

Capítulo 5

Virus del papiloma humano y su vacuna una mirada clínica

Germán García Soto

Ginecólogo Oncólogo, Universidad de Antioquia, Clínica El Rosario
Hospital Universitario San Vicente Fundación

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia

Generalidades

El Virus del Papiloma Humano (VPH), es un virus de ADN de doble cadena constituido por 8 mil nucleótidos ensamblados en forma circular que contiene varias regiones de importancia clínica y de las cuales las más relevantes son las regiones Late (L), las regiones Early (E) y las regiones de control. Es considerado un virus fastidioso, es decir, difícil de cultivar en el laboratorio.

Su apariencia es esférica, similar a una pelota de golf y en su superficie presenta las proteínas de la cápside, especialmente la proteína L1 que es la principal responsable de la respuesta inmunológica y base constitutiva para el desarrollo de las vacunas profilácticas. (1)

Desde tiempos remotos se reconocen las verrugas genitales como una infección de transmisión sexual y se han identificado diferentes vías de transmisión como el contacto piel a piel, transmisión vertical, a través de fomites, todo esto sobre la base de que se trata de un virus que tiene especial tropismo por los epitelios (epiteliotropo). (2)

En su potencial oncogénico tienen la mayor importancia los genes de la región Early, especialmente E6 y E7 que interactúan con los genes supresores de tumores P53 y Rb, e inhiben la capacidad de inducir apoptosis de estos genes lo que conlleva a la inmortalización del queratinocito y da inicio a la transformación maligna de los epitelios. Los genes E2 y E5 interactúan con el Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF) y el Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas (PDGF), para promover la replicación celular y facilitar el proceso de malignización. (3)

Ciclo de vida del virus

El ciclo de vida del virus en el epitelio se inicia con su ingreso a través de microfisuras que se presentan en la actividad sexual, luego alcanza los estratos basales donde inicia sus procesos replicativos y de maduración hacia el estrato córneo donde la partícula viral está completamente ensamblada y lista para ser descamada con el potencial de infectar nuevos hospederos y asegurar la transmisión de la infección de un ser humano a otro. Las proteínas *early* y *late* reciben esos nombres por el momento en el ciclo de vida en que son sintetizadas; es así, que los genes de la región E se sintetizan temprano en los estratos basales del epitelio y las

proteínas de la región L se sintetizan tarde en los estratos más superficiales, justo antes de la descamación de las partículas virales con capacidad de infección. (4)

Depende de los mecanismos inmunológicos de cada individuo, el control de la infección para detener el daño celular y la generación de las lesiones que caracterizan la infección por VPH. Se reconocen tres estados en el proceso de la enfermedad:

Infección latente. Cuando solo se aprecian alteraciones en la citología o en las pruebas de detección del ADN del virus, pero en la colposcopia no se aprecian las lesiones.

Infección subclínica. Cuando en la colposcopia se aprecian lesiones en cérvix, vagina o vulva que no son visibles a simple vista; requieren del ácido acético y de la magnificación para ser visualizadas.

Infección clínica. Se da cuando la misma paciente se aprecia las lesiones y la motiva a consultar.

No se recomienda el tratamiento de las infecciones latentes, ya que no es posible la erradicación del virus de todo el epitelio infectado y se establece una analogía como el campo y la semilla, cuya erradicación completa no es posible con medios médicos; en relación con las lesiones clínicamente visibles no hay duda de su posibilidad de ser tratadas con múltiples medios químicos o físicos; y por último, puede ser discutido el valor del tratamiento de las lesiones subclínicas ya que no se sabe cual va a ser su comportamiento, si hacia la progresión o hacia la desaparición y con la intervención médica podríamos generar daño del órgano con repercusiones sexuales y reproductivas.

Normalmente el proceso oncogénico toma varios años y se inicia con la infección que se hace persistente. Se sabe que el 90% de las infecciones se erradican naturalmente en un período de dos años. Durante la infección persistente se inician cambios de transformación que en su secuencia son la lesión intraepitelial de bajo grado, lesión intraepitelial de alto grado, el carcinoma in situ y el carcinoma infiltrante. Dado que este proceso de malignización toma varios años, el control citológico de toda mujer con vida sexual activa, debería permitir su diagnóstico oportuno para ser detenido con la intervención médica en un estadio inicial sin mayores repercusiones para la salud de la mujer; (5) es así, como podría

decirse que de una población de 10 millones de personas con la infección latente o subclínica, se podrían esperar 15.000 casos de cáncer de cérvix en un periodo de 20 años o más, si no se hace tamización citológica, cosa que se evitará con un adecuado proceso de tamización que permita detectar lesiones de bajo o alto grado y ser tratadas oportunamente.

Sobre la respuesta inmune natural a la infección por el VPH se desconocen muchos aspectos a partir del hecho de que esta infección no ocasiona viremia y de esta forma evade el sistema inmune. No induce una respuesta inflamatoria y no participan células presentadoras de antígenos, procesos esenciales en las respuestas inmunológicas convencionales. Se considera que la respuesta de anticuerpos es contra la proteína L1 tipospecíficos. (6) Se reconoce participación importante de la respuesta inmune de tipo celular, a partir de la evidencia del comportamiento más agresivo de la infección en pacientes inmunocomprometidos por la infección con el VIH en los cuales la progresión a lesiones de alto grado y cáncer, se da con mayor frecuencia y rapidez. (6)

El rol que desempeña la infección por el VPH en la génesis del cáncer de cérvix ha sido reconocido como necesario, pero no suficiente en el sentido de que sin el virus no se genera este tipo de cáncer, pero que su sola presencia no determina que la enfermedad se desarrollará. En múltiples estudios de casos y controles en el mundo, en los que se determina la presencia del virus en biopsias de tumores y se compara con la presencia del virus en cérvix sin cáncer se ha encontrado que el riesgo relativo de desarrollar cáncer de cérvix comparando aquellos que tienen la infección con los que no la tienen, alcanza en algunos países valores tan altos como 276,8 en Filipinas o 208,1 en Paraguay. (7) Esta evidencia resulta una prueba contundente de la relación causal del VPH en el cáncer de cérvix, pero en la que también participan otros factores como el tabaquismo, el uso de anticonceptivos orales, la promiscuidad, etc.

El estudio de la infección por VPH cobra más importancia en la medida en que se relaciona cada vez más con otros tipos de cáncer distintos del cáncer de cérvix, como el cáncer de vulva, cáncer de pene, cáncer de canal anal, orofaringe y cavidad oral (8). Todos estos desenlaces diferentes del cáncer de cérvix se han estudiado en análisis de costo-efectividad de las vacunas contra el VPH, para encontrar una mejor relación costo-beneficio que permita su uso masivo en poblaciones de bajos ingresos económicos.

La doctora Nubia Muñoz y sus colaboradores realizaron un estudio observacional con 1610 mujeres con vida sexual activa, que en el punto de partida del estudio fueran negativas para la infección por VPH según la citología, las pruebas serológicas y las pruebas de detección del ADN viral. En un período de vigilancia de 4 años encontraron 269 infecciones por virus de alto riesgo y 124 por virus de bajo riesgo. Se resalta de estos hallazgos, que el primer virus de alto riesgo fue el 16 pero el segundo no fue el 18 como en casi todo el mundo, sino el 58, con lo cual se verifica que puede haber diferencias geográficas sobre los tipos de virus más prevalentes en diferentes regiones del mundo. (9) En relación con los virus de bajo riesgo no hubo diferencias y se identificó que los más comunes son el 6 y el 11 como en el resto del mundo.

En otro análisis similar, pero a nivel mundial sobre una muestra de 1739 mujeres se demostró que los virus de alto riesgo más comunes en las pacientes con cáncer de cérvix, son los tipos 16 y 18, seguidos por el 45 y el 31. (10) Esta evidencia explica porqué las vacunas han incluido inicialmente los tipos 16 y 18 como el blanco de la vacunación para lograr el mayor impacto en la prevención de esta enfermedad.

Pruebas de detección del ADN viral

El principio racional para el uso de las pruebas de detección del ADN viral tiene que ver con la baja sensibilidad de la citología como prueba de tamización, que obliga a su repetición frecuente para detectar más pacientes que pueden tener displasia cervical. Dado su papel fundamental en el origen del cáncer de cérvix y las lesiones precursoras, puede decirse que, si no se detecta el ADN del virus en la muestra del cérvix, la probabilidad de tener estas alteraciones es remota; en este sentido, se trata de un examen con una sensibilidad muy alta aunque su especificidad no es tan buena, toda vez, que la presencia del ADN del virus no indica que la paciente tenga displasia y, en la mayoría de los casos se tratará de una infección transitoria.

Las pruebas de detección del ADN viral se usan en varios escenarios clínicos, a saber: como prueba de tamización primaria única, como tamización en conjunto con la citología, como paso a seguir ante algunas alteraciones citológicas y como pruebas de vigilancia después del tratamiento del NIC en algunas pacientes. (11)

Los dos métodos de detección más comúnmente usados son la Captura Híbrida 2 y la Reacción en Cadena de la Polimerasa y se plantea su uso en la genotipificación de las muestras de citología, dada la importancia que tienen las infecciones persistentes por virus de alto riesgo en la progresión a lesiones cervicales de alto grado. En particular, se ha descrito que las pacientes con citología normal pero positivas por más de un año para el ADN del virus 18, ameritarían una muestra endocervical por su relación con lesiones glandulares que son difíciles de detectar por citología. (11)

Las pruebas de detección del ADN viral en conjunto con la citología, se justifican sobre la base de que la sensibilidad y especificidad de la citología no son óptimas y pueden dejar pasar inadvertidas lesiones de alto grado o remitir en exceso pacientes con lesiones de bajo grado, situaciones en las cuales el complemento con la prueba de detección viral, dada su mayor sensibilidad, mejora la calidad de la tamización para definir las pacientes que irán a más estudios.

Las pacientes con citología anormal y prueba de ADN positiva tienen alto riesgo de tener o de desarrollar lesiones intraepiteliales o cáncer, y de esta forma, se pueden reducir los resultados falsos negativos de la citología y mejorar la sensibilidad.

Para pacientes con citologías anormales, pero no concluyentes se recomienda la prueba del ADN viral, si es negativa se deja en tamización rutinaria y si es positiva se envía a colposcopia. (11)

En las mujeres que han sido tratadas por NIC, el seguimiento normal consiste en controles citológicos a los 6, 12 y 24 meses. Se plantea que adicionar la prueba del ADN viral a las citologías de control mejora la sensibilidad y el valor predictivo negativo con lo cual se podrían ver solo a los 6 meses y si son negativos, volver a verla a los 24 meses. (11)

En un metanálisis sobre las aplicaciones clínicas de las pruebas de detección del ADN de VPH, Arbyn y cols., (12) presentan los usos más comunes en citologías equívocas o anomalías citológicas de bajo grado, predicción del resultado terapéutico después del tratamiento del NIC y en la tamización primaria. Se concluye que la Captura Híbrida 2 es más segura que la citología repetida para hacer el triage de pacientes con alteraciones citológicas equívocas, por su mayor sensibilidad y similar especificidad. Después del tratamiento del NIC, la Captura Híbrida detecta más

fácilmente la persistencia o recurrencia que los controles citológicos. En tamización primaria la Captura Híbrida detecta 23 % más NIC 2 - 3 o cáncer que la citología convencional.

Existe suficiente evidencia de que las pruebas de detección del ADN del VPH son superiores a la citología en el triage de alteraciones citológicas equívocas y en la evaluación postratamiento del NIC.

Vacunas contra el virus del papiloma humano

Todo este conocimiento en relación con el papel del VPH en el desarrollo del cáncer de cérvix ha permitido la producción de una vacuna altamente efectiva contra esta infección, con tasas de eficacia que superan el 90 % cuando se comparan las infecciones adquiridas por la población vacunada versus la población que recibió placebo.

En los ensayos clínicos que han realizado las dos casas matrices, Merck y Glaxo, se han involucrado más de 60.000 mujeres en todo el mundo con diferentes perfiles epidemiológicos, lo cual ha permitido medir la eficacia según la historia sexual de la mujer y compararla entre las mujeres según el número de compañeros sexuales. Es así, como se sabe que la mujer ideal para ser vacunada por la mayor eficacia de la vacuna es la mujer que aún no ha iniciado su vida sexual y que en análisis más rigurosos sobre la eficacia, ésta desciende de forma importante en mujeres con vida sexual previa a la vacunación.

La doctora Luisa Villa y cols., (13) presentan un ensayo clínico aleatorizado con más de 500 mujeres que en la línea de inicio del estudio eran negativas para la infección en citología, serología y ADN. En un período de vigilancia de 30 meses encuentran una eficacia del 90 % al comparar las infecciones adquiridas con esos genotipos de la vacuna cuadrivalente (6,11,16 y 18) entre las que recibieron la vacuna y las que recibieron placebo.

La doctora Harper y cols., (14) realizaron una investigación con la vacuna bivalente (16 y 18) con 1113 mujeres entre los 15 y los 25 años negativas para la infección por VPH en la línea de inicio del estudio, aplicaron 3 dosis de la vacuna en un esquema 0,1 y 6 meses; reportan una eficacia del 92 % ($p < 0,0001$).

Uno de los ensayos clínicos más grandes para evaluar la efectividad de la vacuna cuadrivalente en la prevención de NIC II-III, es el estudio FUTURE II (15) en el cual 6087 mujeres recibieron la vacuna y 6080 recibieron placebo. Los grupos eran bastante homogéneos en las variables consideradas y en los análisis por protocolo se demuestra una eficacia de la vacuna del 97 % al 100 %. En los análisis de intención de tratar la eficacia baja al 45 % - 57 %.

La vacunación en hombres, si bien tiene mucha lógica por la protección que le confiere al individuo vacunado y por cortar su papel como transmisor de la infección, aún genera controversia especialmente por la relación costo beneficio de esa intervención.

La doctora Ana Giuliano y cols., (16) presentaron un trabajo con la vacuna cuadrivalente en 2011. En un grupo de 4065 hombres saludables entre los 16 y 26 años de edad de 18 países buscaron la eficacia de la vacuna cuadrivalente para prevenir lesiones genitales externas asociadas a estos tipos de virus. En análisis de intención de tratar encuentran una eficacia del 60,2 % y en los análisis por protocolo la eficacia fue del 90,4 %.

Las guías de la Asociación Americana de Cáncer, en relación con el uso de la vacuna, (17) recomiendan su uso para mujeres entre los 9 y 26 años de edad, no es preciso realizar una prueba del ADN viral previo a la vacunación en aquellas que hayan tenido relaciones sexuales, ya hay recomendación sobre su uso en hombres y la tamización con citología, debe hacerse en las mujeres no vacunadas.

En 2015 se publicó un estudio con vacuna nanovalente. (18) A la vacuna tetravalente que contiene los tipos 6,11,16 y 18 le agregaron 5 tipos de alto riesgo: 31,33,45,52 y 58; un grupo de 7000 mujeres recibió la vacuna tetravalente y otro grupo de 7000 mujeres recibió la vacuna nanovalente. Se demostró que en las pacientes que no tenían infección por estos tipos de virus al inicio del estudio no desarrollaron infección o enfermedades relacionadas con ellos durante el periodo de vigilancia, lo cual le confiere una eficacia del 100 % a esta vacuna.

En relación con el uso de la vacuna en hombres debe decirse que en 2007 las guías de la Sociedad Americana del Cáncer (ACS) no recomendaban su uso por análisis de costo-efectividad y considerando una vacunación

masiva en las mujeres. En 2012 aparece un artículo en la revista PEDIATRICS, (19) en el cual se presenta una tasa de vacunación en las mujeres americanas cercana al 40 % lo cual implica que hasta un 60 % de la población femenina está en riesgo de adquirir esta infección y las enfermedades relacionadas. Con base en esta información se recomienda vacunar a los hombres a partir de los 9 años y hasta los 21 años con vacuna tetravalente o nanovalente, para proteger específicamente a aquellas mujeres que no se hayan vacunado por cualquier razón: cultural, religiosa, económica, etc.

En Colombia se aplica un esquema de vacunación recomendado por el Comité Nacional de Prácticas de Inmunización en 2012, que indica vacunar niñas de 6 hasta 11 grado de escolarización, es decir, en edades de 10 a 18 años aproximadamente y con un esquema de 3 dosis, así: 0, 6, 60 meses. (20)

En junio de 2017 el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) publicó un documento, (21) en el cual insiste en la importancia de la vacunación e indica que un esquema de 2 dosis puede ser adecuado si se aplica con las siguientes condiciones:

1. Mujeres menores de 15 años.
2. Que la segunda dosis se aplique entre el mes 6 y el mes 12 de la primera dosis.

Si por alguna razón no se cumplen esas 2 condiciones se recomienda el esquema de 3 dosis.

Conclusión

El conocimiento en relación con el Virus del Papiloma Humano abre inmensas posibilidades para la prevención del cáncer de cérvix y otras enfermedades, en su mayoría neoplásicas, relacionadas con este virus.

Las estrategias de tamización cambiarán al uso de pruebas de detección del ADN viral, en vez de citología para mujeres mayores de 30 años.

Las vacunas nos permitirán disminuir los casos de cáncer de cérvix, ya que los tipos 16 y 18 que se encuentran en las vacunas son responsables del 70 % de los casos de esta enfermedad en el mundo, y que anualmente representan 500.000 casos nuevos y 250.000 muertes.

XXVIII Actualización en Ginecología y Obstetricia



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA
Facultad de Medicina

No se insiste demasiado en la importancia de continuar con la tamización rutinaria en las mujeres vacunadas, ya que existen otros tipos de virus de alto riesgo que aún no están incluidos en las vacunas y continúan representando un riesgo para tales mujeres sobre el cual no se debe bajar la guardia.

Lecturas recomendadas

1. ACOG practice bulletin # 61. Human Papillomavirus. Vol 105 # 4, april 2005.
2. N Engl J Med 2007; 356: 1928-43.
3. Clin Gynecol Obstet 1996. Vol 4.
4. Vaccine 24S3. 2006. S3/1 - S3/10.
5. Vaccine 24S3. 2006. S3/42-S3/51
6. HPV today #7. Octubre de 2005.
7. Vaccine 24S3. 2006. S3/11-S3/25
8. Eur J Cancer. 2001. 37: S4
9. Journal of Infectious Diseases. 2004. 190: 2077-87
10. N Engl J Med 2003. 348: 518-527
11. Best Practice and research Clinical Obstetrics and Gynecology 2006. 20: 2; 253-266
12. Vaccine 24S3. 2006. S3/78 -S3/89
13. Lancet Oncol 2005. 271-78
14. Lancet 2004. 364: 1757-65
15. N Engl J Med 2007. 356:19; 1915-27
16. N Engl J Med 2011. 364: 401-411
17. CA Cancer J Clin 2007. 57:7-28
18. N Engl j Med 2015. 372:8
19. Pediatrics 2012,129,602
20. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Lineamientos técnicos y operativos para la vacunación contra el Virus del Papiloma Humano. 2012
21. The American College of Obstetricians and Gynecologists 2017. Committee Opinion summary 704.