

# Recomendaciones para la vacunación contra el Virus del Papiloma Humano

## Epidemiología de la infección por el virus del papiloma humano (VPH)

### NOTAS INFORMATIVAS:

**El Cáncer cervical es una complicación INFRECUENTE de una infección viral MUY FRECUENTE.**

El diagnóstico de Infección por VPH NO DEBE CONSIDERARSE UN MARCADOR DE CONDUCTA SEXUAL ni de su temporalidad (infidelidad?, culpabilidad?).

LA INFECCION POR VPH ES FRECUENTE EN MUJERES AL INICIO DE LAS RELACIONES SEXUALES, especialmente si existen varios compañeros sexuales, PERO **SE RESUELVE ESPONTANEAMENTE EN LA MAYORIA DE LOS CASOS.**

El cáncer de cérvix ocupa el 3º lugar entre los tumores ginecológicos en España (4,5%). Incidencia 8,5 casos/100.000 mujeres/año (la menor de los países de la U.E.).

Cada año se diagnostican en España 2.100 casos de cáncer de cuello (el 70% por VPH 16 y 18). Con 740 muertes al año, el cáncer de cuello de útero es, después del cáncer de mama, el segundo cáncer más frecuente en mujeres entre 15 y 44 años.

### FACTORES DE RIESGO:

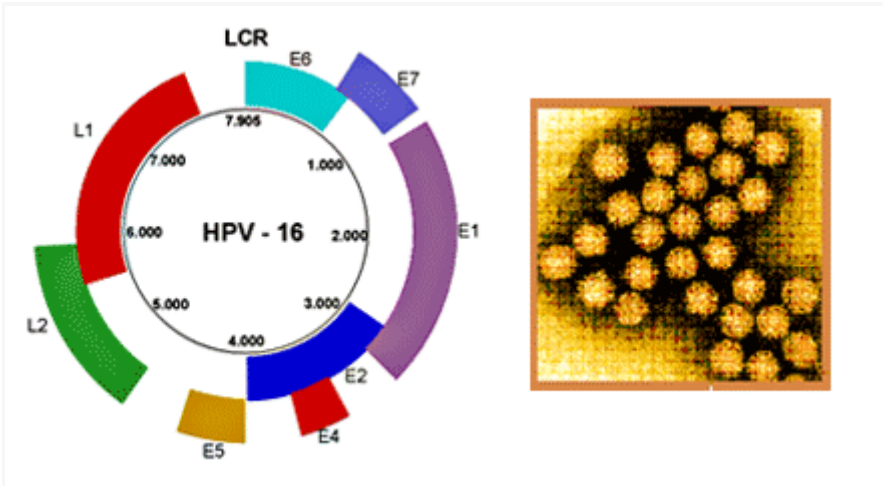
- Inicio precoz de las relaciones sexuales.
- Múltiples compañeros sexuales.
- Compañeros sexuales de alto riesgo (múltiples compañeros-as, ETS, prostitución, etc.)
- Infección crónica por VPH. La fracción (%) de progresión desde una citología normal a un SIL alto grado (HSIL) es de un 7-9% en VPH positivo, y del 0-1% en VPH negativo.
- Coexistencia de otras enfermedades venéreas.
- Uso de contraceptivos orales (píldora).

### MECANISMOS DE INFECCION

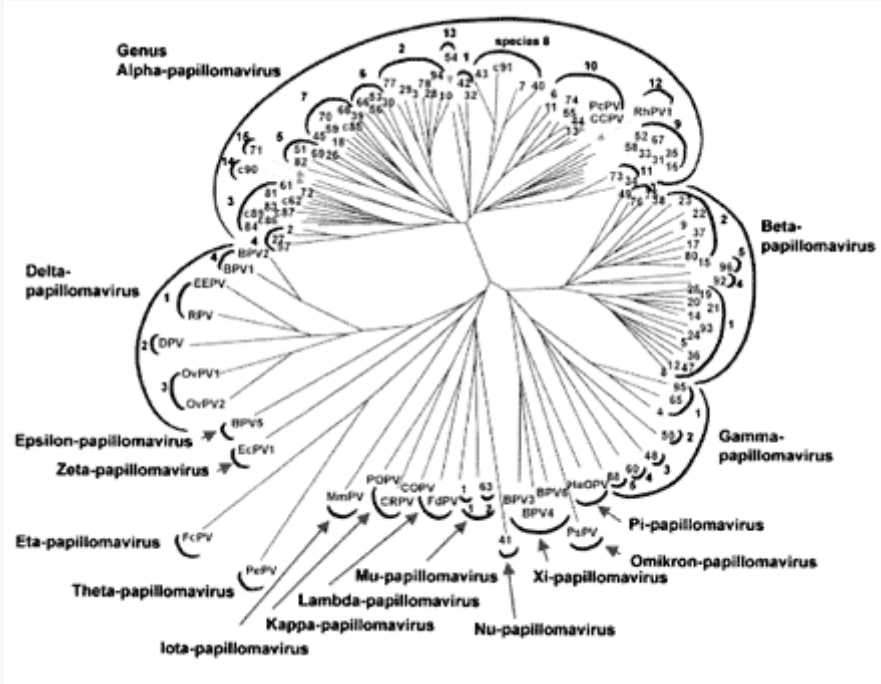
- Contacto sexual:
  - Genital-genital, manual-genital, oral-genital.
  - El uso de preservativos puede reducir la transmisión, pero no es totalmente protector.
- Mecanismos sin contacto sexual:
  - Muy raro o no demostrado.
  - El VPH es resistente a las condiciones ambientales relativamente adversas, especialmente a la desecación.

## El virus del papiloma humano (VPH)

El virus del papiloma humano (VPH) pertenece a la familia de los Papovaviridae y está constituido por dos cadenas de ADN circular. El genoma de este virus codifica dos tipos de proteínas: unas que se encargan del mantenimiento y la replicación del virus ( E1, E2, E3, E4, E5, E6 y E7) y otras que forman parte de la cápside del virus (L1 y L2).



Existen más de 100 serotipos de VPH, que pueden ser de alto o bajo riesgo oncogénico.



Árbol filogenético con 118 tipos de VPH (de Villiers, 2004)

**ASOCIACION CLINICA DE LOS GENOTIPOS DE VPH EN EL TRACTO GENITAL:**

- Verrugas anogenitales (VPH 2, 6, 11, 16, 18, 30, 40-42, 44, 45, 54, 55, 61):
  - Condyloma acuminata, condilomas planos, enfermedad de Bowen, tumores de Buschke-Loewenstein.
- Carcinomas anogenitales, los VPH-AR (VPH 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 82):
  - Carcinoma de células escamosas de cuello de útero, de vulva y de pene.
  - Carcinoma de células escamosas del resto del tracto anogenital.

**CALSIFICACION DE LOS TIPOS DE HPV SEGÚN EL RIESGO DE ONCOGENICIDAD CERVICAL:**

- **Riesgo elevado:** 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82.
- Probable riesgo elevado: 26, 53, 66.
- Riesgo bajo: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81.
- Riesgo impreciso: 34, 57, 83.

Solamente la persistencia e infección crónica por VPH se deriva la incorporación del ADN viral al genoma celular (**INTEGRACION VIRAL**), resultando las lesiones de alto grado (HSIL), con alta tasa de progresión tumoral.

El ADN viral se detecta en:

- El 100% de carcinomas cervicales. Se cuestiona la existencia de cáncer de cérvix sin VPH.
- el 70-90% en SIL alto grado, HSIL (CIN II-displasia moderada; CIN III-displasia severa y carcinoma in situ)
- el 20-50% en SIL bajo grado, LSIL (Cambios citológicos o histológicos característicos de la infección por VPH y CIN-I-displasia leve)
- el 50% en las lesiones citológicas de naturaleza incierta (ASCUS y AGUS, discariosis leves, etc.)

### **ONCOGENESIS DEL HPV:**

Los puntos clave en la oncogénesis del virus del papiloma humano son:

- Genes E6 y E7 de los VPH de alto riesgo codifican las proteínas transformantes importantes.
- Capaces de inmortalización y transformación oncogénica. Inician la progresión oncogénica.
- Lo básico en E6 es interferir con las funciones de p53, degradándola, para impedir la apoptosis.
- E7 forma complejo con pRb, necesario para limitar la proliferación celular y suprimir las propiedades neoplásicas de los VPH de alto riesgo.

### **DETERMINANTES CONOCIDOS PARA LA PROGRESION VIRAL (Internacional Agency for Research on Cancer, IARC):**

- Tipo viral de alto riesgo, persistencia de la detección de ADN del mismo tipo viral en exámenes repetidos.
- Multiplicidad de tipos virales.
- Estados o drogas inmunosupresoras. Infecciones por VIH.
- Utilización prolongada de ACO orales (6 años o más, X4).
- Alta paridad (más de 5 embarazos).
- Tabaquismo.
- Coinfección por otras ETS (Chlamydia Trachomatis, virus herpes simple tipo II).
- Otros co-factores (genéticos, dietéticos, embarazo, etc.).

Existen dos vacunas disponibles en el mercado:

- **Cervarix®** contra los VPH 16 y 18. (GlaxoSmithKline).
- **Gardasil®** contra los VPH 6, 11, 16 y 18 (Merck Research laboratorios).

### **INDICACIONES**

#### **• Profilácticas:**

- VLP obtenidas a partir de L1.
- Objetivo: evitar la infección persistente por VPH y las lesiones asociadas

#### **• Potencial**

- Infección incidente y persistente por VPH.
- Cáncer de cuello de útero, de vagina, de vulva y lesiones precursoras.
- Cáncer de ano, de pene, orofaríngeo, de amígdala y de piel (no melanoma).
- En estudio: cánceres de conjuntiva, de lecho ungueal, de esófago y retinoblastoma.
- Condilomas genitales.
- Papilomatosis respiratoria recurrente.
- Epidermodisplasia verruciforme.
- ¿Transmisibilidad hombre/mujer/hombre?

#### **preventivo:**

### **COMPOSICION DE LA VACUNA**

#### **Virus-like Particles (VLP)**

- Cada VLP está constituida por una estructura de 72 pentámeros autoensamblados formados por cinco moléculas de L1 cada uno, con una molécula de L2 en el centro.
  - Cada VLP genera anticuerpos tipo-específicos.
- No producen infección VPH: la vacuna es estrictamente proteica, L1, proteína inmunogénica no carcinógena.

Merck Research laboratorios Gardasil® contra los VPH 6, 11, 16 y 18. Contiene:

- Expresión en VLP en Saccharomyces cerevisiae. L1.
- Adyuvante: aluminio.

#### PAUTA DE ADMINISTRACION

- **Meses: 0, 2 y 6 meses.** (Si es necesario un esquema de vacunación alternativo, la segunda dosis debe ser administrada al menos un mes de la primera y la tercera dosis al menos 3 meses después de la segunda dosis. Las 3 dosis deben ser administradas dentro del periodo de 1 año).
- **Intramuscular** (deltoides, cara lateral del muslo o en zona glútea).
- Por dosis:
- 40, 20, 40, 20 mg de VLP L1 6, 11, 16 y 18.
- 225 mg de adyuvante.

**La vacuna denominada 'Gardasil®', tiene un coste de 154,86 euros. Teniendo en cuenta que a cada paciente se le administrarán tres dosis, la cantidad ascenderá a 464,58 euros.**



En los ensayos clínicos,

- Gardasil® ha demostrado una eficacia del 100% en la prevención de las lesiones cervicales precancerosas (alto grado, CIN2/3, HSIL) relacionadas con los tipos 16 y 18 del VPH. CIN2/3 es el criterio de valoración más importante desde el punto de vista clínico para las autoridades reguladoras y la Organización Mundial de la Salud (OMS) para demostrar la eficacia en la prevención del cáncer de cuello de útero.
- Gardasil® fue también 100% efectiva en la prevención de las lesiones vulvares precancerosas (alto grado, VIN2/3) relacionadas con los tipos 16 y 18 del VPH.
- Gardasil® ha demostrado una eficacia del 100% en la prevención de lesiones cervicales potencialmente precancerosas (bajo grado, CIN1, LSIL) relacionadas con los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH.
- Gardasil ha demostrado una eficacia del 100% en la prevención de las verrugas genitales relacionadas con los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH.
- Los resultados de eficacia en la prevención de las lesiones vaginales precancerosas (alto grado, VaIN2/3) causadas por los tipos 16 y 18 del VPH no han alcanzado significación estadística.

Gardasil® puede prevenir cerca del 80 por ciento de los casos de cáncer de cérvix en las mujeres, y en combinación con los actuales programas de cribado puede reducir en un 92% el número anual de casos de cáncer de cuello de útero en España (SP/MSD, abril 07).