

2ª EDICIÓN

FORMACIÓN PRÁCTICA

---

---

# VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

## CASOS PRÁCTICOS

---

---

### MÓDULO 2.

# PREVENCIÓN PRIMARIA DEL VPH: VACUNAS

Dr. Javier Cortés  
Dr. Damián Dexeus





# ◀ ÍNDICE ▶

<b>AUTORES</b> .....	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>2</b>
<b>OBJETIVO</b> .....	<b>3</b>
<b>1. CERVARIX®</b> .....	<b>4</b>
1.1. Esquema de vacunación .....	4
1.2. Administración .....	4
1.3. Seguridad .....	5
1.4. Eficacia .....	6
<b>2. GARDASIL 9®</b> .....	<b>7</b>
2.1. Esquema de vacunación .....	7
2.2. Administración .....	8
2.3. Seguridad .....	9
2.4. Eficacia .....	9
<b>3. INFORMACIONES ADICIONALES</b> .....	<b>10</b>
<b>4. SITUACIÓN DE LA VACUNACIÓN FRENTE AL VPH EN ESPAÑA</b> .....	<b>12</b>
<b>5. CONCLUSIONES. EL FUTURO DE LA VACUNACIÓN FRENTE AL VPH</b> .....	<b>14</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>15</b>



## AUTORES

### **Dr. Javier Cortés**

Expresidente de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. Palma.

### **Dr. Damián Dexeus**

Women´s Carmona Dexeus. Barcelona.





## INTRODUCCIÓN

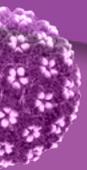
Frente a los cánceres de cérvix y también de vulva, vagina, pene, ano y orofaringe virus papiloma humano (VPH) dependientes, las vacunas frente al VPH disponibles (bivalente, Cervarix®, y nonavalente, Gardasil 9®), constituyen un arma preventiva primaria altamente segura, eficaz, efectiva y eficiente. El último posicionamiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS) así lo confirma<sup>1</sup>. En la Guía de Cribado del Cáncer de Cuello de Útero en España, 2014, publicada con el aval de ocho Sociedades Científicas Españolas, hay una alusión explícita al apoyo firme de todas a la vacunación VPH<sup>2</sup>.





## OBJETIVO

El objetivo principal del presente módulo es actualizar la evidencia científica que da soporte a la aplicación clínica de la vacunación frente al VPH.



## 1. CERVARIX®<sup>3</sup>

Vacuna bivalente, tipos de VPH 16/18, indicada para personas a partir de los 9 años de edad para la prevención de lesiones ano-genitales premalignas (cervicales, vulvares, vaginales y anales) y cánceres de cérvix y ano causados por determinados tipos oncogénicos del VPH.

### 1.1. Esquema de vacunación

Depende de la edad del sujeto:

- » De 9 a 14 años (inclusive): dos dosis, cada una de 0,5 ml. La segunda dosis se administrará entre 5 y 13 meses después de la primera dosis.
- » A partir de 15 años: tres dosis, cada una de 0,5 ml, a los 0, 1 y 6 meses.

Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes de que transcurran 5 meses desde la administración de la primera dosis, se debe administrar siempre una tercera dosis.

Si se requiere flexibilidad en el esquema de vacunación, la segunda dosis se puede administrar entre 1 mes y 2,5 meses después de la primera dosis y la tercera dosis entre 5 y 12 meses después de la primera dosis.

No se ha establecido la necesidad de una dosis de recuerdo.

Se recomienda que los sujetos que recibieron una primera dosis de Cervarix® completen el ciclo de vacunación con Cervarix®.

Cervarix® no está recomendada para niños de menos de 9 años de edad debido a la falta de datos de seguridad e inmunogenicidad en este grupo de edad.

### 1.2. Administración

Cervarix® se debe inyectar por vía intramuscular en la región deltoidea. No se debe administrar por vía intravascular o intradérmica bajo ninguna circunstancia. Se puede administrar concomitantemente con una vacuna combinada de recuerdo que contenga difteria (d), tétanos (T) y *pertussis* (acelular), con o sin poliomielitis inactivada (IPV), (vacunas dTpa, dTpa-IPV), una vacuna combinada antihepatitis A (inactivada) y antihepatitis B (ADNr) o con una vacuna antihepatitis B (ADNr), sin producir una interferencia clínicamente relevante en la respuesta de anticuerpos a cualquiera de los componentes de cada vacuna.

No hay evidencia de que el uso de anticonceptivos hormonales tenga un impacto en la eficacia de Cervarix®.

Excepto en sujetos asintomáticos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), para los que se dispone de datos limitados de inmunogenicidad, no hay datos sobre el uso de Cervarix® en sujetos con una alteración de la respuesta inmune, tales como pacientes que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor.

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Cervarix® durante el embarazo. Se aconseja a las mujeres que estén embarazadas o que estén intentando quedarse embarazadas que aplacen o interrumpan la vacunación hasta la finalización del embarazo.

En los ensayos clínicos no se ha evaluado el efecto que produce en niños lactantes la administración de Cervarix® a las madres. Cervarix® solo debe usarse durante la lactancia cuando las posibles ventajas superen los riesgos potenciales.

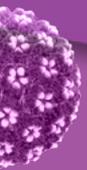
### 1.3. Seguridad

- » **En ensayos clínicos.** La reacción adversa observada más frecuentemente después de la administración de la vacuna fue dolor en el lugar de la inyección, que ocurrió después de la administración del 78 % de las dosis. La mayoría de estas reacciones fueron de gravedad leve a moderada y no tuvieron una duración prolongada.
  - Poco frecuentes  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ :
    - Infección del tracto respiratorio superior, mareos, trastornos gastrointestinales.
  - Frecuentes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ :
    - Síntomas gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal.
    - Picor/prurito, erupción, urticaria en el lugar de la administración.
    - Artralgia, cansancio, fiebre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ .
  - Muy frecuentes  $\geq 1/10$ :
    - Cefalea.
- » **En experiencia post-comercialización.** Estos acontecimientos se notificaron de forma espontánea, por lo que no es posible estimar con certeza su frecuencia:
  - Trastornos de la sangre y del sistema linfático: linfadenopatía.
  - Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas (incluyendo reacciones anafilácticas y anafilactoides), angioedema.
  - Trastornos del sistema nervioso: síncope o respuestas vasovagales a la inyección, algunas veces acompañadas por movimientos tónico-clónicos.



## 1.4. Eficacia

- » Frente a lesiones cervicales de alto grado asociadas con VPH-16/18, cohorte por protocolo, IC del 95 %:
  - CIN2: 94,9 % (87,7 - 98,4)
  - CIN3: 91,7 % (66,6 - 99,1)
  
- » Frente a CIN2 positivo por tipos oncogénicos no vacunales (protección cruzada), cohorte por protocolo, IC del 95 %:
  - VPH 31: 87,5 % (68,3 - 96,1)
  - VPH 33: 68,3 % (39,7 - 84,4)
  - VPH 39: 74,9% (22,3 - 93,9)
  - VPH 45: 81,9 % (17,0 - 98,1)
  - VPH 51: 54,4% (22,0 - 74,2)



## 2. GARDASIL 9<sup>®4</sup>

Vacuna nonavalente para tipos de VPH 6/11/16/18/31/33/45/52/58. Está indicada para la inmunización activa de individuos a partir de los 9 años de edad frente a las siguientes enfermedades por VPH:

- » Lesiones precancerosas y cánceres que afectan al cuello de útero, vulva, vagina y ano causados por los tipos del VPH de la vacuna.
- » Verrugas genitales (Condiloma acuminata) causadas por tipos específicos del VPH.

### 2.1. Esquema de vacunación

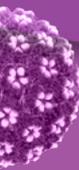
- » Individuos de 9 a 14 años de edad (inclusive) en el momento de la primera inyección.
  - Gardasil 9<sup>®</sup> puede administrarse siguiendo una pauta de dos dosis. La segunda dosis se debe administrar entre los 5 y 13 meses después de la administración de la primera dosis. Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes de 5 meses después de la primera dosis, se debe administrar siempre una tercera dosis.
  - Gardasil 9<sup>®</sup> puede administrarse siguiendo una pauta de tres dosis (0, 2, 6 meses). La segunda dosis se debe administrar al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis se debe administrar al menos tres meses después de la segunda dosis. Las tres dosis se deben administrar dentro del periodo de un año.
- » Individuos de 15 años en adelante en el momento de la primera inyección: Gardasil 9<sup>®</sup> se debe administrar siguiendo una pauta de tres dosis (0, 2, 6 meses). La segunda dosis se debe administrar al menos un mes después de la primera dosis y la tercera dosis se debe administrar al menos tres meses después de la segunda dosis. Las tres dosis se deben administrar dentro del periodo de un año.

Se recomienda a los individuos que recibieron una primera dosis de Gardasil 9<sup>®</sup> que completen el régimen de vacunación con Gardasil 9<sup>®</sup>.

No se ha establecido la necesidad de una dosis de recuerdo.

Los sujetos vacunados previamente con un régimen de tres dosis de los tipos de VPH 6, 11, 16 y 18 de la vacuna tetravalente (Gardasil<sup>®</sup>) pueden recibir tres dosis de Gardasil 9<sup>®</sup>.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Gardasil 9<sup>®</sup> en niños menores de 9 años.



## 2.2. Administración

La vacuna se debe administrar mediante inyección intramuscular. El lugar preferido es la región deltoidea de la parte superior del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo. Gardasil 9® no debe ser inyectada por vía intravascular, subcutánea o intradérmica.

Como con todas las vacunas inyectables, siempre debe estar fácilmente disponible el tratamiento y supervisión médica apropiada para el caso raro de que se produzcan reacciones anafilácticas tras la administración de la vacuna.

Los individuos con la respuesta inmune alterada, ya sea debido al uso de una terapia inmunosupresora potente, a un defecto genético, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o a otras causas, podrían no responder a la vacuna.

Gardasil 9® se puede administrar de forma concomitante con una vacuna de refuerzo combinada de difteria (d) y tétanos (T), con tos ferina (componente acelular) (ap) y/o poliomielitis (inactivada) (IPV) (vacunas de dTap, dT-IPV, dTap-IPV), sin interferencia significativa con la respuesta de anticuerpos a cualquiera de los componentes de cualquiera de las dos vacunas.

El 60,2 % de las mujeres de 16 a 26 años que recibieron Gardasil 9® utilizaban anticonceptivos hormonales durante el periodo de vacunación de los ensayos clínicos. El uso de anticonceptivos hormonales no pareció afectar la respuesta inmune a Gardasil 9®.

La vacunación se debe posponer hasta el término del embarazo, pero puede ser utilizada durante el periodo de lactancia.



## 2.3. Seguridad

### » En ensayos clínicos. Reacciones adversas:

- Frecuentes  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ :
  - Síntomas gastrointestinales: náuseas.
  - Trastornos del sistema nervioso: mareo.
  - Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: pirexia, fatiga.
  - Trastornos generales y alteraciones en el lugar de inyección: hematomas, prurito.
  
- Muy frecuentes  $\geq 1/10$ :
  - Cefalea.
  - En el lugar de inyección: eritema, dolor, hinchazón.

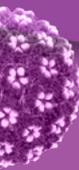
### » En experiencia post-comercialización:

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas espontáneamente durante el uso tras la aprobación de Gardasil® y puede que también se observen en la experiencia post-comercialización con Gardasil 9®. La experiencia post-comercialización de seguridad con Gardasil® es relevante para Gardasil 9®, ya que las vacunas contienen proteínas L1 de VPH de 4 de los mismos tipos de VPH. Debido a que estos acontecimientos se notificaron voluntariamente por una población de tamaño indeterminado, no es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la vacuna.

- Infecciones e infestaciones: celulitis en el lugar de inyección.
- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: púrpura trombocitopénica idiopática, linfadenopatía.
- Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas/anafilactoides.
- Trastornos del sistema nervioso: encefalomielitis aguda diseminada, síndrome de Guillain-Barré, síncope acompañado algunas veces de movimientos tónico-clónicos.
- Trastornos gastrointestinales: vómitos.
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: artralgia, mialgia.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: astenia, escalofríos, malestar general.

## 2.4. Eficacia

- » Frente a CIN2 asociados con VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, cohorte por protocolo, IC del 95 %: 96,9 % (81,5 - 99,8).
  
- » Frente a CIN3, AIS o cáncer cervical asociados con VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, cohorte por protocolo, IC del 95 %: 100 % (39,4 - 100).



### 3. INFORMACIONES ADICIONALES

- » Cabe resaltar la ausencia de límite superior de edad para la aplicación clínica de la vacuna, la ausencia de referencia a que la actividad sexual limite su eficacia y, muy especialmente, que la protección es frente al cáncer de cérvix en cualquiera de sus formas histológicas: la puerta de la prevención del adenocarcinoma está abierta, hecho relevante, dada la tendencia al incremento de su incidencia<sup>5</sup>.
- » Está documentada una potente reducción del riesgo de recidiva de lesiones intraepiteliales por la administración post-tratamiento de la vacuna (Cervarix<sup>®</sup>: CIN1: 42,6 %; CIN2: 88,2%; Gardasil<sup>®</sup>: CIN1: 48,1 %; CIN2: 64,9 %; verrugas genitales: 63 %)⁶. En este momento, la vacunación post-tratamiento debe ser considerada un adyuvante prioritario del procedimiento terapéutico.
- » Después de cualquier vacunación, o incluso antes, se puede producir, especialmente en adolescentes, síncope (pérdida de conocimiento), algunas veces asociado a caídas, como una respuesta psicógena a la inyección de la aguja. Durante la recuperación este puede ir acompañado de varios signos neurológicos, tales como deterioro visual transitorio, parestesia y movimientos tónico-clónicos en extremidades. Por lo tanto, debe observarse cuidadosamente a los vacunados durante aproximadamente 15 minutos después de la vacunación.
- » La vacunación debe posponerse en individuos que padezcan una enfermedad aguda grave que curse con fiebre. Sin embargo, la presencia de una infección leve, como una infección respiratoria leve del tracto respiratorio superior o de fiebre leve, no es una contraindicación para la inmunización.
- » La vacuna está indicada únicamente para uso profiláctico y no tiene efecto sobre las infecciones por VPH activas o sobre la enfermedad clínica ya existente. La vacuna no ha demostrado tener un efecto terapéutico. Por lo tanto, la vacuna no está indicada para el tratamiento del cáncer de cuello de útero, cáncer vulvar, vaginal o anal, lesiones de alto grado cervicales, vulvares, vaginales y anales o verrugas genitales. Tampoco está indicada para prevenir la progresión de otras lesiones relacionadas con el VPH existente.
- » La vacunación no es un sustituto del cribado rutinario del cuello de útero. Como ninguna vacuna es efectiva al 100 % y no proporciona protección frente a todos los tipos existentes del VPH o frente a infecciones por VPH ya existentes en el momento de la vacunación, la importancia del cribado rutinario sigue siendo crucial y se deben seguir las recomendaciones formuladas<sup>2</sup>.
- » La seguridad de la vacunación frente al VPH está demostrada: el balance beneficio/riesgo está muy claramente inclinado hacia el beneficio. El último posicionamiento de la OMS no ofrece dudas<sup>7</sup>.

- » La eficiencia y la efectividad de la vacunación frente al VPH están fuera de duda y cuentan con el soporte de publicaciones de prestigio con evidencias derivadas del máximo nivel<sup>8, 9, 10</sup>.
- » La vacunación a varones debería ser considerada el siguiente paso a incluir en la acción vacunal frente al VPH: la protección personal frente a los cánceres VPH causales y las verrugas genitales y también el bloqueo de la capacidad de transmisión del VPH son las razones aducidas por el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría<sup>11</sup>.

## 4. SITUACIÓN DE LA VACUNACIÓN FRENTE AL VPH EN ESPAÑA

Las tasas de vacunación registradas en España en los programas de salud pública (SP) desarrollados por las comunidades autónomas figuran en la [tabla 1](#)<sup>12</sup>. Es una buena noticia que la cobertura media esté situada cerca del 80%, claramente por encima del 70 %, nivel requerido para alcanzar la eficiencia y la efectividad<sup>13</sup>.

En administración asistencial no existen registros, pero no son positivas las estimaciones de los departamentos médicos de las dos compañías farmacéuticas involucradas<sup>14</sup>, situando la cobertura en mujeres no vacunadas por los programas de Salud Pública alrededor del 1 %. Las causas de esta baja cobertura están identificadas<sup>15</sup>. Como causas principales, la actitud dudosa de los profesionales relativa a eficacia y seguridad, lo que les lleva a una actitud de simple información sobre la vacunación VPH que no alcanza la recomendación, cuando es sabido que la recomendación dobla a la información en repercusión al acceso real a la vacunación<sup>16</sup>.

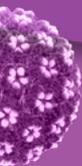




Tabla 1. Coberturas de vacunación de primera y segunda dosis de vacunación contra VPH. Niñas 13 - 14 años. Año 2018.

COMUNIDAD AUTÓNOMA	TASA VACUNACIÓN
Andalucía	68,8
Aragón	85,5
Asturias	72,2
Baleares	¿?
Canarias	64,3
Castilla y León	87,8
Castilla La Mancha	79,9
Cataluña	87,2
Comunidad Valenciana	71,1
Extremadura	88,7
Galicia	87,8
Madrid	81,2
Murcia	89,0
Navarra	87,8
País Vasco	92,6
La Rioja	90,0
Ceuta	81,1
Melilla	86,7
<b>MEDIA</b>	<b>79,4</b>



## 5. CONCLUSIONES. EL FUTURO DE LA VACUNACIÓN FRENTE AL VPH

De la adecuada sinergia entre la prevención primaria facilitada por la vacunación y la prevención secundaria (diagnóstico precoz) aplicada con programas rediseñados a estructura poblacional no oportunista, con el test de VPH en primera línea<sup>2</sup>, surge la opción de conseguir erradicar en el medio plazo al cáncer de cuello de útero, tal como ha señalado como objetivo plausible la OMS<sup>17</sup> y ya se han planteado como objetivo alcanzable algunos países<sup>18</sup>.





## BIBLIOGRAFÍA

1. Disponible en: [https://www.who.int/immunization/documents/HPV\\_PP\\_introd\\_letter\\_Spanish.pdf](https://www.who.int/immunization/documents/HPV_PP_introd_letter_Spanish.pdf) Acceso: 06/03/20.
2. Torné A, del Pino M, Cusidó M, Alameda F, Andía D, Castellsagué X, et al: Guía de cribado del cáncer de cuello de útero en España, 2014. Prog Obstet Ginecol 2014; 57: 1-57.
3. Ficha técnica de Cervarix®: Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07419006/FT\\_07419006.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/07419006/FT_07419006.html) Acceso: 06/03/20.
4. Ficha técnica de Gardasil 9®: Disponible en [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151007002/FT\\_1151007002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151007002/FT_1151007002.html) Acceso: 06/03/20.
5. Pérez-Gómez B, Martínez C, Navarro C, Franch P, Galceran J, Marcos-Gragera R, et al. The moderate decrease in invasive cervical cancer incidence rates in Spain (1980-2004): limited success of opportunistic screening? Ann Oncol. 2010;21(3):61-68.
6. Garland SM, Paavonen J, Jaisamrarn U, Naud P, Salmerón J, Chow SN, et al. Prior human papillomavirus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial. Int J Cancer. 2016;139:2812-26.
7. World Health Organization: Weekly epidemiological record. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper. 2017; 92: 241-68.
8. Jit M, Brisson M, Portnoy A, Hutubessy R. Cost-effectiveness of female human papillomavirus vaccination in 179 countries: a PRIME modelling study. Lancet Glob Health. 2014; 2: e406-14.
9. Drolet M, Bénard É, Boily MC, Ali H, Baandrup L, Bauer H, et al. Population-level impact and herd effects following human papillomavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2015; 15 :565-80.
10. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M, HPV Vaccination Impact Study Group: Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. Lancet. 2019; 394: 497-509. .
11. Disponible en <https://vacunasaep.org/profesionales/calendario-de-vacunaciones-aep-2019> Acceso 07/03/20.



12. Disponible en;  
<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CoberturasVacunacion/Tabla11.pdf> Acceso 07/03/20
13. Marra F, Cloutier K, Oteng B, Marra C, Ogilvie G. : Effectiveness and cost effectiveness of human papillomavirus vaccine: a systematic review. *Pharmacoeconomics*. 2009; 27:127-47
14. Departamentos Médicos de Merck y GlaxoSmithKline. Datos 2019 no publicados
15. Cortés J, Martínón-Torres F, Ramón y Cajal JM, Ferret G, Gil A.: Considerations on the clinical application of the human papillomavirus vaccine in Spain. *Hum Vaccin*. 2011; 7: 585-9.
16. Cortés J.: Predictors of a mother's willingness to support HPV vaccination. 27 IPV Conference. Berlin. 17 - 22 de Septiembre de 2011.
17. TA Ghebreyesus, Director General: Reunión Ejecutiva OMS Intercontinental Hotel, Geneva, 19 May 2018.
18. Burger EA, Smith MA, Killen J, Sy S, Simms KT, Canfell K et al.: Projected time to elimination of cervical cancer in the USA: a comparative modelling study. *Lancet Public Health*. 2020 Feb 10. pii: S2468-2667(20)30006.



Patrocinado por



[www.papilocare.com](http://www.papilocare.com)

