



## Vacunación contra el Virus Papiloma humano - VPH en Colombia, para la prevención del cáncer de cuello uterino y verrugas genitales

### DOCUMENTO INFORMATIVO PARA PERSONAL DEL ÁREA DE LA SALUD

#### Antecedentes

El reconocimiento del Virus del Papiloma Humano VPH, como la principal causa asociada con el desarrollo de cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras impulsó el desarrollo de vacunas profilácticas con el fin de prevenir el desarrollo de lesiones pre-neoplásicas<sup>1 ii</sup>. Luego de más de 20 años de investigación, vacunas eficaces contra la Infección por VPH lograron ser desarrolladas. En la actualidad dos tipos de vacunas profilácticas (es decir que previenen la infección) contra el VPH se encuentran disponibles comercialmente en el país:

1. Gardasil™, de Merck es una vacuna tetravalente compuesta de partículas similares a virus (Virus like particle, VLPs) elaboradas a partir de la proteína L1 recombinante de VPH 16, 18, 6, 11 formulada con un adyuvante a base de hidroxifosfato de aluminio<sup>iii iv</sup>. El esquema licenciado de esta vacuna es de tres dosis que se dan en los meses 0, 2 y 6, cada dosis contiene 20/40/40/20 µg de VLP para VPH 6-11-16-18 respectivamente.
2. Cervarix® de GlaxoSmithKline, es una vacuna bivalente compuesta de VLPs de VPH 16 y 18 y formuladas con un adyuvante AsO<sub>4</sub>, que contiene una combinación de hidróxido de aluminio y un inmunoestimulante MPL (3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A). El esquema licenciado para la vacuna bivalente se compone de tres dosis que se dan en los meses (M) 0, 1 y 6, cada dosis contiene 20 µg de VLP de VPH-16 y 20 µg de VLP de VPH – 18<sup>iii</sup>.

Los resultados de los estudios clínicos en mujeres de 16 a 23 años muestran claramente que ambas vacunas, con un régimen de tres dosis, tiene una alta eficacia profiláctica (hasta 100%) en la prevención de infecciones y lesiones precancerosas asociadas por VPH 16 y 18<sup>v</sup>. La protección conferida por estas vacunas se ha demostrado hasta 8,4 años después de la vacunación para el VPH 16/18<sup>vi</sup> y 5 años después de la vacunación para la vacuna contra el VPH 6/11/16/18.<sup>vii</sup>

El Ministerio de Salud y Protección Social considerando la recomendación del Comité Nacional de Prácticas de Inmunización en Colombia –CNPI, y con base en el estudio de costo efectividad realizado por la Universidad Nacional de Colombia, adoptó la vacuna tetravalente para ser incluida en el Programa Ampliado de Inmunizaciones-PAI, dado el valor agregado de los serotipos 6 y 11 en la protección contra verrugas y papilomatosis laríngea

La vacunación contra el VPH con la vacuna tetravalente, inició en Agosto del 2012; se definió como población objeto, las niñas de cuarto grado de básica primaria, de todas las instituciones educativas públicas y privadas, que hayan cumplido nueve años de edad, con un esquema de tres dosis que se dan en los meses 0, 2 y 6, cada dosis.

La implementación de la vacunación contra el cáncer de cuello uterino inicio en el mes de Agosto del 2012, lanzada por la Presidencia de la República y el Ministerio de Salud y Protección Social, bajo la campaña “Que vivan las mujeres, que viva la vida”. Esta campaña ha contado con el respaldo del Instituto Nacional de Cancerología, el Instituto Nacional de Salud, la Sociedad Colombiana de Pediatría, la Federación Colombiana de perinatología y la Sociedad Colombiana de Obstetricia y Ginecología.



## Extensión del intervalo de vacunación

Desde la aprobación de las vacunas contra el VPH, por las agencias regulatorias en Norte América y Europa, múltiples países han adoptado la vacunación contra el VPH como una estrategia fundamental para la reducción del cáncer de cuello uterino. El interés por esta vacuna ha incentivado la investigación sobre estrategias que puedan optimizar el uso de la vacuna aumentando la cobertura y logrando una mayor eficiencia de los programas de vacunación. Evidencia reciente indica que, esquemas de vacunación alternativos a los propuestos por los Laboratorios Farmacéuticos que producen las vacunas, muestran igual respuesta inmune a la observada en niñas vacunadas bajo el esquema original (0, 2, 6 meses).

Estas alternativas han sido en dos aspectos: reducción del número de dosis o ampliación en el intervalo entre ellas. Los países que han implementado esquemas alternativos de vacunación en términos de ampliación del intervalo de la dosis (0, 6, 60 meses) para niñas de 9 años son Canadá<sup>viii</sup> (Quebec y British Columbia)<sup>ix</sup> México y Suiza<sup>x</sup>. Los resultados del seguimiento de estos programas, han mostrado que la respuesta inmune en las niñas que recibieron las dos primeras dosis bajo el esquema extendido, presentan una respuesta inmune similar a la observado en niñas que recibieron el esquema regular, hasta 36 meses después. Por otro lado, la alternativa de reducción de dosis se está explorando en la India. Actualmente cursa un estudio multicéntrico en varias provincias de ese país que tiene como objetivo evaluar la eficacia comparativa de dos, versus tres dosis, de la vacuna tetravalente entre niñas de 10 a 18 años, tomando como punto final la evaluación de las infecciones persistentes, las lesiones cervicales precancerosas y el cáncer invasor<sup>xi</sup>. Recientemente, el estudio ha informado que luego de 12 meses de seguimiento, la respuesta inmune es similar entre los dos grupos. Estas experiencias han generado evidencia que sustenta la modificación del esquema de vacunación en nuestro país.

Las experiencias en estos estudios, así como los resultados de otras investigaciones han generado evidencias respecto a modificación del esquema de vacunación, tales como:

Un estudio realizado en 21 centros de Canadá y Alemania entre 2007 y 2010 con la vacuna bivalente, mostró que la inmunogenicidad alcanzada con el esquema de 0,6 meses no presenta inferioridad en la respuesta inmune frente al esquema aprobado (0, 2, 6 meses) cuando se realiza evaluación a los 24 meses en niñas de 9 a 14 años.<sup>xii</sup>

En un sub-análisis de un ensayo clínico aleatorizado que utiliza la vacuna bivalente realizado en Costa Rica, se reporta que la eficacia contra infección persistente en mujeres que recibieron 1 o 2 dosis es alta y similar a la eficacia en mujeres que recibieron las 3 dosis después de un seguimiento de 4 años. Igualmente, en este estudio se observó que la persistencia de los anticuerpos es del 84.1% con un IC de 50.2-96.3 con dos dosis y de 80.9% (IC 71.1-87.7) con el esquema de tres dosis.<sup>xiii</sup> Otro análisis de este mismo estudio indica que el título de anticuerpos contra VPH 16 y 18 se mantienen altos durante 4 años no solo en mujeres que recibieron las 3 dosis, sino en aquellas que recibieron 1 y 2 dosis.<sup>xiv</sup>

Respecto a la vacuna tetravalente la extensión del intervalo entre las dosis de vacunación se basa en las siguientes evidencias científicas:

- a) Un estudio realizado en niñas adolescentes en Vietnam demostró que la administración de la vacuna tetravalente de VPH en esquemas alternativos frente al estándar fue inmunogénica y bien tolerada. El uso de esquemas alternativos (0, 3 y 9 meses y 0, 6 y 12 meses) comparados con el esquema estándar (0, 2 y 6 meses) no mostró diferencias en las concentraciones de anticuerpos.



- b) Un ensayo clínico aleatorizado realizado por Dobson, en el cual se comparó un esquema de dos dosis de la vacuna tetravalente (0, 6 meses) en niñas de 9 a 13 años con el esquema estándar de 3 dosis (0, 2, 6 meses) en niñas de 9 a 13 años y mujeres de 16 a 26 años, no mostró diferencias significativas en la inmunogenicidad a los 7, 18, 24 y 36 meses después de la primera dosis entre las niñas que recibieron 2 dosis y las mujeres que recibieron las 3 dosis del esquema estándar. <sup>xv xvi xvii</sup>
- c) Un estudio llevado a cabo en India por Bhatla et al. demostró que la inmunogenicidad para VPH 6/11/16/18 con el esquema de dos dosis fue similar a los siete meses que la obtenida en tres dosis en niñas entre 10 a 18 años. <sup>xviii</sup>
- d) Olsson et al. en 2007 concluyeron que, la administración de una dosis extra de vacuna tetravalente a los 60 meses genera una importante respuesta inmunitaria de memoria, con niveles de anticuerpos que superaron los medidos después de las primeras tres dosis. <sup>xix</sup>

En general, los países que han modificado los esquemas han fundamentado su decisión ante la evidencia de la inmunogenicidad mantenida en el tiempo y en la evidencia que la vacuna induce memoria inmune, generándose más anticuerpos a mayor intervalo entre dosis; esta modificación ha estado acompañada de la implementación de un sistema de vigilancia de inmunogenicidad de la vacuna, con el fin de determinar el momento en que se debe administrar un refuerzo, cuando el sistema de vigilancia lo indique. Por otra parte, se ha evidenciado que la administración de dosis con intervalo extendido, otorga ventajas operativas al permitir la inmunización de un mayor número de niñas y evitar que se presenten esquemas incompletos de vacunación.

No es inusual que los países cambien los esquemas de vacunación luego de la inclusión de nuevas vacunas en los esquemas ampliados de vacunación. Casos como los que realizamos con la vacuna contra el Neumococo y las Hepatitis B y A, son ejemplos de ello.

Con base en esta evidencia, el Comité Nacional de Prácticas de Inmunización en Colombia –CNPI, en Diciembre del 2012 recomendó el esquema extendido de vacunación, en un esquema de tres dosis a los 0, 6 y 60 meses. De manera adicional, se decidió iniciar vacunación bajo este mismo esquema, a adolescentes de los grados sexto hasta grado once, con el fin de tener una mayor cobertura en la población vulnerable a la infección por el VPH. Las niñas de grado quinto del 2013, que iniciaron su esquema de vacunación en el 2012, bajo el esquema convencional 0-2-6 meses, deberán completarlo bajo este esquema.

Países como México, Chile, Canadá y Suiza, están iniciando estos esquemas alternativos, que van acompañados de un riguroso sistema de vigilancia epidemiológica y estudios clínico epidemiológicos que orientarán el monitoreo de la infección por el VPH. Acciones similares se están adelantando desde el Ministerio de Salud y Protección Social, conjuntamente con el Instituto Nacional de Cancerología y el Instituto Nacional de Salud, para el diseño e implementación del monitoreo y la vigilancia epidemiológica a esta importante estrategia de vacunación, en las ciudades de Girardot y Manizales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 
- 1. 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.



2. Muñoz N, Bosch FX, de SS et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N.Engl.J.Med.* 2003;348:518-527.
3. Harper DM, Franco EL, Wheeler C et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:1757-1765.
4. Tovar JM, Bazaldua OV. New quadrivalent HPV vaccine developments. *Postgrad.Med.* 2008;120:14-16.
5. Schiller JT, Castellsague, Garland S. A review of Clinical Trials of Human Papilloma Prophylactic Vaccines. *Vaccine* 2012: f123-f138.
6. Roteli-Martins CM, Naud P, De BP et al. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: up to 8.4 years of follow-up. *Hum.Vaccin.Immunother.* 2012;8:390-397.
7. Villa LL, Costa RL, Petta CA 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;95:1459-1466.
8. National Advisory Committee on Immunization. Update on human papillomavirus (HPV) vaccines. *Can Commun Dis Resp* 2012;38 ACS.
9. Hernández-Avila M, et al, IPC, Berlín 17-22 Sep 2011. ( Abstract o-o4.04)
10. INFOVAC. Vaccination against HPV. Change from three-dose schedule to a two dose schedule for adolescents under 15 years of age. *Bulletin* 6 February 2012.
11. IARC Screening Group. <http://screening.iarc.fr/hpvvaccine.php> [Acceso:1 de Marzo 2013].
12. Romanowsk B, Schwarz T, Ferguson L, Peters K, Dionne M, Schulze K, Ramjattan M, Hillemanns B, Gregory P, Catteau, Kurt Dobbelaere, Schuind A, Descamps D. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule Results from a randomized study. *Human Vaccines* 20117(12): 1374-1386.
13. Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, Herrero R, Porras C, Schiffman M, et al; CVT Vaccine Group. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Oct 5;103(19):1444-51.
14. Safaeian M, Porras C, Pan Y, Kreimer A, Rodríguez C, Schiffman M, et al. Immunogenicity following one and two doses of HPV-16/18 vaccine suggests longevity of responses; results from the Costa Rica HPV 16/18 Vaccine Trial (CVT). IPC, Puerto Rico, 30 Nov-6 Dec.2012. Abstract Book: 325.
15. Dobson S, Dawar M, Scheifele D, Kollmann T, McNeil S, Halperin S et al. Are 2 doses of HPV vaccine adequate in girls? IPC, Malmo, 8- 14 May 2009 (Abstract O-29.04)
16. Dobson S, Dawar M, Kollmann T, McNeil S, Halperin S, J Langley et al. A two dose HPV vaccine schedule in girls: immunogenicity at 24 months IPC, Montreal, 3-8 July 2010 (Poster P-690).



**MinSalud**  
Ministerio de Salud  
y Protección Social



**PROSPERIDAD  
PARA TODOS**

- 
17. Dobson S, Dawar M, Money D, Bettinger J, Kraiden M, Langley J et al. Two dose vaccine trial of QHPV: results at 36 months IPC, Berlin, 17-22 September 2011 (Abstract O-18.03).
  18. Bhatla N. Randomised Trail of two dosis versus three doses of HPV vaccination in India. Presented at the XX FIGO World Congress. Rome, Italy, October 2012.
  19. Olsson SE, Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Malm C, Iversen OE, et al. Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine. *Vaccine*. 2007 Jun 21;25(26):4931-9.