



# UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA  
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EL ROL DE LA VACUNA FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA  
HUMANO, UNA FORMA DIFERENTE DE PREVENCIÓN.

PLAZA ORTIZ DEBBIE CAROLINA  
MÉDICA

MACHALA  
2019



# UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA  
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EL ROL DE LA VACUNA FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA  
HUMANO, UNA FORMA DIFERENTE DE PREVENCIÓN.

PLAZA ORTIZ DEBBIE CAROLINA  
MÉDICA

MACHALA  
2019



# UTMACH

UNIDAD ACADÉMICA DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA  
SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

EL ROL DE LA VACUNA FRENTE AL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO, UNA  
FORMA DIFERENTE DE PREVENCIÓN.

PLAZA ORTIZ DEBBIE CAROLINA  
MÉDICA

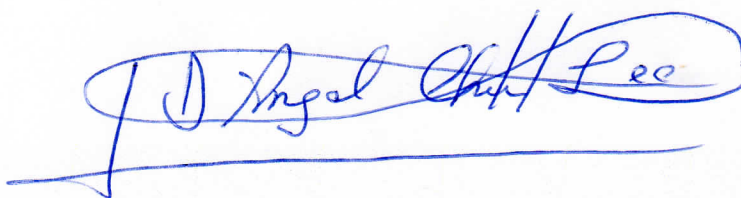
CHU LEE ANGEL JOSE

MACHALA, 08 DE FEBRERO DE 2019

MACHALA  
08 de febrero de 2019

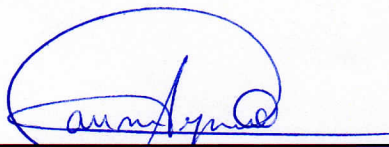
**Nota de aceptación:**

Quienes suscriben, en nuestra condición de evaluadores del trabajo de titulación denominado El rol de la vacuna frente al virus del papiloma humano, una forma diferente de prevención., 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.



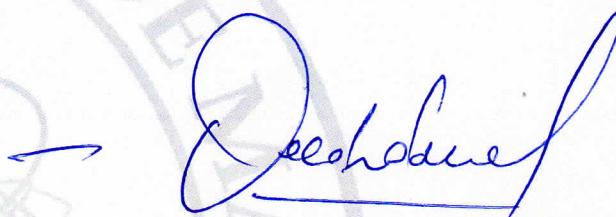
---

CHU LEE ANGEL JOSE  
1201780382  
TUTOR - ESPECIALISTA 1



---

SERPA ANDRADE CARINA ALEXANDRA  
0302005913  
ESPECIALISTA 2



---

CARDENAS LOPEZ OSWALDO EFRAIN  
1801392489  
ESPECIALISTA 3

Fecha de impresión: viernes 08 de febrero de 2019 - 12:49

## Urkund Analysis Result

**Analysed Document:** VPH.docx (D47002478)  
**Submitted:** 1/19/2019 4:01:00 AM  
**Submitted By:** dplaza\_est@utmachala.edu.ec  
**Significance:** 1 %

Sources included in the report:

CISNEROS ZU•IGA PAOLA KATHERINE 3C.pdf (D14349574)

Instances where selected sources appear:

1

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

La que suscribe, PLAZA ORTIZ DEBBIE CAROLINA, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado El rol de la vacuna frente al virus del papiloma humano, una forma diferente de prevención., 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.

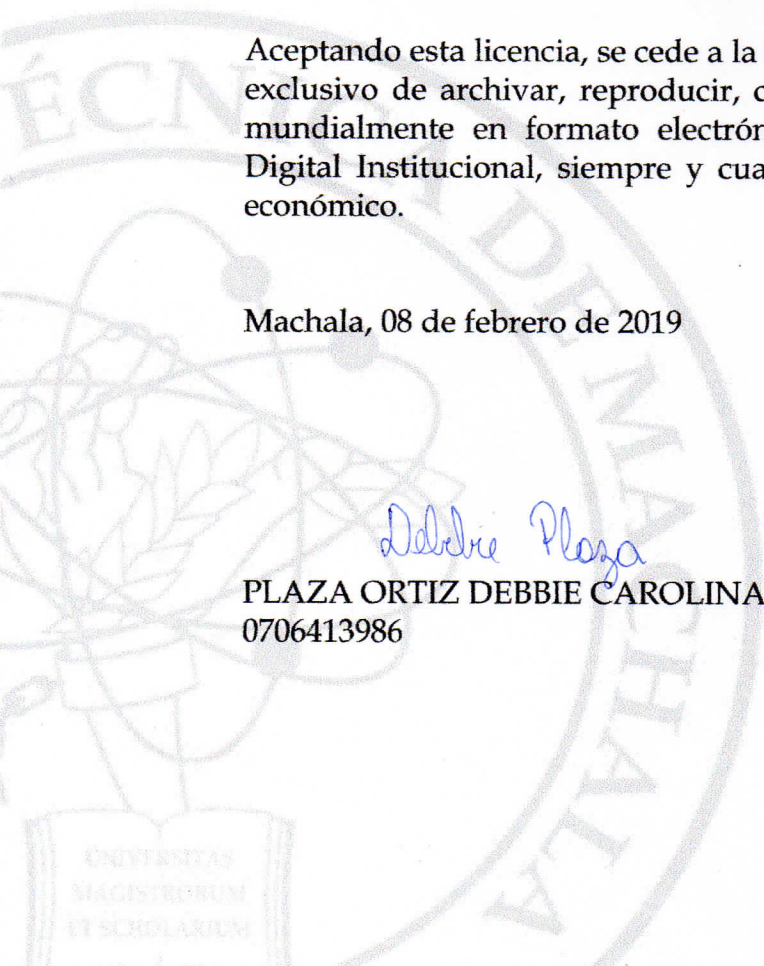
La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

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, 08 de febrero de 2019

*Debbie Plaza*

PLAZA ORTIZ DEBBIE CAROLINA  
0706413986



## RESUMEN

Más de 10 años han pasado, desde que está a disposición la primera vacuna profiláctica contra el virus del papiloma humano, sabiendo que es el agente etiológico para el desarrollo del cáncer cervicouterino y responsable de la tercera causa de muerte a nivel mundial. Las dos primeras vacunas que son de la primera generación han sido un éxito, aunque una es bivalente que cubre los tipos 6 -11 y la otra es tetravalente que cubre los tipos 6 – 11 – 16 – 18; cientos de millones de mujeres y un número mucho menor de hombres han sido vacunados desde entonces. Sabiendo y conociendo que el rango de infectarse por un serotipo de VPH de alto riesgo es del 60-80%. El impacto clínico de los programas de vacunación ya es visible a nivel mundial y Ecuador no se queda atrás, aunque solo ofrece de forma gratuita a las niñas, pero igual se comercializan con costos elevados y variables entre la dos vacunas. La Gardasil9, que cubre los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, es una de las últimas vacunas, siendo de segunda generación de partículas similares al virus del VPH que fue autorizada en 2014, que abarca más serotipos del virus del papiloma humano. Actualmente, las cuestiones con la vacuna del VPH es la edad de aplicación, la duración de la protección, el número de dosis; y sus efectos adversos ya sean locales o sistémicos (1). **OBJETIVO GENERAL:** Identificar cuál es el contenido, el uso y a que población va dirigida la vacuna del Virus del Papiloma Humano. **CONCLUSIONES:** Según los pocos estudios realizados en nuestro Ecuador, reportan que los principales tipos de VPH que se encuentran son los de alto riesgo: 16 y 58; tengamos en cuenta que la única vacuna que nos cubre estos serotipos es la novalente, la cual no se administra de forma gratuita, y se debe actuar según las estadísticas, lo recomendable es que en el país se aplique la vacuna de segunda generación que tiene mayor cobertura.

**Palabras claves:** Virus del papiloma humano, vacuna, cáncer cervicouterino, Ecuador, muerte.

## **ABSTRACT**

More than 10 years have passed since the first prophylactic vaccine against the human papilloma virus is available, knowing that it is the etiological agent for the development of cervical cancer and responsible for the third cause of death worldwide. The first two vaccines that are of the first generation have been successful, although one is bivalent covering type 6 -11 and the other is tetravalent that covers types 6 - 11 - 16 - 18; Hundreds of millions of women and a much smaller number of men have been vaccinated since then. Knowing and knowing that the range of being infected by a high-risk HPV serotype is 60-80%. The clinical impact of vaccination programs is already visible worldwide and Ecuador is not far behind, although it only offers free of charge to girls, but they are still commercialized with high and variable costs between the two vaccines. The Gardasil9, which covers types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, is one of the last vaccines, being of second generation particles similar to the HPV virus that was authorized in 2014, which covers more serotypes of the human papillomavirus. Currently, the issues with the HPV vaccine is the age of application, the duration of protection, the number of doses; and its adverse effects whether local or systemic (1). **OVERALL OBJECTIVE:** Identify what is the content, use and to which population the Human Papilloma Virus vaccine is directed. **CONCLUSIONS:** According to the few studies conducted in our Ecuador, they report that the main types of HPV found are high risk: 16 and 58; we have in mind that the only vaccine that covers these serotypes is the nonavalent, which is not administered free of charge, and should act according to statistics, it is advisable that in the country apply the second generation vaccine that has more coverage.

**Keywords:** Human papilloma virus, vaccine, cervical cancer, Ecuador, death.



## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	4
2. MARCO TEÓRICO .....	5
2.1 Definición del VPH.....	5
2.2 Características del VPH .....	5
2.3 Epidemiología del Virus del Papiloma Humano .....	5
2.4 Condiciones que favorecen el desarrollo del VPH.....	6
2.5 Factores coadyuvantes al desarrollo del VPH.....	7
2.6 Infección por VPH y Carcinogénesis.....	7
2.7 El vínculo entre la inflamación, el estrés oxidativo y la carcinogénesis se relacionan con el VPH.....	8
2.8 Inflamación: un cofactor en la carcinogénesis asociada al VPH.....	8
2.9 Diagnóstico de la infección cervical por VPH.....	8
2.10 Factores que contribuyen al proceso de captación para la vacuna.....	9
2.11 Recomendación sobre la vacunación.....	9
2.12 Sistema de vacunación en el Ecuador.....	10
2.13 Formación de las vacunas del Virus del Papiloma Humano .....	11
2.13.1 Vacuna bivalente contra el VPH:.....	11
2.13.2 Vacuna cuadrivalente contra el VPH: .....	12
2.13.3 Vacuna nonavalente contra el VPH:.....	12
2.14 Mecanismo de acción inmunogénica.....	12
2.15 Recomendaciones Generales .....	12
2.16 Reacciones postvacuna .....	13
2.16.1 Reacciones locales.....	13
2.16.2 Reacciones sistémicas.....	14
2.17 Prevención del VPH .....	14
3. CONCLUSIONES.....	15
4. BIBLIOGRAFÍA.....	16

## 1. INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) se replica en las células epiteliales de la piel, mucosa oral y genitales. La cápside está compuesta por las dos proteínas virales L1 que es la principal o mayor y L2 que es la menor. Los de bajo riesgo que son el tipo 6 y 11 causan infecciones y lesiones benignas. Los de alto riesgo que son el 16 y 18 son los causantes del 70% del de cáncer cervicouterino a nivel mundial (1).

Las tres vacunas disponibles y que se comercializan, son Cervarix (GlaxoSmithKline, Reino Unido) y Gardasil (Merck, PA, EE. UU.). Estas vacunas son recombinantes, que contienen partículas similares al virus (VLP) derivadas de la proteína L1. Todas demuestran una eficacia grandiosa contra infecciones, las verrugas genitales y lesiones malignas cervicales (NIC) con una protección de casi el 100% (1).

Los programas de vacunación se dirigen principalmente al rango de 9 a 14 años. El efecto sobre el cáncer cervical, será visible en otros 10-20 años (1).

Otro desafío de suma importancia es proporcionar protección de acción amplia contra los otros tipos de VPH los que son de alto riesgo; ya muchos estudios preclínicos están abordando este problema, y lo mejor es que las vacunas sean gratuitas (1).

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Definición del VPH**

La infección del VPH es silenciosa y común porque es una enfermedad de transmisión sexual, en hombres y mujeres. Se asocia con lesiones malignas causantes del cáncer cervical siendo uno de los más prevalentes en estos años por ende va aumentando su mortalidad. Es una infección asintomática, no reconocida y subestimada. El centro del Control y Prevención de Enfermedades (CDC), destaca el hecho que los individuos sexualmente activos se infectan con el VPH en su mayoría, al menos una vez en la vida, a menudo sin ser conscientes, sin presentar ningún síntoma (2).

### **2.2 Características del VPH**

En un virus no envuelto, que pertenece a la Familia Papilomaviridae, con genoma de forma de circular, y ADN con doble cadena, con una cápside icosaédrica no envuelta. El tamaño aproximadamente es de 52 - 55 nm y están compuestos por 72 capsómeros pentaméricos (2). Tiene un tropismo mayor en las células epiteliales. Su genoma comprende genes tempranos E1, E2, E4, E5, E6 y E7 las cuales codifican proteínas y participan en la patogenicidad del virus (3).

Más de 170 tipos de VPH se han logrado identificar, la mayoría afecta al epitelio genital, la mucosa de las vías respiratorias pero la parte superior y la piel desarrollando epidermodisplasia verruciformis (2). La Agencia Internacional de Investigación sobre el cáncer (IARC) ha clasificado los tipos de VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59 como carcinógenos (4). Los tipos de VPH en mucosa de "alto riesgo", predominantemente son: 16, 18, 31, 33 y 35, que tienen mayor asociación con los pre - cánceres y cánceres de cervix, penianos, vulvares, vaginales, anales y orofaríngeos. Los tipos de VPH 16 - 18 son los comunes sabiendo que son de alto riesgo (2).

### **2.3 Epidemiología del Virus del Papiloma Humano**

Anualmente, el VPH causa más de 600,000 casos de cáncer en hombres y en mujeres a nivel mundial y Ecuador no es la excepción (4). En la vida el riesgo de infectarse por el VPH es un 80% (5). En el 2008, 610,000 casos identificados de cáncer en el mundo se atribuyeron a la infección por VPH, constituyendo el 5% de todos los cánceres. La mayoría de esos casos fueron cáncer cervical (87%), seguido del cáncer anal (4%) y cáncer orofaríngeo (3,6%). Se ha estimado que el 91-100% son cánceres cervicales, el 91% son cánceres anorrectales, el 75% vaginales, el 70% orofaríngeos, 69% vulvar y 63% de pene,

siendo atribuibles a diferentes tipos de VPH. El tipo 16 - 18 representan el 63%, mientras que los tipos 31, 33, 45, 52 y 58 el 10% (6).

Según el informe OMS, el 84% de las lesiones por cáncer están en relación con la infección de VPH, siendo prevalente el cáncer cervicouterino. Más de 500,00 casos nuevos se diagnostican cada año. Los programas de detección masiva de las lesiones precancerosas y cancerosas del cérvix en los diferentes países, tienen como objetivo reducir la incidencia de estas lesiones (5).

Existe una disminución del 56% en la prevalencia solo en cuatro años desde la introducción de las vacuna profilácticas del VPH ya sea la bivalente o la tetravalente (7).

Los pocos estudios que se han realizado en América del Sur, además del VPH 16 y el VPH 18, el VPH 58 es de alto riesgo y se ha detectado en Brasil, Argentina, Colombia y Ecuador. La epidemiología en el Ecuador de la infección por VPH es compleja e inconclusa, no hay datos oficiales homogéneos sobre la morbilidad y mortalidad de esta enfermedad. El Instituto Catalán de Oncología (ICO), en el reporte de Ecuador del 2016 donde se notificaron 2.094 muertes de mujeres por cáncer cérvix, y 1.026 nuevos casos. Sin embargo, el Anuario de Nacimientos y Defunciones del INEC del Ecuador para el 2015 reporta 445 muertes por cáncer de cérvix. Investigaciones recientes identifican que el tipo 16 se presenta en un porcentaje elevado en la población femenina, luego encontrándose el tipo 58, lo cual constituye una novedad para Ecuador (8). En la región Litoral, un estudio en el 2015 menciona que el tipo 16 y 52 son frecuentes en la ciudad de Guayaquil, en el sexo femenino. Los serotipos más frecuentes en las provincias de la región Litoral, son: 58 y 16 (8).

El registro ecuatoriano nacional mostró que las tasas de incidencia en el país no son homogéneas, con las tasas de incidencia más altas observadas en Cuenca (31,3 / 100 000 mujeres) y las más bajas en Quito (17,7 / 100 000 mujeres). Por lo tanto, sigue siendo una preocupación en todo el país (9).

#### **2.4 Condiciones que favorecen el desarrollo del VPH**

El VPH ingresa a la superficie cutánea o a la mucosa debe de existir una abrasión y además requiere heridas o micro heridas y se produce el acceso del virus a la lámina basal. La infección por VPH se puede resolver espontáneamente o de forma transitoria y asintomática. El desarrollo de infecciones por VPH y la formación de lesiones pueden implicar la respuesta de cicatrización promoviendo la activación de la división celular y la proliferación de células infectadas. La carcinogénesis inducida por VPH se da por la infección persistente de los tipos de VPH de alto riesgo (2).

Los oncogenes virales E6 y E7 tienen una contribución significativa, ya que E6 desactiva p53 y E7 promueve la degradación de las proteínas del retinoblastoma, lo que conduce a la desregulación del ciclo celular. La infección por el virus del papiloma humano requiere cicatrización y en algunos casos, las citoquinas / quimioquinas inflamatorias pueden desencadenar la transformación maligna (2).

### **2.5 Factores coadyuvantes al desarrollo del VPH**

Los factores identificados de manera más consistente son: inicio temprano de la vida sexual, una alta paridad, el uso de anticonceptivos orales a largo plazo, tabaquismo, otra infección de transmisión sexual, el estado de inmunidad, nutrición, tabaquismo, promiscuidad, hormonas endógenas y exógenas, así como las características virales, el tipo de VPH, la integración viral y la carga viral (2). En el Ecuador no están claro los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de las lesiones cervicales precancerosas o cancerosas (8).

### **2.6 Infección por VPH y Carcinogénesis**

La infección puede estar latente y reactivarse, bajo ciertas condiciones como la inmunosupresión; en un pequeño número de casos, especialmente cuando los tipos 16 - 18 son los involucrados, progresando a un cáncer invasivo. Los mecanismos patógenos son complejos y no están completamente definidos. Uno de ellos es el inicio temprano de la actividad sexual y múltiples parejas sexuales que facilitan la aparición del VPH. En el 90%, la eliminación de la infección ocurre en los primeros 2 años, pero el otro 10%, la infección se vuelve persistente y progresa a lesiones malignas (3).

La neoplasia intraepitelial cervical (NIC) es una lesión precancerosa, se clasifica como: CIN 1, CIN 2 y CIN 3, según el grado es leve, moderada o grave. Los virus del papiloma humano 16 - 18 son los principales tipos involucrados. Otros tipos de alto riesgo son 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 (3).

La proteína E7 se une a la proteína del retinoblastoma (Rb), inactivando su función. La proteína Rb es el regulador clave del ciclo celular. Por lo tanto, E7 modula el ciclo celular existiendo proliferación celular y promoviendo la entrada temprana de células en la fase S. E7 también interactúa con p21 y p27, importantes reguladores del ciclo celular. E6 inhibe la función de p53. En conclusión, las dos proteínas conducen a lesiones invasivas malignas extensas (3).

## **2.7 El vínculo entre la inflamación, el estrés oxidativo y la carcinogénesis se relacionan con el VPH**

Los cofactores son necesarios para que el virus persista y se dé el desarrollo de un proceso maligno. La carcinogénesis es un proceso complejo y los mecanismos profundos involucrados todavía se investigan. La inflamación y el estrés oxidativo son dos condiciones interconectadas siendo cofactores principales en el comienzo de la transformación maligna (3).

## **2.8 Inflamación: un cofactor en la carcinogénesis asociada al VPH**

La exposición de un tejido a la inflamación crónica inducirá mutaciones en poblaciones de células susceptibles. Las citocinas y los factores de crecimiento, liberados pueden participar en la alteración genética; perjudicando la homeostasis celular sobre el ADN celular y, posteriormente, el crecimiento celular normal y, como consecuencia, se inicia la transformación maligna. Además, la inflamación provoca una disminución de antioxidantes, que son las principales armas de las células contra el daño oxidativo (3).

Los oncogenes virales E5, E6 y E7 conducen al aumento de la expresión de la ciclooxigenasa COX- 2 y prostaglandinas con efectos desfavorables en el tejido cervical. Las células inflamatorias liberan ROS produciendo daño en el ADN, que subyace a la transformación maligna. El estudio de Kulkarni et al. reveló el aumento de la expresión de COX-2 en de pacientes con NIC o lesiones cervicales neoplásicas (3).

Los estudios en células infectadas por VPH han demostrado que el óxido nítrico puede inducir alteraciones en el ADN y con regulación negativa de p53 y pRb, por las proteínas E6 y E7, lo que sugiere el papel del óxido nítrico en la carcinogénesis (3).

## **2.9 Diagnóstico de la infección cervical por VPH**

Para su diagnóstico se pueden usar pruebas basadas en la identificación del ADN realizando frotis cervicales o vaginales. Los cambios inducidos por el VPH en el epitelio cervical se pueden detectar en el examen ginecológico que es el Papanicolaou. Si estamos en un entorno de bajos recursos, se puede realizar la inspección visual, utilizando ácido acético o lugol para detectar, e identificamos las lesiones precursoras. El tiempo entre la infección y la presencia de cáncer es de 20 años (10).

## **2.10 Factores que contribuyen al proceso de captación para la vacuna**

Desde la introducción de las vacunas, se han realizado muchos estudios en diferentes países para examinar los factores que afectan para su aplicación. Los comportamientos de búsqueda de salud están determinados por una serie de factores, entre ellos, la conciencia y el conocimiento. El conocimiento es un requisito previo para la decisión. La aceptabilidad de una vacuna de un individuo a vacunarse, es otro factor que contribuye a su aceptación (11).

A nivel personal, las mujeres tienen una alta prioridad de aceptar por su salud y ser vacunadas a tiempo (12). Sin embargo, poco se sabe sobre el conocimiento, la aceptabilidad y la aceptación de la vacunación contra el VPH entre los adolescentes de diferentes países (11).

La vacuna profiláctica contra la partícula viral del VPH L1 es un método eficaz para la prevención en mujeres vírgenes y personas negativas al VPH; por lo tanto se recomienda la administración universal de las dosis de la vacuna de VPH ya sea la tetravalente o bivalente en niñas de 11 a 12 años, aunque la edad mínima recomendada varía según la región geográfica (13).

## **2.11 Recomendación sobre la vacunación**

Los 42 artículos incluidos estaban a favor del uso profiláctico de la vacuna; estos artículos destacaron los beneficios potenciales para la prevención. El porcentaje de edades de los artículos que recomendaron el uso de la vacuna en mujeres de los de 8 a 14 fue del 11,9%, y el 50% de los artículos recomendaron el uso de la vacuna contra el VPH en el grupo de 9 a 26 años. En seis artículos se mencionaron las indicaciones para el uso de la vacuna y solo en hombres, dos artículos no especificaron el rango de edad para el uso de la vacuna, y solo un artículo enfatizó la indicación para mujeres mayores a 26 años. El 9,5% de los artículos recomendaron la vacuna contra el VPH para los niños de 9 a 15 años, el 30,9% de los artículos recomiendan la vacuna para los varones de 9 a 26 años. Diecisiete artículos no mencionaron el uso de la vacuna para hombres, seis artículos indicaron la vacuna sin especificar un grupo de edad y solo un solo artículo indicó otro grupo de edad que va de los 11 a 17 años. Un artículo se opuso al uso profiláctico de la vacuna en varones (13).

Las principales poblaciones destinadas en los programas nacionales son para las adolescentes, independientemente si han iniciado la actividad sexual; sin embargo, muchas mujeres adultas y sexualmente activas deseen recibir la vacuna. Por lo tanto, Wright et al. ;

consideró que estas vacunas son inmunogénicas y seguras para mujeres que son sexualmente activas (13).

Una gran parte de los autores indicaron la vacunación para mujeres de 11 a 26 años, que no son sexualmente activas; es decir, aquellos sin exposición previa al virus. Sin embargo, Heideman et al. , incluye a mujeres de edad avanzada, basadas en las perspectivas de que la vacuna es una buena inversión. La vacuna cuadrivalente (HPV4; Gardasil; Merck & Co, Inc., Whitehouse Station, NJ) está contraindicada para sujetos con hipersensibilidad a levaduras y mujeres en estado de gestación (13).

Sin embargo, una revisión sistemática muestra que la eficacia, efectividad y seguridad de la vacuna en hombres es limitada debido a la pequeña cantidad de estudios relevantes, las estimaciones que hay son imprecisas y con falta de datos. Esto apoya una recomendación para la vacunación temprana en niños siendo su objetivo una vacunación óptima. Los dos estudios disponibles sobre la vacunación en hombres, mostraron una gran eficacia para reducir la displasia (14).

Otras neoplasias malignas asociadas al VPH están aumentando en incidencia en los hombres llegando igualas a las mujeres. Los ensayos controlados aleatorios con la vacuna VLP cuadrivalente contra el VPH demostraron respuestas de anticuerpos robustas y una alta eficacia en hombres. Pocos países han recomendado la vacunación masculina. Se sugiere una vacunación de género neutral (15).

## **2.12 Sistema de vacunación en el Ecuador**

El Ecuador cuenta con las dos farmaceuticas, que brindan las vacunas profilácticas del VPH que son: Gardasil (Tetravalente y 9-valente) para hombres y mujeres; Cervarix (Bivalente) que es solo para mujeres.

- Gardasil-4, tetravalente, con licencia en el año 2006 que fue aprobada, protege contra los serotipos 6, 11, 16 y 18.
- Gardasil 9, con licencia en el año 2014 que fue aprobada, protege contra 9 serotipos: 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58
- Cervarix, bivalente, con licencia en el año 2007 que fue aprobada, protege contra los serotipos 16 y 18.

En el Ecuador el PAI; brinda en su esquema de vacunación de forma gratuita; siendo la Cervarix, se administran las dos dosis, la primera dosis es al primer contacto en niñas de 9



años y la segunda dosis es a los 6 meses de la primera dosis. Igual se comercializan en el país, con valores variables que van \$170 Gardasil y \$150 Cervarix.

El cáncer de cérvix en el Ecuador es la segunda causa de muerte entre las mujeres con cáncer. Esta patología posee una carga económica considerable sobre los recursos del Estado (8). Como lo establece la conferencia del Dr. Carlos Arreaga, de Solca, Machala, el costo aproximado de tratar un paciente que evoluciona de una displasia severa hacia una lesión cancerosa, puede alcanzar los \$50.000 (8).

La potencia y eficiencia de las tres dosis en niñas más jóvenes eleva la expectativa de obtener una respuesta inmune análoga al programa de dosis más bajas en niñas de 9 a 15 años. Los resultados mostraron que la inmunidad humoral inducida por la dos dosis administradas con 6 meses de diferencia no es inferior a la de tres dosis. Los resultados que se han recopilado de una serie de ensayos clínicos realizados indican que incluso una sola dosis de la vacuna induce respuestas inmunes. En conjunto, la reunión del Grupo de Expertos de Asesoría Estratégica (SAGE) de la OMS en 2014 recomendó el programa de dos dosis con intervalo de más o menos 6 meses. La agencia EMA ha aprobado el programa de dos dosis para las vacunas Cervarix y Gardasil; para Cervarix, el intervalo podría extenderse a 12 meses (1). La mayoría de los estudios posteriores que examinan la vacuna contra el VPH, de acuerdo a la efectividad por número de dosis, informan que la mayor efectividad es con la administración de las tres dosis, pero algunos no encontraron diferencias significativas entre dos y tres dosis. Además, encontraron cierta efectividad para una dosis (16).

### **2.13 Formación de las vacunas del Virus del Papiloma Humano**

Se usa tecnología de ADN recombinante, las 3 vacunas se preparan de la proteína estructural L1 purificada que se autoensambla y se denomina partículas similares al virus (VLP). Ninguna contiene ADN viral o productos biológicos vivos, y no son infecciosas, no contienen antibióticos ni agentes conservantes (10).

#### **2.13.1 Vacuna bivalente contra el VPH:**

Contiene proteína L1 viral purificada para los tipos 16 - 18. Utiliza baculovirus en células Trichoplusia ni. (10). Demostrando eficacia en las infecciones persistentes y lesiones de alto grado (17).

### **2.13.2 Vacuna cuadrivalente contra el VPH:**

Contiene proteína L1 viral purificada para los tipos 6, 11, 16 y 18, se usa un sustrato de levadura (10). Los dos estudios de fase III que son FUTURE-I y FUTURE-II con eficacia del 100% para CIN 2 y del adenocarcinoma in situ (17).

### **2.13.3 Vacuna nonavalente contra el VPH:**

La vacuna nonavalente contiene proteína L1 viral purificada para 9 tipos de HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58 (10).

En un análisis combinado de cuatro ensayos controlados aleatorios que usaron la vacuna tetravalente, 4vVPH donde reclutaron a más de 20.000 mujeres, la vacunación redujo el riesgo de neoplasia intraepitelial cervical relacionada con VPH-16 y 18 en un 99% entre las mujeres sin experiencia con VPH. Del mismo modo, en el PApilloma TRIal contra el cáncer en adultos jóvenes (PATRICIA) que usaron la vacuna bivalente 2vHPV, en relación con VPH-16 y 18 se redujo en un 93% en una población sin tratamiento previo con VPH. En un ensayo de fase 3 con la vacuna nonavalente 9vHPV, existió una reducción del 97%. Las vacunas 4v y 9vHPV reducen la incidencia de verrugas genitales en un 99% entre las mujeres sin tratamiento previo con VPH. La inmunogenicidad sostenida (hasta 10 años) se logra con las tres vacunas (18).

### **2.14 Mecanismo de acción inmunogénica**

Las proteínas que están en la superficie del VPH, tienen la propiedad de autoensamblarse en partículas similares al virión, el cual no tiene ADN y no causa infección, pero es capaz de causar una reacción inmunológica y producir anticuerpos y linfocitos de memoria (19).

### **2.15 Recomendaciones Generales**

1. Niñas de 11 a 12 años, se debe de administrar 3 dosis de HPV4 o HPV2, IM a los 0, 1 a 2 y 6 meses (20).
2. Niñas y mujeres de 13 a 26 años, que no se hayan vacunado previamente o que no hayan completado la dosis de vacunas debiendo completar (20).
3. Niños de 11 a 12 años, deben inmunizarse la vacuna de HPV4 a 0, 1 a 2 y 6 meses (20).

4. Niños y varones de 13 a 21 años de que no han sido inmunizados o no tienen la dosis completa, reciben la vacuna VPH4 (20).
5. Hombres de 22 a 26 años, que no hayan sido vacunados o no han completado la dosis, pueden recibir la vacuna VPH4 (20).
6. Se debe de inmunizar a los hombres homosexuales hasta los 26 años, que no han sido inmunizados o no hayan completado dosis (20).
7. La actividad sexual no es una contraindicación, los pacientes infectados con un tipo de VPH aún pueden beneficiarse de la protección contra los otros serotipos de VPH restantes (20).
8. Personas con VIH, de 9 a 26 años, que no han sido inmunizadas o no completan las dosis. Deben de colocarse la vacuna VPH4 (20).
9. Las vacuna del VPH se puede administrar con las demás vacunas (20).
10. La vacuna del VPH se puede administrar:
  - a. Paciente inmunocomprometido (20).
  - b. Cuando una paciente está dando de lactar (20).
11. La vacuna del VPH no se recomienda en la gestación. Si queda embarazada, las dosis posteriores deben posponerse (20).
12. La administración de la vacuna del VPH no cambia las recomendaciones para el uso de métodos de barrera (20).

Las pequeñas divergencias con respecto a las indicaciones del uso de la vacuna contra el VPH de acuerdo a la edad, sexo y hábitos sexuales, todos los artículos científicos revisados sostuvieron que la vacuna es un medio efectivo de prevención (13).

## **2.16 Reacciones postvacuna**

### **2.16.1 Reacciones locales**

El dolor es lo que se presenta en el momento de la inyección, en horas y días posteriores a la vacunación. Las reacciones en el lugar de inyección incluyeron dolor (92.9% bivalente, 71.6% cuadrivalente), enrojecimiento (44.3% bivalente, 25.6% cuadrivalente) e hinchazón (36.5% bivalente, 21.8% cuadrivalente). Se informó dolor severo (dolor espontáneo o dolor que impidió la actividad normal) para aproximadamente el 6% de los vacunados (10).

Para la vacuna nanovalente la mayoría de los eventos adversos fueron dolor, hinchazón y eritema en el lugar de la inyección con dolor de leve a moderado. En niñas de 9 a 15 años, las tasas de dolor, hinchazón y eritema en el sitio que fue administrada fueron de 89.3%, 47.8% y 34.1%, respectivamente (10).

### **2.16.2 Reacciones sistémicas**

Eventos adversos sistémicos leves posiblemente relacionados con la vacunación incluyó dolor de cabeza, mareos, mialgias, artralgias y síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal) (10).

La vacuna del VPH, con su componente adyuvante, induce una activación anormal del sistema inmunológico, que involucra también a las células gliales del sistema nervioso; se ha descrito una colección de síntomas que indican una disfunción del sistema nervioso después de la administración, denominándose síndrome autoinmune / inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA) (21).

### **2.17 Prevención del VPH**

La abstinencia sexual es el método más confiable de protección, al igual con las otras infecciones de transmisión sexual. Limitar las parejas sexuales de por vida, tener una relación monógama y tener hábitos sexuales seguros puede reducir la exposición al VPH. El uso consistente y correcto de los condones, aunque no ofrece una protección completa, puede disminuir el riesgo de transmitir el VPH y desarrollar condiciones asociadas con el VPH (2).

Con la eficacia demostrada, la rentabilidad y la seguridad, la vacunación para el VPH debe de ser universal para las mujeres jóvenes y adolescentes, y los grupos de hombres de alto riesgo, debe ser una prioridad de salud mundial. De lo contrario, millones de mujeres morirán de cánceres cervicales evitables (22).

### 3. CONCLUSIONES

- Según los pocos estudios realizados en nuestro Ecuador, reportan que los principales tipos de VPH que se encuentran son los de alto riesgo: 16 y 58; tengamos en cuenta que la única vacuna que nos cubre estos serotipos es la nanovalente, la cual no se administra de forma gratuita, y se debe actuar según las estadísticas, lo recomendable es que en el país se aplique la vacuna de segunda generación que tiene mayor cobertura.
- La prevalencia e incidencia de lesiones pre - cancerosas o malignas causadas por el VPH disminuyeron gracias a la prevención de forma oportuna con las vacunas, ya sea la de primera o segunda generación, para demostrarlo están los diferentes estudios clínicos que comprueban su eficacia y efectividad. En el mundo varios países cuentan vacunación de forma gratuita.
- La edad de aplicación también varía, ya que se sugiere que se aplique en mujeres que no hayan tenido contacto sexual, según los estudios que se revisaron tienen rango de edad hasta los 46 años incluyendo mujeres sexualmente activas, aunque la eficacia sea menor, pero no hay contradicción de su aplicación.
- En nuestro país el PAI, debería incluir a los niños y hombres, sabiendo que solo hay estudios con la vacuna Gardasil que es recomendable para ellos.
- Las dosis de efectividad no varían en el número de aplicaciones, los efectos locales y sistémicos son mínimos, varían en cada usuario.

#### 4. BIBLIOGRAFÍA

1. Pouyanfard S, Müller M. Human papillomavirus first and second generation vaccines-current status and future directions. *Biol Chem*. 2017;398(8):871–89.
2. Boda D, Docea AO, Calina D, Ilie MA, Caruntu C, Zurac S, et al. Human papilloma virus: Apprehending the link with carcinogenesis and unveiling new research avenues (Review). *Int J Oncol*. 2018;52(3):637–55.
3. Georgescu SR, Mitran CI, Mitran MI, Caruntu C, Sarbu MI, Matei C, et al. New Insights in the Pathogenesis of HPV Infection and the Associated Carcinogenic Processes: The Role of Chronic Inflammation and Oxidative Stress. *J Immunol Res*. 2018;2018:5315816.
4. Luxembourg A, Moeller E. 9-Valent human papillomavirus vaccine: a review of the clinical development program. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2017;16(11):1119–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14760584.2017.1383158>
5. Bogani G, Leone Roberti Maggiore U, Signorelli M, Martinelli F, Ditto A, Sabatucci I, et al. The role of human papillomavirus vaccines in cervical cancer: Prevention and treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2018;122(October 2017):92–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.12.017>
6. Hintze JM, O'Neill JP. Strengthening the case for gender-neutral and the nonavalent HPV vaccine. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2018;275(4):857–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-018-4866-y>
7. Bryan JT, Buckland B, Hammond J, Jansen KU. Prevention of cervical cancer: Journey to develop the first human papillomavirus virus-like particle vaccine and the next generation vaccine. *Curr Opin Chem Biol* [Internet]. 2016;32:34–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbpa.2016.03.001>
8. Marynes M, Christian R, Arturo M, Maylen E, Carlos A, Eduardo P, et al. Experiencia de estudios realizados sobre Papiloma Virus Humano ( VPH ) en diferentes provincias del Ecuador. 2018;1–22.
9. Bedoya-Pilozo CH, Medina Magües LG, Espinosa-García M, Sánchez M, Parrales Valdiviezo J V., Molina D, et al. Molecular epidemiology and phylogenetic analysis of human papillomavirus infection in women with cervical lesions and cancer from the

coastal region of Ecuador. *Rev Argent Microbiol.* 2018;50(2):136–46.

10. States M, Strategic WHO, Group A, Grade T, Sage T. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017. *Relev Epidemiol Hebd [Internet]*. 2017 Aug 24;87(34):317–28. Available from: <https://reliefweb.int/sites/reliefweb.int/files/resources/WER9219.pdf>
11. Loke AY, Kwan ML, Wong YT, Wong AKY. The uptake of human papillomavirus vaccination and its associated factors among adolescents: A systematic review. *J Prim Care Community Heal.* 2017;8(4):349–62.
12. Kang HS, De Gagne JC, Son YD, Chae SM. Completeness of Human Papilloma Virus Vaccination: A Systematic Review. *J Pediatr Nurs [Internet]*. 2018;39:7–14. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pedn.2017.12.003>
13. Soares GR, Vieira R da R, Pellizzer EP, Miyahara GI. Indications for the HPV vaccine in adolescents: A review of the literature. *J Infect Public Health [Internet]*. 2015;8(2):105–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2014.08.011>
14. Harder T, Wichmann O, Klug SJ, van der Sande MAB, Wiese-Posselt M. Efficacy, effectiveness and safety of vaccination against human papillomavirus in males: A systematic review. *BMC Med.* 2018;16(1):1–14.
15. Stanley M. HPV vaccination in boys and men. *Hum Vaccines Immunother.* 2014;10(7):2106–8.
16. Markowitz LE, Drolet M, Perez N, Jit M, Brisson M. Human papillomavirus vaccine effectiveness by number of doses: Systematic review of data from national immunization programs. *Vaccine [Internet]*. 2018;36(32):4806–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.01.057>
17. Diaz A. Avances en el desarrollo de nuevas vacunas profilácticas y terapéuticas contra el Virus del Papiloma Humano. 2016;48(October 2015):385–91.
18. Oberlin AM, Rahangdale L, Chinula L, Fuseini NM, Chibwasha CJ. Making HPV vaccination available to girls everywhere. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;143(3):267–76.
19. 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.

20. Statement P. HPV Vaccine Recommendations. *Pediatrics* [Internet]. 2012;129(3):602–5. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2011-3865>
21. Palmieri B, Poddighe D, Vadalà M, Laurino C, Carnovale C, Clementi E. Severe somatoform and dysautonomic syndromes after HPV vaccination: Case series and review of literature. *Immunol Res.* 2017;65(1):106–16.
22. Castle PE, Maza M. Prophylactic HPV vaccination: Past, present, and future. *Epidemiol Infect.* 2016;144(3):449–68.