



## EDITORIAL

# Estado actual de la vacunación contra el virus del papiloma humano

## *Current status of human papillomavirus vaccination*

Hace poco más de 30 años, se sugirió que el virus del papiloma humano (VPH) era el agente causal del cáncer cervicouterino (CaCu), pero no fue sino 15 años después cuando el virólogo alemán Harald zur Hausen fue galardonado con el premio Nobel de Medicina por identificar dicha relación<sup>1</sup>, la cual constituye uno de los grandes avances para comprender el virus, la historia natural de la enfermedad de la infección por VPH y su importancia oncogénica<sup>2</sup>. La infección por VPH es la enfermedad por transmisión sexual más frecuente en Estados Unidos de Norteamérica, pues se estima que 14 millones de personas se infectan cada año por este virus<sup>3</sup>. En la actualidad, se ha establecido que la infección persistente con tipos virales de VPH de alto riesgo onco-génico, es el factor etiológico principal para desarrollar CaCu, entidad que en México ocupa el segundo lugar como causa de muerte por cáncer en mujeres<sup>1</sup>.

Hasta la fecha, se identificaron más de 200 genotipos de VPH, de los cuales cerca de una tercera parte infectan las mucosas del hospedero y más de 40 tipos se transmiten normalmente por vía sexual e infectan la región anogenital<sup>4-6</sup>. Se estima que hasta una cuarta parte de las personas sexualmente activas se infectan por VPH genital alrededor de los 21 años de edad, además que más de la mitad se infectará al menos una vez a lo largo de su vida<sup>4</sup> y que cerca de 7% de los adultos contraen infecciones orales por VPH<sup>7,8</sup>. Sin embargo, estudios de diagnóstico molecular han detectado la presencia de VPH en 8 de cada 10 mujeres sexualmente activas, las cuales no presentan síntomas<sup>4</sup>.

### De la infección por VPH al desarrollo de CaCu

Se ha determinado que la relación entre el cáncer cervical y la infección por VPH es más alta, que la relación entre el

cáncer de pulmón y el tabaquismo, o que la relación entre el cáncer de hígado y el virus de la hepatitis B<sup>6</sup>. El VPH tiene la capacidad de estimular continuamente el crecimiento tumoral, de manera que en un periodo habitualmente largo se favorece la generación de mutaciones al azar en el genoma celular y esto conlleva a que algunas de ellas le confieran mayor capacidad onco-génica a la célula neoplásica<sup>9</sup>.

La infección por tipos onco-génicos del VPH es la causa principal de la neoplasia intraepitelial cervical. Así, el riesgo de progresión de lesiones de bajo grado a lesiones de alto grado parece ser mayor en pacientes con infección persistente por tipos onco-génicos de VPH, así como por valores altos de carga viral<sup>10,11</sup>. Muchos tipos de VPH inducen solamente lesiones productivas de partículas virales y no se asocian con lesiones malignas. En dichas lesiones, la expresión de los productos de los genes virales se encuentra cuidadosamente regulada, de modo que las proteínas virales se expresan en momentos definidos y en cantidades controladas a medida que la célula infectada migra hacia la superficie epitelial. Los eventos que dan lugar a la producción de partículas virales en las capas superiores del epitelio parecen ser comunes, tanto en virus de alto como de bajo riesgo onco-génico. Aunque el cáncer es una consecuencia poco frecuente de la infección por VPH y los eventos iniciales que conducen a la transformación maligna por virus onco-génicos no están del todo esclarecidos, existe la posibilidad de que en la zona de transformación epitelial del cuello uterino (un sitio donde los VPH de alto riesgo no logran regular apropiadamente su ciclo productivo), ocurra una variación tanto en el nivel de expresión de las proteínas virales como del momento en que esta expresión suceda, lo que favorece el desarrollo de cáncer en estos sitios<sup>1</sup>. Debido a que el VPH infecta el epitelio cervical sin entrar en la circulación, las partículas no se

\* Autor para correspondencia: Av. San Fernando N° 22, Colonia Sección XVI, Delegación Tlalpan, C.P. 14080, México D.F., México. Correo electrónico: ochoacarrillo@prodigy.net.mx (Francisco Javier Ochoa-Carrillo).

exponen directamente al sistema inmunitario. Como resultado, la vigilancia inmunitaria típica, que involucra el tránsito de células especializadas desde el sitio de la infección hasta órganos linfoides secundarios se encuentra limitada o abatida. Aunado a esto, una vez dentro de la célula, la partícula del VPH puede utilizar múltiples mecanismos para abatir la respuesta inmune que es necesaria para la eliminación de la infección<sup>1</sup>.

El CaCu ocurre en 2 formas predominantes: carcinoma escamoso y adenocarcinoma. El tipo histológico encontrado con mayor frecuencia en las mujeres es el carcinoma escamoso (80% de los casos) y se relaciona con el VPH 16 en la mayoría de los casos. El adenocarcinoma es el segundo tipo histológico más común y aunque el VPH tipo 16 también es el más frecuente en estos casos, la proporción de los genotipos 18 y 45 aumenta significativamente en este tipo de tumores<sup>1</sup>.

## Experiencia con el uso de vacunas contra el VPH

Una parte fundamental en el manejo de las infecciones por VPH es el aspecto preventivo, y en ese sentido, las vacunas representan un medio extraordinario para lograr tal propósito. Las vacunas contra el VPH aprobadas hasta la fecha son 2<sup>6</sup>:

1. **Vacuna bivalente (VPH 16 y 18).** Sintetizada mediante un sistema de expresión celular de un baculovirus, combinado con un compuesto de aluminio (AS04), que permite la protección e inducción de altos y prolongados títulos de anticuerpos, además de un aumento de la inmunidad

mediada por células. Su protocolo de administración es una dosis a los 0, 1 y 6 meses.

2. **Vacuna tetravalente (VPH 6, 11, 16 y 18).** Se prepara mediante una proteína recombinante sintetizada en levaduras y se administra también con un compuesto aluminíco como adyuvante. El esquema de vacunación es a los 0, 2 y 6 meses.

Tal como se muestra en la tabla 1, la vacuna tetravalente contra el VPH fue la primera en aprobarse (2006) y, de acuerdo con la literatura médica, posee un excelente el grado de protección contra CaCu y verrugas genitales<sup>12</sup>.

Además, la vacuna tetravalente ha demostrado una relación riesgo-beneficio aceptable; en los ensayos clínicos fase III a gran escala, la vacuna evitó hasta 100% de las lesiones cervicales premalignas moderadas y graves asociadas con los tipos 16 y 18, en mujeres no infectadas previamente por estos tipos de VPH<sup>13</sup>.

Ambas vacunas contienen partículas no infecciosas (carentes de ADN) similares a los virus, producidas mediante técnicas de recombinación<sup>6,13</sup>. Tras la administración de 3 dosis, tanto la vacuna bivalente como la tetravalente, producen concentraciones elevadas de anticuerpos séricos en prácticamente todas las personas vacunadas. En las mujeres sin infección (ni previa ni actual por los genotipos 6, 11, 16 y 18), ambas vacunas alcanzan una protección mayor a 90% frente a la infección persistente por VPH durante períodos de hasta 5 años tras la vacunación (el máximo tiempo de seguimiento en los estudios realizados)<sup>13</sup>. Por otra parte, un mes posterior a la aplicación de la tercera dosis de la vacuna contra VPH, cerca de 100% de las mujeres (con edades entre 15 a 26 años) presentan anticuerpos detectables para cada genotipo del VPH, en concentraciones de 10 a 104

**Tabla 1** Vacunas autorizadas para VPH y recomendaciones emitidas por el ACIP 2006-2014<sup>3</sup>

Características	Vacuna tetravalente (VPH4)	Vacuna bivalente (VPH2)
Fabricante	Merck and Co, Inc.	GlaxoSmithKline
Tipos de VPH	VPH 6, 11, 16, 18	VPH 16, 18
Años de aprobación (rango de edad)	Mujeres: 2006 (9-26 años) Varones: 2009 (9-26 años)	Mujeres: 2009 (9-25 años) Varones: aún no aprobado
Recomendaciones ACIP 2006	Mujeres: vacunación rutinaria; series de 3 dosis a los 11 o 12 años de edad* y hasta los 26 años si no hubo vacunación previa	
Recomendaciones ACIP 2009	Mujeres: vacunación rutinaria o no; series de 3 dosis a los 11 o 12 años de edad* y hasta los 26 años si no hubo vacunación previa Varones: vacunación de los 9 a 26 años de edad,* no se recomienda vacunación rutinaria Mujeres: vacunación rutinaria o no; series de 3 dosis a los 11 o 12 años de edad* y hasta los 26 años si no hubo vacunación previa	
Recomendaciones ACIP 2011	Varones: vacunación rutinaria, series de 3 dosis a los 11 o 12 años de edad* y hasta los 21 años si no hubo vacunación previa;** vacunación recomendada hasta los 26 años en pacientes homosexuales o inmuno-comprometidos (incluyendo pacientes infectados por VIH)	

ACIP: Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (*Advisory Committee on Immunization Practices*); VPH: virus del papiloma humano; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

\* Serie de 3 dosis en un intervalo de 0, 1-2 y 6 meses; las series de vacunación pueden empezar a los 9 años de edad.

\*\* Pueden recibir la vacuna los pacientes varones con edades entre los 22 y 26 años.

veces más altas que aquellas que se registran en las infecciones naturales, cabe destacar que las concentraciones de anticuerpos que se obtienen después de la vacunación están inversamente relacionadas con la edad<sup>14</sup>.

Cuando se habla de marcadores para evaluar la eficacia de las vacunas contra el VPH, hay que considerar que el CaCu invasor se desarrolla tras un largo periodo. Por tanto, el mejor indicador hasta la fecha sigue siendo el desarrollo mismo de alteraciones a nivel citológico<sup>15</sup>.

## Futuro prometedor

A pesar de que aún no existe una medida capaz de eliminar el riesgo de CaCu<sup>13</sup>, el desarrollo de vacunas específicas contra el VPH ha venido a dar una luz de esperanza para la prevención de un problema de salud, que sigue siendo una de las principales causas de muerte en todo el mundo.

La aplicación sistemática de la vacuna contra VPH representa fehacientemente, una de las mejores opciones preventivas. Hoy en día, se cuenta con los avances de la ingeniería genética y las técnicas de DNA recombinante, que ofrecen herramientas consideradas como seguras y eficaces, de manera que no hay razón para no hacer uso de ellas.

Debido a la vigencia y pertinencia del tema, que ofrece una alternativa prometedora para abatir la presencia de los VPH oncogénicos, que impactan a la salud de los mexicanos y de los habitantes del mundo, la Sociedad Mexicana de Oncología (SMeO), iniciará a través de la Gaceta Mexicana de Oncología (GAMO), a partir de este número, la publicación de una serie de artículos abordando desde diferentes aspectos este tema apasionante, que representa un importante problema de Salud Pública.

## Referencias

1. Lizano-Soberón M, Carrillo-García A, Contreras-Paredes A. Infección por virus del papiloma humano: epidemiología, historia natural y carcinogénesis. *Cancerología* 2009;4:205-216.
2. Crosignani P, De Stefani A, Fara G, et al. Towards the eradication of HPV infection through universal specific vaccination. *BMC Public Health*. Springer Science + Business Media 2013;13(1):642.
3. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, et al. Division of STD Prevention, National Center for HIV/AIDS, Viral Hepatitis, STD and TB Prevention, CDC. *MMWR Recomm Rep* 2014;63(RR-05):1-30.
4. Mayo TT, Imtiaz R, Doan HQ, et al. *Human Papillomavirus: Epidemiology and clinical features of related cancer*. Viruses and human cancer. New York: Springer; 2014. p. 199-228.
5. Zheng ZM. *Human papillomaviruses. Cancers in people with HIV and AIDS*. Springer New York 2014:87-112.
6. Kim KS, Park SA, Ko KN, et al. Current status of human papillomavirus vaccines. *Clin Exp Vaccine Res* 2014;3(2):168-175.
7. Hariri S, Unger ER, Sternberg M, et al. Prevalence of genital human papillomavirus among females in the United States, the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Journal of Infectious Diseases* 2011;204(4):566-573.
8. Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA* 2012;307(7):693-703.
9. Benuto ARE, Berumen CJ. Virus oncogénos: el paradigma del virus del papiloma humano. *Dermatol Rev Mex* 2009;53(5):234-242.
10. Swan DC, Tucker RA, Tortolero-Luna G, et al. Human papillomavirus (HPV) DNA copy number is dependent on grade of cervical disease and HPV type. *J Clin Microbiol* 1999;37:1030-1034.
11. Schlecht NF, Trevisan A, Duarte-Franco E, et al. Viral load as a predictor of the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2003;103:519-524.
12. Taylor MW. Vaccines against viral infections. *Viruses and man: A history of interactions*. Springer International Publishing; 2014;355-377.
13. Cutts FT, Franceschi S, Goldie S, et al. Human papillomavirus and HPV vaccines: a review. *Bulletin of the World Health Organization* 2007;85:719-772.
14. Villa LL, Ault KA, Giuliano AR, et al. Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18. *Vaccine* 2006;24:5571-5583.
15. Consultado en septiembre de 2014. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/slides/2006-4222s-index.htm>.

**Dr. Francisco Javier Ochoa-Carrillo\***

Especialidad en Cirugía Oncológica, Instituto Nacional de Cancerología, México D.F., México