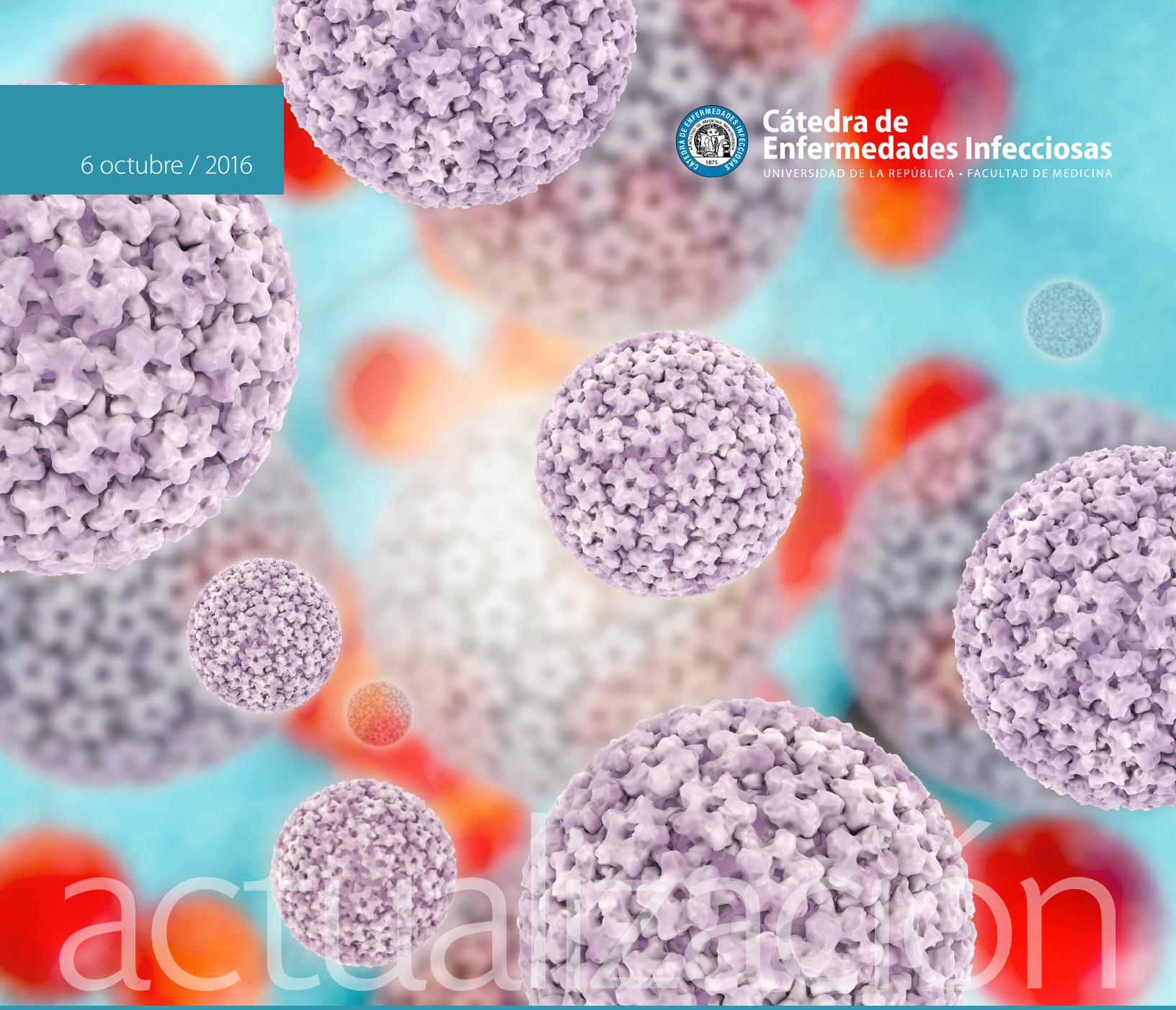
6 octubre / 2016

Cátedra de
Enfermedades Infecciosas
UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA



La vacuna contra el virus del papiloma humano es segura y eficaz

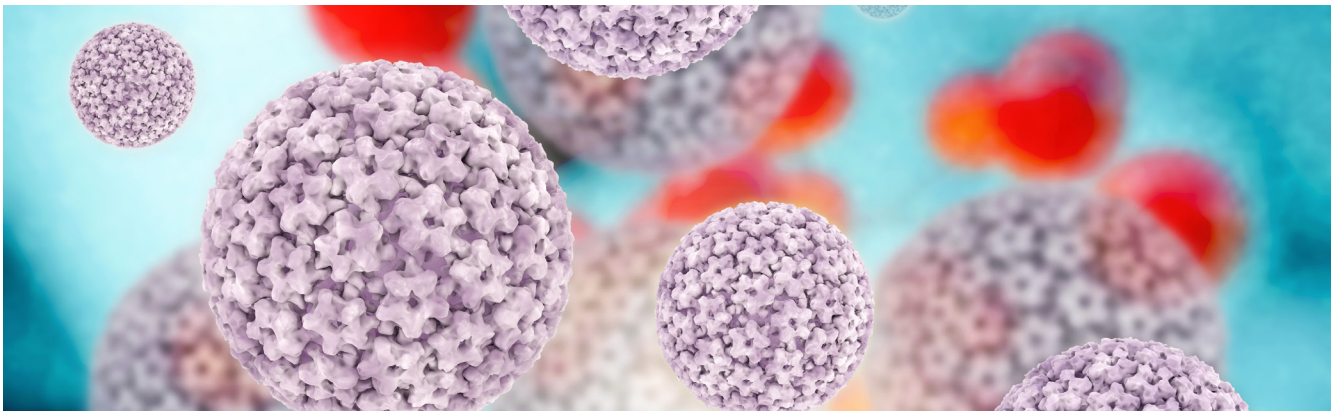
Dra. GRACIELA PÉREZ SARTORI,
Dra. VICTORIA FRANTCHEZ,
Dr. PhD. JULIO MEDINA

La vacuna contra el virus del papiloma humano es segura y eficaz

Dra. Graciela Pérez Sartori[1], Dra. Victoria Frantchez[2], Dr. PhD. Julio Medina[3]

1. Prof. Adj. de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Fac. de Medicina (UdelaR)
2. Asistente de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Fac. de Medicina (UdelaR)
3. Prof. Director de la Cátedra de Enfermedades Infecciosas, Fac. de Medicina (UdelaR)

© Cátedra de Enfermedades Infecciosas, FMED, UdelaR. Octubre 2016



Al menos la mitad de las mujeres y hombres sexualmente activos contraerán la infección por el virus del papiloma humano (VPH) en algún momento de sus vidas. El 90% de las infecciones por VPH son asintomáticas, subclínicas o no reconocidas y el virus es eliminado del organismo sin producir enfermedad. Sin embargo, también puede ocasionar verrugas genitales y cáncer en diferentes localizaciones.

La infección persistente por VPH de alto riesgo oncogénico se conoce como la principal y prácticamente única causa del cáncer cervical (cuello uterino) y de sus precursores. En Uruguay, este es el tercer cáncer en frecuencia en las mujeres, con una tasa de mortalidad de 5/100.000 entre los 30 y los 34 años y llega a 14,20/100.000 en mujeres de 50–54 años según datos del registro nacional del cáncer 2009 – 2013.

El VPH se lo asocia también con el 90% de los casos de cáncer anal, con el 40% de los de vulva, vagina y pene y con el 30 a 60% del cáncer orofaríngeo.

Genotipos de VPH

Existen más de 80 genotipos de VPH que pueden afectar al ser humano, que se dividen en genotipos oncogénicos y no oncogénicos.

Existen dos grupos de VPH genital. Los virus no oncogénicos responsables de las verrugas genitales (cuya incidencia anual es entre 160 a 289 /100.000), que aunque benignas, requieren un tratamiento costoso y doloroso, y además suelen recurrir. El 90% de las verrugas genitales es causado por los genotipos 6 y 11.

Los grupos de alto riesgo oncogénico, son causantes del cáncer de cuello de útero, cáncer de ano y cáncer orofaríngeo. De estos, los genotipos más frecuentes son el 16 y 18, que son responsables de más del 70% de las lesiones neoplásicas cervicales y de ano en todo el mundo. Otros tipos de alto riesgo en frecuencia son 45, 31, 33, 52 y 58.

Los cánceres de orofaringe son causados por VPH en un 30 a 60%; vagina, vulva y pene en más del 40%.

Cómo prevenir las verrugas y el cáncer vinculado al VPH

El uso de condón previene hasta un 70% de las infecciones por VPH, pero como también se transmite por contacto piel a piel no es posible prevenir la totalidad de estas infecciones.

Desde el año 2006 están disponibles vacunas contra el VPH con gran eficacia para prevenir la infección por los genotipos incluidos en la vacuna.

El cribado o *screening* con PAP cervical y anal es útil para la detección de lesiones premalignas con el objetivo de un tratamiento precoz. Este cribado debe hacerse aún en personas vacunadas dado que hay otros genotipos de VPH no incluidos en las vacunas.

Vacunas contra el VPH

Se han desarrollado tres vacunas para la prevención primaria de la infección por VPH: la vacuna bivalente contra los tipos 16 y 18, la vacuna cuadrivalente contra los tipos 6, 11, 16, 18 (la que actualmente está en el esquema vacunal de nuestro país para niñas de 12 años) y la nonavalente contra los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58.

Las tres vacunas son recombinantes purificadas no infecciosas. Se elaboran a partir de la proteína principal de la cápside (L1) de los tipos 16 y 18 del VPH para la vacuna bivalente, 6,11,16 y 18 para la cuadrivalente y 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58 para la nonavalente. Estas vacunas inducen la formación de anticuerpos neutralizantes que previenen la infección y el desarrollo de lesiones.

Eficacia

La eficacia de las vacunas para prevención de las lesiones premalignas y el carcinoma *in situ* de cuello de útero producido por los genotipos 16 y18 en mujeres de 16 a 26 años sin previa exposición es del 100% y del 90% en mujeres de 26 a 45 años.

También tiene una eficacia cercana al 100% para la prevención de las neoplasias intraepiteliales a nivel vulvar y vaginal causados por los genotipos 16 y 18.

En mujeres, la vacuna cuadrivalente tiene una eficacia del 99% en la prevención de verrugas genitales causadas por los genotipos 6 y 11 en población no previamente expuesta.

En hombres entre 16 y 26 años la eficacia es del 89,4% para prevenir verrugas genitales (vacuna cuadrivalente) y 78% para prevenir neoplasias intraepiteliales anales relacionadas con los VPH vacunales en población no previamente expuesta.

Estas vacunas han demostrado también efecto rebaño en países donde se ha logrado una amplia cobertura de vacunación. Los estudios de impacto pos vacunación con 3 dosis de de la vacuna bivalente o cuadrivalente demostraron una reducción en la prevalencia de VPH a nivel poblacional y de lesiones precancerosas en mujeres adultas jóvenes. Con la vacuna cuadrivalente se demostró también un descenso importante de verrugas genitales tanto en

© Cátedra de Enfermedades Infecciosas, FMED, UdelaR. Octubre 2016

mujeres vacunadas como en hombres heterosexuales no vacunados (efecto rebaño) en varios países. Estos datos apoyan la **recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de incorporar estas vacunas a los calendarios nacionales de inmunización como se ha hecho en Uruguay.**

En Uuruguay fue incorporada para niñas de 12 años de edad en abril de 2013 para la cohorte de niñas nacidas en el año 2001. Cabe destacar que la vacunación se inició en ese año y si alguna niña nacida en 2001, 2002, 2003 no fue vacunada en su momento puede ser vacunada ahora, aunque en este momento sea mayor de 12 años (vacunación de cohortes). Otros países, como Australia, EUA, etc., la han incorporado también para varones.

La Asociación Panamericana de Infectología (API) recomienda administrar las vacunas contra el VPH a mujeres entre los 9 y 26 años (especialmente a partir de los 11 años) y considerarla en mujeres entre 27 y 45 años. Igualmente recomienda administrar la vacuna cuadrivalente o nonavalente a varones entre 9 y 26 años de edad (especialmente a partir de los 11 años y pertenecientes a poblaciones con alta carga de enfermedad como varones que practican sexo con otros varones). Asimismo recomienda vacunar a varones y mujeres que vivan con VIH o quienes hayan sido trasplantados basados en la alta carga de enfermedad y en estudios que avalan su seguridad e inmunogenicidad.

Seguridad

Desde inicios de 2006 se han distribuido en el mundo más de 200 millones de dosis de vacunas VPH y no se han encontrado efectos adversos graves.

El Comité Consultivo Mundial sobre Seguridad de las Vacunas de la OMS (GACVS) ha investigado exhaustivamente la seguridad de las vacunas contra el VPH y no ha encontrado ningún riesgo que pueda alterar la recomendación de vacunación sistemática contra el VPH. La revisión por el GACVS de los datos de una cohorte retrospectiva de la Agencia Nacional Francesa para Medicinas y Productos de la Salud acerca de patologías o complicaciones autoinmunes post vacunación donde se estudiaron más de 2 millones de niñas mostró una incidencia similar en poblaciones vacunadas y no vacunadas. Sólo se encontró un muy discreto aumento del síndrome de Guillain–Barre en los primeros 3 meses que no ha sido constatado en otros estudios. En un reciente estudio con 4 cohortes (65000 personas cada una) diseñado para evaluar el riesgo de enfermedades autoinmunes en mujeres 9–25 años de edad en el primer año luego de la primera dosis de vacuna no mostró un aumento del riesgo en la población vacunada.

La reacción adversa más frecuentemente observada en los estudios clínicos ha sido la reacción local en el sitio de aplicación como dolor, enrojecimiento y tumefacción, también ocasionalmente cefaleas, manifestaciones gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal, mialgias, artralgias, prurito, erupción, urticaria, fiebre.

Es debido a la alta eficacia y seguridad de la vacuna contra VPH que la Cátedra de Enfermedades Infecciosas adhiere fuertemente a la recomendación de vacunación de mujeres de 12 años. También recomienda considerar vacunar a mujeres que no hayan recibido la vacuna hasta los 26 años y a varones también hasta los 26 años, sobre todo aquellos que presentan mayor riesgo (inmunodeprimidos por infección por VIH u otra causa, hombres que tienen sexo con hombres).

© Cátedra de Enfermedades Infecciosas, FMED, UdelaR. Octubre 2016

Bibliografía

1. Ali H, Donovan B, Wand H, Tim RH. Genital warts in young Australians five years into national human papillomavirus vaccination programme: national surveillance data BMJ2013; 2013 .
   Disponible en: www.bmj.com
2. Apter D, Wheeler CM, Paavonen J, Castellsagué X, Garland SM, Skinner SR, Naud P, Salmerón J, Chow SN, Kitchener HC, Teixeira JC, Jaisamrarn U, Limson G, Szarewski A, Romanowski B, Efficacy of human papillomavirus 16 and 18 (HPV–16/18) AS04–adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer in young women: final event–driven analysis of the randomized, double–blind PATRICIA trial. Clin Vaccine Immunol. 2015 Apr;22(4):361–73
3. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human papillomavirus infections. J Clin Virol. 2005; 32 (supl. 1): S16–24
4. Brotherton J, Fridman M, May C, Chappell G, Saville AM, Gertig D. Early effect of the HPV vaccination programme on cervicalabnormalities in Victoria, Australia: an ecological study; 2011 []; 377.
   Disponible en: www.thelancet.com
5. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta–analysis of 1 million women with normal cytological findings .J Infect Dis, 2010;202(12):1789–1799
6. Castellsagué X, Muñoz N, Pitisuttithum P, Ferris D, Monsonego J, Ault K, Luna J, Myers E, Mallary S. End–of–study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24–45 years of age.Br J Cancer. 2011 Jun 28; 105(1):28–37.
7. D'Addario M, Scott P, Redmond S, Low N. HPV vaccines: systematic review of literature on alternative vaccination schedules. Report to WHO. Institute of Social and Preventive Medicine (ISPM), University of Bern, Bern, Switzerland (24th June 2014). In: Evidence based recommendations on human papilloma virus (HPV) schedules:Background paper for SAGE discussions. Geneva: World Health Organization 2014: Annex 1 (http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_HPV_Evidence_ acceso abril 2016
8. Einstein MH, Baron M, Levin MJ, et al. Comparison of the immunogenicity and safety of CervarixTM and Gardasil R human papillomavirus (HPV) cervical cancer vaccines in healthy women aged 18–45 years. Hum Vaccines 2009;5(10):705–719.
9. Petrosky E, Bocchini Jr, Hariri S, Chesson h, Curtis C, Use of 9–Valent Human Papillomavirus (HPV) Vaccine: Updated HPV Vaccination Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices MMWR / March 27, 2015 / Vol. 64 / No. 11
10. Ferris,D, Samakoses, R., Block, S.L, et al, Long Term Study of a quadrivalent HumanPapilloma Virus Vaccine, Pediatrics, 2014, 134: e657–e665
11. FUTURE II Study Group Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high–grade cervical lesions. N.Engl J Med. 2007; 356 (19): 1915–27
12. Globocan 2012 : Cervical Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012 http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx acceso marzo 2016
13. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. A 9–valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. N Engl J Med 2015;372:711–23
14. Kjaer SK, Tran TN, Sparen P, Tryggvadottir L, Munk C, Dasbach E, et al. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. J Infect Dis. 2007; 196 (10): 1447–54
15. Malagón T, Drolet M, Boily MC. Cross–protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta–analysis. Lancet Infect Dis. 2012; 12 (10): 781–
16. McCormack PL. Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine (Gardasil®): A Review of Its Use in the Prevention of Premalignant Anogenital Lesions, Cervical and Anal Cancers, and Genital Warts. Drugs,2014;74(11):1253–1283.
17. Naud PS, Roteli–Martins CM, De Carvalho NS, et al. Sustained efficacy, immunogenicity and safety of the HPV–16/18 ASO4 adjuvanted vaccine: Final analysis of a long–term follow–up study up to 9.4 years post–vaccination. Human Vaccines & Immunotherapeuthics,2014;10(8Patel H, Wagner M, Singhal P, Kothari S. Systematic review of the incidence and prevalence of genital warts. BMC Infectious Diseases, 2013; 13: 39
18. Petaja, T, Keranen H, Karppa T, et al. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)–16/18 AS04–adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10–18 years. J Adolesc Health. 2009; 44: 33.
19. Reisinger K. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus–like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. Pediatr Infect Dis J. 2007; 26: 201
20. Sepehr N, Tabrizi et col. Fall in Human Papillomavirus Prevalence Following a National Vaccination Program JID. 2012; 206: 1645–1651
21. Hariria S, Bennettb N, Niccolaic L, Schaferd S, Parke I, Blochf K, Ungerg E, Whitney E. Reduction in HPV 16/18–associated high grade cervical lesionsfollowing HPV vaccine introduction in the United States –2008–2012 .Vaccine 33 (2015) 1608–1613 .
22. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18. Vaccine. 2006; 24: 5571
23. Who. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, October 2014 No. 43, 2014, 89, 465–492

© Cátedra de Enfermedades Infecciosas, FMED, UdelaR. Octubre 2016

24. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 2–3 December 2015. Weekly epidemiological record 22 JANUARY 2016, 91th YEAR No 3, 2016, 91, 21–32 http://www.who.int/wer
25. Vázquez H. Virus Papiloma Humano. En: Vacunaciones de los adultos. Manual práctico. API 2015. Pág 158–168. Ecuador. Impresión Collage Mayo 2015.
26. Willame C, Rosillon D, Zima J et al. Risk of new onset autoimmune disease in 9– to 25–year–old women exposed to human papillomavirus–16/18 AS04–adjuvanted vaccine in the United Kingdom. Hum Vaccin Immunother. 2016 Jul 18:1–10. [Epub ahead of print].

© Cátedra de Enfermedades Infecciosas, FMED, UdelaR. Octubre 2016

Cátedra de
Enfermedades Infecciosas
UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA • FACULTAD DE MEDICINA

Dirección:
4º piso Av. A. Navarro 3051. Montevideo, 11600. Uruguay
Teléfono: (598) 24876981. Fax: (598) 24876981
Twitter: @Infectologia_uy
Sitio web: www.infectologia.edu.uy

© Edición de la serie: dedos.uy@gmail.com