

## ONCOLOGÍA

# VIRUS DEL PAPILOMA E INDICACIONES DE LA VACUNA TETRAVALENTE

Sergio Francisco Vargas Mora \*

Carolina Estrada Rodríguez\*\*

## SUMMARY

The human papilloma virus is one of the most common sexually transmitted infections; it is associated with various diseases covering from cervical and anal cancer, to genital warts. Its peculiar immunologic features allow it to persist in some patients and cause malignant diseases.

With the approbation of the tetravalent vaccine against the HPV the physicians own a new weapon in primary prevention against cervical cancer, genital warts and anal cancer. This work reviews the actual knowledge and indications of this vaccine in the general practice.

## INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) se presenta como agente etiológico de casi la totalidad de cánceres cervicales, también se asocia a la patogenia del cáncer anal, de vulva, de vagina, de las verrugas genitales y de la papilomatosis laríngea recurrente (1,3,5,8,12). La infección por VPH es la infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente a nivel mundial, con más de la mitad de los adultos sexualmente activos infectados durante algún momento de su vida. (1,5,8,9,13)

Con la aprobación de las vacunas contra el VPH, se cuenta con un arma de prevención primaria

en la lucha contra el cáncer cervical, las verrugas genitales y el cáncer anal, que ha demostrado ser segura efectiva y altamente inmunogénica. En esta revisión se repasarán las particularidades del VPH y su proceso infeccioso, así como las características e indicaciones para la aplicación de la vacuna tetravalente (única aprobada para uso en varones) (1,2,5,8,9,12)

## FILOGENIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El virus de papiloma humano es un virus de tipo ADN doble cadena perteneciente a la familia *Papillomaviridae*.

\* Medicina y Cirugía UCR. Cédula: 1-1297-0711

\*\* Medicina y Cirugía UCR. Cédula: 1-1129-0729

(2,3,13) El género de la familia Papillomaviridae con potencial carcinogénico en el tracto genital son los alfa papilomavirus (3,6,13). Existen más de 100 diferentes tipos de VPH, que infectan diferentes superficies epiteliales, algunos infectan la piel y otros las mucosas. (3,6, 8,13) Más de 40 tipos de HPV pueden infectar superficies mucosas, como el epitelio orofaríngeo y el anogenital.(3,6,8,13) Los tipos de VPH se encuentran divididos en subtipos de alto y bajo riesgo. Los subtipos de alto riesgo se consideran oncogénicos y los subtipos de bajo riesgo se consideran no oncogénicos. (2,3,8,12,13) Los VPH de alto riesgo se encuentran asociados con cáncer invasor de cérvix (presentes un 99% de los casos), vulva, pene, recto y orofaringe. (2,5,8,9,13) El VPH16 es el más común de los de alto riesgo y está presente en aproximadamente el 50% de los cánceres de cérvix. (5,6,8,13) El VPH 18 es otro de tipo alto riesgo que se encuentra asociado más frecuentemente con adenocarcinoma que con la variante de células escamosas, y es responsable de un 10-12 % de la totalidad de los cánceres cervicales.(5,8,14) Los otros VPH de alto riesgo incluyen a los tipos 31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,60,68,73 y 82. Cada uno de estos contribuye con un 5% o menos de la incidencia total de cáncer de

cérvix asociado a VPH. (5,13) Los subtipos de bajo riesgo pueden causar cambios cervicales benignos o de bajo grado, verrugas genitales, lesiones papilomatosas respiratorias y se encuentran raramente en enfermedad invasiva. (2,6,8,13) Los subtipos de VPH 6 y 11 se encuentran de manera común asociados a verrugas genitales(2,3,6,8,13)

### MECANISMO DE TRANSMISIÓN

El VPH es transmitido por contacto directo piel con piel. (3,13) El mayor riesgo de transmisión se da en las relaciones sexuales con penetración genital, como en las relaciones sexuales vaginales o anales. Otros tipos de contacto genital pueden conducir a infección por VPH, incluyendo el contacto oral-genital, mano-genital y genital-genital sin penetración; la transmisión por dichas rutas es menos común.(3,7) Las relaciones sexuales no son el único método de transmisión del VPH genital, pero los otros métodos se consideran muy poco comunes. (3,13) Se ha demostrado transmisión neonatal, sin embargo no es rutinaria la presencia de VPH en boca y cavidad genital de niños. (3,13) La exposición al virus al VPH se da comúnmente durante los primeros años posteriores al inicio de las relaciones sexuales (1,2,3,8) El número de

compañeros sexuales se encuentra ligado de manera directamente proporcional al riesgo de infección por VPH. El riesgo de infección por VPH se encuentra aumentada si el compañero tiene o tuvo muchos contactos sexuales previos. (2,3,6,8) Al contagiarse por contacto piel con piel la protección con el uso adecuado del condón es incompleta.(1,6)

### MECANISMO DE INVASIÓN CELULAR Y DE TOLERANCIA INMUNOLÓGICA

El papiloma virus parece requerir al menos una microabrasión de la continuidad epitelial, para lograr la infección de las células basales epiteliales, la unión inicial del VPH se da a la membrana basal expuesta, donde se encuentra posteriormente con células que migran para recubrir la lesión. La zona de transformación del epitelio cervical es especialmente susceptible a la progresión carcinogénica, al igual que lo es la zona de transición anal, pero no parece ser especialmente susceptible a la infección. (3,5) Una vez infectadas las células basales, y establecida la replicación autónoma del virus dentro del núcleo celular, el ciclo de vida del virus progresa de manera sinérgica junto con la diferenciación celular. Los genes virales tempranos E6 y E7, necesarios en el proceso

de transformación maligna se presentan tanto en las capas profundas como en las superficiales del epitelio escamoso estratificado. (3,5 ) Si se da la integración del genoma viral al de la célula hospedera, se produce un paso importante en la tumorigénesis ya que se favorece la disrupción de los genes E1/E2 que cumplen una función regulatoria, lo que produce una sobreproducción de las proteínas E6 y E7. Por su parte las proteínas tardías del VPH L1 y L2 responsables de la formación de la cápside viral, se producen y ensamblan en los viriones altamente inmunogénicos en la capa más superficial del epitelio, lejos del sitio principal de vigilancia inmunológica en la submucosa. (3,5,13) Al infectar primero la primera capa del epitelio cervical y al carecer de fase virémica el VPH se aísla de las células inmunológicas circulantes durante el periodo de establecimiento de la infección. Su método de replicación no-lítico limita la respuesta innata inmune que ocurriría de manera normal ante la muerte celular, junto con el hecho de que las proteínas virales no se expresan en altos niveles hasta las capas más superficiales del epitelio. Todo esto resulta en una respuesta inmune adaptativa retrasada y favorecimiento de la infección viral. La persistencia de esta tolerancia inmunológica puede desviar la balanza hacia la

carcinogénesis. (3,5)

### **PATOGENIA DE LA INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO**

La mayoría de los pacientes que contraen infección por VPH presentan un proceso transitorio y asintomático. (1,3,5,8 ). El VPH 16 usualmente persiste más que otros tipos de VPH.(8) El desarrollo de una respuesta inmune celular adecuada parece ser el mecanismo de aclaramiento de la infección por VPH. (5). Las mujeres con infección transitoria por VPH pueden desarrollar atipia de células escamosas, lesiones de significado incierto y lesiones intraepiteliales de bajo grado, demostrables en la citología cervical. Dichas alteraciones causadas por el VPH pueden remitir de manera espontánea.(8) Cerca del 10% de las pacientes infectadas con VPH desarrollan infección persistente, dichas pacientes se encuentran en el mayor riesgo de desarrollar cáncer cervical o lesiones precursoras, incluyendo displasia moderada o severa, o neoplasia intraepitelial. (5,8) El mayor factor de riesgo asociado con cáncer cervical invasivo es nunca realizarse la prueba de citología o realizar de manera muy infrecuente. La inmunosupresión de cualquier causa incluyendo la infección

por VIH, aumenta el riesgo de persistencia de VPH y de cáncer cervical invasor (5,8). El fumado también se asocia a persistencia de la infección por VPH y cáncer cervical.(5,8)

### **VACUNA TETRAVALENTE CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO**

La vacuna tetravalente contra el VPH ( VPH4 ) trabaja previniendo la infección por parte de cuatro tipos de VPH los tipos 16 y 18 y los tipos 6 y 11.(1,3,8,9,12) Protege contra la infección, el desarrollo de lesiones precancerosas de cérvix, vulva , vagina y ano (4,8,9,12) La VPH4 no tiene efecto terapéutico en la enfermedad establecida por VPH, lo que significa que no trata condiciones o enfermedad previa relacionadas con la infección por VPH.(4,8,12) Se ha demostrado que la vacuna también provee protección cruzada contra la infección y enfermedad causada por los subtipos 31, 33, 45, 52 y 58 del VPH, los cuales no se incluyen dentro de la vacuna. El intervalo mínimo entre la dosis 1 y 2 es de al menos un mes y de 3 meses. Es no infecciosa y no oncogénica, y no contiene Thimerosal, mercurio ni ADN viral.(1) Al parecer el mecanismo de acción de la vacuna es mediado por la producción de altos títulos de anticuerpos neutralizantes

que pueden ser trasudados en la secreción cervical y se encuentran presentes en los sitios de microlesión necesarios para la infección inicial.(5) Los estudios han demostrado que la VPH4 es segura, altamente inmunogénica y bien tolerada en pacientes varones y mujeres con edades de los 9 a los 26 años.(1,8,9,12) La respuesta en anticuerpos es al menos dos veces más alta en pacientes de ambos sexos con edades de 9 a 15 años que en aquellos con edades de 16 a 26.(1,8) La inmunización de los varones presenta beneficios directos para los mismos, incluyendo prevención de verrugas genitales y cáncer rectal, la prevención de cáncer orofaríngeo no ha sido demostrada pero es biológicamente plausible. En adición se espera que la vacunación de los varones provea beneficios indirectos a la población femenina mediante la inmunidad de rebaño.(1,3) En sujetos masculinos sexualmente activos con edades entre 16 y 26 años, se demostró eficacia de la vacuna en prevenir las verrugas genitales causadas por los tipos de VPH incluidos en la vacuna. Además en el 2010 la FDA adiciono una nueva indicación para la prevención de cáncer anal en mujeres y hombres. (1) En hombres sexualmente activos y jóvenes de alto riesgo (hombres que tienen sexo con hombres) se demostró protección contra lesiones precancerosas del

ano. (3,8,11) Estos datos se suman a las recomendaciones actuales. El estudio no tiene suficientes datos como para soportar el beneficio en prevenir lesiones precancerosas de pene. No existen estudios respecto a la utilización de la VPH4 en la prevención de cáncer orofaríngeo o papilomatosis respiratoria recurrente. (1)

### RECOMENDACIONES DE USO

Las niñas y los niños de 11 a 12 años de edad deben ser inmunizados de manera rutinaria. La vacuna puede ser administrada desde la edad de 9 años a discreción del médico. (1,3,4) Todas las mujeres con edades de entre 13 y 26 años y todos los varones entre 13 y 21 años de edad que no han sido previamente inmunizadas o no han completado el esquema de la VPH4. (1,3,4,10). Los hombres con edades de 22 a 26 años de edad que no han sido inmunizados previamente o no tiene completo el esquema de la vacuna, pueden ser candidatos para recibir el esquema completo. Los modelos de costo-eficiencia no encontraron justificación más fuerte en este grupo de edad. (1,4) Se deben realizar esfuerzos especiales para inmunizar a los hombres que tienen sexo con hombres más allá de los 26 años de edad que no han sido inmunizados. (1,4,7) El antecedente de relaciones sexuales

no es una contraindicación para la inmunización contra el VPH o para completar la serie de inmunización. (1)

Los pacientes VIH positivos de cualquier género, con edades de 9 a 16, que no han sido inmunizados previamente o no han completado el esquema de la VPH4, deben recibir o completar su esquema. (1) La VPH4 puede ser administrada: cuando un paciente se encuentra inmunocomprometido por enfermedad o medicación y en pacientes femeninas que se encuentran amamantando. (1) La VPH4 no está recomendada durante el embarazo. Si una paciente se embaraza durante el proceso de inmunización, las dosis faltantes se deben aplazar hasta completar la gestación. Se recomienda que las mujeres que se embarazan durante el proceso de vacunación sean reportadas al centro de vigilancia farmacológica local con el fin de recabar datos sobre su utilización en esta población. (1,3) Las VPH 4 no protege contra la infección de todos los tipos de alto de riesgo de VPH, por lo tanto, las pruebas de tamizaje de cáncer cervical se deben seguir realizando en las pacientes que han recibido la misma. (1,3)

### RESUMEN

El virus del papiloma humano es una de las infecciones de transmisión

sexual más comunes, se encuentra asociado con varias enfermedades desde cáncer cervical y anal, hasta verrugas genitales. Sus particularidades inmunológicas le permiten subsistir en algunos pacientes y causar enfermedades malignas. Con la aprobación de la vacuna tetravalente contra el VPH los médicos poseemos una nueva arma en la prevención primaria contra el cáncer cervical, las verrugas genitales y el cáncer anal. Este trabajo revisa los conocimientos actuales sobre esta vacuna y sus indicaciones en medicina general.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brady, M y otros (2012); HPV Vaccine Recommendation, Committee on infectious diseases; Pediatrics; 129: 602-605.
2. Diaz, M (2008), Human Papilloma Virus – Prevention and Treatment; Obstetrics and Gynecology Clinics of North America; 35:199–217
3. Douglas. J (2011); Papilloma virus; Goldman's Cecil Medicine; 2121-2125.
4. Dunne E, Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations on the use of quadrivalent human papillomavirus vaccine in males, Advisory Committee on Immunization Practices; Morbidity and Mortality Weekly Report. 2011;(50):1705–1708
5. Einstein.M y otros (2009); Clinician's guide to human papillomavirus immunology: knowns and unknowns; Lancet Infectious Diseases; 9: 347–56.
6. Hager. D (2009); Human Papilloma Virus Infection and Prevention in the Adolescent Population; Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology; 22:197-204
7. Kim.J(2010);Targeted human papillomavirus vaccination of men who have sex with men in the USA: a cost-effectiveness modelling analysis; Lancet Infectious Diseases;10: 845–52.
8. Knudson. M, Tiso. S, Phillips. S (2009); Human Papillomavirus and the HPV Vaccine: Are the Benefits Worth the Risks? ; Nursing Clinics of North America; 44: 293–299.
9. Leddy. M, Anderson. B, Gall. S, MD, Schulkin, J(2009); Obstetrician-gynecologists and the HPV Vaccine: Practice Patterns, Beliefs, and Knowledge, Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology; 22: 239-246
10. Markowitz L, Dunne E, Saraiya M(2007); Centers for Disease Control and Prevention. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices; Morbidity and Mortality Weekly Report ; 56:1-24.
11. Vaughn. J, Miller, R (2011)Update on Immunizations in Adults, American Family Physician.;84:1015-1020.
12. Waxman. A, Zsemlye. M (2008);Preventing Cervical Cancer: The Pap Test and the HPV Vaccine; Medical Clinics of North America; 92:1059–1082
13. Wheeler. C.M, (2008); Natural History of Human Papillomavirus Infections, Cytologic and Histologic Abnormalities, and Cancer. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America; 35 519–536