

Vacuna nonavalente de VPH: nuevas estrategias de vacunación

Giza papilomaren Birusaren (GPB) aurkako txerto nonabalentea: txerto-estrategia berriak

F. Álvarez García

Pediatra del Centro de Salud de Llanera (Asturias). Secretario CAV-AEP

INTRODUCCIÓN

Se conoce la importancia del virus del papiloma humano (VPH) en la producción de cánceres en distintas localizaciones, sobre todo la genital y también en la producción de verrugas genitales.

En España se detectan más de 400.000 citologías anormales, con más de 2.500 cánceres de cérvix y unas 850 muertes por esta causa⁽¹⁾.

En cuanto a sexos, los varones presentan cada año más de 15.000 casos de cáncer relacionado con VPH, lo que supone una tercera parte de los cánceres diagnosticados en Europa⁽²⁾.

VACUNAS HASTA AHORA

Actualmente están comercializadas 2 vacunas frente al VPH: Gardasil® (VPH-4) desde hace 10 años y Cervarix® (VPH-2) desde hace 9 años⁽³⁾.

Se introdujeron en el calendario sistemático infantil español en 2007 y desde entonces las coberturas no son las deseables, siendo en 2015 del 78,6%. Se han dado pasos para mejorar estas coberturas como el descenso de la edad de aplicación a los 12 años y la autorización de una pauta de 2 dosis en menores de 13 o 14 años.

Las 2 vacunas están autorizadas para su aplicación en varones, aunque Cervarix® carece de ensayos clínicos y se ha autorizado por su inmunogenicidad en varones.

Ambas vacunas tienen una eficacia del 95-98% para la prevención del CIN2/3 o AIS⁽⁴⁾.

Ya tenemos datos de efectividad a corto plazo sobre verrugas genitales, como en Australia, en donde se ha producido un descenso del 90% en mujeres menores de 20 años vacunadas⁽⁵⁾ y a medio plazo sobre lesiones precancerosas de cérvix, como en Australia con VPH-4 donde tras 5 años de vacunación han descendido las lesiones de bajo grado un 47% y las de alto grado un 87%⁽⁶⁾ y en Escocia con la VPH-2 donde se aprecian descensos del 55% en CIN3+ en las mujeres vacunadas con relación a las no vacunadas⁽⁷⁾.

A largo plazo, aún no tenemos datos sobre el cáncer de cérvix pero los tendremos en breve.

En cuanto a seguridad, se ha tratado de relacionar a estas vacunas con múltiples enfermedades, pero tras 200 millones de dosis administradas en el mundo no hay actualmente ninguna alerta sanitaria con las mismas.

VACUNA NONAVALENTE

El 10 de junio de 2015 fue autorizada por la EMA la vacuna Gardasil 9® (VPH-9), que añade a los 4 genotipos antiguos, los genotipos 31, 35, 41, 52 y 58 con mayor carga antigénica que la VPH-4 en los genotipos antiguos y llevando como adyuvante el aluminio en una cantidad algo mayor (0,5 mg)⁽⁸⁾. También ha sido aprobada en EE. UU., Canadá y Australia.

Estos 5 nuevos genotipos incrementan el potencial preventivo frente al cáncer de cérvix en un 20% (90%)⁽⁹⁾ y frente a las lesiones precancerosas hasta el 82% (VPH-4: 47%)⁽¹⁰⁾. En el cáncer vulvar y vaginal el incremento en la prevención es del 15% y en el anal, del 10%⁽¹¹⁾.

Esta vacuna ha demostrado no inferioridad en inmunogenicidad frente a los 4 genotipos incluidos en la VPH-4 y ha demostrado lo mismo más eficacia clínica para los 5 nuevos genotipos con una reducción de la infección persistente a 6 meses del 96% y de todos los CIN, VIN y VaIN del 97,1%⁽¹²⁾. Lo mismo ocurre con la seguridad de la misma, con efectos adversos semejantes a los de la VPH-4⁽¹²⁾.

El 4 de abril de 2016 se autoriza por la EMA el uso de 2 dosis en menores de 14 años, por tanto su posología es de 2 dosis separadas por 6 meses hasta los 14 años y de 3 dosis (0, 2 y 6 meses) a partir de los 15 años de edad⁽¹³⁾. Hay un trabajo publicado por van Damme y cols. en el que se plantea la adaptación de la pauta de esta vacuna en las personas ya vacunadas con VPH-2 y VPH-4, y que se puede resumir en que, para aumentar la protección frente a estos 5 nuevos genotipos, deberían recibir 2 dosis de la VPH-9^(14,15).

Hay estudios de coste/efectividad en EE. UU. que consideran que lo sería su introducción en el calendario, si esta vacuna costara no más de 13 dólares por dosis que las anteriores⁽¹⁶⁾.

CONCLUSIONES

Esta nueva vacuna:

- Produce beneficio directo en las verrugas genitales y el cáncer asociado a los 4 tipos originales.
- Incrementa el beneficio directo en cáncer y lesiones precancerosas por los 5 tipos restantes.
- Aumenta la prevención de enfermedades que no disponen de prevención secundaria.

Todo esto llevará aparejada una drástica disminución de la circulación del virus y el control del cáncer y las enfermedades asociadas al VPH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Castellsagué X, Paavonen J, Jaisamrarn U, Wheeler CM, Skinner SR, Lehtinen M, et al. Risk of first cervical HPV infection and pre-cancerous lesions after onset of sexual activity: analysis of women in the control arm of the randomized, controlled PATRICIA trial. *BMC Infect Dis*. 2014; 14: 551.
2. Hartwig S, Syrjänen S, Dominiak-Felden G, Brotons M, Castellsagué X. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and non-malignant diseases in men in Europe: a review. *BMC Cancer*. 2012; 12: 30.
3. Fichas técnicas de vacunas de VPH. Disponible en: <http://vacunasaeop.org/profesionales/fichas-tecnicas-vacunas/resultados?diseases=152>.
4. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, et al. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2014; 63(RR-05): 1-30.
5. Ali H, Guy RJ, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE, et al. Decline in in-patient treatments of genital warts among young Australians following the national HPV vaccination program. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 140.
6. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, et al. Impact and Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of 10 Years of Real-world Experience. *Clin Infect Dis* 2016; 63(4): 519-27.
7. Pollock KG, Kavanagh K, Potts A, Love J, Cuschieri K, Cubie H. et al. Reduction of low- and high-grade cervical abnormalities associated with high uptake of the HPV bivalent vaccine in Scotland. *Br J Cancer*. 2014; 111(9): 1824-30.
8. European Medicines Agency. Autorización de Gardasil 9. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003852/human_med_001863.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
9. de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, Geraets DT, Klaustermeier JE, Lloveras B, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*. 2010; 11(11): 1048-56.
10. Hartwig S, Baldauf J, Dominiak-Felden G, Simondon F, Alemany L, de Sanjose S, et al. Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. *Papillomavirus Research*. 2015; 1: 90-100.
11. Pitisuttithum P, Velicer C, Luxembourg A. 9-Valent HPV vaccine for cancers, pre-cancers and genital warts related to HPV. *Expert Rev Vaccines*. 2015; 14(11): 1405-19.
12. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*. 2015; 372(8): 711-23.
13. European Medicines Agency. Autorización de Gardasil 9. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/003852/WC500202890.pdf
14. Van Damme P, Bonanni P, Bosch FX, Joura E, Kjaer SK, Meijer CJ, et al. Use of the nonavalent HPV vaccine in individuals previously fully or partially vaccinated with bivalent or quadrivalent HPV vaccines. *Vaccine*. 2016; 34: 757-61.
15. Van Damme P, Bonanni P, Bosch FX, Joura E, Kjaer SK, Meijer CJ, et al. Corrigendum to "Use of the nonavalent HPV vaccine in individuals previously fully or partially vaccinated with bivalent or quadrivalent HPV vaccines". *Vaccine*. 2016; 34(39): 4759-60.
16. Brisson M, Laprise JF, Chesson HW, Drolet M, Malagón T, Boily MC, et al. Health and Economic Impact of Switching from a 4-Valent to a 9-Valent HPV Vaccination Program in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2015; 108(1). pii: djv282.