
Vacunación del papiloma. ¿Más allá de las indicaciones actuales?

Alfonso Quesada López-Fe

Jefe de Sección de Ginecología Oncológica.
Hospital Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife

Introducción

Hoy en día, cuando unos padres acuden con su hija o hijo a un control rutinario en su centro de salud, es raro que no salgan de éste con una recomendación de vacunación frente al meningococo tipo B, a pesar de no estar incluida en el calendario vacunal. Sin embargo, a día de hoy es casi anecdótico el hecho de recibir una recomendación explícita de vacunarse frente al VPH en el caso de los niños, y sigue habiendo reticencias en no pocos facultativos a la vacunación en niñas a pesar de estar subvencionada por el sistema público e incluida en el calendario vacunal.

Repasaremos a lo largo de esta ponencia en primer lugar el papel inductor de patología secundario a la infección por VPH, los mecanismos oncológicos de ésta y sus consecuencias, con las incidencias actuales y el potencial efecto protector de la vacunación sistemática tanto en niñas como en niños.

El virus del papiloma humano

El virus del papiloma humano (VPH o HPV del inglés human papillomavirus) son grupos diversos de virus ADN pertenecientes a la familia de los Papillomaviridae. Solo algunos tipos de ésta familia, especialmente los alpha-papillomavirus, son capaces de infectar a humanos, y de entre estos, solo algunos son capaces de inducir algún tipo de status patológico.

Son virus filogenéticamente muy antiguos y podría afirmarse que llevan conviviendo con los humanos, y usando a estos como vehículo reproductor y transmisor, desde que el hombre es hombre. De hecho se especula con que una de las variedades más patogénicas, el subtipo VPH16A, fuese adquirido por el contacto sexual esporádico de homo sapiens con neandertales.

Dentro de los VPH se reconocen desde el punto de vista clínico dos variedades, los

virus de bajo riesgo oncogénico, como el tipo 6 o el 11, y los tipos oncogénicos, como 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 66.

La diferenciación en tipos está condicionada por su variación genética: Así cuando la variación de la secuencia de bases es mayor del 10% se considera que es un tipo diferente. Estas diferencias en la secuencia de bases, si bien no condicionan que existan distintos genes y subsecuentes proteínas, bien estructurales, bien efectoras, sí que condicionan pequeñas diferencias en éstas, que a su vez condicionan dos de sus particularidades: El trofismo, basado en la morfología tridimensional de la proteína L1 de la cápside, y la infectividad, dependiente de sus proteínas efectoras y reguladoras.

La diferencia conformacional de la L1 según el tipo viral, condicionará que dicho tipo virus pueda interactuar con receptores de membrana de las células basales de según qué epitelios y, mediante mecanismos de inclusión, liberar su doble hélice de DNA en el interior de éstas células. Así habrá tipos virales más ubicuos, capaces de infectar diferentes tipos de epitelios o mucosa, y otros más selectivos. Entre los más infectivos y ubicuos está precisamente el más patogénico, el tipo 16.

Las diferencias en los genes codificadores de las proteínas funcionantes, llamadas Early (E) por ser expresadas precozmente en el proceso de replicación viral, condicionaran a su vez el potencial transformador del tipo viral.

La teoría más aceptada es que, dentro de los tipos oncogénicos, , en ciertas ocasiones, como consecuencia de la exposición y replicación prolongada, se producen microrroturas de la doble cadena de DNA que en circunstancias normales permanece de modo episomial en el núcleo celular simplemente, por así decirlo, aprovechan-

do la maquinaria celular para su replicación. Esta rotura permite que la hebra de DNA resultante se integre dentro del genoma de la célula humana infectada; pero a costa de deteriorar el gen E2. Este gen es el encargado de codificar una proteína, también llamada E2, que controla y regula a la baja la expresión de los genes E6 y E7 que a su vez codifican las proteínas homónimas y se produce una sobreexpresión incontrolada de E6 y E7 en las células poco diferenciadas del estrato basal, y es precisamente esta sobreexpresión la que ocasiona fenómenos moleculares intracelulares que conducen al progresivo deterioro del control del ciclo celular, la apoptosis y la muerte celular, y llevan a la célula a una progresión sin freno que conduce a la inmortalidad celular de su línea derivada, provocando la degeneración del clon en un cáncer invasor.

Este mecanismo oncogénico fue ampliamente estudiado por Harald Zur Hausen, médico y científico alemán, quien en 1976 publicó su teoría de que el VPH estaba implicado en el desarrollo del cáncer de cuello uterino. Posteriormente llegó a demostrar la presencia de DNA viral en casi el 100% de los cánceres de este tipo y postuló que la infección por el VPH era una condición necesaria para el desarrollo de un cáncer de este tipo, motivo por el que recibió el premio Nobel. Sus investigaciones y la de posteriores científicos llevaron al desarrollo de las primeras vacunas frente al VPH, que hoy son parte del calendario vacunal de la mayor parte de los países desarrollados y con sistemas públicos de salud.

Por otra parte nuestro organismo se defiende de la infección viral de varios modos; pero la defensa fundamental se basa en la capacidad de nuestra inmunidad innata. Las células infectadas por virus expresan diversas proteínas virales en su superficie a través de la expresión mediada por el CMH, esto provoca que se produzca una interacción con las células presentadoras de antígenos epiteliales y se facilite, mediado por la secreción de citoquinas e interleuquinas de la vía Th1, el reclutamiento y activación de células efectoras y el reconocimiento de las células infectadas como algo "no propio" por dichas células efectoras tipo CD8 y NK, provocando la lisis de éstas células infectadas. Por otro lado, la expresión regulada de las proteí-

nas E6 y E7 interfiere con la activación de dicho sistema inmunológico. Podríamos decir que el mecanismo para superar la eliminación inmunológica es la ocultación a éste sistema, como un polizón que sube a un tren evitando la detección de los vigilantes. Esto condiciona una de las principales características de la infección por VPH: es una infección autolimitada al epitelio infectado, de baja expresión viral y muy baja respuesta inmune. Apenas provoca producción de anticuerpos y puede permanecer años en fase latente o de baja productividad viral.

Incidencia de infección por VPH

El VPH es un virus altamente contagioso por contacto directo entre epitelios de un individuo infectado y otro que no lo está. Se requiere por tanto contacto sexual vía vaginal, oral o anal entre el transmisor y el receptor y está catalogada como una infección de transmisión sexual. Por otra parte la baja tasa de replicación viral, el hecho de que sea una infección casi siempre asintomática excepto en el caso de los condilomas y el largo tiempo de duración incluso en infecciones transitorias hacen que la posibilidad de ser transmisor dure mucho tiempo. La posibilidad de tener diversos contactos en un periodo de tiempo más o menos prolongado junto a la alta tasa de transmisibilidad inciden en una alta prevalencia en la población.

Se calcula que entre el 70-80% de la población en general, a lo largo de su vida, ha estado alguna vez infectada por el VPH. La distribución de la incidencia de la infección genital por VPH en las mujeres varía con la edad, con un pico máximo por debajo de los 30 años que llega, según la localización geográfica, hasta el 30% de la población en esas edades. A partir de los 30 años la incidencia disminuye, aunque una mujer con vida sexual activa permanece expuesta toda su vida y de hecho una infección en edades más avanzadas tiende a ser más difícilmente resuelta de modo espontáneo. En los hombres se observa también una tendencia similar pero la variación entre edades es menos acusada, pudiendo considerarse una incidencia media del 20% independientemente de la edad. La gran mayoría de las infecciones por VPH son transitorias. Esto está relacionado entre otros factores con el tipo viral. Las infec-

ciones por VPH de bajo riesgo, tienden a durar menos y rara vez se hacen crónicas, en cambio, las infecciones por tipos virales agresivos, como el 16, incluso en edades tempranas tienen una tasa de persistencia que roza el 20%. Precisamente son estas infecciones persistentes o crónicas las que acaban desencadenado las alteraciones celulares que conducen al cáncer.

En cuanto al incidencia de infección VPH en otras localizaciones, hoy en día se sabe que aproximadamente el 7% de la población presenta VPH detectable en la cavidad oral siendo esta prevalencia mayor en varones, con picos de edad sobre los 25 y 55 años y la mitad de las ocasiones con VPH de alto riesgo oncogénico, como el VPH16. La incidencia en el canal anal en las mujeres es equiparable a la incidencia genital, y está muy elevada en mujeres VIH + o con lesiones VPH en el tracto genital. En los hombres existe una alta prevalencia entre aquellos que practican el sexo anal como receptores.

Importancia del VPH como inductor de cáncer

Ya conocemos el papel del VPH como inductor del cáncer de cérvix uterino; pero hoy en día sabemos que es además inductor de cánceres en otras localizaciones, tanto en mujeres como en hombres. Se considera que, a día de hoy, el VPH es el carcinógeno conocido más importante

después del tabaco. La incidencia del cáncer orofaríngeo relacionado con VPH en USA y la UE ha aumentado entre un 20 y un 50% en los últimos años. De igual modo se observa una tendencia al alza en el cáncer anal en varones pero también en mujeres por el mismo motivo.

En la unión Europea, según una estimación del volumen de enfermedad atribuible al VPH en 2017, cada año hay más de 300.000 casos de verrugas genitales en mujeres. Entre 200.000 y 400.000 lesiones de alto grado cervical que requieren tratamiento quirúrgico y más de 30.000 casos de cáncer cervical. Además de unos 3800 casos de cáncer anal y 2800 de vulva y vagina atribuibles todo ellos al VPH.

Y hoy en día sabemos que hay una importante carga de enfermedad también en los hombres: Unos 350.000 casos de condilomas, más de 5000 casos de casos de cáncer orofaríngeo y más de 2000 anal, y unos 1000 casos de cáncer de pene, todos ellos atribuibles al VPH.

Cerca de un 30% de los cánceres causados por VPH lo son en hombres en la UE en la actualidad. En los EEUU se estima que en los próximos años la cifra de cánceres orofaríngeos atribuibles al VPH en varones superen a la de los cánceres de cérvix en mujeres. Según otra publicación reciente, la distribución mundial sería la siguiente: (tabla 1)

LOCALIZACIÓN DEL CÁNCER RELACIONADO CON VPH	NÚMERO DE CASOS TOTALES
CUELLO DE ÚTERO	530.000
ANO	35.000
VULVA	8.500
VAGINA	12.000
PENE	13.000
CABEZA Y CUELLO	38.000
TOTAL EN MUJERES	570.000
TOTAL EN HOMBRES	60.000
TOTAL	630.000

Tabla 1

De Martel et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. International Journal of Cancer 2017.

La vacunación frente al VPH y su papel preventivo de cáncer en mujeres y hombres

La vacunación frente al VPH ha supuesto un hito en la lucha contra el cáncer de cuello uterino. Los tipos vacunales iniciales junto a la reacción cruzada establecida en una de las vacunas disponibles y la adición de nuevos tipos en la última en salir al mercado nos permiten afirmar, con los datos disponibles, que la tasa estimada de reducción de cáncer de cérvix en las niñas vacunadas en el futuro será cercana o superior al 90%.

Todos los datos científicos apuntan a que esta protección redundará en una reducción significativa de los tipos de cánceres mencionados, en hombres y mujeres, en los que el VPH juega un papel fundamental, de tal modo que ampliar la vacunación sistemática a niños hoy en día está ampliamente recomendado. Se recomienda por ejemplo por la CDC en EEUU, y de hecho ya hay países donde se está procediendo a la vacunación sistemática de niños en edades similares. En Australia se vacuna a las niñas desde el 2007. Allí se observó una reducción de casos de verrugas genitales en mujeres y en varones jóvenes. Los casos en varones de más edad y en varones homosexuales no se redujeron. En 2013, el gobierno australiano inició una campaña pública de vacunación del VPH para niños de 12-13 años. La decisión se basó en el aumento de los cánceres orofaríngeos relacionados con VPH en hombres y en la constatación de que los varones homosexuales quedan fuera de la protección que el programa ofrece a las mujeres. Si se vacuna tanto a niños como a niñas, puede esperarse una interrupción más efectiva de la transmisión sexual del VPH (control de las verrugas genitales) y también mayor inmunidad de grupo.

Otros países se están sumando a ésta recomendación como Canadá, Austria, Nueva Zelanda y ciertas regiones de Italia. En el Reino Unido se está considerando.

En España, el Ministerio de Sanidad por ahora se abstiene de tomar un papel activo y recomienda asesorarse de modo individualizado por el pediatra. El comité asesor de vacunas de la Asociación Española de Pediatría expone claramente su recomen-

dación al respecto.

Salvo grupos antivacunas, no existe hoy en día ninguna agrupación científica que niegue el beneficio de la vacunación en las niñas y los niños ni que esté en contra de ello. Con los datos actuales de eficacia, seguridad y enfermedades atribuibles al VPH la discusión actual no debiera ser si se debe vacunar además de a las niñas a los niños, sino si es costo eficaz para el sistema público proceder a dicha vacunación de modo sistemático y gratuito. Como ya hemos visto otros países cuyas estructuras sanitarias distan mucho de ser sospechosas de una gestión peor o menos profesional que la nuestra, opinan que si lo es. Por poner solo un ejemplo, los estudios de coste eficiencia realizados en Australia estiman que solo con la reducción de la carga asistencial que ya han tenido en la atención a jóvenes de ambos sexos con verrugas genitales, han amortizado la inversión realizada hasta la fecha en la vacunación, y los grandes beneficios están por llegar, ahora que las niñas vacunadas en la primera cohorte están llegando a los 25 años y comenzarán a observarse en primer lugar la disminución radical de las patologías crevicales preneoplásicas y todo su coste asociado, que es alto, y algo más adelante, el drástico descenso esperado en la incidencia del cáncer cervical.

Conclusión

Con los datos científicos y epidemiológicos actuales la vacunación sistemática de niñas o de niños esta recomendada. El potencial preventivo de enfermedades futuras en ambos sexos de la vacuna es enorme, y vacunar solo a niñas si bien por efecto rebaño redundará en una disminución de las infecciones en varones heterosexuales no la impedirá y dejaría de lado el colectivo de varones homosexuales. No existen estrategias adecuadas para organizar una prevención secundaria del cáncer orofaríngeo, sea hombre o mujer, y los programas de prevención del cáncer anal son caros, costosos y requieren implantación de estructuras específicas. Es mucho más eficaz y eficiente realizar una prevención primaria mediante la vacunación sistemática de los niños que diseñar nuevos programas de prevención secundaria para estas enfermedades, que ahora mismo están en alza. A la espera de un estu-

dio concluyente de nuestras autoridades sanitarias sobre el coste eficiencia de la ampliación de la cobertura vacunal a niñas y niños, los pediatras deberán recomendar de modo proactivo la vacunación en ambos sexos.

Bibliografía

1. Hartwig et al. Estimation of overall burden of cancers, precancerous lesions and genital warts attributable to 9-valent HPV vaccine types in women and men in Europe. *Infect Agent Cancer*.2017 Apr 11; 12:19
2. IARC. Website of the International Agency for Research on Cancer [www.iarc.fr].
3. Center for disease and control prevention [sede web] consultado en Abril 2018. Disponible en : <https://www.cdc.gov/std/spanish/vph/default.htm>
4. Palefsky JM, Hirsch MS, Bloom A. Human papillomavirus infections: Epidemiology and disease associations [monografía en internet] Uptodate 2017. Consultado en diciembre 2017.
5. Hartwig et al. Estimation of the epidemiological burden of human papillomavirus-related cancers and nonmalignant diseases in men in Europe: a review. *BMC cancer* 2012. 12:30.
6. Castellsagué et al. Prevalence and Genotype Distribution of HumanPapillomavirus Infection of the Cervix in Spain:The CLEOPATRE Study. *J.Med. Virol.* 84:947–956 (2012)
7. Marty R et al. Estimating the clinical benefits of vaccinating boys and girls against HPV-related diseases in Europe. *BMC Cancer*. 2013 Jan 8;13:10. doi: 10.1186/1471-2407-13-10
8. Martel et al. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *International Journal of Cancer* 2017.