

Vacuna contra Virus de Papiloma Humano

Claudia Ugarte Taboada¹

Fundamentalmente previene las lesiones precancerosas y el cáncer de cuello uterino asociado a la infección de Virus de Papiloma Humano Oncogénico, la protección estaría dada fundamentalmente contra los serotipos presentes en la vacuna. Se trata de vacunas profilácticas, no terapéuticas, por lo que ninguna de las vacunas sirve para tratar las lesiones activas en las mujeres ya infectadas o con manifestaciones de la enfermedad.

Epidemiología

La infección previa por el VPH es condición necesaria para el desarrollo de cáncer de cuello uterino.

Carga de enfermedad relacionada a VPH: se reportan 300 millones de infecciones por HPV sin anomalías detectables⁽¹⁾, 30 millones de verrugas genitales⁽²⁾, 30 millones de Displasia cervical de bajo grado (NIC 1)⁽¹⁾, 10 millones de Displasia cervical de grado alto (NIC2/3)⁽¹⁾; y 500,000 casos de cáncer de cuello uterino⁽³⁾, casos nuevos por año, en el mundo. Además se calculó que más del 80% de esta carga se presentaba en los países menos desarrollados, donde esta enfermedad es la principal neoplasia maligna entre las mujeres⁽¹⁾. En el Perú en el año 2000 según la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer se calculó que la Tasa de Incidencia x 100,000 en la población femenina total de 31.7, con un número de casos de 4,101. Mostrando la curva de las tasas específicas de incidencia por grupo de edades un crecimiento exponencial a partir del quinquenio de los 30-35 años, alcanzando una máxima de 97.58 en el quinquenio de los 55-59 años. Por lo tanto la probabilidad de desarrollar cáncer de cuello uterino para las mujeres de Lima es de 4.01%, que significa que una de cada 25 mujeres que viven hasta los 85 años tendría la probabilidad de desarrollar este tipo de cáncer⁽⁴⁾. En el mundo se reportan 260,000 muertes de mujeres cada año. Según datos de la OPS (1996-2001) indican una mortalidad por cáncer cervicouterino estandarizada por edades (TMEE) persistentemente alta en Nicaragua, El Salvador y Perú. Además las muertes por esta enfermedad representan un gran número de años de vida potencialmente perdidos, según la OPS entre 1996 y 2001, 74,855 mujeres de 13 países latinoamericanos murieron con cáncer cervicouterino, de ellas 50,032 tenían entre 25 y 64 años de edad, y su muerte prematura ocasiono más de 1,56 millones de años de vida potencialmente perdidos. Un análisis de los datos de América Latina y el Caribe indica que las mujeres entre 35 y 54 años de edad conforman reiteradamente la mayor proporción de defunciones anuales.

Distribución de Cánceres atribuibles a tipos oncogénicos de HPV: Cérvix 100%, vulva, vagina 30-40%, ano 86-

90%, cavidad oral 3-10%, orofaringe 12-30%, pene 40-60%, Total de cánceres en el mundo asociados a HPV en varones 2% y en mujeres 11%⁽⁵⁾.

Tipos de papiloma virus circulantes en América latina y el Caribe:

En todo el mundo se reporta que ciertos tipos genéticos de HPV desempeñan una función causal en la carcinogénesis del cuello uterino. Además del VPH-16 y el VPH-18, que a nivel mundial son los más frecuentes, los estudios muestran que los tipos 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58 y 59 son también virus oncogénicos. Además algunas variantes del HPV se relacionan más con neoplasias invasoras, la variante asiaticoamericana (AA) se relaciona más a padecer cáncer cervicouterino que la variante europea.

Los virus de alto riesgo para desarrollo de cáncer de cuello uterino son los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 45, 52, 56, 58. Además se estima que el 75% de los casos se asocian a VPH 16, 18, 31 y 33. De estos el 16 es el más frecuente del epitelio escamoso y el segundo el más agresivo y frecuente del epitelio endocervical. Se encuentra ADN viral en 99,7% de los tumores de cérvix.

El 38% de las mujeres resultan infectadas por VPH al cabo de un año del inicio de las relaciones sexuales.

La prevalencia de infección por VPH en las mujeres es máxima entre 20-24 años.

Factores de riesgo de cáncer de cérvix

- Inicio precoz de la actividad sexual (< 17 años).
- Número de parejas sexuales (> 5) o "pareja de riesgo".
- Tabaquismo.
- Inmunosupresión.
- Alta paridad (>5 embarazos a término).
- Uso de contraceptivos orales >5 años.

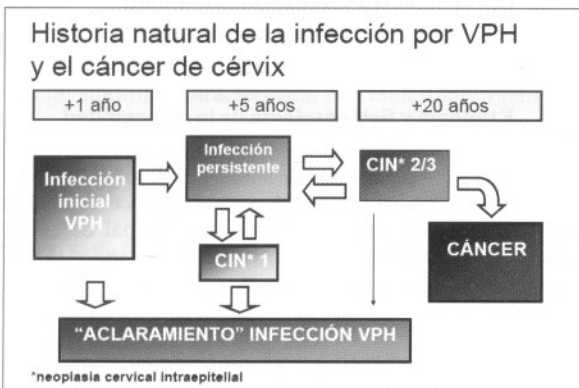
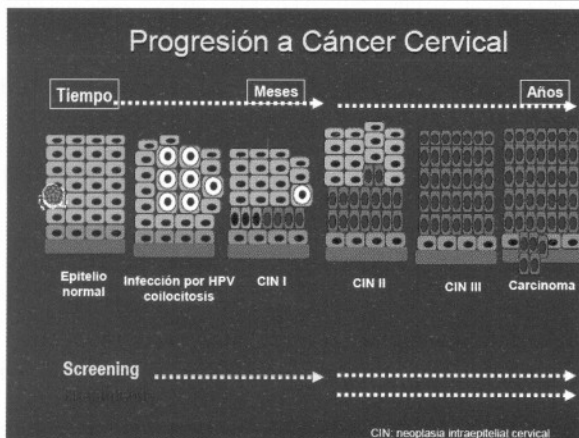
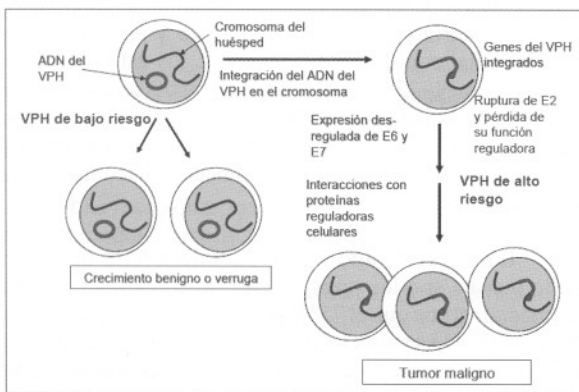
Etiología y fisiopatología de la enfermedad

Virus del papiloma humano (VPH), virus pequeño 52-55 nm no capsulados que afectan a vertebrados superiores, se catalogan en tipos según su proteína principal de superficie (genoma), son más de 100 virus distintos, son ADN virus. Existen Papiloma virus cutáneos que producen verrugas

¹ Médico Pediatra. Magister en Medicina. Profesor Auxiliar del Departamento de Pediatría de la Facultad Medicina Alberto Hurtado de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH).

cutáneas y plantares y Papiloma virus mucosos los cuales unos son de bajo riesgo y son los que producen verrugas genitales (condilomas acuminados) y otros son de alto riesgo y producen cáncer de cuello uterino, cáncer de vulva, vagina, ano y pene.

El VPH se transmite por contacto genital, por relaciones sexuales vaginales y anales. El VPH también se puede transmitir por las relaciones sexuales orales y el contacto entre partes genitales; la mayoría de las personas infectadas no saben que están infectadas o que están transmitiendo el virus a su pareja. La mayoría de las personas infectadas por el VPH no presentan síntomas o problemas de salud. En el 90% de los casos, el sistema inmunitario del cuerpo elimina de manera natural la infección por el VPH en un período de dos años.



Por esta razón, es importante que las mujeres se realicen periódicamente pruebas de detección de cáncer. Estas pruebas pueden identificar signos iniciales de la enfermedad para que sean tratados en forma temprana, antes de que deriven en cáncer.

Tipo de vacuna

Son vacunas inactivadas, están compuesta por partículas semejantes al virus llamadas VLPs, (*virus-like particles*) producidas a partir de una proteína no infectante presente en la cubierta externa del virus, que no son infecciosas, ya que no contienen DNA viral en su interior, y que estimulan el sistema inmunitario para que produzca anticuerpos que puedan impedir que los papiloma virus completos infecten las células. Existen dos vacunas en el mercado:

MSD/SPMSD (Gardasil)

- Partículas similares al virus compuestas por proteínas L1 análogas a los VPHs 6,11,16 y 18.
- Producidas en levaduras.
- Sales de Aluminio como adyuvante

GSK (Cervarix)

- Partículas similares al virus compuestas por proteínas L1 análogas a los VPHs 16 y 18.
- Producidas en células de insecto expuestas a Baculovirus.
- AS04 como adyuvante : Sales de Aluminio y monofosforil lipido A.

Indicaciones, contraindicaciones y nivel de protección

La población destinataria principal por el impacto potencial en salud pública, son las niñas que todavía no han iniciado su vida sexual, con edades comprendidas por lo general entre los 9-10 y los 13 años.

La vacuna es más inmunogénica en adolescentes que en mujeres jóvenes.

La OMS recomienda incluir la vacunación contra el HPV en los programas nacionales de inmunización, siempre que:

- La prevención del cáncer cervicouterino y de otras enfermedades causadas por el HPV sea una prioridad de salud pública.
- La adopción de la vacuna sea viable en términos programáticos.

- Se pueda garantizar una financiación sostenible.
- Se tenga en cuenta el costo eficacia de la introducción de la vacuna y de las posibles estrategias de vacunación en el país o la región en cuestión.

La Estrategia Sanitaria de Inmunizaciones del MINSA considera rentable económicamente la introducción de esta vacuna en nuestro esquema nacional de vacunación de manera universal.

La vacunación de las poblaciones destinatarias secundarias de adolescentes mayores o de mujeres jóvenes solo se recomienda si es viable es asequible es costo eficaz, no supone desviar recursos previstos para la población destinataria principal, no supone desviar recursos asignados a programas eficaces de cribado del cáncer cervicouterino, y es probable que una proporción significativa de la población destinataria secundaria no haya tenido contacto antes con los tipos de HPV incluidos en la vacuna.

En este momento no se recomienda vacunar a los varones como medida de prevención del cáncer cervicouterino, las estrategias que permiten alcanzar una cobertura superior al 70% en la población destinataria principal de niñas preadolescentes son más costo eficaz para reducir los casos de cáncer cervicouterino que las estrategias que incluyen la vacunación de mujeres y varones.

Los datos sobre la administración de vacunas anti-VPH a mujeres inmunodeprimidas son limitados: la inmunogenicidad y la eficacia pueden ser menores; los posibles beneficios de la vacuna son considerables, dado el mayor riesgo de enfermedad por VPH, incluido el cáncer cervicouterino, en ese grupo. La preocupación por la menor eficacia o seguridad no debe llevar a posponer el inicio de la inmunización anti-VPH a gran escala. No se exigen las pruebas del VIH como requisito.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a sus componentes.
- Enfermedad aguda grave.

La vacuna no sustituye a las medidas preventivas de despistaje como cribado de cáncer de cuello para uterino.

Niveles de protección

Eficacia HPV vacunales	Gardasil	Cervarix
AIS	98.2%	92.9%
NIC 2/3	98.2%	92.9%
VIN 2/3 ó VaIN 2/3	100%	----
Verruga genital HPV 6,11	99%	----

AIS: Adenocarcinoma *in situ*

NIC: Neoplasia cervical intraepitelial grado 2 ó 3

VIN: Neoplasia Vulvar Intraepitelial

VaIN: Neoplasia Vaginal intraepitelial

Eficacia HPV no vacunales NIC 2+	Gardasil	Cervarix
HPV 31, 35	58.7%	100%
HPV 31,33,45,52, 58	32.5%	68.2%
HPV 31,33,35,39,45,51,52,56,58, 59	32.5%	68.4%

Existe evidencia en ambas vacunas sobre datos de protección cruzada vía anticuerpos bloqueadores, sin embargo difieren en cuanto a los resultados obtenidos.

Vías de aplicación y dosis recomendadas

Suspensión inyectable.

- **3 dosis** de 0,5 ml, **vía IM** (deltoides).

Gardasil® 0, 2, 6 meses Alternativas

- La segunda dosis cuando menos 4 semanas después de la primera.

- La tercera dosis cuando menos 12 semanas después de la segunda.

- Se ha demostrado su eficacia en individuos que recibieron las tres dosis en el transcurso de un año.

Cervarix® 0, 1, 6 meses Alternativas

- La segunda dosis hasta dos meses y medio después de la primera.

No se ha establecido si es necesario administrar dosis de refuerzo para ninguna de las dos vacunas: Para la bivalente, con experiencia de 6.4 años, al momento no parece necesario.

Efectos colaterales y adversos

El hecho de que la población destinataria sean las niñas preadolescentes debería reducir al mínimo el riesgo de administrar la vacuna a embarazadas y mujeres que están dando de lactar.

Embarazadas: Los datos sobre la seguridad son limitados, aunque no se han observado efectos adversos en las madres ni en sus hijos. Sin embargo debe evitarse la vacunación de las embarazadas contra el VPH.

En mujeres que están dando de lactar: Vacuna tetravalente: la vacunación es posible; los datos disponibles no indican problemas relacionados con la seguridad. Vacuna

bivalente: en este momento no se recomienda su administración porque todavía no se tienen datos sobre la seguridad en estas personas.

Reacciones adversas: Fiebre y síntomas locales leves.

Presentaciones: asociadas con otras vacunas o no, futuro.

• Se pueden administrar simultáneamente con la vacuna de la **hepatitis B**.

• 30% de los cánceres cervicales no están producidos por los serotipos 16 y 18.

Resumen

Ambas vacunas son eficaces para prevenir lesiones pre-neoplásicas cervicales de alto grado, ambas son seguras y bien toleradas. Confieren protección que dura por lo menos 6 años. Brindan protección cruzada.

Referencias bibliográficas sugeridas

1. **World Health Organization.** Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999:1-22.
2. **World Health Organization.** WHO Office of Information. WHO Features. 1990;152:1-6
3. **Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P.** CA Cancer J Clin. 2005;55:74-108.
4. **Parkin DM.** Int J Cancer. 2006;118:3030-3044
5. **Solidoro A, Olivares L, Castellano C, y cols.** Cáncer de cuello uterino en el Perú: Impacto económico del Cáncer Invasor. Diagnóstico 2004;43(1).
6. **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(20).
7. **Einstein M.** Comparison of the immunogenicity and safety of Cervarix TM and Gardasil R human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy woman aged 18-45 year. Human Vaccines 2009;5(10):705-719.
8. **Paavonen et al.** Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 ASO4-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.
9. **Ault KA.** FUTURE II. Study Group. Effect of prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma *in situ*: a Combined analysis of four randomized clinical trial. Lancet 2007; 369:1861-1868.
10. **Summary of Key Points from WHO Position Paper, VPH,** April 9, 2009.

DIAGNOSTICO

REVISTA MÉDICA DE LA FUNDACIÓN INSTITUTO HIPÓLITO UNANUE



Toda la información médica que ofrece la
FUNDACIÓN INSTITUTO HIPÓLITO UNANUE
está en Internet

- Versión en línea de la Revista DIAGNOSTICO
 - Buscador Temático dentro de la revista
 - Noticias Médicas
 - Información sobre la Fundación
-
- Premio Medalla de Oro
 - Premio a los Mejores Trabajos de Investigación en las Ciencias de la Salud
 - Premio Mejor Edición Científica
 - Financiación de Proyectos de Investigación
 - Becas de Estudio

<http://www.fihu-diagnostico.org.pe>