

VACUNA HPV. IMPORTANCIA DE SU APLICACION EN PEDIATRIA

Dres. Paula Califano*, Adriana Parra**, Patricia García Arrigoni***

INTRODUCCION

El cáncer de cérvix representa el segundo en frecuencia en mujeres, (después del de mama), aunque en algunos países en vías de desarrollo constituye la principal causa de muerte por cáncer en la población femenina.

El cáncer de cuello uterino es una de las pocas neoplasias humanas evitables. Su prevención se basa en el diagnóstico y tratamiento de las lesiones precancerosas (CIN o neoplasia intraepitelial cervical)¹.

El virus del papiloma humano (HPV) es un virus de doble cadena que se transmite casi en forma exclusiva por vía sexual, si bien también existe la transmisión vertical madre-hijo. Mucho más infrecuentemente, está descripta la infección a través de prendas como ropa interior. Este virus infecta los epitelios y permanece largo tiempo sin expresarse, meses a años. La infección puede ocurrir a cualquier edad siendo la de mayor incidencia entre los 15 y 24 años en varones y mujeres. La mayoría de las veces es transitoria y se autolimita².

Muy pocas mujeres desarrollarán una infección persistente por más de 12 meses. La infección persistente por los tipos virales de alto riesgo es el requisito inicial en la carcinogénesis cervical.

Esto representa un importante y necesario pero no suficiente factor de riesgo para la producción de cáncer cervical. Otros factores relacionados son: inicio precoz de las relaciones sexuales, múltiples parejas sexuales, tabaquismo e inmunosupresión.

Los pacientes inmunosuprimidos presentan mayor propensión a adquirir la infección y a que ésta sea persistente.

Existen 100 genotipos de HPV y de ellos 40 infectan la mucosa genital de mujeres y varones. Los de alto riesgo oncogénico son 13, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 66. Más del 99% de los cánceres cervicales presentan HPV de alto riesgo, de ellos el 70% corresponde a los genotipos 16 y 18, mientras que los genotipos 6 y 11 son responsables del 95% de las verrugas o condilomas acuminados genitales.

Las lesiones que causa el HPV pueden ser clínicas o subclínicas:

- Las clínicas son las verrugas o condilomas acuminados genitales.
- Las subclínicas son las que se pueden determinar por el examen colposcópico, el citológico (Papanicolaou) o por la biopsia de las imágenes sospechosas.

El estudio histopatológico de la biopsia puede mostrar: lesiones intraepiteliales cervicales leves (CIN 1), moderadas (CIN 2) y graves o carcinoma in situ (CIN 3). El CIN 2 y CIN 3 son consideradas lesiones precursoras del cáncer invasor. El 70% de

* Servicio Clínica, Médica Asistente Ginecología.

** Servicio Infectología, Médica Asistente Infectología.

*** Servicio Clínica, Médica Principal Clínica Adolescencia. Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

CIN 2 y CIN 3 presentan HPV de alto riesgo 16 y 18.

EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER DE CUELLO UTERINO

El cáncer de cuello uterino es el tumor que refleja con máxima crudeza la desigualdad social en salud. Ocupa el segundo lugar entre los tipos de cáncer más comunes en mujeres a nivel mundial y es la segunda causa de muerte por cáncer a pesar de que la enfermedad podría prevenirse casi por completo gracias a los conocimientos y tecnologías actualmente disponibles. Afecta principalmente a mujeres de bajo nivel socioeconómico y socialmente vulnerables, que no acceden a los servicios de tamizaje³.

América latina es una de las regiones del mundo con más alta incidencia de esta enfermedad. El relativo fracaso de todos los países latinoamericanos para prevenir y controlar el cáncer cérvico uterino contrasta con la disminución en la incidencia y mortalidad por dicha enfermedad en países como EEUU y Canadá luego de la introducción de programas de prevención basados en el tamizaje con la citología cervical o test de Papanicolaou. La vacuna actualmente está incluida en el calendario nacional de Canadá, EEUU, Perú y Panamá.

Según Ferley y col. en Argentina es el segundo cáncer más diagnosticado en mujeres con una incidencia estimada de 23,2 casos x 100.000 mujeres⁴. Se estima que cada año se diagnostican alrededor de 3000 casos nuevos y mueren aproximadamente 1600 mujeres a causa de esta enfermedad.

Existe enorme desigualdad entre provincias. En las provincias del NOA y NEA la incidencia está muy por encima de la media para el país que es de 7.4/1000. En Formosa es de 16.3/1000, mientras que en C.A.B.A. la tasa de mortalidad es de 3.6/1000.

VACUNAS

La infección natural por HPV produce bajo nivel de anticuerpos, debido a que los sitios de infección (epitelios) son de baja presentación de antígenos, la viremia es baja, no hay citólisis producida por el virus y se genera una pobre activación de las células presentadoras de antígeno. Además, estos virus controlan la generación de respuesta a las citoquinas antivirales como el interferón en el queratinocito y el sistema inmune innato se activa lentamente⁵. Estudios realizados en mujeres jóvenes universitarias infectadas por primera vez demostraron que la media de seroconversión es de aproximadamente 8 meses^{6,7}. No todas las personas infectadas tienen anticuerpos; en un estudio realizado en mujeres con infección incidental por

HPV 16, 6 o 18 se determinó que sólo el 54%-69% tenían anticuerpos⁸. En conclusión: la infección natural por HPV no previene reinfecciones y facilita las infecciones persistentes.

Las vacunas profilácticas contra el HPV son vacunas desarrolladas a través de tecnología de recombinación genética, se clona el gen que codifica la proteína principal de la cápside viral en un vector de expresión que cultivado produce dicha proteína, cuando la concentración de proteínas es alta, se ensamblan formando partículas semejantes al virus (virus like particles VLPs), cuya morfología estructural es casi idéntica a la del virus nativo, pero sin genoma (cápside vacía) no contiene DNA viral, por lo tanto no son infecciosas y no tienen potencial oncogénico. Inducen altos títulos de anticuerpos neutralizantes específicos que protegen al cuello por trasudación en el moco cervical. La vacunación con VLPs en humanos dan una protección mucosa tipo específica⁵.

Actualmente existen dos vacunas licenciadas en más de 120 países, incluyendo la Argentina. Una es bivalente (Cervarix®; GlaxoSmithKline), dirigida contra HPV genotipo 16 y HPV genotipo 18 y licenciada por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) en marzo 2008; la otra es tetravalente (Gardasil®; Merck Sharp & Dohme), dirigida contra HPV genotipos 6, 11, 16 y 18, y licenciada por ANMAT en octubre 2006.

Las características de cada una de ellas se especifican en la Tabla 1.

Indicaciones

La edad de aplicación por Calendario Nacional es a las niñas a los 11 años. Es recomendable la aplicación a todas las mujeres mayores de esa edad y hasta los 45 años se hayan o no iniciado sexualmente y presenten o no el antecedente de lesiones por virus HPV.

El foco inicial de la vacunación es la población femenina, sin embargo hay resultados preliminares de eficacia en varones muy favorables. Si bien tendría menor impacto en el cáncer de pene por su baja incidencia hay datos alentadores sobre la posibilidad de prevenir cáncer anal y verrugas genitales, así como de ayudar a controlar la diseminación de la infección. En 2009 la vacuna tetravalente fue aprobada para su uso en varones en EEUU.

Efectos adversos

Los resultados de seguridad analizados en un metaanálisis que reúne los más importantes trabajos realizados, resume que los síntomas locales y generales son generalmente leves. Los eventos serios que fueron considerados relacionados con la vacuna fueron raros. El efecto adverso serio

TABLA 1: VACUNAS DE PAPILOMA VIRUS HUMANO. CARACTERISTICAS DE LA VACUNA TETRAVALENTE Y BIVALENTE PARA EL PAPILOMAVIRUS HUMANO.

Característica	Tetraivalente	Bivalente
Tipos incorporados	6-11-16-18	16-18
Composición (proteína L1)	20µg, 40µg, 40µg, 20µg	20µg, 20µg,
Tecnología para producir partículas símil virus	Saccharomyces cerevisiae Levadura de cerveza	Células de insecto: Vector Baculovirus
Adyuvante	AAHS 225 g sulfato de hydroxifosfato amorfo aluminio	AS04 500µg hidróxido de aluminio 50 µg monofosforilo 3-O- desacilado 4' lípido A
Conservación	2-8 °C (no congelar)	2-8°C (no congelar)
Volumen por dosis	0.5 ml	0.5ml
Administración	IM	IM
Esquema	3 dosis 0, 2 y 6 meses	3 dosis 0,1 y 6 meses
Eficacia (%) en mujeres para prevención de:	* CIN 2/3 o adenocarcinoma in situ (95%) Neoplasia intraepitelial bulbar grado 2/3 O neoplasia intraepitelial vaginal 2/3 (82-100%) Condilomas (por serotipos 6 y 11) (96-99%)	** CIN 2/3 o adenocarcinoma in situ (96%)
*** Eficacia (%) en varones de 16 a 26 años para prevención de condilomas por serotipos 6, 11, 16 y 18 sin infección previa	(65-98%)	
Duración de la inmunidad	Protección de 7,5 años para prevenir CIN 2/3 O adenocarcinoma in situ En hombres hasta ahora 2,3 años (2010) *****	****Protección de 7,3 años para prevenir CIN 2/3 O adenocarcinoma in situ
Administración con otras vacunas	Evaluada con vacuna meningocócica conjugada tetraivalente, DpaT, Salk, Hep B, sin interferencia en respuesta	
Licencia en Argentina	Mujeres 9-26 años y hombres	Mujeres 10-45 años

* Fuente:Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen oE, et al. A pooled analysis of continued prophylactic efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine against high grade cervical and external genital lesions. Cancer Prev Res 2009; 868-78.

** Fuente: Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV) - 16/18 AS04- adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analyses of a double- blind, randomized study in young women. Lancet 2009; 374:301-14

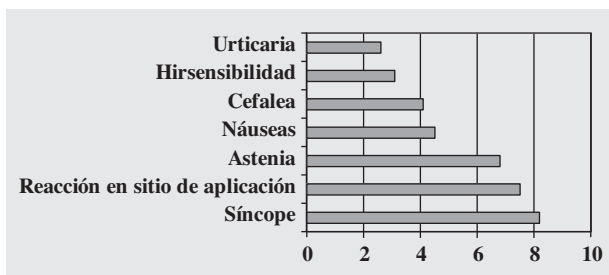
**** Fuente: De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV 16/18 AS04- adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young women. Vaccine 2010 Aug 31;28 (38): 6247-55.

más frecuentemente reportado fue evolución anormal de embarazo, sin embargo no difiere significativamente cuando se analizan los vacunados

con los grupos de control, por lo que no se recomienda por el momento recibir esta vacuna en la gestante. Pese a esto el Comité asesor de

Inmunizaciones de EEUU (ACIP) no recomienda el requerimiento del testeo de embarazo previo a la vacunación^{9,10,11,12,13}.

A continuación se muestra gráfico sobre n° de reportes de efectos adversos cada/100.000 dosis distribuidas (Figura 1) en un estudio donde se analizaron los efectos adversos reportados con vacuna HPV tetravalente en el período de junio 2006 a diciembre 2008 con alrededor de 23.000.000 de dosis distribuidas



Se confirmaron 12 casos de Guillain-Barré asociados sólo temporalmente sin evidencia de causalidad¹⁴.

La conclusión de la revisión fue que las reacciones sistémicas y locales fueron generalmente leves. Los relacionados al embarazo si bien no fueron más comunes que en el grupo control, recomiendan no aplicarla en la gestante^{13,14,15}.

Existe en Estados Unidos un sistema de reporte de efectos adversos relacionados con vacunas (sistema VAERS) que recibe reportes de todo el país donde se analizan minuciosamente. El último informe actualizado a agosto 2011 concluye:

- 92% de los eventos reportados sobre la vacuna tetravalente para HPV fueron considerados como no serios¹⁶.
- No hay indicio del incremento de riesgo de padecer Sme. de Guillain Barré mayor al esperable para la población general: (tasa 1-2/100.000 en EEUU)¹⁶.
- Se reportaron episodios de tromboembolismo en piernas, pulmones y corazón, presentando la mayoría de estos casos otros factores de riesgo como el uso de anticonceptivos orales¹⁶.

La mayoría de los efectos adversos descriptos con la vacuna bivalente (97%), fueron considerados no serios¹⁶.

En nuestro país también existe un sistema de reporte de eventos adversos denominado ESAVI (efecto supuestamente atribuido a la vacunación e inmunización) que deben denunciarse a la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología) y al Ministerio de Salud de la Nación. Dado que son vacunas que reciente-

mente fueron lanzadas a la población a fin de evaluar el perfil de riesgo de la misma se recomienda denunciar dichos efectos adversos. Las páginas para su denuncia son las siguientes: snfv@anmat.gov.ar, vacunas@msal.gov.ar

Interrupción del esquema

Cuando se interrumpe el esquema no se debe reiniciar. Lo que se debe tener en cuenta son los siguientes intervalos mínimos entre las dosis: entre 1° y 3° dosis, 6 meses y entre 2° y 3° dosis 3 meses¹⁷.

Administración concomitante con otras vacunas

Evaluated con vacuna tetravalente. La administración de vacuna tetravalente con otras vacunas fue generalmente bien tolerada y la respuesta inmunológica no se vio alterada para los diferentes componentes de las vacunas. Se estudió con la aplicación concomitante de vacuna conjugada meningocócica tetravalente (A, C, Y, W135), Hepatitis B, Triple acelular de adultos (DPaT), Polio inactivada^{18,19, 20,21}.

Contraindicaciones

Embarazo, hipersensibilidad a algún componente de la vacuna¹⁷.

Vacunación en pacientes con enfermedades de base

Los pacientes inmunocomprometidos pueden recibir las vacunas ya que las mismas han sido confeccionadas por ingeniería genética, teniendo en cuenta que la respuesta podría ser inferior que en inmunocompetentes¹⁷. Recientemente se ha publicado un trabajo realizado en pacientes HIV positivos de 7 a 12 años con títulos de CD4 mayores a 15% con enfermedad controlada. Se observó que la seroconversión fue mayor a 96% y que la vacuna fue segura y bien tolerada²².

CONCLUSIONES

La introducción de la vacuna contra el HPV dentro del Calendario Nacional de Inmunizaciones a las niñas nacidas a partir del año 2000 como estrategia integral de prevención del cáncer cérvico uterino resulta muy importante.

La vacuna se aplica en Argentina a las niñas a los 11 años aprovechando la oportunidad de acceso a la inmunización en este grupo de edad, en conjunto con la triple bacteriana acelular. En aquellas adolescentes con esquema incompleto también se indica la triple viral y la vacuna para hepatitis B.

La vacuna contra el HPV es una herramienta sumamente importante, que debe ser siempre acompañada de la siguiente información:

- La vacuna no evita otras infecciones de transmisión sexual ni previene la aparición de todos los cánceres de cuello uterino.
- El preservativo es el método ideal de barrera para la prevención de todas las enfermedades de transmisión sexual. Recordar que el HPV por ser epiteliotropo puede alojarse en cualquier localización anogenital y cutánea, por fuera de la zona que cubre el preservativo, transmitiéndose por contacto íntimo entre epitelios aunque no se consume el coito.
- La vacuna no reemplaza la realización periódica de los controles ginecológicos habituales. La citología exfoliativa convencional (Papanicolaou) es el método principal de tamizaje del Programa Nacional de Prevención del Cáncer Cérvico uterino, fundamental para prevenir los tumores causados por otros tipos virales de HPV que no son cubiertos por la vacuna y para detectar las lesiones malignas causadas por una infección ya existente.

La existencia desde el año 2006 de la vacuna contra el virus del papiloma humano (HPV) como herramienta para la prevención primaria de cáncer de cuello uterino nos lleva a reflexionar sobre la importancia de su indicación en pacientes adolescentes.

La implementación de la vacuna debiera tener mayor impacto en los países en desarrollo donde ocurren el 80% de los cánceres invasores, y donde las campañas de screening poblacional son insuficientes.

REFERENCIAS

1. Perrota, M; Testa, R. Vacunas contra el HPV: Actualización. Rev de la Sociedad Argentina de Ginecología Infantojuvenil (Sagij). 2007; 14 (1): 18-24.
2. Recomendaciones para la utilización de la vacuna contra el HPV. Consenso SAGIJ-SASIA. Rev de la Sociedad Argentina de Ginecología infantojuvenil (Sagij). 2007; 14 (3): 143-147.
3. Arrosi, S. Documento del Proyecto para mejoramiento del Programa Nacional de Prevención del Cáncer de Cuello Uterino en Argentina. Informe final: diagnóstico de situación del Programa Nacional y Provincial. 1° edición. Bs As.: OPS, 2008. publicaciones.ops.org.ar/publicaciones/pubOPS_ARG/pub64.pdf.
4. Ferley, S.; Bray F.; Pisani, P. et al. GLOBOCAN 2002. "Cancer Incidence, Mortality and Prevalence". Worldwide, IARC Cancer Base N° 5, Version 2.0 IARC Press, 2004. www.rho.org/aps/media/01_Mike_Global_Impact.pdf
5. Stanley M, Lowy DR, Frazer L. Prophylactic vaccines: underlying mechanisms. Vaccine. 2006; 24: 106-113.

6. Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, et al. Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. J Infect Dis. 2000; 181: 1911-9.
7. Ho GY, Stodensov YY, Bierman R, Burk RD. Natural history of human papillomavirus type 16 virus-like particle antibodies in young women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004; 13:110-16.
8. Carter JJ, Koutsky LA, Wipf GC, et al. The natural history of human papillomavirus type 16 capsid antibodies among a cohort of university women. J Infect Dis. 1996; 174: 927-36.
9. LU B, Kumar A, Castellsagué X, Giuliano A. Efficacy and Safety of Prophylactic Vaccines against Cervical HPV Infection and Diseases among Women: a Systematic Review & Meta-Analysis. BMC Infectious Dis. 2011; (11):13-16.
10. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. N England J Med. 2007; 356 (9):1928-43.
11. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV) - 16/18 AS04- adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (final analyses of a double-blind, randomized study in young women. Lancet. 2009; 374: 301-14.
12. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med. 2007; 356 (19): 1915-27.
13. Garland SM, Aulat KA, Gall SA, Paavonen J, Sings HL, Ciprero KL, Saah A, Marino D, Ryan D, Radley D, et al. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. Obstet Gynecol. 2009; 114 (6): 1179-1188.
14. Block SL, Brown DR, Chatterjee A, et al. Clinical trial and post-licensure safety profile of a prophylactic human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine. Pediatr Infect Dis J. 2010; 29 (2): 95-101.
15. Slade BA, Leidel L, Vellozi C, et al. Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. Jama. 2009; 302 (7): 750-7.
16. Reports of Health Concerns Following HPV Vaccination. Centers for Disease Control and Prevention. 2011; www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/hpv/gardasi.
17. ACIP <http://www.cdc.gov/vaccines/programs/vfc/downloads/resolutions/1009hvp-508.pdf>.
18. Vesikari T, Van Dmme P, Lindblad N, et al. An Open-label, randomised, multicenter study of the efficacy, tolerability, and immunogenicity of quadrivalent human papillomavirus (types 6/11/16/18) vaccine given concomitantly with diphtheria, tetanus, pertussis, and poliomyelitis vaccine in healthy adolescents 11 to 17 years of age. Pediatr Infect Dis. 2010; 29 (4): 314-8.
19. Reisinger KS, Block SL, Collins-Ogle M, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of Gardasil given concomitantly with Menactra and Adacel. Pediatrics. 2010; 25(6): 1142-51.
20. Arguedas A, Soley C, Loaiza C, et al. Safety and immunogenicity of one dose of MenACWY-CRM, and investigational quadrivalent meningococcal glycoconjugate vaccine, when administered to adolescents concomitantly or sequentially with Tdap and HPV vaccines. Vaccine. 2010; 28 (18): 3171-9.
21. Wheeler CM, Bautista OM, Tomassini JE, et al. Safety and immunogenicity of co-administered quadrivalent human papillomavirus (HPV)-6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) and hepatitis B (HBV) vaccines. Vaccine. 2008; 26(5): 686-96.
22. Myron J, Levi MD, et al. Safety and Immunogenicity of a Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) Vaccine in HIV-Infected Children 7 to 12 Years Old J Acquir Immune Defic Syndr. 2010; 55(2): 197-204.