Prevalencia de la infección de VPH, de lesiones precancerosas y de cáncer cérvico uterino, por edad**



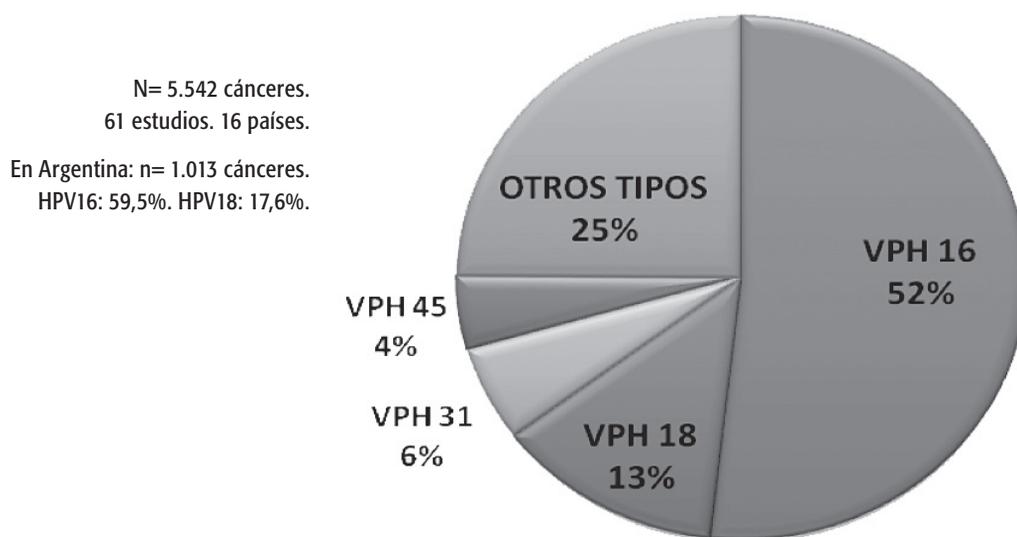
Fuente: Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical-cancer prevention. *New England Journal of Medicine* 2005;353(20):2101-1203.

En el cáncer cérvico-uterino, los tipos virales que ocupan el primero y segundo lugar son los VPH -16 y VPH -18, respectivamente, alcanzando juntos alrededor del 70% de la etiología de las neoplasias a nivel mundial.

En América Latina y el Caribe, el mayor metaanálisis realizado que incluyó más de 5.500 cánceres cérvico-uterinos confirmó este hallazgo, siendo los siguientes seis tipos de los VPH de alto riesgo más comunes, los VPH- 31, 45, 33, 52, 58 y 35, que sumados a los VPH- 16 y 18 son responsables del 86,5% de esta neoplasia en la región.

*En este estudio, el subgrupo de 1.000 cánceres cérvico-uterinos provenientes de Argentina mostró una prevalencia de VPH-16 del 59,5% y de VPH-18 del 17,6%; sumados alcanzan un 77%, por lo que las vacunas actualmente licenciadas que incluyen a estos tipos virales en su fórmula se consideran apropiadas para nuestra población.*

**Figura 4. Tipos de VPH en cáncer cérvico-uterino, en América Latina y el Caribe**



Fuente: Ciapponi A, Bardach A, Glujovsky D, Gibbons L, Picconi MA. *PLoS One* 2011;6(10):e25493.

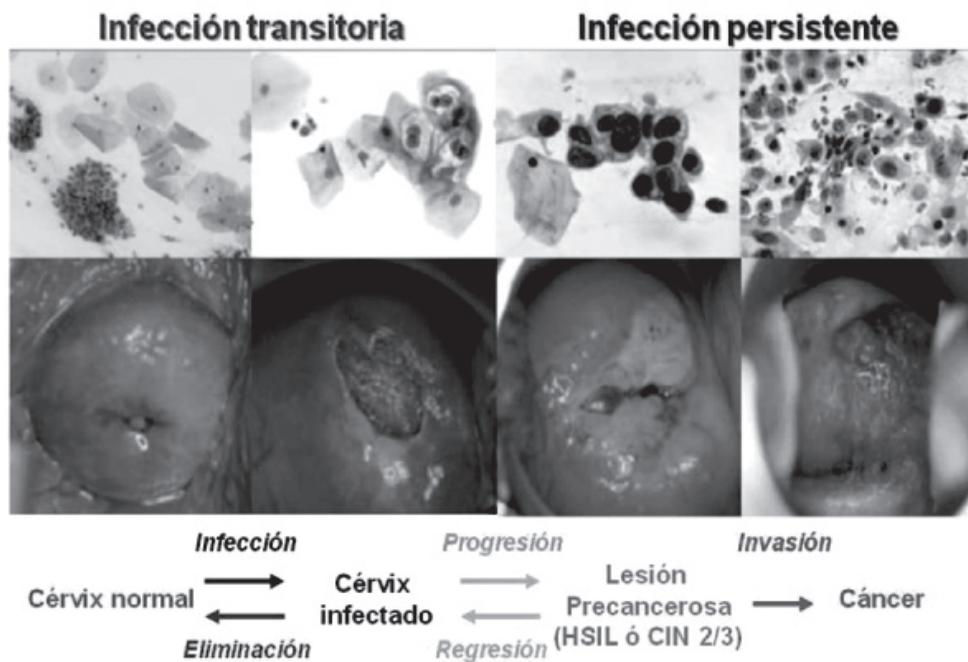
Lo que se describió anteriormente corresponde a los CCU escamosos que son los más frecuentes. En el caso particular de los adenocarcinomas de cuello de útero, que representan un subgrupo minoritario dentro de los CCU (10-20%) en general más agresivos, la variedad de genotipos virales encontrados es mucho menor; solamente los VPH 16, 18 y 45 son los responsables de más del 90% de estas neoplasias.

Es frecuente la presencia de más de un tipo viral en muestras anogenitales (20-30%); las implicancias de estas infecciones múltiples en la patogenia del cáncer son aún controvertidas. Trabajos recientes han demostrado que coinfecciones con múltiples tipos virales de alto riesgo se asocian con un riesgo significativamente aumentado de CIN 2 o mayor; sin embargo, el riesgo de enfermedad fue similar a la suma del riesgo estimado en forma individual para cada uno de los tipos virales, con baja evidencia de sinergismo. Aunque con menor frecuencia, en CCU también se han detectado infecciones múltiples; sin embargo, se ha observado que la lesión maligna es inducida sólo por uno de los virus presentes.

La *Figura 5* esquematiza el modelo actual de la historia natural de la infección por VPH y el cáncer cérvico-uterino. La mujer adquiere la infección a través de las relaciones sexuales con parejas infectadas, por lo que la frecuencia de esta infección es alta en la edad de inicio de la actividad sexual.

Más del 80% de estas infecciones son transitorias, es decir que son controladas por el sistema inmune (se hacen indetectables) y desaparecen (regresan) espontáneamente en un período aproximado de 2 años.

Figura 5. Historia natural de la infección por HPV en el cuello uterino



Fuente: modificado de Schiffman et al. 2007.

Durante la infección productiva, en las células cervicales pueden observarse cambios morfológicos moderados inducidos por el virus, que se asocian con neoplasia intraepitelial cervical grado 1 (CIN 1), también llamadas lesiones intraepiteliales de bajo grado (L-SIL).

Por otro lado, existe un grupo minoritario (menos del 20%, aunque numéricamente importante dada la alta circulación viral) de infecciones producidas por tipos de VPH de alto riesgo que *persisten*; éstas son las infecciones que concentran el foco de la atención ya que tienen una elevada probabilidad de avanzar a neoplasias intraepiteliales cervicales grado 3 (CIN 3), precursoras del cáncer cérvico-uterino.

Se estima que el tiempo necesario para progresar a la malignidad, en caso de permanecer sin tratamiento, es de varios años (hasta más de una década).

Esta situación ocurre preferentemente en las mujeres mayores de 30 años; por esta razón, los programas de tamizaje están dirigidos en especial a este grupo etario, con el fin de identificar a las mujeres portadoras de CIN 3 que son lesiones aún curables.

La Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC, Lyon, Francia), perteneciente a la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido en 1995 que los VPH de alto riesgo **son carcinogénicos** en humanos. Esta carcinogénesis está sustentada en evidencias experimentales que indican que proteínas de esos virus interfieren en el control de la proliferación celular. Esto marcó un hito, señalando a la infección por VPH como condición necesaria para la génesis del tumor. De esta manera se puso fin a la controversia sobre el rol etiológico del virus en el desarrollo del cáncer, abriendo un nuevo y amplio campo de trabajo en la inmunoprevención y la aplicación clínica de la detección viral.

## VACUNAS

### Sistema de vacunas

El desarrollo de vacunas para VPH tuvo dificultades. No se pudieron aprovechar los sistemas convencionales de vacunas a virus atenuado o a virus muerto debido a que los VPH no son propagables en los cultivos celulares convencionales y contienen oncogenes en su genoma. A pesar de esto, en las dos décadas pasadas se hicieron enormes progresos que culminaron en la aprobación de la primera generación de vacunas contra VPH. Se trata de vacunas a subunidades, empleando el sistema de partículas semejantes a virus (del inglés, Virus Like Particles, VLPs). Esta estrategia de ingeniería genética se basa en el clonado del gen que codifica la proteína mayoritaria de la cápside viral (L1) en un vector de expresión, que cultivado en un sistema adecuado produce dicha proteína; cuando su concentración en el medio de cultivo es suficientemente alta, las moléculas de proteína se auto-ensamblan generando cápsides virales vacías (VLP), cuya morfología es casi idéntica a la del virus nativo, pero sin genoma. Las VLPs muestran la conformación "natural" de los epitopes estructurales del virus requerida para la inducción de anticuerpos neutralizantes.

### Composición de las vacunas licenciadas

Existen dos vacunas licenciadas en más de 120 países, incluyendo la Argentina. Ambas están compuestas por VLP de L1 y requieren ser administradas por vía intramuscular, en 3 dosis; sin embargo, presentan diferencias en la fórmula, adyuvantes y células en las que son producidas.

- Una es **bivalente** (Cervarix; GlaxoSmithKline), dirigida contra VPH-16 y VPH-18 y licenciada por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en marzo 2007 (disposición N° 6629/07).
- La otra es **tetravalente** (Gardasil; Merck Sharp & Dohme), dirigida contra VPH- 6, 11, 16 y 18, y licenciada por ANMAT en octubre 2006 (disposición N° 7701/06).

**Tabla 1. Vacunas contra VPH**

	<b>Vacuna tetravalente</b>	<b>Vacuna bivalente</b>
<b>Tipos de VPH incluidos</b>	VLPs de 6-11-16-18	VLPs de 16-18
<b>Dosis de cada VLP (ug)</b>	20-40-40-20	20-20
<b>Tecnología para producir VLP</b>	Levadura: <i>Saccaromyces cerevisiae</i>	Células de insecto; vector Baculovirus
<b>Adyuvante</b>	Hidróxido de aluminio Dosis: 225 ug	AS04 (Hidróxido de aluminio más MPL*) Dosis: 500u g-50 uu
<b>Eficacia</b>	100% HSIL-VIN-VaIN; cáncer cervical, vulvar y vaginal asociados a los VPH16/18 y verrugas genitales asociadas a los VPH 6/11	100% HSIL- carcinoma de cérvix asociados a los VPH 16 y 18
<b>Uso aprobado por ANMAT</b>	Mujeres: a partir de los 9 años	Mujeres: a partir de los 9 años
<b>Tolerancia</b>	Efectos leves a moderados en sitios de inyección	Efectos leves a moderados en sitios de inyección
<b>Dosis</b>	0-2-6 meses	0-1-6 meses

Fuente: Adaptada de Franco E, Harper D. Vaccine 2005.

\*MPL: Lípido A 3-O-desacil-4'-monofosforilado

VLP: del inglés "virus like particle" (partícula similar a virus)

HSIL: del inglés "high grade squamous intraepithelial lesion" (lesión intraepitelial escamosa de alto grado)

VIN: del inglés "vulvar intraepithelial neoplasia" (neoplasia intraepitelial vulvar)

VaIN: del inglés "vaginal intraepithelial neoplasia" (neoplasia intraepitelial vaginal).

## Modo de acción. Inmunogenicidad

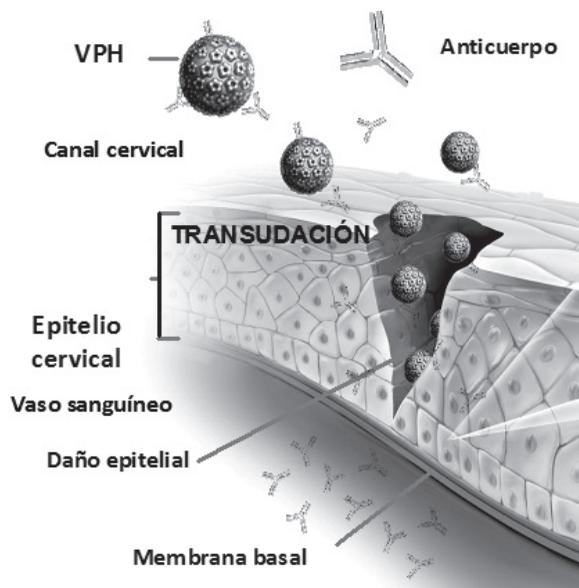
Las vacunas han demostrado ser altamente inmunogénicas, generando casi 100% de seroconversión mediante la inducción de títulos de anticuerpos (Ac) neutralizantes IgG anti L1, tipo-específicos, que superan ampliamente a los de la infección natural (en 1 a 4 logaritmos). La inmunogenicidad tan aumentada de la inmunización con VLPs con respecto a la infección natural, muy probablemente se relacione con la ruta de llegada del virus. En la infección natural, el virus se circunscribe casi exclusivamente al epitelio; hay escasa o nula viremia, por lo que los antígenos virales tienen un pobre acceso a los ganglios linfáticos. Además, las principales células presentadoras de antígeno son las macrófagas y de Langerhans, ambas relativamente inefectivas en un entorno no inflamatorio ni citolítico de una infección productiva por VPH. Por lo tanto, la respuesta inmune a la infección natural por VPH es habitualmente lenta y débil. Se ha mostrado que sólo el 50% de las mujeres infectadas con VPH de alto riesgo desarrollan anticuerpos y la seroconversión puede demorar hasta 18 meses. Además, estos anticuerpos no necesariamente protegen contra reinfecciones por el mismo tipo viral que pudieran suceder en el tiempo.

En contraste, las VLPs vacunales acceden por vía de inyección intramuscular, con inmediato acceso a los vasos sanguíneos y linfáticos; así se encuentran rápidamente con células dendríticas, iniciando una robusta respuesta inmune de linfocitos T y B.

*Aunque el mantenimiento a largo plazo de niveles de anticuerpos es un hallazgo alentador, hasta el presente, no hay un valor de "corte inmunológico" (ni título de anticuerpos, ni ninguna otra respuesta inmune cuantificable) que se pueda correlacionar con la protección contra la infección o enfermedad.*

Sin embargo, la entrada del virus a la célula puede dar algunas respuestas en cuanto al posible mecanismo de acción de las vacunas. Se sabe que un requisito para que el VPH pueda infectar el epitelio es la presencia de micro abrasiones (*Figura 6*). El mecanismo de entrada del virus a las células basales involucra un proceso en multietapas, lento y complejo, durante el cual el virus quedaría accesible a los anticuerpos neutralizantes séricos, que llegarían a través del exudado que acompaña a la producción de las microabrasiones. Evidencias experimentales indican que al menos para VPH-16, muy bajas concentraciones de anticuerpos (pico molar) logran una neutralización efectiva, las cuales permitirían lograr la protección.

**Figura 6. Vacunas contra VPH, probable mecanismo de acción**



*Fuente: Adaptada de Einstein M. Cancer Immunol Immunother 2007; 57:443–451.*

*Por lo tanto, se considera que el principal mecanismo de acción de las vacunas sería la transudación de los anticuerpos séricos a las secreciones vaginales, donde estarían disponibles para neutralizar al virus e impedir la infección.*

Hay que tener en cuenta que estas vacunas no son terapéuticas, ya que no tienen acción sobre infecciones preexistentes.

## Eficacia

Desde hace varios años están en marcha para ambas vacunas diversos ensayos clínicos placebo-controlados, randomizados, doble ciego que incluyen más de 50.000 mujeres de los diferentes continentes. Los diseños de estos estudios son significativamente diferentes en términos demográficos, criterio de inclusión, métodos serológicos y de detección del ADN viral, por lo que no es posible hacer comparaciones detalladas. Sin embargo, es factible acceder en forma independiente a la eficacia de cada producto con respecto a sus puntos finales predeterminados en sus ensayos clínicos.

Para evaluar la eficacia vacunal contra el cáncer cérvico-uterino, el punto final éticamente aceptado es CIN 2 o CIN 3 (lo que se denomina CIN 2/3). Las dos vacunas han demostrado ser altamente eficaces (98-100%) para prevenir CIN 2/3 causado por VPH16/18, con un seguimiento promedio de 6 años. En el caso de la vacuna tetravalente, se ha mostrado además 99 -100% de eficacia para prevenir enfermedad intraepitelial de vagina y vulva y verrugas genitales externas.

Datos más recientes muestran para la vacuna bivalente una fuerte protección contra la infección anal por VPH- 16 y 18 en mujeres. Asimismo, la vacuna tetravalente ha demostrado prevenir la infección por VPH- 6, 11, 16 y 18 y el desarrollo de lesiones genitales externas en varones; los últimos datos publicados indicarían que esta vacuna también reduce los índices de neoplasia intraepitelial anal grados 2 y 3 en hombres que tienen sexo con hombres, lo cual tendría implicancias en la prevención del cáncer anal.

## Posible protección cruzada

La eficacia podría ser ampliada por una protección adicional para la infección y enfermedad causada por tipos de VPH de alto riesgo no incluidos en la fórmula vacunal, preferentemente para tipos virales relacionados filogenéticamente con el VPH- 16 y 18. La protección cruzada ha sido informada para ambas vacunas. Individuos inmunizados con la vacuna tetravalente mostraron protección contra CIN2/3 causadas por VPH- 31, 33, 35, 52 y 58. Para la vacuna bivalente, se evidenció un muy alto nivel de protección cruzada para CIN2/3 causado por VPH- 31, 33, 45 y 51, con buenos niveles, aunque menores para otros tipos oncogénicos.

La duración y mecanismo involucrado en la protección cruzada aún no se conocen; en caso de mantenerse en el tiempo, las vacunas disponibles podrían prevenir la infección por VPH- 16 y 18, junto con la de otros tipos de alto riesgo adicionales, evitando cerca del 90% de los casos de cánceres cérvico-uterinos.

## Efectos adversos

Una reciente revisión y meta-análisis de siete ensayos clínicos han mostrado que ambas vacunas son seguras y bien toleradas, con diferencias no significativas en el riesgo de eventos adversos serios relacionados con las vacunas e inmunizaciones (**ESAVI**) entre el grupo vacunado y el control. La mayoría de estas reacciones fueron leves a moderadas y transitorias.

El más frecuente efecto adverso informado fue el dolor en el sitio de la inyección (83-93% en vacunados versus 75-87% en el grupo control); también fueron comunes el eritema e hinchazón en el sitio de inyección. En el 50-60% de vacunados se registró dolor de cabeza y fatiga.

Se recomienda la observación de los vacunados durante al menos 15 minutos post-inyección, ya que se ha detectado un aumento en la ocurrencia de desmayos.

Los efectos indeseables han sido clasificados en base a la frecuencia en: Muy comunes ( $\geq 1/10$ ); Comunes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Infrecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); Raros ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ).

Alteraciones / trastornos	Efectos adversos
<b>sistema nervioso</b>	Muy comunes: cefalea. Infrecuentes: mareos.
<b>gastrointestinales</b>	Comunes: náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.
<b>piel y tejido celular subcutáneo</b>	Comunes: prurito, erupción, urticaria.
<b>óseos, musculo-esqueléticos y del tejido conectivo</b>	Muy comunes: mialgias. Comunes: artralgias.
<b>generales y asociados al sitio de aplicación</b>	Muy comunes: reacciones en el sitio de aplicación incluyendo dolor, enrojecimiento, tumefacción; fatiga. Comunes: fiebre. Infrecuentes: otras reacciones en el sitio de la inyección incluyendo induración, parestesia local.
<b>sistema inmune</b>	Raramente: reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoideas). Angioedema.

En el Reino Unido, después de 2 años de incorporada la vacuna bivalente al calendario nacional de inmunizaciones (2008-2010), con 4,5 millones de dosis aplicadas, se presentaron 4.703 casos de ESAVI (14/4/2008- 28/7/2010); tasa de 104/100.000 dosis aplicadas. Dentro de éstos, un 17% se asoció a reacciones en sitio de inyección, 11% a reacciones alérgicas y 37% fueron síntomas inespecíficos, como mareos, cefalea y náuseas. Un 21% reportó cuadros compatibles con reacciones psicógenas, descritas como ataques de pánico y desmayos. El resto de los casos fueron asociados a causas subyacentes existentes previas a la vacunación, o no fueron concluyentes en cuanto a su relación causal con la vacuna. No hay evidencia de mayor incidencia de enfermedades autoinmunes después de la vacunación, como hipotiroidismo/ hipertiroidismo, insuficiencia suprarrenal, etc. Hubo reportes de aparición de estas patologías en seguimiento al año de vacuna contra VPH bivalente, pero la frecuencia de aparición es la esperable para población general.

*En junio de 2007, el Comité Global Asesor de la OMS para la Seguridad de Vacunas (GACVS) concluyó que ambas vacunas tuvieron buenos perfiles de seguridad.*

**Notificación de ESAVI:** La notificación puede ser realizada por cualquier integrante del equipo de salud, dentro de las primeras 24 horas en los casos de ESAVI grave, y dentro de la primera semana en el resto. Se debe completar la ficha correspondiente.

La notificación se debe realizar al programa de inmunizaciones de cada provincia y este notificará al programa en el nivel nacional.

#### **Ministerio de Salud de la Nación**

Av. 9 de Julio 1925 - (C1073) CABA

Tel: 4379-9043 int. 4830/4810

Fax: 4379-9000 int. 4806

E-mail: [vacunas@msal.gov.ar](mailto:vacunas@msal.gov.ar)

#### **ANMAT**

Av. de Mayo 869, piso 11 - (CP1084) CABA.

Tel: (011) 4340-0800 int. 1166

Fax: (011) 4340-0866

E-mail: [snfvg@anmat.gov.ar](mailto:snfvg@anmat.gov.ar)

Internet: [http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/fvg/esavi\\_web/esavi.htm](http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg/esavi_web/esavi.htm)

## Contraindicaciones y precauciones

Las vacunas contra VPH están contraindicadas en individuos con historia de reacciones alérgicas severas después de alguna dosis de vacuna o a alguno de sus componentes. En casos de enfermedad aguda severa, se recomienda posponer la vacunación. Antecedentes de citologías anormales o verrugas anogenitales no constituyen una contraindicación.

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 u otras causas, podrían beneficiarse con la vacunación, aunque se les debe advertir que la respuesta dependerá de su estado inmune.

## Embarazo y lactancia

No hay datos de riesgo de embarazo ni riesgo fetal en los experimentos con animales; en mujeres que quedaron embarazadas durante su participación en los ensayos clínicos de ambas vacunas no se observaron aumentos de efectos adversos (incluyendo anomalías congénitas) en relación a los controles. Sin embargo, debido a que no se cuenta todavía con estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, las vacunas no deben administrarse en mujeres que saben de su gravidez. Aquellas mujeres que accidentalmente recibieron una dosis de la vacuna estando embarazadas, deben demorar la aplicación de las dosis siguientes hasta luego de finalizar su embarazo. No se requiere una prueba de embarazo para recibir la vacuna.

La **lactancia** no está contraindicada, aunque se recomienda precaución dado que no hay estudios que evalúen los efectos sobre el niño.

## DESAFÍOS EN SU IMPLEMENTACIÓN

### Población a vacunar

*Dadas la característica profiláctica de estas vacunas, su máximo beneficio se obtendrá inmunizando individuos que no tuvieron contacto previo con el virus.*

Desde el punto de vista de la salud pública, el grupo blanco preferencial para la inmunización son las niñas entre 9 y 13 años, previo al inicio de la actividad sexual.

La definición de la edad para comenzar a vacunar deberá ser establecida en cada país ya que las diferencias culturales, sociales y religiosas propias influyen marcadamente en la edad de inicio de la actividad sexual; en Argentina esta edad ha sido estimada en 15 años.

El Ministerio de Salud de la Nación, a través del Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (PRONACEI) ha introducido en el año 2011 la vacunación con la vacuna bivalente en el Calendario Oficial de Inmunizaciones, en forma gratuita y obligatoria para niñas de 11 años. Los datos de cobertura nacional al 22 de junio de 2012 son de **90,1%** (304.754 dosis) para la primera dosis y **62,4%** (211.133 dosis) para la segunda dosis, habiéndose iniciado más recientemente la administración de la tercera dosis. Teniendo en cuenta que el lanzamiento de la vacunación fue en octubre de 2011, los datos son alentadores. Esto está en armonía con un estudio previo realizado en nuestro país en el que se demostró un alto índice de aceptación de la vacuna contra VPH en la población.

El foco inicial de la vacunación es la población femenina; sin embargo, hay resultados preliminares de eficacia en varones muy favorables. Si bien tendría menor impacto en el cáncer de pene (por su baja incidencia), hay datos alentadores sobre la posibilidad de prevenir cáncer anal y verrugas anogenitales, así como de ayudar a controlar la diseminación de la infección. Por esta razón en 2009, la vacuna tetravalente fue aprobada para su uso en varones en EE.UU. Sin embargo, la OMS aun no recomienda la vacunación de varones en los programas nacionales, ya que el objetivo central de la vacunación es disminuir el CCU y está demostrado que logrando vacunar a un alto porcentaje de mujeres se beneficiarían también los varones, ya que disminuiría la circulación viral.

### Preguntas frecuentes

#### **¿Las mujeres que ya iniciaron su vida sexual se pueden vacunar?**

Si bien los ensayos clínicos de eficacia incluyen mujeres entre 15 y 26 años, también se han llevado a cabo estudios de inmunogenicidad para ambas vacunas en mujeres menores de 15 años y mayores de 26 años (hasta 45 años) que han demostrado una alta respuesta de anticuerpos. A los 23 años, se estima que sólo el 1% de las mujeres son DNA positivas en su tracto genital para VPH 16 y 18 simultáneamente; si bien el riesgo de exposición al virus aumenta con la edad, hay muchas mujeres sexualmente activas que nunca tuvieron contacto con el virus, por lo que las mujeres adultas también podrían beneficiarse por la vacunación.

## Exposición previa al VPH en personas sexualmente activas: ¿es posible determinarla con certeza?

La detección de ADN de VPH permite saber si esa persona está liberando virus en la muestra (células o tejido) tomada ese día. No asegura si tuvo o no exposición previa. Por otro lado, la detección de anticuerpos contra VPH no es suficientemente sensible, sólo el 50-60% de los infectados desarrollan respuesta inmune.

*Por lo tanto no se recomiendan las pruebas de VPH para decidir la vacunación.*

## ¿Se requerirán refuerzos?

La duración de la protección provista por la inmunización no se conoce todavía. En los ensayos clínicos se ha observado un mantenimiento de títulos de anticuerpos de al menos un logaritmo mayor que la infección natural y protección contra la infección y enfermedad por un período de alrededor de 7 años para la vacuna bivalente y 9 años para la vacuna monovalente VLP VPH- 16 (no licenciada), cuyo antígeno forma parte de la tetravalente.

*En coincidencia con lo demostrado en modelos animales, ambas vacunas inducen una fuerte respuesta de anticuerpos y de células B de memoria, característica propia de las vacunas que brindan una protección a largo plazo (décadas). De todos modos, se deberá monitorear el nivel de los anticuerpos y la duración de la protección en los inmunizados para determinar si se requieren refuerzos.*

Estudios publicados más recientemente muestran una mayor inmunogenicidad para la vacuna bivalente que para la tetravalente, en especial en relación al mantenimiento del título de los anticuerpos contra VPH-18; sin embargo, como se desconoce el título protector hay que ser muy cauteloso en la interpretación de estos datos, ya que cantidades bajas de anticuerpos podrían ser suficientes para evitar la infección.

## Cambios propuestos en el esquema de vacunación

Algunos países están evaluando el empleo de un esquema reducido de vacunación. En México y Canadá lo están haciendo con un esquema extendido, con dos dosis (0 y 2 meses ó 0 y 6 meses) y una tercera a los 60 meses; se incluye la posibilidad de no ofrecer la tercera dosis en caso de que los niveles de inmunogenicidad a los 60 meses así lo permitan.

En la India está en marcha un estudio para evaluar el uso de un esquema de 2 dosis (0 y 12 meses). Datos recientes obtenidos de un ensayo clínico en Costa Rica muestran que la inmunización de mujeres que aun no tuvieron contacto con el virus con dos dosis y aun con una sola dosis sería tan protectora como las tres dosis.

En todos estos casos se busca aumentar la cobertura y bajar los costos. Sin embargo, en nuestro país, en el Calendario Nacional de Inmunizaciones, se inició la vacunación siguiendo el esquema recomendado por los productores (3 dosis), ya que hasta el momento no se cuenta con datos definitivos que avalen cambios.

### **¿Puede haber reemplazo de genotipos virales?**

Una de las inquietudes más frecuentes es la que surge de suponer un posible aumento de las prevalencias de otros tipos de alto riesgo oncogénico no incluidos en la fórmula vacunal debido a que ocuparían los nichos que dejarían los VPH- 16 y 18 al ser controlados por la vacunación. Esto podría suceder si existiese una competencia parcial entre los diferentes tipos virales durante la infección natural y si la vacuna no proveyera protección cruzada contra los tipos en competencia. Sin embargo, tal competencia parece no existir ya que en la infección natural hay evidencias sobre la coexistencia independiente de distintos tipos virales en un mismo tejido (20-30% de las infecciones son múltiples). Por lo tanto, el reemplazo de tipos virales sería poco probable; de todos modos, la última palabra la tendrá la vigilancia virológica posvacunal.

### **¿Será necesario realizar prevención del cáncer de cérvix en la era vacunal?**

Al menos 13 tipos de VPH de alto riesgo oncogénico no están incluidos en las fórmulas vacunales actuales, por lo que el tamizaje poblacional deberá continuar aún en las mujeres vacunadas; sin embargo, será necesario rediseñarlo, incluyendo ensayos moleculares de detección viral.

En Argentina, el Programa Nacional de Prevención del Cáncer Cérvico-Uterino en conjunto con el Instituto Nacional del Cáncer implementó el tamizaje primario empleando la prueba de VPH en lugar de la citología por Papanicolaou; esta decisión se basó en las evidencias científicas que han demostrado una mayor sensibilidad de la prueba virológica en la detección de lesiones CIN2/3; esta prueba muestra un alto valor predictivo negativo (cerca del 100%), lo que permitiría espaciar a 3 años los controles en caso de un resultado de VPH negativo. La citología se realizaría en aquellas mujeres que dieron la prueba de VPH positiva, a fin de confirmar la presencia de anomalías citológicas. Esta estrategia de tamizaje se inició en primera instancia en la provincia de Jujuy, en mujeres entre los 30 y 64 años; se espera extenderla a todo el país en los próximos años.

## **Posición de la OMS y creación de la Red Global de Laboratorios de VPH**

En 2009, la OMS publicó un documento donde alentaba la introducción de las vacunas contra VPH en los programas nacionales de inmunizaciones, como parte de una estrategia para prevenir el cáncer cervical y otras enfermedades asociadas a la infección por VPH (WHO HPV Position Paper). Asimismo, inició la organización de una Red Global de Laboratorios de VPH (WHO HPV LabNet) para armonizar los laboratorios de virología a nivel mundial a fin de organizar una efectiva vigilancia virológica y monitoreo del impacto de la vacunación contra VPH. Esta Red comprende hasta la fecha, dos laboratorios de referencia mundiales (CDC, EE.UU. y Malmö, Suecia) y ocho laboratorios regionales; el Servicio Virus Oncogénicos del INEI-ANLIS "Dr. Malbrán" fue designado como Laboratorio Regional de Referencia de VPH para las Américas.

# EJERCICIO DE INTEGRACIÓN Y CIERRE

## IDENTIFIQUE VERDADERO O FALSO EN LOS SIGUIENTES ENUNCIADOS

1. Los VPH son virus a ADN que están asociados etiológicamente a casi el 100% de los cánceres cérvico-uterinos.  
 V  F
2. La infección por VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente.  
 V  F
3. Aproximadamente el 30% de las personas sexualmente activas tendrán contacto con el virus en algún momento de la vida.  
 V  F
4. Más del 80% de las infecciones por VPH son transitorias y desaparecen espontáneamente en un período aproximado de 2 años.  
 V  F
5. Desde el punto de vista de la salud pública, el grupo blanco preferencial para la inmunización son las niñas entre 9 y 13 años.  
 V  F
6. Dadas la característica profiláctica (no terapéutica) de estas vacunas, su máximo beneficio se obtendrá inmunizando individuos que no tuvieron contacto previo con el virus.  
 V  F
7. El período de tiempo que transcurre entre el contacto con el virus-infección y progresión a la malignidad es relativamente corto.  
 V  F
8. En Argentina, desde el 2011 la vacunación contra VPH es gratuita y obligatoria para niñas de 11 años y está incorporada al Calendario Oficial de Inmunizaciones.  
 V  F
9. La vacunación sigue el esquema recomendado por los productores, de 3 dosis: 0, 1 y 6 meses.  
 V  F
10. Es probable que en el corto plazo deje de ser necesario el tamizaje para prevenir el cáncer de cérvix en las mujeres vacunadas en la infancia.  
 V  F

# EJERCICIO DE INTEGRACIÓN Y CIERRE

## ANALICE Y RESUELVA LAS SIGUIENTES SITUACIONES CLÍNICAS

### Responda a las siguientes consultas de madres de niñas:

1. Me indicaron la vacuna para Mariana que tiene 11 años, ¿la tengo que vacunar también a la de 14? En ese caso ¿qué vacuna le doy?

---

---

2. Mi hija recibió la primera dosis de la vacuna tetravalente, ¿puede continuar las dosis restantes con la bivalente?

---

---

3. Mi hija recibió la 1ª dosis de la vacuna bivalente y cuando le correspondía la 2ª dosis estábamos de viaje en el exterior y regresamos recién a los dos meses. ¿Cómo debe continuar con su inmunización?

---

---

4. ¿Puedo administrar a mi hija la vacuna bivalente junto con otra vacuna?

---

---

## CONCLUSIONES

*La primera generación de vacunas contra VPH ha demostrado ser segura, inmunogénica y eficaz, y se espera que provea una protección a largo plazo.*

La mayor eficacia se obtiene cuando son administradas antes de la iniciación sexual. Mientras nuevos ensayos clínicos y el seguimiento de aquéllos que ya están en marcha enriquecen la información disponible acerca de la eficacia, la seguridad, la duración de la protección y la necesidad de refuerzos, **la evidencia actual es suficientemente robusta como para apoyar la introducción de la vacunación contra VPH en los programas nacionales de inmunizaciones.**

Estas vacunas brindan una importante oportunidad para reducir de forma significativa la carga de las lesiones precursoras y del cáncer de cuello uterino, y posiblemente de otras lesiones preneoplásicas y neoplásicas asociadas al VPH en otras localizaciones anatómicas, en todo el mundo. Su introducción forma parte de la Estrategia Mundial de Salud de la Mujer y los Niños, lanzada durante la cumbre de los Objetivos de Desarrollo del Milenio en septiembre de 2010 (Organización de las Naciones Unidas).

Sin embargo, la vacunación sola no sería exitosa si no se acompaña de un programa de prevención secundaria. **En Argentina, las autoridades sanitarias están implementando un enfoque integral que complementa el uso de la vacuna contra el VPH (prevención primaria) con el tamizaje para la detección temprana de lesiones (prevención secundaria).**

Existen varios estudios en desarrollos y ensayo clínicos en marcha dirigidos a nuevas vacunas contra VPH, tanto a VLP (incluyendo la proteína de la cápsida L2) como a capsómeros; éstas funcionarían como vacunas polivalentes dirigidas contra un amplio espectro de tipos virales involucrados en la patología anogenital. También están en desarrollo vacunas de bajo costo en plantas (tabaco, tomate y papa) para la producción de VLPs.

La segunda generación de vacunas es sumamente promisorio, pero tienen aún un largo camino por recorrer, por lo que la primera generación de vacunas constituirá la única opción de prevención primaria para la próxima década.

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Ministerio de Salud de la Nación, 2011. Lineamientos técnicos de la vacunación contra VPH. <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/inmunizaciones/equipos-de-salud/lineamientos-tecnicos-vph-2011.pdf>
- Stanley M. HPV - Immune response to infection and vaccination. *Infect Agent Cancer* 2010;5:19.
- WHO HPV Position Paper. Human papillomavirus vaccines. *Weekly Epidemiol Rec.* 2009;84:118-31. <http://www.who.int/wer/2009/wer8415.pdf>



## BIBLIOGRAFÍA CONSULTADA

- Arrossi S, Maceira V, Paolino M, Sankaranarayanan R. Acceptability and uptake of HPV vaccine in Argentina before its inclusion in the immunization program: A population-based survey. *Vaccine* 2012;23(30(14):2467-74.
- Ciapponi A, Bardach A, Glujovsky D, Gibbons L, Picconi MA. Type-specific HPV prevalence in cervical cancer and high-grade lesions in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2011;6(10):e25493.
- Einstein MH et al. Comparative immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine: follow-up from months 12-24 in a Phase III randomized study of healthy women aged 18-45 years. *Hum Vaccin* 2011;7(12):1343-58.
- Garland SM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;10;356(19):1928-43.
- Giuliano AR et al. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011; 364(5):401-11. Erratum in: *N Engl J Med* 2011;364(15):1481.
- Goura EA et al. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 2012 Mar 27;344:e1401. doi: 10.1136/bmj.e1401.
- Kreimer AR et al. Efficacy of a bivalent HPV 16/18 vaccine against anal HPV 16/18 infection among young women: a nested analysis within the Costa Rica Vaccine Trial. *Lancet Oncol* 2011;12(9):862-70. Epub 2011 Aug 22. Erratum in: *Lancet Oncol* 2011;12(12):1096.
- Kreimer AR et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(19):1444-51.
- Lehtinen M et al. Overall efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against grade 3 or greater cervical intraepithelial neoplasia: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(1):89-99. Epub 2011 Nov 8. Erratum in: *Lancet Oncol* 2012;13(1):e1.
- Lu B, Kumar A, Castellsagué X, Giuliano AR. Efficacy and Safety of Prophylactic Vaccines against Cervical HPV Infection and Diseases among Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Infect Dis* 2011;11:13.
- Roteli-Martins C, Naud P, De Borja P, Teixeira J, De Carvalho N, Zahaf T, Sanchez N, Geeraerts B, Descamps D. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up. *Hum Vaccin Immunother* 2012;8(3).
- The FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-27.
- Wheeler CM et al. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jan;13(1):100-10. Epub 2011 Nov 8. Erratum in: *Lancet Oncol* 2012;13(1):e1.
- Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer*. 2006;95:1459-66.
- Zur Hausen H. Papillomavirus infection. A major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* 1996;1288, F55-F78.

## CLAVE DE RESPUESTAS

### IDENTIFIQUE VERDADERO O FALSO EN LOS SIGUIENTES ENUNCIADOS

1. Verdadero.
2. Verdadero.
3. Falso. Se estima que más del 70% de las personas sexualmente activas tendrán contacto con el virus en algún momento de la vida.
4. Verdadero.
5. Verdadero.
6. Verdadero.
7. Falso. Se estima que el tiempo necesario para progresar a la malignidad, en caso de permanecer sin tratamiento, es de varios años (hasta más de una década).
8. Verdadero.
9. Verdadero.
10. Falso. Al menos 13 tipos de VPH de alto riesgo oncogénico no están incluidos en las fórmulas vacunales actuales, por lo que el tamizaje poblacional deberá continuar aún en las mujeres vacunadas; sin embargo, será necesario rediseñarlo, incluyendo ensayos moleculares de detección viral.

### ANALICE Y RESUELVA LAS SIGUIENTES SITUACIONES CLÍNICAS

#### Responda a las siguientes consultas de madres de niñas:

1. Sí, sería recomendable que vacunara también a la de 14. Las niñas o mujeres adultas pueden beneficiarse al recibir cualquiera de las vacunas contra VPH, aunque se debe considerarse que el máximo beneficio se obtendrá si la inmunización se realiza antes de iniciar la actividad sexual.

Si hay imposibilidad de acceder a la vacunación gratuita (niñas mayores de 11 años) y no es posible la vacunación de manera particular por limitaciones económicas, debe tenerse en cuenta a la prevención secundaria a través del tamizaje (<http://www.msal.gov.ar/cancer-cervico-uterino/>).

2. No hay datos sobre la seguridad, inmunogenicidad o eficacia cuando se utilizan ambas vacunas de manera intercambiable. Estas vacunas poseen características y componentes diferentes, por lo que debe ser utilizada la misma vacuna para las tres dosis. Si la vacuna utilizada en la dosis previa se desconoce o no está disponible, se recomienda aplicar las tres dosis de la vacuna bivalente para VPH (reiniciar esquema).

## EJERCICIO DE INTEGRACIÓN Y CIERRE

3. El intervalo mínimo entre 1ª y 2ª dosis es de 4 semanas (1 mes), entre la 2ª y 3ª dosis de 12 semanas (3 meses) y entre 1ª y 3ª dosis de 24 semanas (6 meses). En caso de atraso en la vacunación se completará el esquema, SIN necesidad de reiniciar la vacunación. Es sumamente importante administrar las 3 dosis.
4. La vacuna bivalente para VPH puede ser coadministrada con otras vacunas del Calendario Nacional, en sitios diferentes. No es necesario ningún intervalo entre la vacuna para VPH y otras vacunas; de hecho, en nuestro país se decidió incorporarla a los 11 años aprovechando la oportunidad de aplicación junto con otras vacunas ya contempladas en el Calendario Nacional de Vacunación para esa misma edad.