

HPV vacunas

HPV vaccines

Viviana Leiro¹, Alcira Bermejo¹

Resumen

El carcinoma invasor de cuello uterino es una enfermedad de transmisión sexual causada por el virus del papiloma humano (HPV). Las vacunas para HPV son las primeras vacunas diseñadas explícitamente para prevenir un cáncer inducido por un virus.

Las vacunas preventivas frente a HPV están basadas en la producción de VLP o partículas similares al virus. Existen dos tipos de vacunas: la vacuna bivalente HPV 16 y 18, y la tetravalente HPV 6, 11, 16 y 18. El desarrollo de las vacunas terapéuticas se encuentra aún en experimentación. La importancia de estas vacunas es la prevención y tratamiento de un cáncer mediante vacunación (Dermatol Argent 2008;14(4):308-311).

Palabras clave: virus del papiloma humano (HPV), vacunas.

Abstract

Cervical cancer is a sexual transmission disease caused by human papilloma virus (HPV). HPV vaccines are the first vaccines explicitly designed to prevent cancer induced by a virus.

The preventive vaccines for HPV are based on the production of virus-like particles (VLPs). There are two types of vaccines: a bivalent for HPV 16 and 18, and a tetravalent for HPV 6, 11, 16 and 18. The development of therapeutic vaccines are still under investigation. The importance of these vaccines is the prevention and treatment of a type of cancer by vaccination (Dermatol Argent 2008;14(4):308-311).

Key words: human papilloma virus (HPV), vaccines.

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

HPV: papiloma virus humano

VLP: partículas similares a virus

CIN, VIN o VAIN: neoplasia intracervical, neoplasia intravulvar, neoplasia intravaginal

FDA Food and Drug Administration

ACIP Advisory Committee on Immunization Practices

Introducción

Las vacunas para HPV fueron diseñadas para prevenir el carcinoma de cuello uterino. El cáncer de cuello uterino es el segundo cáncer más frecuente en mujeres después del de mama.

El HPV es condición necesaria no suficiente para el desarrollo de cáncer cervical, detectándose HPV de alto riesgo en aproximadamente el 100% de todos los cánceres de cuello uterino.¹

Los tipos de alto riesgo 16 y 18 son responsables del 70% de todos los cánceres cervicales.

La infección con los tipos de alto riesgo está asociada al 80% de cáncer anal, más del 50% de cáncer de pene, vulva y vagina y el 26% de cáncer de cabeza y cuello.

Los tipos de bajo riesgo 6 y 11 son responsables del 90% de las verrugas genitales, la displasia cervical de bajo grado y la papilomatosis respiratoria recurrente.²

El genoma viral consta de una doble cadena de ADN y con-

Fecha de recepción: 5/6/08 | **Fecha de aprobación:** 3/7/08

1. Médicas de planta.

Servicio de Dermatología del Hospital de Infecciosas "F. J. Muñiz". Sector ITS. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Rep. Argentina.

Correspondencia

Viviana Leiro: Capello 357 (1828) Banfield - Pcia. de Buenos Aires - Rep. Argentina.
Tel: 4242-1036. E-mail: vleiro@fullzero.com.ar

Tipos de vacunas para HPV

- Vacunas profilácticas
 - Vacuna bivalente
 - Vacuna tetravalente
- Vacunas terapéuticas

tiene un máximo de 8 genes, 2 de los cuales son los que codifican las proteínas estructurales o *late-proteins* L1 y L2. La partícula viral L1 se dispone en pentámeros, en cuyo centro se acopla L2. Los otros 6 genes codifican proteínas no estructurales o *early-proteins* E1, E2, E4, E5, E6 y E7, que controlan la replicación y expresión genética viral incluyendo propiedades oncogénicas.³

Vacunas profilácticas

En la década del 90 comienzan los primeros ensayos clínicos preliminares en humanos con el descubrimiento y síntesis de las partículas similares a virus, *virus like particles* (VLP).⁴ Estas partículas son subunidades virales sintetizadas mediante ingeniería genética.⁵

El fundamento básico es la producción de la proteína estructural L1, mediante la introducción del gen que la expresa en cultivos celulares, y posteriormente la capacidad de autoensamblarse formando estructuras tridimensionales, morfológicamente idénticas a los viriones originales, pero vacías, llamadas VLP.

Son proteínas recombinantes que no contienen genes virales, por lo que no pueden causar infección y pueden aplicarse en inmunocomprometidos.⁶

Las vacunas profilácticas son de tipo bivalente o tetravalente.

Vacuna bivalente HPV 16 y 18

Esta vacuna es sintetizada gracias a un sistema de expresión celular de baculovirus, combinado con un compuesto aluminico más lípido A monofosforilado AS04, que permite prolongados títulos de anticuerpos y un aumento de la inmunidad mediada por células. El protocolo de administración es a los 0, 1 y 6 meses.

Esta vacuna aún no ha sido aprobada, pero un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, ha demostrado que la vacuna bivalente es segura, eficaz y altamente inmunogénica.⁷

Vacuna tetravalente HPV 6, 11, 16 y 18

Esta vacuna está sintetizada en levaduras y se administra con un compuesto adyuvante aluminico convencional. El proto-

colo de vacunación es a los 0, 2 y 6 meses. Esta vacuna ha sido aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) en junio de 2006 y ha sido agregada por Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) al calendario de vacunación el 29 de junio de 2006.⁸ En nuestro país, la vacuna fue aprobada por la ANMAT el 26 de octubre de 2006.

La dosis es de 0,5 ml y se aplica vía intramuscular en deltoides o cara anterolateral de muslo.

La vacuna está indicada en niñas y mujeres de 9 a 26 años para prevención de cáncer cervical, lesiones displásicas precancerosas y verrugas genitales causadas por los tipos 6, 11, 16 y 18. No está indicada para tratamiento de verrugas genitales activas, cáncer cervical, neoplasia intracervical, neoplasia intravulvar, ni neoplasia intravaginal (CIN, VIN o VAIN).

Los efectos secundarios son de intensidad leve a moderada. Pueden ser locales o sistémicos.

El más frecuente es en el sitio de la inyección, caracterizado por dolor y eritema.

El síntoma sistémico más frecuente es la cefalea, aunque también se ha observado fatiga, mialgias, artralgias, trastornos gastrointestinales, fiebre, exantema y urticaria.⁸

Los efectos adversos son estadísticamente poco significativos con respecto al placebo.

La vacuna está contraindicada en caso de alergia o hipersensibilidad a sus componentes, enfermedad aguda, fiebre elevada, embarazo y lactancia.

Ha sido catalogada como categoría B.9

Beneficios de la vacuna

Reducción en la incidencia de cáncer cervical y lesiones precursoras, neoplasia vulvar y vaginal y verrugas genitales. Potencial reducción de otras neoplasias asociadas al HPV (anal, pene), papilomatosis respiratoria recurrente y cáncer de cabeza y cuello.

Existen 4 estudios multicéntricos aleatorizados, controlados con placebo, que han demostrado que la vacuna es segura y efectiva para HPV-6, HPV-11, HPV -16 y HPV 18.¹⁰

Respuesta inmunológica

En los múltiples ensayos clínicos realizados existen evidencias de que la vacuna genera una respuesta inmunológica específica a base de anticuerpos neutralizantes de las proteínas de la cápside viral.

Además existen otros mecanismos de neutralización viral mediados por inmunidad celular, a través de los cuales se produce estimulación de las células presentadoras de antígenos y la inducción de citoquinas que activarían las células T helper. Esta memoria inmunológica celular aseguraría protección a largo plazo frente a la infección por HPV.¹¹

Protección cruzada

En la actualidad, la protección cruzada frente a diferentes ti-

pos virales no ha sido suficientemente demostrada.

En modelo experimental se demostró protección cruzada entre HPV 16 y 31, tras la inmunización.

En otros estudios, la vacunación demostró protección cruzada entre HPV 18 y 45.¹²

Duración de la protección

En la actualidad se desconoce cuánto tiempo persiste la protección inducida por las VLP más allá de los 5 años posvacunación.

Según estudios sero-epidemiológicos, la exposición al virus posterior a la inmunización podría actuar como una dosis de recuerdo natural.

Se requieren más investigaciones para confirmar si la dosis de recuerdo debe administrarse, a qué intervalos de tiempo y si aporta beneficios.¹³

Estrategia de vacunación

Los hombres jóvenes son potencialmente candidatos a recibir la vacuna dado que tanto hombres como mujeres son portadores del virus.

Si se incluyen adolescentes y adultos varones en los programas de vacunación, se produciría un aumento global de la inmunidad y disminución de la incidencia de cáncer cervical en la mujer y de verrugas y cáncer anal y genital en ambos sexos.

Los beneficios directos de la vacuna no serían tan significativos en hombres como en mujeres dado que el cáncer de pene es más raro. Sin embargo, la vacunación en hombres podría disminuir la transmisión del virus a la mujer.¹⁴

Algunos estudios sugieren que podría existir una respuesta inmunitaria diferencial a la infección natural por HPV, según género.

Dado que la vacuna pretende prevenir el cáncer cervical en mujeres, al momento la FDA no ha incluido a la población masculina para recibir la vacuna y la estrategia más efectiva comprendería la administración de la vacuna a niñas o adolescentes antes del inicio de la actividad sexual y de la exposición al HPV.¹⁵

Por otra parte, el 74% de las infecciones por HPV ocurren entre los 15 y los 24 años de edad, y las adolescentes son más vulnerables a la infección por HPV, por su conducta sexual y por razones biológicas.¹⁶

Cuestiones no resueltas

La inmunidad podría estar alterada en los pacientes inmunológicamente comprometidos. Esto significaría un factor limitante de la eficacia de la vacuna en países subdesarrollados.¹⁷ Son necesarios ensayos clínicos para determinar las limitaciones reales de la respuesta a la vacuna en esta población.

Otro interrogante es la implementación de la vacuna en los países subdesarrollados. La vacuna tiene un costo elevado,

precisa conservación en cadena de frío y requiere personal sanitario para su administración parenteral.

Se encuentran en investigación vacunas de segunda generación, de menor costo y otras vías de administración, como la vía nasal u oral.¹⁸

Vacunas terapéuticas

Se encuentran en experimentación vacunas terapéuticas frente a HPV, constituidas por péptidos homólogos a determinadas proteínas virales, E6 y E7.

Estas vacunas podrían ser aplicadas en pacientes en los que se han diagnosticado displasias, cáncer de cuello uterino invasivo, o como terapia adyuvante de recidivas o metástasis.

Una de las principales limitaciones de las vacunas terapéuticas es que actúan con distinta efectividad, según el polimorfismo HLA que tenga el hospedero.

En pacientes con enfermedad avanzada existiría disminución de la respuesta inmunológica, con limitación de la eficacia de la inmunoterapia.¹⁹

Conclusiones

Los resultados de los ensayos clínicos sobre la inmunización primaria son muy alentadores, pero debe esperarse mayor tiempo de seguimiento para determinar la eficacia real de las vacunas profilácticas.

El impacto de las vacunas terapéuticas tardará en producirse ya que aún se encuentran en experimentación.

Es preciso seguir detectando las lesiones precursoras y los carcinomas invasores no incluidos en la inmunoprofilaxis.

Es importante asegurar la disponibilidad de las vacunas en países subdesarrollados.

Si bien todavía quedan cuestiones no resueltas, y el impacto se verá a largo plazo, existe la posibilidad de prevención y tratamiento del carcinoma de cuello uterino mediante vacunación.

Referencias

1. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz M, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-265.
2. Bosch FX, Díaz M, de Sanjosé S, et al. Epidemiología de las infecciones por el virus del papiloma humano (HPV): riesgo de carcinoma cérvico-uterino y otros tumores ano-genitales. Nuevas opciones preventivas. En: De Sanjosé S, García AM. 4ª Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. Virus del Papiloma Humano y Cáncer: epidemiología y prevención. Madrid: EMISA; 2006. pp. 31-50.
3. Stanley MA. HPV vaccines: prospects for eradicating cervical cancer. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2004;30:213-215.

4. Stanley MA. Human papillomavirus vaccines. *Rev Med Virol* 2006;16: 139-149.
5. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. International agency for research on cancer multicenter cervical cancer study group. Epidemiologic classification of HPV types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-527.
6. Stanley MA. Immune responses to HPV. *Vaccine* 2006;1:16-22.
7. Lowy DR, Schiller JT. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Clin Invest* 2006;116:1167-1173.
8. Centers for Disease Control and Prevention. HPV and HPV Vaccine: Information for Health Providers. <http://www.cdc.gov/std/HPV/STDFact-HPV-vaccine-hcp.htm>. Visitado 6 de febrero 2008.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices. Provisional Recommendations for the Use of Quadrivalent HPV Vaccine <http://www.cdc.gov/nip/recs/provisional-recs/hpv.pdf> Visitado 6 de febrero 2008.
10. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (Types 6, 11, 16, and 18) virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005;6:271-278.
11. Taff J. Overview: Vaccines against human papilloma viruses. *Current Opinion in Investigational Drugs* 2006;7:699-701.
12. Shaw AR. Human papillomavirus vaccines in development: If they're successful in clinical trials, how will they be implemented? *Gynecol Oncol* 2005; 99: S246-S248.
13. Steinbrook R. The Potential of Human Papillomavirus Vaccines. *N Engl J Med* 2006;354:1109-1112.
14. Baden LR, Curfman GD, Morrissey S, et al. Human papillomavirus vaccine-opportunity and challenge. *N Engl J Med* 2007;356: 1900-1991.
15. Taira AV, Neukermans CP, Sanders GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis* 2004;10:1915-1923.
16. Mosciicki AB, Shiboski S, Broering J, et al. The natural history of human papilloma virus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatric* 1998;132: 277-284.
17. Denny L. The prevention of cervical cancer in developing countries. *Intern J Obstetrics & Gynecol* 2005;112:1204-1212.
18. Stanley MA. Virus-keratinocyte interactions in the infectious cycle. En: Stern PL, Stanley MA. HPV and cervical cancer. Oxford: Oxford University Press; 1994. pp. 116-131.
19. Da Silva DM, Kast WM. Vaccination against cervical cancer: hopes and realities. *Am J Cancer*. 2005;4:207-219.



Melanoma maligno en pacientes con cáncer colorrectal sin pólipos hereditario

Los pacientes con cáncer colorrectal sin pólipos hereditario (CCSH) con diagnóstico de melanoma maligno (MM) fueron estudiados por inmunohistoquímica del tejido tumoral usando diversos tipos de anticuerpos, y por una secuencia de genes diversos. De los resultados se infiere que 9 MM cutáneos fueron detectados en el espectro tumoral de 8 familias con CCSH. En una familia con CCSH el diagnóstico de MM se hizo en dos parientes de primer grado, configurando la definición clínica de melanoma familiar. En conclusión, el seguimiento dermatológico debería ser recomendado a las familias en las cuales el MM está diagnosticado en por lo menos un miembro, especialmente a edad temprana.

Ponti G, et al.

Br J Dermatol 2008;159:162-168.

⌋

Resolución completa de la calcifilaxis recurrente con el tiosulfato de sodio endovenoso a largo plazo

Se trataba de una mujer de 35 años, obesa, en hemodiálisis domiciliaria, que presentó nódulos subcutáneos indurados dolorosos, histológicamente característicos de calcifilaxis. Después del fracaso del tratamiento convencional, la paciente comenzó con una infusión endovenosa de 25 g de tiosulfato de sodio, tres veces por semana. Dos semanas después de comenzar el tratamiento, el dolor desapareció completamente. A las 12 semanas, las lesiones curaron y se detuvo el tratamiento.

Subramaniam K, et al.

Australas J Dermatol 2007; 49: 30-34.

⌋

Acitretín para el liquen amiloide

Los autores presentan dos casos. Una mujer con liquen amiloide recalcitrante generalizado extenso durante 23 años. El tratamiento con etretinato oral (25 mg/d) por tres años y, más tarde, el acitretín (10 mg/d) por 10 años ha controlado el prurito y aplanado las pápulas hiperqueratóticas.

En el segundo caso, un curso de dos meses de acitretín oral (25 mg dos veces por día) produjo una marcada diferencia y mejoría tanto en el prurito como en las pápulas hiperqueratóticas.

Choi JY, et al.

Australas J Dermatol 2008; 49: 109-113.

⌋