

## INMUNOLOGIA

## VACUNACION CONTRA EL VPH

Karen Tatiana Ramírez Sánchez\*

## SUMMARY

**The human papillomavirus (HPV) is highly prevalent in the world population, and is the cause of high morbidity and mortality. HPV vaccines are available to prevent HPV-associated diseases including cervical cancer and genital warts.**

## INTRODUCCION

El VPH es el agente de transmisión sexual más común en todo el mundo (13). A finales de 1970 se describió una posible relación entre el VPH y el cáncer de cuello uterino. En 1983 Harald zur Hausen identificó la presencia

del VPH en lesiones precursoras de cáncer genital, lo que le valió un premio Nobel. Actualmente se considera que el VPH es responsable de 99.7% de los casos de cáncer de cérvix (14).

Debido a la relación causal tan estrecha entre el VPH y el cáncer cervical, nació el interés por la prevención de esta infección mediante la creación de las vacunas profilácticas, sumado al fortalecimiento de las prácticas de tamizaje previamente establecidas como el Papanicolauo (1).

## EPIDEMIOLOGIA

El cáncer cervical es la segunda

malignidad más frecuente en la población femenina mundial, más del 85% ocurre en países en vías de desarrollo (5). En el 2008 más de la mitad de un estimado de 530 000 mujeres con nuevos casos de cáncer de cérvix murieron. Para el 2030, se estima que el cáncer cervical matará 430 000 mujeres (10). El VPH es transmitido principalmente por contacto sexual, penetrativo o no. Además se puede dar por medios infrecuentes, por ejemplo la transmisión vertical durante el parto de madre a recién nacido, así como por fómites o piscinas (11). Los factores de riesgo para cáncer cervical son el inicio de actividad

\* Médico General. Correo: karen.trs@hotmail.com

sexual a tempranas edades, múltiples compañeros sexuales, multiparidad y antecedente de enfermedades de transmisión sexual específicamente *Chlamydia trachomatis* y herpes virus simplex. Otros factores de riesgo incluyen el fumado, uso prolongado de anticonceptivos orales y uso de medicamentos inmunosupresores (3).

## VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El VPH pertenece a la familia *Papillomaviridae* y se describen aproximadamente 200 tipos, de los cuales alrededor de 100 afectan al ser humano (2). El VPH se divide en dos cepas: no-oncogénico o VPH de bajo riesgo y oncogénico o VPH de alto riesgo. La infección persistente con tipos oncogénicos de VPH, en particular 16 y 18, se han relacionado con el desarrollo de lesiones anogenitales como neoplasia cervical, neoplasia vulvar y neoplasia anal, así como su progresión a carcinoma invasor. Las verrugas genitales son principalmente causadas por las cepas no oncogénicas, primordialmente 6 y 11 (3). El VPH se compone de ADN circular envuelto en una cubierta de proteínas, la cual contiene 2 moléculas, L1 y L2. El genoma del VPH se compone de 6 genes tempranos, 2 genes tardíos, y una

región no codificante. Una vez que el virus infecta una célula, las proteínas tempranas (E1, E2, E4, E5, E6, E7) se transcriben primero, seguido por las proteínas tardías (L1 y L2), cada uno de los cuales son necesarios para la replicación viral y el montaje de partículas virales recién formadas en las células infectadas. Ambas vacunas disponibles en la actualidad se dirigen a la proteína L1, pero investigadores están desarrollando nuevas vacunas contra la proteína L2 (5).

## PATOGENESIS

El cáncer de cérvix es el resultado final de un largo proceso que inicia con infección del VPH. Existen cuatro pasos que llevan al desarrollo de cáncer cervical: transmisión del VPH, persistencia viral, progresión de células persistentemente infectadas a lesión precancerosa y finalmente invasión. El aclaramiento de la infección de VPH y la regresión de las lesiones precancerosas pueden ocurrir con un sistema inmune competente, de hecho la mayoría de infecciones de VPH son aclaradas en 1-2 años (5), sin embargo una pequeña proporción de hombres y mujeres fallan en controlar la infección viral y desarrollan malignidades relacionadas con el VPH (13).

## VACUNAS PROFILÁCTICAS CONTRA VPH

Actualmente existen dos vacunas para uso profiláctico. Como se mencionó anteriormente, ambas vacunas tienen como blanco terapéutico la proteína L1 de la cápside viral. Esta proteína se ensambla y forma partículas similares al virion (Viral Like Protein o VLP). Esto se logra mediante el cultivo de levaduras o células de insectos con plásmidos o secuencias codificantes de la proteína L1. Después, las proteínas obtenidas se ensamblan espontáneamente y forman la VLP. Al ser administradas como vacuna generan una respuesta que genera anticuerpos muy abundantes y perdurantes (8).

Vacuna tetravalente: Gardasil®  
Gardasil es una vacuna elaborada por Merck & Co; llamada tetravalente ya que contiene VLPs producidos mediante ADN recombinante de *Sacharomyces cerevisiae* que actúan contra los VPH 6, 11, 16 y 18. Como adyuvante contiene una sal de aluminio y el esquema de aplicación recomendado es 0-2-6 (5). En el 2006, la FDA (Food and Drug Administration) aprobó la vacuna Gardasil para el uso de mujeres en edades de los 9 a 26 años. Posteriormente en 2009, debido a las malignidades relacionadas con VPH que afectan

a los hombres, como cáncer anal, de pene y orofaríngeo causados principalmente por el VPH 16, la FDA aprobó el uso en hombres de 9 a 26 años de edad (5).

#### Vacuna bivalente: Cervarix®

En el 2009, Cervarix de GlaxoSmithKline fue aprobada por la FDA, para el uso en mujeres de 10 a 25 años. La vacuna contiene VLPs derivadas de Trichoplasia ni que atacan a los tipos 16 y 18 del VPH. El esquema de aplicación es 0-1-6 (5). Contiene el adyuvante ASO<sub>4</sub>, el cual además de la sal de aluminio incluye monofosforil lípido A El lípido A funciona como agonista de receptor tipo Toll 4 (8), lo que mejora la respuesta humoral y de células B y aumentan los títulos de anticuerpos (7).

#### Comparación

La protección cruzada es la habilidad para prevenir una infección contra tipos VPH oncogénicos que no están contenidos en la vacuna, por ejemplo el VPH 31 y 45 (7). En un meta-análisis realizado por Malagón y colegas, se demostró que tanto la vacuna tetravalente como la bivalente ofrecen protección cruzada contra tipos de VPH no contenidos en la vacuna (9). Sin embargo, Kohli y asociados expusieron que Cervarix, debido su componente ASO<sub>4</sub>, demostró proveer mayor reducción global de cáncer

cervical y lesiones precancerosas por presentar mejor protección cruzada (7). Por lo tanto, aún existe controversia y son necesarios más estudios.

Por otra parte, Gardasil ofrece protección contra 2 tipos de virus relacionados con verrugas genitales, lo cual mejora la morbilidad relacionada con este tipo de lesiones (7).

### IMPACTO DE LA VACUNACION

Debido que el tiempo entre la vacunación y el desarrollo de cáncer puede tomar varias décadas, se han realizado estudios con resultados más inmediatos. En un estudio realizado por Hariri y colegas, se demostró que desde que se introdujo la vacuna, se ha reducido la prevalencia de infección por VPH y las verrugas genitales en mujeres jóvenes, por lo cual los estudios iniciales muestran resultados prometedores con la vacunación (6).

### EFFECTOS SECUNDARIOS

En general, se ha observado que los efectos adversos de éstas vacunas, son similares a los que se producen en cualquier otra vacunación. Las consecuencias en el lugar de la inoculación son dolor, eritema, edema. Los síntomas generales más comunes

son fatiga, dolor de cabeza y mialgias (12).

### SITUACION ACTUAL EN COSTA RICA

Gardasil® fue registrada por el Ministerio de Salud de Costa Rica en 2007 y Cervarix® en el mes de febrero del 2009 para su venta en el país (4).

Ninguna de las 2 vacunas se encuentra dentro del esquema básico de vacunación en nuestro país. Vía telefónica a las oficinas centrales de las CCSS y del Ministerio de Salud, se obtuvo que dichas vacunas no están en periodo de aprobación para incluirlas en el esquema básico de vacunación por las instituciones estatales, ya que se ha considerado que el costo de las mismas es muy alto, por lo tanto, aquellas personas que deseen aplicarse la vacuna, deberán hacerlo de una manera privada.

### CONCLUSIONES

Existen dos vacunas profilácticas contra la infección por VPH. Su uso ha sido aprobado en numerosos países, en Costa Rica únicamente está registrada a nivel privado, no se utiliza en la seguridad social.

La implementación de la vacuna profiláctica ha dado resultados muy satisfactorios. Aun así, sigue siendo necesario el

mantenimiento del tamizaje dado que la prevención de la vacuna se limita a ciertos tipos de virus y los efectos a nivel de la población serán observables dentro de varias décadas. En definitiva, ante una infección tan prevalente y causante de morbimortalidad, debe mantenerse una constante investigación en técnicas de diagnóstico, prevención y tratamiento, que permitan seguir incrementando el desarrollo que se ha conseguido hasta ahora.

## RESUMEN

El Virus del Papiloma humano (VPH) es altamente prevalente en la población mundial y es el causante de gran morbimortalidad. Actualmente se dispone de 2 vacunas profilácticas para prevenir enfermedades asociadas con VPH como cáncer cervical y verrugas genitales.

## BIBLIOGRAFIA

1. Agorastos, T., Chatzigeorgiou, K., Brotherton, J., et al. Safety of human papillomavirus vaccines: A review of the international experience so far. *Vaccine* 27 (2009) 7270–7281
2. Arguedas O. Vacunación contra el virus del papiloma humano en circunstancias especiales. *Actualización médica periódica* (2010), 1-11
3. Díaz, M. Counseling the patient with HPV disease. *Obstet Gynecol Clin N Am* 40 (2013) 391–402
4. Fundación INCIENSA. Estudio de la vacuna contra el virus del papiloma humano en Guanacaste. Addendum al Formulario de Consentimiento Informado Escrito. Institutos de Salud de los Estados Unidos, Bethesda, Maryland, Estados Unidos de América. 2009.
5. Gattoc, L; Nair, N & Ault, K. Human Papillomavirus Vaccination. *Obstet Gynecol Clin N Am* 40, (2013), 177–197.
6. Hariri, S., Markowitz, L., Dunne, E. & et al. Population Impact of HPV Vaccines: Summary of Early Evidence. *Journal of Adolescent Health* 53, (2013), 679-682.
7. Kohli, M., Lawrence, D. & et al. Modeling the impact of the difference in cross-protection data between a human papillomavirus (HPV)-16/18 ASO4-adjuvanted vaccine and a human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 vaccine in Canada. *MC Public Health* (2012), 12:872
8. Ma, B. & Roden, R. Current Status of Human Papillomavirus Vaccines. *Journal of the Formosan Medical Association* (2010), 109 (7), 481-483.
9. Malagón T, Drolet M, Boily MC, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12(10):781–9.
10. Paul, P. & Fabio, A. Literature review of HPV vaccine delivery strategies: Considerations for school- and non-school based immunization program. *Vaccine* 32 (2014) 320– 326
11. Saslow D., Castle, P., Cox, T. & et al. American Cancer Society Guideline for Human Papillomavirus (HPV) Vaccine Use to Prevent Cervical Cancer and Its Precursors. *A Cancer Journal for clinicians* (2007), 7-28.
12. U.S. Department Health and Human Services. 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). *Centers for Disease Control and Prevention Morbidity and Mortality Weekly Report*, (2010) 59 (20), 626-629
13. van der Burg S. & Palefsky, J. Human immunodeficiency virus and human papilloma virus - why HPV-induced lesions do not spontaneously resolve and why therapeutic vaccination can be successful. *Journal of Translational Medicine* (2009), 7: 108-113.
14. Weinstein L., B. E. (2009). Screening and Prevention: Cervical Cancer. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 36, 559–574