



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE PAPILOMA
HUMANO MEDIANTE VACUNACIÓN

ROMERO SÁNCHEZ ANNABEL NATALI
MÉDICA

MACHALA
2018



UTMACH

**UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD**

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

**PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE PAPILOMA
HUMANO MEDIANTE VACUNACIÓN**

**ROMERO SÁNCHEZ ANNABEL NATALI
MÉDICA**

**MACHALA
2018**



UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO
MEDIANTE VACUNACIÓN

ROMERO SÁNCHEZ ANNABEL NATALI
MÉDICA

JARA GUERRERO EDMO RAMIRO

MACHALA, 12 DE JULIO DE 2018

MACHALA
12 de julio de 2018

Nota de aceptación:

Quienes suscriben, en nuestra condición de evaluadores del trabajo de titulación denominado Prevención de la infección por Virus de Papiloma Humano mediante vacunación, hacemos constar que luego de haber revisado el manuscrito del precitado trabajo, consideramos que reúne las condiciones académicas para continuar con la fase de evaluación correspondiente.



JARA GUERRERO EDMO RAMIRO
1103101208
TUTOR - ESPECIALISTA 1



SERPA ANDRABE CARINA ALEXANDRA
0302005913
ESPECIALISTA 2



AGUDO GONZABAY BRIGIDA MARITZA
0908356942
ESPECIALISTA 3

Fecha de impresión: jueves 12 de julio de 2018 - 09:02

UINFORMACIONES DE LA UNIVERSIDAD DE CHALAHUAS

Urkund Analysis Result

Analysed Document: urkund.docx (D40288109)
Submitted: 6/21/2018 3:51:00 AM
Submitted By: anromero_est@utmachala.edu.ec
Significance: 4 %

Sources included in the report:

Vacunas contra el VPH - Pamela Rodas G..pdf (D16906985)
Trabajo de investigación VPH.docx (D17630980)

Instances where selected sources appear:

3

CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, ROMERO SÁNCHEZ ANNABEL NATALI, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado Prevención de la infección por Virus de Papiloma Humano mediante vacunación, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 12 de julio de 2018



ROMERO SÁNCHEZ ANNABEL NATALI
0705366565

RESUMEN

La vacuna contra el virus de papiloma humano es un avance prometedor en la salud para la prevención de los cánceres relacionados con este virus, han demostrado después de una década una reducción sustancial en la incidencia y prevalencia de cáncer de cuello uterino y vulva. A pesar de que en múltiples estudios se ha demostrado la eficacia y seguridad de esta vacuna surgen varias interrogantes sobre efectividad, seguridad, número de dosis y equidad de género que han puesto en riesgo los programas de vacunación, faltan estudios de seguimiento de las personas inmunizadas para determinar por qué tiempo son protegidas, sin embargo, con la reducción de casos de cánceres por las vacunas no se puede dejar a lado el tamizaje de prevención para cáncer, ya que las vacunas comercializadas actualmente no cubren todos los tipos de virus de papiloma y en los países en vías de desarrollo aún no se cuenta con la vacuna nonavalente que abarca 5 genotipos más del virus.

Objetivo: Fundamentar la prevención del Virus de Papiloma Humano mediante la vacunación. **Método:** Es un estudio de revisión sistemática de tipo descriptivo, se realizó una búsqueda en base de datos: ScienceDirect, Springer, Wiley Online Library de artículos científicos en los últimos 5 años. Esta búsqueda incluyó estudios sistemáticos, ensayos clínicos aleatorizados, estudios descriptivos. **Conclusiones:** Tras la realización del trabajo podemos concluir que pese a los estudios que han surgido para desvirtuar la efectividad de las vacunas, no han podido ser comprobados totalmente, además la distribución de estas aún falta que puedan llegar a todas las personas y pese al costo que representa adquirirlas es necesario que los niños y jóvenes puedan entrar al programa de inmunización para esta patología y de esta forma obtener casi una erradicación en las estadísticas de esta enfermedad y no se puede dejar a lado las pruebas de cribado porque las vacunas que están en el mercado no cubren todos los tipos del virus de papiloma humano.

Palabras claves: Virus de Papiloma Humano, vacunas, inmunización, prevención, cáncer.

ABSTRACT

The vaccine against the human papillomavirus is a promising advance in health for the prevention of cancers related to this virus, they have shown after a decade a substantial reduction in the incidence and prevalence of cancer of the cervix and vulva. Although multiple studies have shown the efficacy and safety of this vaccine, several questions arise about effectiveness, safety, number of doses and gender equity that have put vaccination programs at risk, follow-up studies of immunized people are lacking to determine for what time they are protected, however, with the reduction of cases of cancers by vaccines, cancer prevention screening can not be left aside, since currently commercially available vaccines do not cover all types of papillomavirus and In developing countries, there is still no nonavalent vaccine that covers 5 more genotypes of the virus. Objective: To support the prevention of Human Papillomavirus by vaccination. Method: This is a systematic review study of a descriptive type. A database search was carried out: ScienceDirect, Springer, Wiley Online Library of scientific articles in the last 5 years. This search included systematic studies, randomized clinical trials, descriptive studies. Conclusions: After the completion of the work we can conclude that despite the studies that have emerged to distort the effectiveness of vaccines, they have not been fully tested, in addition the distribution of these still missing that can reach all people and despite the cost that represents to acquire them it is necessary that children and young people can enter the immunization program for this pathology and in this way obtain almost an eradication in the statistics of this disease and you can not leave aside the screening tests because the vaccines that are in The market does not cover all types of human papillomavirus.

Key words: Human Papilloma Virus, vaccines, immunization, prevention, cancer.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
MARCO TEÓRICO	5
Definición del virus del papiloma humano	5
Epidemiología del virus de papiloma humano	5
Vacuna para el virus del papiloma humano	6
Mecanismo de acción inmunogénica de la vacuna profiláctica	7
Vacunas disponibles	7
Gardasil 4 (primera generación)	8
Cervarix (primera generación)	8
Gardasil 9 (segunda generación)	8
Controversias	10
Controversia sobre eficacia	10
Controversia sobre seguridad y riesgo	11
Controversia sobre el número de dosis de vacuna	12
Controversia sobre la equidad de género	13
CONCLUSIONES	15
BIBLIOGRAFÍA	16

INTRODUCCIÓN

Las infecciones por el virus de papiloma humano (VPH) continúan siendo una de las infecciones de transmisión sexual más comunes en todo el mundo. El potencial oncogénico de este virus estaba bien establecido en las malignidades anogenitales y los cánceres orofaríngeos. Aunque se ha informado de una caída en las tasas de cáncer de cuello uterino en todo el mundo, se ha informado del aumento posterior de los cánceres de cabeza y cuello asociados al VPH entre hombres y mujeres en los países desarrollados, lo que exige la vacunación de los adolescentes varones ¹.

Desde que se introdujo por primera vez la vacuna del VPH en el año 2006, la política de vacunación ha evolucionado a medida que se autorizaron vacunas adicionales contra el VPH, la cobertura de vacunación ha ido en aumento, aunque sigue siendo menor que para otras vacunas recomendadas para adolescentes ². Hay varias razones para la baja cobertura debido que se han desatado una controversia injustificada sobre su efectividad, seguridad y riesgos, utilidad e implementación ética

Las vacunas contra esta patología hasta el momento son consideradas como el método más efectivo para controlar la infección por el virus del papiloma humano, desde el 2007, se comercializan 2 vacunas Cervarix y Gardasil 4 y actualmente hay una tercera Gardasil 9. El virus de Papiloma Humano el tipo 6 y 11 son los causante de las verrugas genitales externas estos producen condilomas acuminados y papilomas del cuello uterino y laringe, la lesión tiene apariencia de una coliflor o puede ser plana y queratósica ³.

Globalmente, 74 países han implementado la vacuna contra el VPH en el calendario nacional de vacunación, y esta vacuna figura en la lista de medicamentos esenciales de la OMS ¹. En el Ecuador se implementa dentro del Programa Ampliado de Inmunizaciones la vacuna para el VPH, el tipo de vacunas es la bivalente que cubre la cepa 16 y 18 con un esquema de dos dosis, 0 y 6 meses ⁴. Por lo que para la realización del trabajo nos hemos planteado como objetivo fundamentar la prevención contra el Virus de Papiloma Humano con las vacunas mediante la revisión de artículos científicos de los últimos 5 años sobre las controversias que surgen alrededor de esta patología.

MARCO TEÓRICO

Definición del virus del papiloma humano

Los virus de papiloma comprenden un grupo diverso de virus que infectan a humanos y animales, se cree que su origen parece estar relacionado con cambios en el epitelio de su huésped ancestral cuando surgieron los primeros reptiles hace alrededor de 350 millones de años. El Virus evolucionan lentamente con sus anfitriones de esta manera típicamente causan inadaptación, infecciones crónicas, en lugar de una enfermedad grave, se piensa que muchos VPH pueden de hecho persistir en la población como comensales en lugar de estar asociados con patología evidente ⁵.

La infección por el virus de papiloma humano genital es las más frecuente transmisión sexual en todo el mundo; es responsable de lesiones asintomáticas y benignas o lesiones malignas del tracto genital. La asociación de la infección por VPH con cáncer de cuello uterino está ampliamente documentada y la mayoría de estos son como consecuencia de genotipos de virus de papiloma humano de alto riesgo. Se han identificado hasta ahora 140 tipos de VPH, de estos alrededor de 40 infectan el tracto genital, 15 son considerados como de alto riesgo, 11 y 12 se consideran de bajo riesgo siendo responsables de verrugas anogenitales. ⁶

Epidemiología del virus de papiloma humano

Estudios realizados en América del Norte y América Latina demuestran la prevalencia de Virus del Papiloma Humano genital es mayor en hombres que en mujeres. La proporción de infecciones de alto riesgo (HR) y de bajo riesgo (LR) del HPV en las mujeres es de (HR, 14-15%; LR, 18%); sin embargo, en hombres, la prevalencia de LR HPV (39%) es mayor que HR HPV (30%). En cuanto a la prevalencia según su sitio anatómico en los hombres es más alta en el eje del pene y más bajo en la uretra, mientras que en las mujeres, la prevalencia del VPH es más alto en el cuello uterino y la vagina y aparece más bajo en el epitelio vulvar. ⁷

El cáncer de cuello uterino es el segundo cáncer más frecuente en mujeres de todo el mundo, con 500,000 casos y 250,000 muertes anuales, el VPH se asocia con otros tipos de cáncer como anal, vaginal, vulva, pene y cáncer orofaríngeo causando más 0.7% de todos los cánceres en mujeres y hombres; en general, el VPH es así

responsable del 5.2% de los cánceres en todo el mundo. Los tipos de alto riesgo HPV-16 y El VPH-18 es responsable de aproximadamente el 70% de los cánceres de cuello uterino; el VPH-16 en todo el mundo está presente en el 45% y el VPH-18 en el 16% de los casos de cáncer cervical. ⁶

En 2012, hubo 528,000 casos nuevos y más de 266,000 muertes resultantes de cáncer de cuello uterino a nivel mundial, la gran mayoría de estas muertes ocurren en regiones menos desarrolladas. Los genotipos del VPH 16 y 18 son responsables del 70% de los cánceres de cuello uterino. En los Estados Unidos, el VPH es responsable del 60% de los cánceres de la orofaringe, el 90% de los cuales son causados por VPH 16. VPH también es la causa del 91% de los cánceres anales, el 75% de los cánceres vaginales, el 69% de los cánceres vulvares y el 63% de los cánceres de pene, una vez más con el VPH 16 como el genotipo oncogénico predominante. ⁸

La posibilidad de ser infectada por el VPH genital aumenta cuando las mujeres son más jóvenes, inician las relaciones sexuales temprano, tienen múltiples parejas sexuales o tienen una pareja que tiene parejas múltiples o una infección por VPH, y no usan condón. Además, el uso constante del condón solo proporciona un 60 por ciento de protección contra la infección por VPH, ya que el VPH puede transmitirse a través del contacto piel a piel sin protección durante el contacto sexual. ⁹

Vacuna para el virus del papiloma humano

Actualmente no hay un tratamiento específico para la infección del virus del papiloma humano, por lo que para su detección se debe realizar el examen de Papanicolau para detectar lesiones cervicales precancerosas y de esta manera realizar terapias para evitar que se desarrolle cáncer de cuello uterino. Siendo las vacunas un método de prevención primaria para disminuir la incidencia de este virus y así reducir la tasa de mortalidad de cáncer de cuello uterino y sus variantes. ⁹

Las vacunas dan una protección mayor del 90% en el VPH en personas que no hayan presentado infecciones anteriores o actuales por este virus, además que está protegida por un lapso de 9 años luego de la vacuna, con el esquema de vacuna de 3 dosis se ha demostrado que casi el 100% de la mujeres en edades comprendidas entre los 15-26 años las concentraciones de antígenos para el virus son del 12 al 14% más altas de la mujeres sin infección previa. ¹⁰

Las vacunas contra el VPH están destinadas a prevenir cánceres cervicales y otros cánceres genitales, sin embargo, su efectividad será medible sólo a largo plazo, cuando los adolescentes inmunizados han alcanzado la edad en que los cánceres son más frecuentes.¹¹, aunque hay datos de efectividad del mundo real que demuestran una reducción en la prevalencia e incidencia de tipos de VPH relacionados con las verrugas genitales y lesiones cervicales precancerosas, estas disminuciones fueron evidentes no solo en las mujeres vacunadas, sino también en las mujeres y hombres no vacunados.¹²

Mecanismo de acción inmunogénica de la vacuna profiláctica

El genoma del VPH es de aproximadamente 8,000 pares de bases y comprende ocho genes definidos, seis genes tempranos codifican proteínas implicadas en la replicación del virus y dos genes tardíos codifican proteínas que forman la cápside del virus. Los primeros genes E1, E2, E6 y E7 codifican las proteínas implicadas en la replicación y la transcripción viral, los genes E4 y E5 codifican las proteínas implicadas en la evasión inmune y la liberación del virus. Los genes tardíos L1 y L2 codifican las proteínas estructurales del virus. Las proteínas E6 y E7 alteran el proceso de replicación celular y, en consecuencia, pueden funcionar como oncogenes.¹³

La inmunización previa contra la proteína de la cápside L1 que se encuentra en la superficie del VPH actúan entre ellas y forman unas partículas semejantes al virus (VPL), estas proteínas se ensamblan formando un virión del VPH, pero estas no tienen ADN por lo que no causa infección, sin embargo, son capaces de dar una respuesta inmunológica y producen anticuerpos, linfocitos de memoria.¹⁴ La proteína de la cápside L1 es altamente específica para cada tipo de VPH, por lo que se están desarrollando nuevas vacunas profilácticas contra la proteína L2 que es capaz de inducir anticuerpos que neutralizan muchos VPH, pero la proteína L2 no es muy inmunogénica.¹³

Vacunas disponibles

En la actualidad se comercializan dos tipos de vacunas que protegen de los genotipos VPH 16/18 bivalente Cervarix y Gardasil o tetravalente frente al VPH 16/18/6/11. Los datos finales de estudios de 4 años de los ensayos clínicos internacionales, multicéntricos de fase III (FUTURE I y II-Gardasil; PATRICIA y CVT -Cervarix) se pudo

hallar que la vacunación en individuos que no habían sido infectados con el VPH los protegía de los precancerosos del cuello uterino (CIN 1-3), la vulva (VIN 1-3) y la vagina (VaIN 1-3) asociados al VPH. ⁵

En el año 2006 se inicia el estudio de una nueva vacuna que cubre un mayor número de genotipos del VPH 6/11/16/18/31/33/45/52/58, esta vacuna es una nueva versión de Gardasil 4 y fue aprobada para su comercialización en el 2015 por la FDA y EMA. Sin embargo, en los programas de vacunación en todo el mundo solo se utilizan las vacunas bivalente y tetravalente en cuanto a sus dosis varía en cada país, estando aún en estudio la efectividad de sus dosis. ¹⁵

Gardasil 4 (primera generación)

Esta vacuna se indica a partir de los 9 años hasta los 26 años, esta vacuna cubre los tipos VPH 6/11/16/18, una dosis contiene 0.5ml que contiene Proteína L1 VPH Tipo 6 (20 µg) Proteína L1 VPH Tipo 11 (40 µg) Proteína L1 VPH Tipo 16 (40 µg) Proteína L1 VPH Tipo 18 (20 µg) se administra junto con el coadyuvante hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo (0,225 mg Al) por vía intramuscular. Su posología varía de acuerdo a la edad, en niñas de 9-13 años sigue un esquema de dos dosis (0,6 meses), y de 14-26 años se administra 3 dosis (0,2, y 6 meses).¹⁶

Cervarix (primera generación)

Vacuna contra el Virus del Papiloma Humano tipo 16/18 cada dosis tiene 0.5ml de los cuales la proteína L VPH tipo 16 (20 µg) y proteína L tipo 18 (20 µg) en una edad comprendida de 9 a 25 años y su dosis depende de la edad. en niñas de 9-14 años el esquema es de dos dosis (0, 6 meses) y en niñas de 15-25 años es de tres dosis (0,1 y 6 meses). la vía de administración es intramuscular. ¹⁷

Gardasil 9 (segunda generación)

La vacuna nonavalente es una versión mejorada de la tetravalente que aparte de los 4 tipos que protege Gardasil 4 16/18/6/11, siendo los primeros el 70% responsable de cáncer de cuello uterino y vulva y los dos últimos el 90% responsables de verrugas anogenitales y de popilomatosis respiratoria, a esta nueva vacuna se le aumenta 5 tipos más 31/33/45/52/58 por lo que ayudan en un 89% proteger a los cánceres anogenitales y un 82% de lesiones precancerosas de alto grado. ¹⁵

Cada vacuna tiene 0.5ml que contiene la proteína L tipo VPH 6 (30 µg) proteína L VPH tipo 11 (40 µg), proteína L VPH tipo 16 (60 µg), proteína L VPH tipo 18 (40 µg) proteína L VPH tipo 31 (20 µg) proteína L VPH tipo 33 (20 µg) proteína L VPH tipo 45 (20 µg) proteína L VPH tipo 52 (20 µg) proteína L VPH tipo 58 (20 µg), y como adyuvante 500 g de hidroxifosfato sulfato de aluminio, su administración es vía intramuscular en niñas de 9-14 años esquema de dos dosis (0 y 6 meses), en niñas de 15-26 años tres dosis (0, 2 y 6 meses).¹⁵

La respuesta inmune de estas dos vacunas la tetravalente induce a una respuesta de los linfocitos TH2 para producir anticuerpo que neutralicen la replicación del virus, y la bivalente también hace que neutralicen los anticuerpos, pero con ayuda de los linfocitos TH1, dando una respuesta más agresiva por los linfocitos T CD8. Los síntomas presentados tras la vacunación solo se han descrito en los ensayos de rubor, dolor en el sitio de la inoculación, fiebre y casos poco frecuentes de síncope.¹⁸

Panamá en el 2008 fue el primer país en implementar la vacuna y en las Américas 23 países cuentan con este programa, siendo Bolivia el último en implementar en el 2017. México, Chile, Argentina y Ecuador utilizan el esquema de dos dosis y los demás países latinoamericanos tres dosis 0,1 y 6 meses, exceptuando Colombia 0,6 y 60 meses, además que todos utilizan la vacuna tetravalente excepto Ecuador.⁴

Un estudio realizado en Estados Unidos para comparar la inmunogenicidad y reactogenicidad entre la vacuna bivalente Cervarix (grupo 1) y tetravalente Gardasil (grupo 2) participaron en un ensayo aleatorizado ciego en observación, ciento noventa y ocho mujeres de entre 12 y 15 años. Los participantes se les administro las 3 vacunas, para la mayoría de las reacciones locales y generales, los receptores de ambas vacunas informaron frecuencias comparables. Los eventos locales y sistémicos rara vez fueron de alta gravedad, excepto la sensibilidad en el sitio de inyección que alcanzó un nivel severo después de al menos una de las dosis en 24% del grupo Cervarix y 7% del grupo Gardasil ($p = 0.001$ comparando grupos). Para la mayoría de las reacciones, no se registró respuesta a la dosis, a excepción de la hinchazón con mayor informe en la dosis 3 (17.7%) que la dosis 1 (3.1%) para Cervarix. Este estudio respalda la evidencia de que Gardasil tiene un perfil de seguridad aceptable en comparación con Cervarix.¹⁹

Controversias

A pesar de un excelente perfil de seguridad demostrado constantemente en ensayos clínicos y confirmado en situaciones reales, sin embargo, surgen controversias de las vacunas de VPH comprometiendo algunos programas de vacunación, llevando en algunos países al fracaso de la implementación de la vacuna contra el VPH. por lo que sigue siendo un desafío la implementación de la vacunación contra el VPH en los programas nacionales de vacunación, especialmente en los países de ingresos bajos y medianos con la mayor carga de cáncer de cuello uterino, y el logro y mantenimiento de altas tasas de cobertura de vacunas.

Controversia sobre eficacia

Un estudio realizado en países nórdicos para la comprobación de la efectividad de la vacuna tetravalente con un esquema de tres dosis a largo plazo con un seguimiento de 12 años después del estudio FUTURE II (2084 mujeres), no se mostró casos avanzados de VPH 16/18, por la alta estadística encontrada el 90% concluyen que hay una efectividad de la vacuna contra el virus del papiloma humano durante al menos 10 años y continuará una tendencia de protección frente a esta patología.²⁰

La falta de eficacia demostrada contra el cáncer de cuello uterino, falta de datos de ensayos clínicos de vacunas en grupos de edad específicos y protección limitada del tipo de VPH de las vacunas de primera generación son algunas de las controversias que surgen entorno a la efectividad de las vacunas profilácticas.

En uno de los metaanálisis más grandes, incluidas 48.171 mujeres con citología normal de estudios en Trinidad y Tobago, Costa Rica, Honduras, Guatemala, Belice, México, Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Paraguay y Perú, la prevalencia de VPH fue 16.1%. Los tipos de VPH dirigidos a la vacuna (16 y / o 18) fueron identificado en 4.3% de muestras normales. En LSIL, los tipos virales más comunes identificados en muestras de la región de LA fueron VPH 16 (26%), VPH 33 (13%), VPH 6 (11%), VPH 58 (8%) y VPH 31 (7%).²¹

En los metaanálisis regionales, incluidos 2446 casos de HSIL y 5540 de CC, 46.5% de los casos de HSIL albergaron VPH 16 y 8.9% VPH 18; en CC, 53.2% de los casos albergaba HPV16 y 13.2% VPH 18, los siguientes cinco tipos más comunes, en disminución VPH 31, VPH 58, VPH 33, VPH 45 y VPH 52(21), por lo que surge la

interrogante de la efectividad de estas vacunas de primera generación, dado que la bivalente y tetravalente no cubren todos estos serotipos de VPH, sin embargo la nueva vacuna nonavalente tiene una mayor cobertura frente a estos.

Las vacunas están diseñadas para personas sin infección previa del VPH por lo que el beneficio para inmunizar a las mujeres mayores parece muy limitado, ya que no se han detectado efectos terapéuticos de estas vacunas, una vacuna terapéutica necesitaría dirigirse contra las proteínas que se expresan durante todo el ciclo de vida del virus, la prevención del cáncer por estas vacunas todavía es presuntiva. En todos los ensayos clínicos, el punto final ha sido la prevención de solo lesiones CIN 2/3, se conocerá el efecto anticancerígeno de estas vacunas en el futuro, cuando las personas vacunadas se conviertan en adultos y estén expuestas al virus. ¹³

Las vacunas tendrían que activar a las células T para de esta manera abarcar a las personas que tienen ya el VPH, puesto que los antígenos L1 y L2 no se encuentran en las células epiteliales basales que son las que sufren en una infección del VPH, por lo que las vacunas terapéuticas deben estimular a los linfocitos T citotóxicos contra productos génicos del virus E1, E2, E5, E6 y/o E7. E6 y E7 son los más frecuentes utilizados por encontrarse en células infectadas por el VPH y son necesarios para la viabilidad de las células cancerosas. ²²

El antígeno E7 es el más empleado en los ensayos debido a que se expresa en mayor cantidad, por lo que ha surgido varios estudios para combinar antígenos preventivos y terapéuticos fusionando L2 con E7, como por ejemplo en un ensayo se unió VL2E7 denominado "TA-GW" para tratar verrugas genitales o en otro ensayo la fusión de L2E7E6 llamado "TA-CIN" para prevenir lesiones intraepiteliales anogenitales de alto grado que se asocian al virus del papiloma humano 16. Estos ensayos mostraron buenos resultados, aún la eficacia terapéutica no se ha demostrado por lo que se deberá de continuar haciendo seguimiento en estos participantes. ²²

Controversia sobre seguridad y riesgo

La preocupación por parte de la población en general e incluso de los médicos después de que se ha relacionado los efectos adversos o síndromes graves a la vacuna profiláctica ha generado que los buenos resultados dados en los programas hayan reducido, poniendo en peligro todo el esfuerzo que se ha logrado tras la

introducción de esta vacuna en la reducción de cánceres relacionado con el Virus del Papiloma Humano, creando escepticismo dentro de los jóvenes y sus padres.

El Sistema de notificación de eventos adversos de vacunas (VAERS), hizo sus primeras evaluaciones de seguridad posteriores a la licencia de la vacuna cuadrivalente contra el VPH. Los primeros datos mostraron un informe desproporcionado de síncope y eventos tromboembólicos venosos; posteriormente se descubrió que los eventos tromboembólicos venosos no estaban asociados con la vacunación contra el VPH en 5 grandes estudios poblacionales. El síncope es un evento adverso conocido después de cualquier vacuna inyectable y, siendo poco frecuente después de la vacunación contra el VPH.²

El Comité Global de Asesoramiento sobre Seguridad de las Vacunas de la Organización Mundial de la Salud ha revisado la vacuna contra el VPH varias veces, la más reciente en 2017. A pesar de la gran cantidad de datos disponibles sobre seguridad de estas vacunas, sigue siendo una de las principales preocupaciones entre los padres, cuyos hijos aún no han iniciado la vacunación contra el VPH. En los últimos 10 años se han planteado varias inquietudes de seguridad sobre las vacunas contra el VPH, incluyendo el síndrome de dolor regional complejo, el síndrome de taquicardia ortostática postural y la insuficiencia ovárica primaria, pero ninguna se ha corroborado²

Un estudio observacional longitudinal realizado en Francia del 2008 al 2013 de 2.252.716 niñas, el 37% recibió la vacuna contra el VPH y 4.096 con enfermedades autoinmunes ocurrieron durante un tiempo medio de seguimiento de 33 meses. La incidencia de enfermedades autoinmunes no aumentó después de la exposición a la vacunación contra el VPH, excepto el síndrome de Guillain-Barré (GBS) (tasa de incidencia de 1.4 entre expuestos [20 casos] versus 0.4 por 100.000 entre casos no expuestos [23 casos], HR ajustada: 3.78 [1.79-7.98]). Esta asociación persiste en numerosos análisis de sensibilidad y fue particularmente marcada en los primeros meses después de la vacunación.²³

Controversia sobre el número de dosis de vacuna

Un estudio observacional de cohortes en la India en Septiembre de 2009 para evaluar la eficacia comparativa de la vacuna tetravalente de dos dosis versus tres dosis de cuatro grupos de dosis diferentes en participantes en edades comprendidas de 10-18 años, De las 21.258 niñas enumeradas, 17.729 habían recibido al menos una dosis de

vacuna cuando la vacunación se suspendió el 8 de abril de 2010: 4348 (25%) niñas recibieron tres dosis los días 1, 60 y 180; 4979 (28%) recibieron dos dosis en días 1 y 180; 3452 (19%) recibieron dos dosis en los días 1 y 60 por defecto; y 4950 (28%) recibieron una dosis por defecto. Las niñas que recibieron una dosis de vacuna contra el VPH demostraron una respuesta inmune robusta y sostenida mediante la generación de anticuerpos contra HPV 16 y 18, aunque con concentraciones de anticuerpos inferiores a los generados después de dos o tres dosis. Las frecuencias de infecciones por VPH 16 y 18 fueron más altas en 1481 mujeres no vacunadas 10.8%; 1180 tres dosis 0.9%, 1179 dos dosis 2.2% y 1.5% entre 1823 receptores de una sola dosis.²⁴

Un estudio sistemático y de metaanálisis (PRISMA) de la vacuna contra el VPH en niñas de 14-15 años comparado dos dosis versus tres dosis. Esta revisión incluyó siete ensayos controlados en 11 países con comparaciones directas entre el VPH de dos dosis y tres dosis durante al menos dos años después la primera dosis no hubo comparación en que las chicas que recibieron dos dosis tenía respuestas de anticuerpos que eran inferior a los de las chicas que recibieron tres dosis hasta 48 meses después de la última dosis.²⁵

Debido a los estudios relacionados comparativos de dos dosis versus tres dosis y los resultados exitosos del esquema de dos dosis la Cumbre Mundial del Cáncer propone que se utilice esta dosis y de esta manera poder cubrir a una mayor población y reducir costos para que sea más accesible a países de ingresos bajos, por lo que la Organización Mundial de la Salud en el 2015 modifica su esquema de tres dosis a dos dosis¹⁴, sin embargo, se debe tener en cuenta que estudios de una sola dosis también se obtuvo buenos resultados, se debe seguir a los participantes con los esquemas de dos y una dosis más tiempo para poder obtener datos confiables de su efectividad.

Controversia sobre la equidad de género

Las estadísticas demuestran una disminución abrumadora de los cánceres de cuello uterino, vagina, sin embargo, en Reino Unido va en aumento la incidencia de cáncer en hombres atribuibles al VPH, la justificación de no vacunar a niños radica en que al proteger a las niñas estos estarán protegidos, pero esto no protege a los hombres que tienen relaciones sexuales con hombres o que tienen con mujeres que no han sido vacunadas. El problema radica en el financiamiento de las vacunas para poder abarcar la misma cantidad de niños, además de que estudios en Suecia de encuestas a padres

sobre las consecuencias del VPH en lo hombre, la información que poseían era muy escasa y se negaban a que sus hijos pudieran recibir las vacunas profilácticas.²⁶

CONCLUSIONES

- Al finalizar el trabajo podemos concluir que las estadísticas demuestran una disminución significativa de la prevalencia e incidencia de mujeres con el Virus del Papiloma Humano y a su vez de cáncer en cuello uterino y vagina y por ende reducción en los hombres afectados con este mismo virus, sin embargo, podría haber un mayor porcentaje de disminución, si el programa de vacunación abarcaría también a los hombres.
- En Ecuador dentro del PAI se disponen solo de la vacuna bivalente que contiene los genotipos del VPH 16 y a pesar de haber reducción sustancial de las lesiones intraepiteliales que causan estos dos tipos, estudios demuestran que en América Latina también hay otros tipos que son causantes del 20% de los cánceres, por lo que las vacunas de primera generación nos quedan cortas y deberíamos tener la de segunda generación la nonavalente.
- Las controversias surgidas alrededor de la vacuna podemos comprobar que no hay argumentos sólidos, los diversos síndromes atribuidos o efectos adversos de la posible vacuna no logran ser comprobados, los estudios demuestran solo dolor y rubor en el lugar de la vacuna, fiebre y síncope. el nuevo esquema de vacunación propone dos dosis con el objetivo de que reduzca el costo y puedan acceder más personas a la misma, puede en el futuro de que reduzca aún más el esquema a una dosis, encontrándose en ensayos resultados prometedores, pero deben esperar a ver si con el tiempo estos participantes entran en contacto con el virus y hay la misma protección que con dos y tres dosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sabeena S, Bhat P V., Kamath V, Arunkumar G. Global human papillomavirus vaccine implementation: An update. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2018 Mar 8;1–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jog.13634>
2. Markowitz LE, Gee J, Chesson H, Stokley S. Ten Years of Human Papillomavirus Vaccination in the United States. *Acad Pediatr*. 2018;18(2):S3–10.
3. Cutro AO, Scharn FC. Condilomas Acuminados. 1 de Novie. AEPCC, editor. Vol. 67, Prensa Médica Argentina. 2015. 615-616 p.
4. Salazar-Fajardo LJ, Benavides-Delgado MR, Boogaard S, Marín Y, Salazar-Fajardo LJ, Benavides-Delgado MR, et al. LATIN AMERICAN STRATEGIES FOR VACCINATION AGAINST HUMAN PAPILOMAVIRUS INFECTION - A THEMATIC REVIEW. *Hacia la Promoción la Salud* [Internet]. 2017;22(2):129–43. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-75772017000200129&lang=pt
5. Wen Y-M, Wang Y-X. Biological features of hepatitis B virus isolates from patients based on full-length genomic analysis. *Rev Med Virol* [Internet]. 2015 Jan;19(1):57–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19058172>
6. Altamirano GSF, Montenegro W, Silva R. Prevalence and Molecular Epidemiology of Human Papillomavirus in Ecuadorian Women with Cervical Cytological Abnormalities. *J Data Mining Genomics Proteomics* [Internet]. 2015 Sep 25;06(02). Available from: <https://www.omicsonline.org/open-access/prevalence-and-molecular-epidemiology-of-human-papillomavirus-inecuadorian-women-with-cervical-cytological-abnormalities-2153-0602-1000174.php?aid=56763>
7. Giuliano AR, Nyitray AG, Kreimer AR, Pierce Campbell CM, Goodman MT, Sudenga SL, et al. EUROGIN 2014 roadmap: Differences in human

papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer* [Internet]. 2015 Jun 15;136(12):2752–60. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.29082>

8. Bailey HH, Chuang LT, DuPont NC, Eng C, Foxhall LE, Merrill JK, et al. American Society of Clinical Oncology Statement: Human Papillomavirus Vaccination for Cancer Prevention. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 May 20;34(15):1803–12. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.67.2014>
9. Ratanasiripong NT, Sri-Umporn S, Kathalae D, Hanklang S, Ratanasiripong P. Human papillomavirus (HPV) vaccination and factors related to intention to obtain the vaccine among young college women in Thailand. *J Heal Res* [Internet]. 2018 Mar 12;32(2):142–51. Available from: <http://www.emeraldinsight.com/doi/10.1108/JHR-01-2018-018>
10. Ochoa-carrillo FJ. Virus del papiloma humano . Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna . Parte I / III. *Soc Mex Oncol Gac Mex Oncol*. 2014;13(5):308–15.
11. Bonanni P, Bechini A, Donato R, Capei R, Sacco C, Levi M, et al. Human papillomavirus vaccination: impact and recommendations across the world. *Ther Adv Vaccines* [Internet]. 2015 Jan 11;3(1):3–12. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2051013614557476>
12. Maver PJ, Poljak M. Progress in prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccination in 2016: A literature review. *Vaccine* [Internet]. 2017 Aug; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.07.113>
13. Rosales C, Rosales R. Prophylactic and Therapeutic Vaccines against Human Papillomavirus Infections. In: *Vaccine* [Internet]. 2017. p. 25–51. Available from: <http://creativecommons.org/licenses/by/3.0>
14. Quiroga S, Vega E, Fungo M, Naeko Uema S. Controversias en torno a la utilización de la vacuna contra el papiloma humano. *Rev Salud Pública*. 2015;3:91–103.

15. F.X. Boscha, D. Moreno ER y AT. Vacuna nonavalente frente al virus del papiloma humano. Actualización 2017. SEMERGEN [Internet]. 2017;22(2):129–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2017.04.010>
16. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto: Gardasil. Agencia Eur Medicam [Internet]. 2014;1–33. Available from: ec.europa.eu/health/documents/community.../anx_130850_es.pdf
17. (EMA) AE de M. Cervarix [Internet]. Vol. 44, Agencia Europea de Medicamentos. 2016. Available from: [ema.europa.eu/Find medicine/Human medicines/European Public Assessment Reports](http://ema.europa.eu/Find/medicine/Human%20medicines/European%20Public%20Assessment%20Reports)
18. Morales L LA, Rincón R DF, Rincón Orozco B. Avances en el desarrollo de nuevas vacunas profilácticas y terapéuticas contra el Virus del Papiloma Humano. Rev la Univ Ind Santander Salud [Internet]. 2016 Jul 1;48(3):385–91. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-08072016000300013&lng=en&nrm=iso&tlng=es
19. Haskins-Coulter T, Southern J, Andrews N, Miller E. Reactogenicity of Cervarix and Gardasil human papillomavirus (HPV) vaccines in a randomized single blind trial in healthy UK adolescent females. Hum Vaccin Immunother [Internet]. 2017 Jun 3;13(6):1412–20. Available from: <https://doi.org/10.1080/21645515.2016.1277846>
20. Kjaer SK, Nygård M, Dillner J, Brooke Marshall J, Radley D, Li M, et al. A 12-Year Follow-up on the Long-Term Effectiveness of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in 4 Nordic Countries. Clin Infect Dis [Internet]. 2017;(00):1–7. Available from: <http://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/cix797/4283361/A-12Year-Followup-on-the-LongTerm-Effectiveness-of>
21. Picconi MA, Villa LL. Human Virology in Latin America [Internet]. Ludert JE, Pujol FH, Arbiza J, editors. Cham: Springer International Publishing;

2017. 389-409 p. Available from:
<http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-54567-7>

22. Pimienta-Rodríguez ET, Marrero-Domínguez K, Fando-Calzada R. Candidatos vacunales profilácticos de segunda y tercera generación contra el virus del papiloma humano. *Rev CENIC Ciencias Biol* [Internet]. 2017;48(2):21–32. Available from:
<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=fua&AN=123367919&lang=es&site=ehost-live>
23. Miranda S, Chaignot C, Collin C, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2 million young girls in France. *Vaccine* [Internet]. 2017;35(36):4761–8. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.030>
24. Sankaranarayanan R, Joshi S, Muwonge R, Esmey PO, Basu P, Prabhu P, et al. Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study. *Vaccine* [Internet]. 2018 Mar; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.087>
25. D'Addario M, Redmond S, Scott P, Egli-Gany D, Riveros-Balta AX, Henao Restrepo AM, et al. Two-dose schedules for human papillomavirus vaccine: Systematic review and meta-analysis. *Vaccine* [Internet]. 2017;35(22):2892–901. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.096>
26. Sherman SM, Nailer E. Attitudes towards and knowledge about Human Papillomavirus (HPV) and the HPV vaccination in parents of teenage boys in the UK. Newman PA, editor. *PLoS One* [Internet]. 2018 Apr 11;13(4):e0195801. Available from:
<http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0195801>