

REVISIÓN

VACUNA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO: SE AMPLIA EL CALENDARIO VACUNAL

M.P. Lupiani Castellanos ¹, M.E. Fraga Hernández ²

¹ *Pediatra A.P. La Laguna-San Benito*, ² *Pediatra Servicio Urgencias Pediátrico «Jaime Chaves»*

INTRODUCCIÓN:

Una de las vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH) se ha incluido en nuestro calendario vacunal, a los 14 años, coincidiendo con la última visita del programa de salud infantil y los resultados de su administración se verán en la edad adulta y con el paso de los años¹.

La infección por el virus del papiloma humano, que se suele adquirir en el comienzo de las relaciones sexuales y que la mayor parte de las personas podrían entrar en contacto con el virus en algún momento de su vida sexual, es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial. Si dicha infección persiste en el tiempo se puede dar lugar al desarrollo el cáncer de cervix (causa necesaria pero no suficiente), que es el segundo cáncer más frecuente en la mujer y la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en los países en vías de desarrollo²⁻⁴.

El VPH también se ha involucrado en el desarrollo de otros cánceres: vulva, ano, pene, orofaringe, así como en las verrugas genitales (condilomas acuminados) y la papilomatosis laríngea recurrente^{2,3}.

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

EPIDEMIOLOGÍA:

El VPH es un DNA sin envoltura y con cápside de 72 capsómeros que pertenece a la familia de los Papovaviridae y del que existen unos 120 tipos.

De su genoma, formado por DNA de doble cadena circular, se conocen 8 genes y una zona reguladora que no codifica proteínas. Los genes E-1 a E-7, de expresión precoz, intervienen en la replicación mientras que los genes L-1 y L-2, de expresión tardía, codifican la síntesis de la cápside. De todos ellos, tanto E-6 como E-7 regulan la síntesis de proteínas con poder oncogénico^{4,5}.

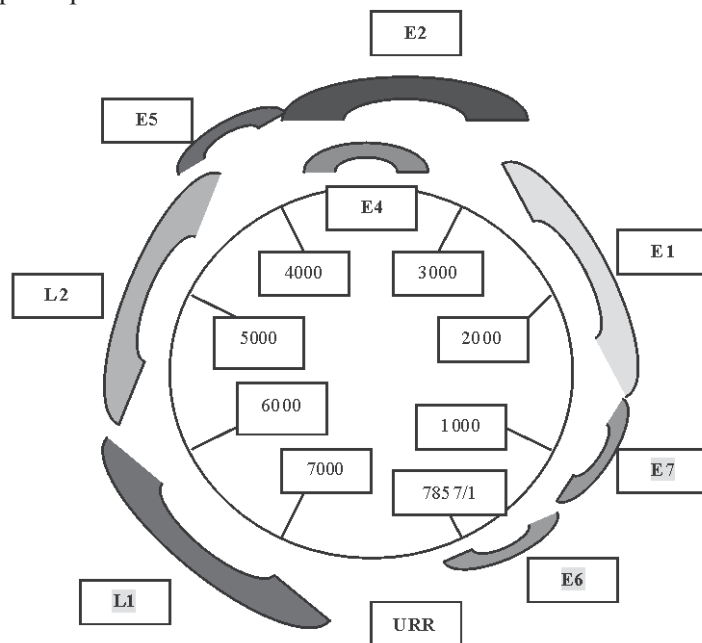


Figura 1. Representación gráfica del genoma del VPH: E-1 a E7, genes de expresión precoz; L-1 y L-2, genes de expresión tardía, involucrados en la síntesis de la cápside.

Correspondencia:

M^a Pilar Lupiani Castellanos
C/ Santiago Beyro n° 26 5° izquierda
38007 Santa Cruz de Tenerife
e-mail: lupiani@comtf.es

Este virus utiliza, para su replicación, las células en fase de diferenciación de piel y mucosas. Esto hace que sean clasificados en dos grupos: Cutáneos, que son los que producen las verrugas comunes y plantares y los Mucosos, de los que se han descrito unos 40 tipos, que afectan al tracto genital inferior. A su vez, éstos últimos se dividen en: Bajo riesgo oncogénico, entre los que se encuentran los tipos 6 y 11, que producen las verrugas genitales (condilomas acuminados), las displasias de bajo riesgo y la Papilomatosis laríngea recurrente (patología infantil por infección del RN en el canal del parto) y también encontramos en este grupo los tipos 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 y 81; y Alto riesgo oncogénico, entre los que destacan los tipos 16 y 18, responsables del 60-70% de los cánceres de cerviz, y los tipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82 que, como ya comentamos, pueden estar implicados en la etiopatogenia de otros cánceres como los de vulva, ano, pene y orofaringe^{4,5}.

FACTORES DE RIESGO

La edad de comienzo de las relaciones sexuales y la actividad sexual constituyen los dos factores de riesgo más importantes para la adquisición del virus^{6,7}.

Cuanto más precoz sea el inicio de las relaciones, mayor probabilidad de infección tienen las mujeres. Teniendo en cuenta que el VPH tiene especial atracción por las células cilíndricas de la capa basal de los epitelios, los cambios metaplásicos que aparecen de forma natural en la adolescencia en estas capas, son un terreno abonado para su adquisición, sobre todo, en la zona del cuello del útero. Con el paso del tiempo disminuye el riesgo de infección apareciendo de nuevo un pico en la época perimenopáusicas (que está siendo objeto de estudio). En cuanto a la actividad sexual, tienen especial importancia, el número y la promiscuidad de los compañeros y el tiempo de duración de las relaciones^{6,7}.

Otros factores que pueden influir en la adquisición y la persistencia son:

El tabaco, parece aumentar la inmunosupresión local, presentando en las fumadoras el doble de riesgo^{7,9,10}. La paridad, cuantos más hijos y en edades más tempranas, más riesgo, por debajo de los 20

años el riesgo es aún mayor (se multiplica por 3)¹⁰. El uso de anticonceptivos hormonales durante más de 5 años así como la coinfección con VHS (virus herpes simple), Clamydias y otras ETS, aumentan el riesgo. Alteraciones inmunológicas como son inmunosupresión y VIH, facilitan la infección por VPH^{9,11}. La dieta, una alimentación rica en folatos, retinol, vitaminas como la E parece ser protectora contra la infección por VPH^{3,5}.

TRANSMISIÓN

La infección por VPH se considera una enfermedad de transmisión sexual y es preciso que haya contacto sexual, pero no es imprescindible la penetración³. El varón actúa como portador y suele tener lesiones subclínicas. El preservativo no protege totalmente aunque sirve para prevenir las coinfecciones que incrementan el riesgo y la aparición de otras lesiones producidas por el virus, los condilomas acuminados (protección 60-70%)^{12,17}. Hay algunos estudios en los que se muestra que la circuncisión puede disminuir la infección del pene¹³. En las relaciones homosexuales femeninas también se puede transmitir puesto que los virus se pueden encontrar en la zona perigenital o en objetos¹⁴.

Se ha observado que en los tres primeros meses del comienzo de las relaciones sexuales, más de un 50% de las adolescentes pueden adquirir al menos un tipo de VPH, viéndose en la literatura que en las adolescentes sexualmente activas hay una tasa de prevalencia de un 28,5% en el primer año, llegando hasta el 50% en los tres primeros años¹¹.

INFECCIÓN Y MECANISMOS DE DEFENSA

El VPH al entrar en contacto con la mucosa infecta a las capas basales y se libera en alrededor de tres semanas, que es lo que tardan en madurar los queratinocitos y descamarse, por tanto el ciclo vital del virus acompaña la diferenciación de dicha célula. La multiplicación del virus es intracelular no produciéndose viremias. Así, el virus puede evadir la respuesta inmune de forma que puede existir un periodo de latencia muy variable, meses hasta años, desde el contacto con el virus hasta que aparezca la expresión clínica¹⁵. Por otra parte, al no producirse respuesta inflamatoria (el virus, incluso, interfiere en la síntesis de interferón)¹⁶, no habrá sig-

nos de alarma en el organismo existiendo una infección crónica asintomática por largos periodos de tiempo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Verrugas genitales, condilomas acuminados:

En cuanto a su etiología, casi el 100% son producidas por VPH 6 y 11, aunque puede haber coinfecciones con VPH de alto riesgo hasta en un 50%. Producen problemas estéticos, psicológicos y un gran coste para el sistema sanitario. Además, los tratamientos no llevan a una resolución completa¹⁷.

Papilomatosis laríngea recurrente:

Producida por VPH 6 y 11 (bajo riesgo), casi en el 100%. Aunque es poco frecuente, se produce por la aparición de papilomas en el tracto respiratorio, sobre todo en la laringe. Puede tener dos presentaciones: la infantil, con un comienzo de los síntomas alrededor de los 4 años, en la que el contagio se produce en el nacimiento, al atravesar el canal del parto, existiendo mayor riesgo si hay verrugas genitales, pero la mayoría de las infecciones maternas son subclínicas. El parto por cesárea no protege completamente; y la presentación adulta, en la que la transmisión se produce por contactos sexuales^{17,18}.

Lesiones precancerosas de cuello de útero:

Lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado CIN 1 ó LSIL

Las alteraciones afectan a menos de 1/3 inferior del grosor epitelial⁷. Suelen ser lesiones que desaparecen con el tiempo, en pocos casos progresan a lesiones de medio y alto grado. El periodo de latencia entre la infección y la aparición del CIN 1 puede ser de meses a años. El 80% de estas lesiones remiten espontáneamente, sin tratamiento, por lo que solo se les realiza un seguimiento.

Lesiones escamosas intraepiteliales de medio grado CIN 2 ó HSIL

Son verdaderas lesiones precursoras de cáncer de cervix que aparecen cuando persiste la infección aunque, a veces, también pueden presentarse de manera directa sin pasar por un CIN 1. La afectación del grosor del epitelio no llega a 2/3⁷. Requieren tratamiento aunque solo regresan en un 20%.

Carcinoma in situ CIN 3 o HSIL

Afecta a todo el grosor del epitelio. A veces es difícil diferenciar CIN 3 y CIS. El crecimiento es muy lento no teniendo un tratamiento de elección y se adaptará a cada paciente^{7,19}.

Cáncer de Cervix:

Es la primera causa de neoplasia, en todo el mundo, relacionada con una infección y el segundo cáncer en la mujer, después del de mama. Su frecuencia es mucho mayor en los países en vías de desarrollo^{3,4}.

España tiene una de las incidencias más bajas de cáncer de cervix. En el año 2002, según los datos del Gobierno de Canarias, el cáncer de cervix tuvo una incidencia de 89 casos en nuestra Comunidad, con dos picos entre 40-45 años con 17 casos y entre 65-69 años con 25 casos, siendo la edad media de 53,75 años, la tasa bruta del 11,29% y el virus, detectado con más frecuencia, el VPH 16²⁰.

Según los datos del INE, en España en 2005 murieron 594 mujeres por cáncer de cervix, con una tasa global del 2,69/100.000 habitantes, de las cuales 34 muertes se produjeron en Canarias. Los datos provisionales de 2006 indican un total de 604 muertes produciéndose 35 de ellas en Canarias (16 en Tenerife y 19 en Gran Canaria)²¹.

El 70% de los casos de cáncer de cervix son producidos por el VPH tipo 16 y 18. El 85% son escamosas encontrando VPH 16 con más frecuencia, y el otro 15% son glandulares (que presentan dificultad para la detección) donde predomina VPH 18^{7,22}.

CONTROL DE LAS INFECCIONES:

Programas de cribado

La citología cervical es un sistema de prevención secundaria que, realizado de manera sistemática, reduce la mortalidad por cáncer de cervix hasta en un 70%. Sus principales inconvenientes son su coste elevado y que no tienen una cobertura universal, debido a que no todas las mujeres tienen acceso a estos controles, siendo aún más difícil en los países en vías de desarrollo (pobreza, falta de recursos, educación, desigualdad). La realización de las citologías no previenen la infección primaria, las

verrugas, los CIN 1 y 2, la progresión a lesiones cancerosas ni otros cánceres^{22,23}.

La detección del DNA-VPH-PCR es una técnica compleja, costosa, sin disponibilidad universal y, además, no diferencia las lesiones que se puedan resolver espontáneamente.

Vacunación

Las vacunas tendrían como objetivos prevenir el cáncer de cuello y las lesiones precancerosas, con la consiguiente disminución de la morbimortalidad, y la disminución de los costes por la infección²⁴.

VACUNAS CONTRA EL VPH

Las vacunas se han conseguido por ingeniería genética, mediante recombinación, obteniéndose la síntesis de L1 (proteína de la cápside) que se autoensamblará, formando una partícula virus-like de cápside vacía, induciendo la respuesta inmunitaria y la formación de anticuerpos neutralizantes por simulación con la morfología del virus. Hay dos vacunas en el mercado, Gardasil® (aprobada por la EMEA en 2006²⁶) y Cervarix® (aprobada por la EMEA en 2007²⁸).

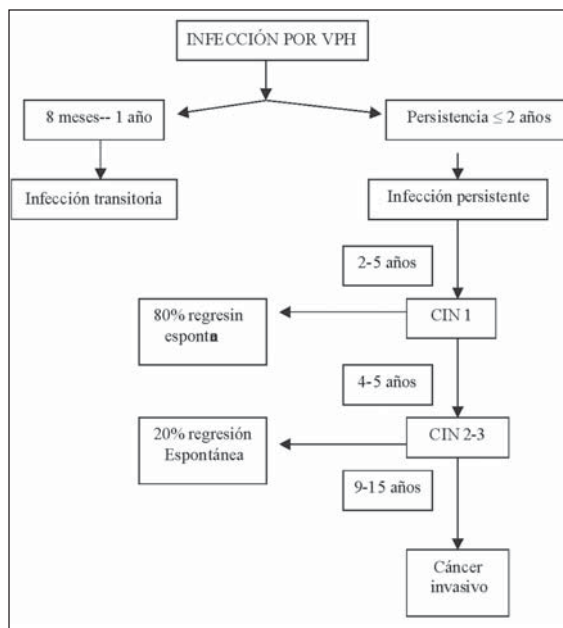


Figura 2. Representación de la infección por VPH.

Los resultados de protección frente al VPH, en este momento, son del 100% tanto para 16 y 18 (Gardasil® y Cervarix®) como para el 6 y 11 (Gardasil®). En los controles, la aparición de anticuerpos se ha visto que es mayor tras la vacuna-

	GARDASIL® ²⁵	CERVARIX® ²⁷
	EMA 2006	EMA 2007
Laboratorio	S-P-MSD	GSK
Cobertura	6,11,16,18	16,18
Tecnología	Recombinante	Recombinante
Composición	VLP L1 dentro de capsido vacío	VLP L1 dentro de capsido vacío
Sistema adyuvante	Hidroxifosfato de aluminio amorfo 225µg Al	ASO4 Al(OH)3 500 µg MPL 50 µg
Dosificación	6-20 µg; 11-40 µg; 16-40 µg; 18- 20 µg	16-20 µg; 18- 20 µg
Validez	3 años	3 años
Almacenaje	2-8°C	2-8°C
Vía administración	Intramuscular	Intramuscular
Esquema vacunación	0,2 y 6 meses	0,1 y 6 meses

Tabla1. Vacunas existentes en el mercado.

Son vacunas seguras, con buena tolerancia y pocos efectos secundarios. El rango de edad para su administración se sitúa entre los 9-26 años, aunque lo ideal es previo al inicio de las relaciones sexuales^{2,27}.

ción que tras la infección natural²⁴.

No son vacunas curativas. Eso conlleva que si la paciente que recibe la vacuna ya está infectada por uno de los virus, no hará que desaparezca, pero si

evitará el contagio por el resto de los tipos. Por este motivo se ha planteado la administración de la vacuna previo al contacto^{25,27,32}.

Según la ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices), hay recomendaciones provisionales para la administración con otras vacunas como la Td, la dTpa o MC ACYW 135³⁴. Además, la administración de la vacuna es compatible con la administración de anticonceptivos hormonales^{25,27,33}.

Se deben administrar las tres dosis según el esquema de cada vacuna en ficha técnica dado que aún no hay resultados concluyentes de lo que ocurre con sólo dos dosis. Según la EMEA (European Medicines Agency) se recomienda las tres dosis dentro del primer año, pero si se interrumpe no es necesario volver a iniciar la vacunación.

No es preciso realizar ningún tipo de estudio previo a la vacunación: la citología no es sensible en la infancia, puede haber VPH no vacunables que den citologías anormales, además, la evolución natural de los CIN 1 es a la resolución espontánea; la serología es poco sensible en el diagnóstico, hay hasta un 50% de pacientes que no seroconvierten a pesar de la infección o tardan mucho, hasta 18 meses; la detección del DNA-VPH-PCR no diferencia las lesiones que se puedan resolver espontáneamente¹.

Sí se deben mantener los programas de screening tras el comienzo de la vacunación tanto en no vacunadas como en las vacunadas, no hay que olvidar que no está cubierto un 30% de los causantes de cáncer²⁴.

Situaciones especiales: la vacuna es compatible con la lactancia materna^{27,33}, se debe diferir si la paciente está embarazada, o si la paciente durante la vacunación queda embarazada^{25,27,33}.

CUESTIONES PENDIENTES

Se precisa continuar con los estudios para responder cuestiones como las siguientes:

- a) La aparición de inmunidad cruzada con otros tipos de VPH.
- Vacuna tetravalente Gardasil[®], en estudios *in vitro*, se están observando la aparición de reacciones cruzadas y anticuerpos neutrali-

zantes cruzados con los tipos 45, 31 (genotipos filogenéticamente relacionados)³⁰.

- Vacuna bivalente Cervarix[®], hay datos de reacción cruzada contra 45 y 31, que comparan epitopos de neutralización cruzados (18 con 45 y 16 con 31). Esto conllevaría un aumento de la protección contra el cáncer de cervix en un 10% que es el que producen estos dos tipos³¹.
- b) En este momento no están incluidos los varones, se precisan más estudios y análisis de los resultados actuales.
- c) No se conoce la duración de la inmunidad ni si se precisará más adelante una dosis de recuerdo.
- d) Si se puede aumentar la horquilla de edad por encima de los 26 años, si no ha tenido contacto con alguno de los tipos vacunables
- e) La evolución de infecciones por otros tipos de VPH, que puedan emerger, para ocupar el espacio de los VPH vacunables, para lo cual es necesario continuar con los cribados.

BIBLIOGRAFÍA

1. La vacuna frente al virus del papiloma humano. Protocolo de actuación. Salud Pública (presentado 27-11-2007).
2. Martín Torres F, Bernalda Iturbe E, Giménez Sánchez F, Baca Cots M, de Juan Martín F, Díez Domingo J, Garcés Sánchez M, Gómez Campderá JA, Picazo JJ, Pineda Solas V. Vacuna frente al virus del papiloma humano: un nuevo reto para el pediatra. *An Ped (Barc)*. 2006; 65:461-69.
3. Trottier M, Franco E L. The epidemiology of general human papillomavirus infection. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 1:1-15.
4. García-Sicilia J. Vacunación frente a la infección genital por el virus del papiloma: prevención del cáncer de cervix. *An Ped Contin* 2006; 4:320-3.
5. Muñoz N, Castellsagué X, Berrugton de Glez A, Gissmann L. El virus del papiloma humano en la etiología del cáncer humano. *Vaccine* 2006; 53:1-10.
6. Kahn JA, Rosenthal SL, Succop PA, Ho GY, Burk RD. Mediators of the association between age of first sexual intercourse and subsequent human papillomavirus infection *Pediatrics* 2002; 109:E5.

7. Vidart Aragón JA, Cristóbal García I, Coronado Martín P, Ramírez Mena M. Infección por el virus del papiloma humano. Estado actual de la cuestión. *Folia Clin Obstet Ginecol.* 2007; 62:6-22.
8. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, et al. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359:1.085-1.092.
9. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJ, Snijders P, Bosch FX, et al. IARC Multi-centre Cervical Cancer Study Group Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multicentric case-control study. *Cancer Cause Control.* 2003; 14:805-814.
10. Castellsage X, Muñoz N. Chapter 3: cofactors in human papillomavirus carcinogenesis. Role of parity, oral contraceptives and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003:20-8
11. Winer RL, Feng Q, Hugles JP, O'Reilly S, Kiviat NB, Koustky LA. Risk of female human papillomavirus acquisition associated with first male sex partner. *J Infect Dis* 2008 Jan; 15; 197:279-82
12. Winer RL, Hugles JP, O'Reilly S, Kiviat NB, Holmes KK, et al. Condom use and the risk of genital human papillomavirus infections in young women. *N Eng J Med* 2006; 354:2645-54.
13. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Avances recientes en la historia natural del VPH y del cáncer anogenital. *Vaccine* 2006; Supl 3:43-53.
14. Marrazzo JM, Koustky LA, Stine KL, Kuypers JM, Grubert TA, Galloway DA, Kiviat NB, Handsfield HH. Genital human papillomavirus infection in women who have sex with women. *J Infect Dis* 1998; 178:1604-9.
15. Stanley M. The immunology of genital human papillomavirus infection. *Eur J Dermatol* 1998; 8 (Supl 7):8-12.
16. Stanley M. Inmune reponses to human papillomavirus. *Vaccine* 2006; Supl 4:16-22.
17. Lacey CJN, Lowndes CM, Shah KV. Magnitud y tratamiento de las patologías no cancerosas asociadas al VPH: patologías asociadas a los VPH 6 y 11. *Vaccine* 2006; 24:35-42.
18. Goon P, Sonex C, Jani P, Stanley M, Sudooff H. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of current thinking and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007; 265:147-51.
19. Lloret M, Falcón O, Pinar B, Lara PC. Cáncer de Cervix. Principios generales del cáncer. Edit. Instituto Canario de Investigación del Cáncer. Volumen 1. Enero 2004.
20. Registro poblacional del Cáncer en Canarias. Salud Público (internet última visita 19-02-08).
21. Informe del INE. Defunción según causa de muerte (última entrada 19-02-08).
22. Kitcher HC, Castle PE, Cox JT. Logros y limitaciones del cribado citológico cervical. *Vaccine* 2006; 24 S3:67-75.
23. US Preventive Services Task Force. Screening for cervical cancer. Recommendations and Rationale (acceso 04-01-2008).
24. Documento de Consenso de las Sociedades Científicas. Vacuna profiláctica frente al VPH. 31 enero 2007.
25. Ficha técnica de Gardasil®.
26. Informe público evaluación Gardasil®. EMEA.
27. Ficha técnica de Cervarix®.
28. Informe público evaluación Cervarix®. EMEA.
29. Castellsage X, Albero G, Martí D, Plà MJ, Fernández P, Bellovi C, Salinas M, Domínguez M, Roura E, Bosch FX. Prevención primaria: vacunas frente al virus del papiloma humano (VPH) para la prevención del cáncer de cuello uterino. En: De Sanjose S, García AM, eds. Virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención. 4ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. 2006.
30. Bryan JT, Smith JF, Ruiz W, Brownlow MK, Brown MJ, Esser MT. Evaluation of antibodies induced by an HPV vaccine to cross-neutralize pseudovirions of vaccine-related HPV types. *Journ Clin Oncol*, 2006, 24:15008
31. Pavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J et al. Eficacia de una vacuna profiláctica de partículas «virus-like» L1, bivalente y adyuvada frente a la infección por virus del papiloma humano tipos 16 y 18 en mujeres jóvenes: análisis preliminar de un ensayo controlado, aleatorio y doble ciego en fase III. *Lancet* 2007; 369:2161-70.
32. Wright TC, Bosch FX, Franco FL, Cuzick J, Schiller JT, Garnett GP, Meheus A. Las vacunas contra el VPH y el cribado en la prevención del cáncer de cuello uterino: Conclusiones de una reunión internacional de expertos celebrada en el año 2006. *Vaccine* 2006; Supl 3:279-290.
33. Morkowitz LE, Dune EF, Saraiya M, Lawson HW, Cheeson H, Urger ER. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). 2007; 56:1-24.