

Vacunación por el virus del papiloma humano (VPH)

F.J. Álvarez García. Pediatra. Miembro del Comité Asesor de vacunas de la AEP. Centro de Salud de Llanera. Asturias

Resumen

La infección por VPH ocasiona distintas patologías entre las que destaca el cáncer de cérvix. La única forma de prevenir esta infección es a través de la vacunación y se va a relatar todo lo relativo a la efectividad, seguridad, vacunación en varones y nuevas pautas. Se expone la preocupación por las bajas coberturas de esta vacunación y las recomendaciones de vacunación del CAV-AEP.

Palabras clave: *Infección VPH. Vacunación VPH. Recomendaciones CAV-AEP.*

Abstract

HPV infection causes various diseases, most notably cervical cancer. The only way to prevent this infection is through vaccination and we will review aspects of its effectiveness, safety, vaccination in males and new guidelines. We will present the concerns regarding the vaccine's low coverage and also, the CAV-AEP vaccination recommendations.

Keywords: *HPV infection. HPV vaccination. CAV-AEP recommendations.*

Problemas médicos de la infección VPH

Fue ya a mediados del siglo XIX cuando un médico veronés de la universidad de Padua, Rigoni Stern, relacionó el cáncer de cérvix con las relaciones sexuales, al ver que las monjas de clausura apenas padecían este tipo de cáncer, en contraposición a las mujeres con múltiples relaciones.

Pero tuvieron que pasar aún muchos años hasta que en 1976, un médico español, Enrique Aguirre Cabañas, relacionó el virus del papiloma humano (VPH) con dicho cáncer. Ian Frazer y Jian Zhou en 1991 describieron las VLP (partículas similares al virus) del papilomavirus humano, sentando las bases para la actual vacuna.

EL VPH es muy frecuente y por supuesto infecta tanto a varones como a mujeres. En el estudio Cleopatra sobre prevalencia del virus en nuestro país, se demuestra que está alrededor del 30 % en las edades entre 18-25 años, con un global del 14 % en toda la población; además se demuestra que está relacionada con el número de compañeros sexuales, pasando de un 8,9 % si solo existe 1 compañero hasta más del 44 % cuando son más de 10.

El VPH es un virus ADN de pequeño tamaño, genéticamente estable perteneciente a la familia *Papillomaviridae*. Es circular con 8.000 pares de bases situadas en genes de dos tipos diferentes:

- 8 genes de expresión temprana (E1-E8)
- 2 genes de expresión tardía (L1 y L2)

Hay más de 100 tipos de VPH que infectan al ser humano, pero solo 15 se consideran oncogénicos.

Hay 2 tipos: cutáneos y mucosales, estos últimos se transmiten por vía sexual.

Pueden producir múltiples lesiones en piel y mucosas, destacando las verrugas vulgares y las verrugas genitales, siendo este un problema nada infrecuente (incidencia en 20-35 años alrededor de 250 casos/100.000 habitantes)

Está involucrado en el 5 % global de los cánceres y en las mujeres supone el 10 % de ellos. Se debe destacar que no solo produce cáncer de cérvix si no que está involucrado en otros tipos entre los que destaca el cáncer orofaríngeo, neoplasia cada vez más frecuente.

Centrándonos en el cáncer de cérvix se aprecia su gran importancia, puesto que es el 2.º cáncer más frecuente entre las mujeres de 15 a 44 años es "solo la punta del iceberg". Se diagnostican aproximadamente 500.000 casos anuales en el mundo y, actualmente, constituye la 3.ª causa de muerte por cáncer, detrás del cáncer de mama y de pulmón.

En Europa se diagnostican 67.000 casos con 28.000 muertes y en España, en 2012, 2.511 con 848 muertes.

Se han descrito factores de riesgo para la producción del cáncer de cérvix como el tabaquismo, la multiparidad, el uso de anticonceptivos, el n.º de compañeros sexuales, las enfermedades de transmisión sexual, incluido el VIH. Como protectores se describe la circuncisión y el uso del preservativo.

La infección VPH es causa necesaria para el cáncer de cérvix, ya que en ausencia de infección persistente del mismo no se desarrolla este cáncer.

La historia natural de este cáncer se inicia con la infección del epitelio cervical por el VPH (este virus provoca una infección local, pero no una viremia por lo que elude el sistema inmune) que puede ocasionar una lesión CIN-1 (neoplasia cervical intraepitelial). El 80-90 % de estas lesiones revertirán. Si persiste la infección podrá pasar sucesivamente a los estadios CIN-2, CIN-3 y AIS (adenocarcinoma in situ). En estos estadios hay una reversión del 20 %. Para finalmente desembocar en el cáncer de cérvix si persiste la infección.

La única prevención primaria que existe es la vacunación frente al VPH.

Vacunación VPH

Una vez descubiertas las VLP que son partículas libres del genoma y que por tanto no pueden transmitir la infección, se formularon 2 vacunas:

- Cervarix®, GlaxoSmithKline (ficha técnica actualizada en febrero 2014): contiene VLPs de los genotipos de alto riesgo VPH16 y VPH18. Se producen por recombinación genética mediante la utilización de un sistema de expresión en baculovirus. Está adyuvada con AS04, sistema adyuvante que contiene hidróxido de aluminio y monofosforil lípido A (MPL).
- Gardasil®, Sanofi Pasteur MSD (ficha técnica actualizada en abril de 2014): contiene VLPs de los genotipos de alto riesgo VPH16 y VPH18 y de los de bajo riesgo VPH6 y VPH11. Se producen por recombinación genética mediante la utilización de un sistema de expresión en baculovirus que utiliza células derivadas de *Saccharomyces cerevisiae*. Está adyuvada con hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo.

La posología es ligeramente distinta:

- Cervarix®, precisa 2 dosis (0 y 6 meses) entre 9 y 14 años y 3 dosis (0, 1 y 6 meses) entre 15 y 25 años.
- Gardasil®, precisa 2 dosis (0 y 6 meses) entre 9 y 13 años y 3 dosis (0, 1 y 6 meses) entre 14 y 25 años.

Preguntas frecuentes sobre esta vacuna

¿Hay dudas sobre su efectividad?

La verdad es que la evidencia científica sobre esta vacuna es abrumadora.

Cáncer de cérvix

Vacuna tetravalente. En EE. UU. ha disminuido la prevalencia de los genotipos 6, 11, 16 y 18 un 50 % (11,5 % en 2003-2006 a 5,1 % en 2007-2010). En Australia han disminuido un 47,5 % las citologías anómalas de alto grado en mujeres menores de 18 años. En 4 países nórdicos tras un seguimiento de 8 años hay una efectividad mantenida del 100 % para CIN2+ por VPH 16 y 18 y del 100 % para CIN, cáncer de vulva y cáncer de vagina por VPH 6, 11, 16 y 18.

Vacuna bivalente. En Brasil con un seguimiento de 9,4 años se mantiene la efectividad del 100 % para CIN1+ y CIN2+ (sin casos en vacunadas). También se ha visto una eficacia del 93 % frente a CIN-3 independientemente del tipo de VPH. Por otro lado se han demostrado la presencia de anticuerpos en las secreciones de la mucosa cervicovaginal con esta vacuna que se correlacionan con la existencia de anticuerpos en suero.

Verrugas genitales

En Australia en 4 años con la vacuna tetravalente han visto una reducción de las verrugas genitales en mujeres menores de 21 años de un 91 % e incluso ha demostrado inmunidad de grupo con el descenso, también, en varones heterosexuales menores de 21 años. Descensos similares se han apreciado en distintos países europeos como Alemania, Bélgica o Suecia.

VIH

Los hombres y mujeres inmunodeprimidos presentan alto riesgo de desarrollar infección VPH anogenital y cánceres relacionados en comparación a la población general. Hay estudios con las 2 vacunas que demuestran buena inmunogenicidad en VIH sin inmunodepresión grave y hay un estudio con la bivalente que demuestra que el recuento de células T CD4+, la carga viral de VIH, la evolución del estado clínico de VIH y el inicio de la terapia anti-retroviral, no se vieron afectadas por la vacunación y su perfil de seguridad fue excelente.

Cáncer orofaríngeo

Cada vez hay más estudios que relacionan el VPH con estos cánceres cifrados en España en un 26,7 % como en Europa. Hay buena eficacia a los 4 años de la aplicación de la vacuna bivalente en infecciones orales y cervicales y demostración de anticuerpos en saliva semejantes a los del suero con la vacuna tetravalente.

¿Hay mayor protección de la que se esperaba?

Se ha demostrado protección cruzada de un 70 % para el fenotipo 31 con la vacuna tetravalente y del 89,4 %, 82,3 % y 100 % para el 31, 33 y 45, respectivamente con la vacuna bivalente a los 4 años de su aplicación, dato que se ha incluido en la ficha técnica de esta vacuna.

¿Hay dudas sobre su seguridad?

Más de 180 millones de dosis administradas en todo el mundo avalan la seguridad de estas vacunas a las que se les achacan diversas enfermedades como las autoinmunes y se han realizado estudios de alta potencia (190.000 mujeres) que no lo han demostrado. El efecto secundario más habitual es el dolor en el lugar de inyección que en adolescentes puede ocasionar lipotimias.

¿Solo es útil en mujeres antes de las relaciones sexuales?

El riesgo acumulado, de infección por VPH, disminuye con la edad, pero existe a lo largo de la vida de la mujer. La máxima eficacia y potencial preventivo las tiene la vacunación en niñas que no han iniciado las relaciones sexuales, pero la vacuna también va a proteger a aquellas mujeres que ya hayan iniciado las relaciones sexuales y que no se hayan infectado por los 2 tipos de VPH que lleva la vacuna; además se ha demostrado una buena eficacia en mujeres que ya han sido sometidas a conizaciones por una primera lesión cervical. Por tanto las mujeres sexualmente activas, con frotis cervical anormal o equivoco, con test ADN positivo alto riesgo y/o con verrugas genitales sí se pueden vacunar y beneficiar de la vacuna y sin necesidad de hacer citología previa a la vacunación.

¿Qué pasa con los varones en la infección por VPH?

La prevalencia de VPH en varones en el mundo es del 65 %. En Europa el cáncer relacionado con VPH se reparte en un 32,2 % en varones y un 67,8 % en mujeres. En varones a expensas sobre todo de los cánceres de cabeza y cuello. Hay 3 países que recomiendan la vacunación en varones: EE UU., Canadá y Australia. En Europa solo está autorizada la vacuna tetravalente para la prevención de verrugas genitales en los varones.

Los primeros análisis demuestran que la vacunación en varones podría ser costeefectiva en situaciones de baja cobertura vacunal en niñas adolescentes, pero parece ser más beneficiosa

aún la estrategia basada en incrementar la cobertura de éstas, así como la vacunación selectiva de varones homosexuales.

¿Podemos aplicar una pauta de 2 dosis en adolescentes?

La respuesta es si. La vacuna bivalente está autorizada para aplicar 2 dosis (0 y 6 meses) entre los 9 y los 14 años. La tetravalente también conseguirá la autorización para estas 2 dosis a lo largo de 2014, pero de 9 a 13 años. A partir de estas edades debemos seguir aplicando 3 dosis. Los datos de inmunogenicidad y seguridad son similares a las pautas de 3 dosis y por eso se ha autorizado.

¿Hay algún consenso en España sobre esta vacunación?

Hay un consenso de 9 sociedades científicas sobre la vacunación VPH que se puede consultar en: http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/VPH_Consenso_Sociedades_2011.pdf

¿Hay alguna recomendación de vacunación fuera de la adolescencia en España?

SI. En Asturias se aprobará en mayo la recomendación de vacunación frente a VPH para las mujeres hasta los 25 años con Inmunodeficiencias, incluida infección VIH y con enfermedades que requieran, o puedan requerir, tratamiento con fármacos inmunodepresores, incluidos TOS y TPH. Asimismo, se plantea la vacunación desde los 9 años de edad en las siguientes circunstancias que ocurran antes de los 13 años de edad:

- Previsión de TOS o TPH
- Previsión de inicio de tratamiento inmunosupresor de larga duración
- Infección VIH anterior a los 9 años de edad

¿Qué nos preocupa en España?

Fundamentalmente las bajas coberturas con la vacuna VPH. Datos del Ministerio de 2012 indican que está en un 70,2 % y en algunas comunidades aún son más bajas como Andalucía con un 45,5 %.

Por tanto hay que plantear estrategias para mejorarlas.

La primera disminuir la edad a la que se inicia la vacunación que el Ministerio la plantea a los 14 años (hay estudios que demuestran que un 20 % de las adolescentes ya han iniciado relaciones sexuales a esa edad) y el CAV-AEP la plantea a los 11-12 años de edad (tabla 1).

La segunda, políticas activas de vacunación que pueden pasar por la vacunación escolar que siempre consigue mejores coberturas.

Otras opciones que pueden mejorar la cobertura son la pauta de 2 dosis y sobre todo el convencimiento de los profesionales que deben recomendar la vacuna, por tanto debemos convencer a los profesionales con estudios que hagan que recomienden la vacuna a sus pacientes.

¿Qué pasará en el futuro?

Ya hay estudios con una vacuna nonavalente (además de los 4 genotipos conocidos lleva en su composición el 31, el 33, el 45, el 52 y el 58) con buen perfil de seguridad aunque con más efectos locales y con mejor inmunogenicidad frente a los fenotipos nuevos que la vacuna tetravalente.

En resumen:

- La vacuna frente al VPH es una vacuna inmunógena, pero además efectiva ya a 9 años vista frente a las lesiones precancerosas.
- Tiene un buen perfil de seguridad.
- La recomendación CAV-AEP es vacunar a todas las niñas a los 11-12 años de edad.
- Habrá que esperar unos años para ver como evoluciona la recomendación de vacunación en varones.
- Se abren buenas perspectivas para el futuro con la vacuna nonavalente.

Tablas

Tabla I.

Recomendaciones de Vacunación frente a VPH del CAV-AEP 2014

CALENDARIO DE VACUNACIONES DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA 2014 Comité Asesor de Vacunas									
VACUNA	Edad en meses						Edad en años		
	0	2	4	6	12-15	15-18	2-3	4-6	11-12
Hepatitis B ¹	HB	HB	HB	HB					
Difteria, tétanos y tosferina ²		DTPa	DTPa	DTPa		DTPa		DTPa o Tdpa	Tdpa
Haemophilus influenzae tipo b ³		Hib	Hib	Hib		Hib			
Poliomielitis ⁴		VPI	VPI	VPI		VPI			
Meningococo C ⁵		MenC			MenC				MenC
Neumococo ⁶		VNC	VNC	VNC	VNC				
Sarampión, rubeola y parotiditis ⁷					SRP		SRP		
Virus del papiloma humano ⁸									VPH
Rotavirus ⁹		RV 3 dosis							
Varicela ¹⁰					Var		Var		
Gripe ¹¹					Gripe				
Hepatitis A ¹²					HA 2 dosis				

Sistemática
 Recomendada
 Grupos de riesgo

Recomendación CAV-AEP 2014: el CAV-AEP mantiene la recomendación de la vacunación sistemática frente al virus del papiloma humano (VPH) de todas las niñas de 11-12 años, como forma de prevención del cáncer cervical y de lesiones precancerosas del tracto genital en la mujer. Es preciso un gran esfuerzo de todos los profesionales sanitarios para incrementar las coberturas vacunales actuales.

Bibliografía

1. Álvarez-Argüelles ME, Melón S, Junquera ML, Boga JA, Villa L, Pérez-Castro S, et al. Human papillomavirus infection in a male population attending a sexually transmitted infection service. *PLoS One*. 2013;8:e54375.
2. Ali H, Donovan B, Wand H, Read TR, Regan DG, Grulich AE, et al. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data. *BMJ*. 2013;346:f2032.
3. Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, et al. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study. *J Med Virol*. 2012;84:947-56.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC grand rounds: Reducing the burden of HPV-associated cancer and disease. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014;63:69-72.
5. Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H, et al. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med*. 2012;271:193-203.
6. Vacunación frente al virus del papiloma humano. Documento de consenso 2011 de Sociedades científicas españolas. Disponible en: http://vacunasaep.org/sites/vacunasaep.org/files/VPH_Consenso_Sociedades_2011.pdf (último acceso: marzo de 2014)
7. Denny L, Hendricks B, Gordon C, Thomas F, Hezareh M, Dobbelaere K, et al. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa. *Vaccine*. 2013;31:5745-53. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.09.032>
8. Dobson SR, McNeil S, Dionne M, Dawar M, Ogilvie G, Krajdén M, et al. Immunogenicity of 2 doses of HPV vaccine in younger adolescents vs 3 doses in young women: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:1793-802
9. Frazer IH. Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nature Rev Immunol*. 2004;4:46-54.
10. 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.
11. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, Gonzalez P, Struijk L, Katki HA, et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One*. 2013;8:e68329.
12. Krüger Kjaer S, Nygaard M, Dillner J, Marshall B, Munk Ch, Terning Hansen B, et al. Long-term effectiveness of Gardasil in the Nordic countries. 28th International Papillomavirus Conference and Clinical and Public Health Workshops. San Juan, Puerto Rico. Nov 30-Dec 6, 2012.
13. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, García Sánchez N, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2014. *An Pediatr (Barc)*. 2014;80:55.e1-37.
14. Munoz N, Bosch FX, Castellsagué X, Díaz M, de Sanjose S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer* 2004;111:278-85.
15. Puthanakit T, Schwarz T, Esposito S, Frenette L, McNeil S, Rheault P, et al. Immune responses to a 2-dose schedule of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in girls (9-14) versus 3 doses in women (15-25): a randomised trial. *EUROGIN* 2013.
16. Serrano B, Alemany L, Tous S, Bruni L, Clifford GM, Weiss T, et al. Potential impact of a nine-valent vaccine in human papillomavirus related cervical disease. *Infect Agent Cancer*. 2012;7:38.