



Beneficios y riesgos de la vacunación contra el virus del papiloma humano

La vacunación ha demostrado ser una medida exitosa en la prevención de múltiples enfermedades infecciosas y su aplicación masiva ha logrado la desaparición de muchas de ellas (viruela y poliomielitis, como ejemplos).^{1,2} Un agente infeccioso es parte indispensable de la génesis del cáncer cervicouterino y la idea de buscar una vacuna contra ese agente surgió hace mucho tiempo.³ Actualmente, la vacuna es una realidad: el agente infeccioso es un virus del papiloma humano de una variedad de alto riesgo oncogénico^{4,5} y dos son las vacunas disponibles comercialmente: Gardasil® y Cervarix®. Fueron aprobadas por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos en 2006 y 2009, respectivamente. La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios de México las aprobó en 2007 y 2009, respectivamente.^{6,7}

La introducción en México de las vacunas antivírus del papiloma humano, ha sido lenta debido a sus altos costos. Esto es común, algunas estrategias de vacunación requieren muchos estudios para demostrar su costo-beneficio, especialmente cuando se aplican para controlar enfermedades crónicas reconocidas como problemas de salud pública.^{2,8} La política gubernamental las ha reservado para aplicarlas a poblaciones de alta marginación social. En contraste, en los consultorios médicos privados son promovidas y aceptadas fácilmente, con indicaciones no siempre apegadas a las recomendaciones académicas. El Cuadro 1 señala sus características y resume los resultados de estudios realizados con ambas vacunas.⁹ Por estas evidencias, las vacunas antivírus del papiloma humano constituyen un recurso nuevo y efectivo en las estrategias de la prevención primaria del cáncer cervicouterino.

Efectividad de las vacunas contra las lesiones precursoras del cáncer cervicouterino

Como puede verse en el Cuadro 2, la efectividad preventiva de las vacunas antivírus del papiloma humano disponibles está probada para las lesiones precursoras del cáncer cervicouterino. Si bien las vacunas fueron creadas con la idea de prevenir dicha enfermedad, la demostración de su efectividad en ensayos clínicos controlados no se dará debido a que la observación debe detenerse, por razones éticas, en las lesiones precursoras. Es también por esa razón que las lesiones se clasifican como NIC 2+ (lesión diagnosticada como NIC 2 o más grave, esto es, NIC 3, carcinoma epidermoide microinvasor e invasor o adenocarcinoma *in situ* e invasor) o como NIC 3+ (NIC 3, carcinoma epidermoide microinvasor o invasor y adenocarcinoma *in situ* o invasor), que son opciones sucedáneas en las que se detiene el estudio y se inicia el tratamiento.

La vacuna tetravalente protege contra las NIC 2+ producidas por los virus del papiloma humano 16 y 18 entre 97 y 100% de las mujeres.¹⁰ Por protección cruzada protege también contra las mismas lesiones causadas por otros tipos de virus del papiloma humano de alto riesgo: tipo 31 (46.2% de protección), tipo 33 (28.7%), tipo 45, (7.8%) y tipo 52 (18.4% de protección).

La vacuna bivalente protege contra las NIC 2+ producidas por los virus del papiloma humano 16 y 18 entre 92.9 y 95.7% de las mujeres.¹¹ Por protección cruzada protege también contra lesiones causadas por los tipos 31 (36.1% de protección), 33 (36.5%), 45 (59.9%) y 52 (31.6%).

A pesar de sus altos índices de efectividad, las mujeres vacunadas pueden llegar a padecer cáncer cervicouterino por falla de la vacuna (lo cual es poco probable) o porque éste es producido por un virus del papiloma humano de alto riesgo contra el que no se ofreció protección.¹² La necesidad de detección, aún entre las mujeres vacunadas, es indispensable.

Cuadro 1. Características y resultados de los estudios fase III de las vacunas contra el virus del papiloma humano*

| Característica/resultado | Gardasil® | Cervarix® | Comentarios |
|---|--|--|---|
| VLP de virus incluidos | 6, 11, 16, 18 | 16, 18 | Autorizadas en Estados Unidos en 2006 y 2009, respectivamente y en México en 2007 y 2009, respectivamente |
| Objetivo preventivo | Protección contra el cáncer (NIC 2+) y las verrugas genitales | Protección contra el cáncer (NIC 2+) | NIC 2+ es la opción sucedánea del cáncer cervical en los estudios fase III |
| Eficacia contra NIC 2+ (VPH 16/18) | Probada | Probada | Protección de 95-100% |
| Eficacia contra NIC 3+ (VPH 16/18) | Probada | Probada | Protección cercana a 100%, con estimación de prevención de 70% de los casos de CaCu |
| Eficacia en NIV/NIVA (VPH 16/18) | Probada | No comunicada (pero plausible) | Protección de 95-100% |
| Eficacia en las verrugas genitales masculinas (VPH 6/11) | Probada | Tipos virales causantes no incluidos en esta vacuna | |
| Protección cruzada contra NIC 2+ causados por otros tipos virales | Probada con VPH 31 | Probada con VPH 31, sugerente con VPH 33, 45 y 52 | La protección cruzada añade entre 6 y 12% al impacto global de prevención del CaCu |
| Efecto terapéutico en infecciones preexistentes | No | No | Ninguna vacuna tiene efecto en infecciones ya establecidas ni sobre lesiones más avanzadas |
| Respuesta inmunitaria | Probada. Sugerencia de reducción de la transmisión a las parejas masculinas en mujeres vacunadas. Caída del título de anticuerpos contra el VPH 18 a los 5 años | Probada. Buena correlación de anticuerpos en suero y secreciones vaginales. Concentraciones altas de anticuerpos específicos durante 7-8 años | Generación de anticuerpos en la totalidad de las personas vacunadas. Títulos de anticuerpos por Cervarix® superiores a Gardasil® en un estudio controlado |
| Duración de la protección (memoria inmunológica) | 7-8 años | 7-8 años | Corresponde al tiempo de duración de los estudios en 2009. Las proyecciones de duración sugieren que la protección durará más de 20 años |
| Memoria inmunológica | Efecto de memoria en el título de anticuerpos tras una cuarta dosis | Efecto de memoria en el título de anticuerpos tras una cuarta dosis | La inducción de células B por Cervarix® es superior a la de Gardasil®, a 24 meses, en un estudio controlado |
| Seguridad | Segura | Segura | En estudios controlados y en seguimiento posintroducción masiva |
| Tolerabilidad | Buena | Buena | El número de segundas o terceras dosis no aplicadas por efectos secundarios es mínimo |

* Modificado de Bosch FX y col. Folia Clin Obstet Ginecol 2010;81:6-24.

CaCu = cáncer cervicouterino; NIC 2+ = neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o lesión más avanzada (esto es, NIC 3, cáncer microinvasor, cáncer epidermoide invasor y, también, adenocarcinoma *in situ* e invasor); NIC 3+ = NIC 3 o lesión más avanzada (cáncer epidermoide microinvasor o invasor y adenocarcinoma *in situ* o invasor); NIV = neoplasia intraepitelial vulvar; NIVA = neoplasia intraepitelial vaginal; VLP = virus like particles (partículas parecidas al virus); VPH = virus del papiloma humano.

Otros beneficios de la vacunación antivírus del papiloma humano

Como puede apreciarse en el Cuadro 2 la vacunación antivírus del papiloma humano ofrece, al mismo tiempo, a mujeres y varones vacunados, protección contra otros tipos de cáncer.

Fallas de la vacunación antivírus del papiloma humano

Pueden ocurrir fallas importantes en la vacunación que, si no se vigilan, repercutirán en los programas de prevención:

- Pérdida de la eficacia de la vacuna por rompimiento de la red fría de conservación y manejo. Puede ocurrir fácilmente en el consultorio si no se cuenta con el refrigerador adecuado.
- Suspensión del ciclo de vacunación por falta de seguimiento y control. Es alto el número de pacientes que no acude a completar su serie y, si bien hay indicios de que dos aplicaciones bastan para generar inmunidad suficiente y persistente,¹³ por el momento debe vigilarse que la vacunación sea completa con tres dosis siguiendo los esquemas recomendados por las casas fabricantes de 0-1/2-6 meses, o bien, el esquema alargado 0-6-60 meses.¹³
- Defectos en la aplicación que interfieren con la eficacia de la vacuna si se permite que sea aplicada por personal no calificado. La inyección debe ser intramuscular.

Efectos secundarios de la vacuna antivírus del papiloma humano

En general, el porcentaje de efectos adversos graves de esta vacuna es de alrededor de 6%, cifra menor al promedio reportado (10-15%) de todas las vacunas disponibles.^{14,15}

Los estudios clínicos con casos (vacuna antivírus del

papiloma humano) y controles (placebo) no muestran diferencias importantes en cuanto a dichos efectos, incluyendo algunos severos, como los de etiología autoinmunitaria.^{2,16}

El reporte en Estados Unidos, de los efectos adversos de estas vacunas, fue copatrocinado por los *Centers for Disease Control and Prevention* y por la *Food and Drug Administration* y, aunque es de carácter obligatorio, es un sistema de información pasivo. Se conoce como VAERS,¹⁵ por sus siglas en inglés, que corresponden a Sistema Nacional de Vigilancia de la Seguridad de las Vacunas. Dicho sistema existe desde 1990 y registra los eventos adversos reportados de todas las vacunas una vez que se comercializan. Los eventos adversos no se registran automáticamente sino que deben presentarse voluntariamente por alguna persona, incluidos los proveedores de atención médica, los pacientes o los familiares de estos últimos. Por esta razón, los informes varían en calidad e integridad. A menudo carecen de detalles y pueden, incluso, contener errores pues el sistema acepta los reportes sin averiguar si el evento fue realmente ocasionado por la vacuna. No obstante, es un sistema útil para la recolección de los posibles efectos adversos posteriores a la aplicación de cualquier vacuna. Hasta enero de 2010 se habían aplicado, en Estados Unidos, alrededor de 28 millones de dosis de la vacuna tetravalente y hasta julio de ese mismo año, en el Reino Unido, 4 millones de dosis de la vacuna bivalente. Las reacciones secundarias más comunes recogidas por el sistema de vigilancia estadounidense y por su equivalente británico (*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*) fueron similares:^{15,17}

- Pirexia, cefalea y, en el sitio de aplicación, eritema, dolor, hinchazón, hematoma o prurito
- Síncope (más relacionado con neurosis conversiva)
- Broncoespasmo (poco frecuente)

Cuadro 2. Efectos preventivos potenciales aún no demostrados en estudios fase III*

| Efecto preventivo | Gardasil® | Cervarix® | Comentarios |
|--------------------------------|-----------|----------------|--|
| Cáncer de pene | Probable | Probable | Análoga a la protección contra el cáncer cervical |
| Cáncer anal | Probable | Probable | Análoga a la protección contra el cáncer cervical |
| Cáncer orofaríngeo | Probable | Probable | Análoga a la protección contra el cáncer cervical |
| Papilomatosis laríngea juvenil | Probable | No contemplado | Plausible si se alcanza una reducción importante de la prevalencia de los virus del papiloma humano 6 y 11 en mujeres en edad reproductiva |

* Modificado de Bosch FX y col. Folia Clin Obstet Ginecol 2010; 81:6-24.

Los datos de ambas agencias permiten afirmar que las reacciones secundarias o riesgos por la aplicación de una vacuna antivírus del papiloma humano son poco importantes. El balance riesgo-beneficio de estas vacunas es indiscutiblemente positivo. Por esta razón, las vacunas antivírus del papiloma humano (al menos una de ellas) han sido aprobadas por las autoridades sanitarias de más de 100 países en el mundo.¹⁸

Precauciones antes de la vacunación

- Comentar con las pacientes o sus representantes legales (si son menores de edad) los posibles efectos colaterales.
- Obtener, de quien corresponda, carta de consentimiento informado.

Precauciones después de la vacunación

- Hacer que la mujer vacunada permanezca en reposo un promedio de 15 minutos para disminuir así los riesgos de traumatismo secundario a un síntope.
- Registrar los efectos adversos.
- Notificar a las autoridades sanitarias si se observa algún efecto o reacción adversa en cumplimiento de lo que señala la Norma Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2002, Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, sueros, antitoxinas e inmunoglobulinas en el humano.¹⁹

Dicha norma establece en su numeral 15 denominado “Eventos temporalmente asociados a la vacunación” que:

15.1. Las instituciones y servicios de salud públicos, privados y sociales, deberán notificar la ocurrencia de eventos temporalmente asociados con la vacunación, clasificados como moderados o graves. Asimismo, deberán realizar los estudios de caso y campo correspondientes, establecerán el diagnóstico y el tratamiento inmediato, así como las medidas de control pertinentes.

15.2. Los eventos temporalmente asociados con la vacunación, moderados o graves, deberán ser notificados de manera inmediata o tan pronto se tenga conocimiento de su existencia, a la autoridad inmediata superior según la estructura institucional correspon-

diente, y a las autoridades sanitarias. Inicialmente, la notificación se efectuará por la vía más expedita: teléfono, correo electrónico, fax o telegrama.

15.3. Toda notificación se realizará a la Dirección General Adjunta de Epidemiología de la SSA, de conformidad con las indicaciones establecidas en la Norma Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-1994, para la Vigilancia Epidemiológica.²⁰

No se debe fomentar una sensación de protección exagerada que la vacuna no confiere, por lo que se debe recomendar y vigilar que las mujeres vacunadas se incorporen a un programa de detección de cáncer cervicouterino cuando sea el momento adecuado.

Recomendaciones para las autoridades sanitarias

- Difundir ampliamente los factores de riesgo asociados con el cáncer cervicouterino e informar acerca de la importancia de un esquema completo de vacunación recomendado por la autoridad sanitaria.
- Capacitar al personal de salud respecto de la importancia de la vacunación contra el virus del papiloma humano.
- Ampliar la cobertura de vacunación a niñas y adolescentes incluyendo la vacunación antivírus del papiloma humano en el programa nacional de vacunación.
- Vigilar la incorporación de las mujeres vacunadas a algún programa de detección en el momento adecuado.

Para que la vacunación antivírus del papiloma humano sea efectiva y alcance su objetivo de disminuir el número de casos de cáncer cervicouterino debe llegar, cuando menos, a 70% de la población femenina.²¹ Debe tenerse presente que los resultados se harán visibles muchos años después de que se alcance el porcentaje ideal de niñas-adolescentes vacunadas. Este dato, en lugar de desanimar debe estimular que la vacunación universal sea pronto una realidad. Es una acción importante si se quiere eliminar al cáncer cervicouterino de entre los problemas de salud pública de este país.

REFERENCIAS

1. Chabot I, Goetghebeur MM, Grégoire JP. The societal value of universal childhood vaccination. *Vaccine* 2004;22:1992-2005.
2. Verstraeten T, Descamps D, David MP, et al. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database of AS04 adjuvanted vaccines. *Vaccine* 2008; 26:6630-6638.
3. Zur Hausen H. Condylomata acuminate and human genital cancer. *Cancer Res* 1976;36:794.
4. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, et al. The IBSCC study group. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:796-802.
5. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19.
6. <http://www.cofepris.gob.mx/work/sites/cfp/resources/Local-Content/1925/6/Alopaticos2007.pdf> (consultado 18 de abril de 2011)
7. <http://www.cofepris.gob.mx/work/sites/cfp/resources/Local-Content/1925/20/Alopaticos2006.pdf> (consultado 18 de abril de 2011)
8. Chesson HW, Ekwueme DU, Saraiya M, et al. Cost-effectiveness of Human Papillomavirus vaccination in the United States. *Emerg Infect Dis* 2008;14:244-251.
9. Bosch FX, de Sanjosé S, Miralles C, et al. La prevención del precáncer y del cáncer cervical en España: nuevas opciones para el Siglo XXI. *Folia Clin Obstet Ginecol* 2010;81:6-24.
10. The FUTURE II study group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *New Engl J Med* 2007;356:1915-1927.
11. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomized study in young women. *Lancet* 2009;374:301-314.
12. Beller U, Abu-Rustum NR. Cervical cancers after human papillomavirus vaccination. *Obstet Gynecol* 2009;113:550-552.
13. Comité Asesor Externo para la Definición de la Política de Vacunación contra el Virus del Papiloma Humano. Recomendaciones para la definición de la política de vacunación contra el virus del papiloma en México. *Salud Pública Mex* 2009;51:336-341.
14. <http://www.cdc.gov/vaccinesafety> (revisada 18 de marzo 2010 y última actualización 8 de febrero de 2011).
15. <http://www.vaers.hhs.gov> (revisada en abril de 2010 y última actualización el 21 de febrero de 2011).
16. 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). *MMWR* 2010;59:626-629.
17. <http://www.mhra.gov.uk/hpvaccine> (consultado 18 de abril de 2011)
18. Muñoz N. The global burden of cervical cancer in Latin America and the Caribbean: Perspectives for prevention. *Salud Pública Mex* 2007;49:E29-E31.
19. NOM-036-SSA2-2002. Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas,
20. Toxoides, sueros, antitoxinas. *Diario Oficial de la Federación* 17 de julio de 2003.
21. NOM-017-SSA2-1994. Para la vigilancia epidemiológica. *Diario Oficial de la Federación* 11 de octubre de 1999.
22. Goldie SJ, Diaz M, Constenla D, et al. Mathematical models of cervical cancer prevention in Latin America and the Caribbean. *Vaccine* 2008;265:L59-L72.