

# EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO, LA EPIDEMIA DE LA NUEVA ERA

Carmen Bocanegra Amaya\* y Sandra López Roldán\*\*

## RESUMEN

El virus de papiloma humano (VPH) es uno de los causales de cáncer de cuello uterino en mujeres de todo el mundo, convirtiéndose en la segunda causa de muerte por cáncer, después del cáncer de mama. En Colombia según informe del Instituto de Cancerología del 2009 cada año se diagnostican 800 nuevos casos de cáncer de cuello uterino, de los cuales 39 casos corresponden a pacientes menores de 25 años, esta señal de alarma y la falta de persistencia por obtener un método antiviral efectivo contra el VPH, hacen de este virus un agente potencial de mortalidad en el mundo. La vacunación en niñas contra VPH antes de que empiecen su vida sexual puede prevenir las infecciones por los genotipos más agresivos y frecuentes del virus, estos son el genotipo 16 y el 18, los cuales son responsables de aproximadamente un 70% de la totalidad de los cánceres cervicouterinos. (DUAZARY Suplemento 2011, 90 - 101).

**Palabras clave:** Virus de Papiloma Humano, Cáncer de Cuello Uterino, vacuna.

## ABSTRACT

The human papilloma virus (HPV) is one of the causes of cervical cancer in women worldwide, becoming the second leading cause of cancer death after breast cancer. In Colombia as reported by the Cancer Institute, 2009 are diagnosed each year 800 new cases of cervical cancer, of which 39 cases involved patients younger than 25 years, the alarm signal and the lack of persistence to get an antiviral approach effective against HPV, makes this virus a potential agent of mortality in the world. The HPV vaccination in girls before they start their sexual life can prevent infection by the most aggressive and common genotypes of the virus, these are the genotypes 16 and 18, which are responsible for approximately 70% of the total cervical cancers.

**Keywords:** Human Papilloma Virus, Cervical Cancer, Vaccine.

\*Bióloga, M.Sc Universidad Simón Bolívar, carboama@gmail.com

\*\*Médica Patóloga, M.Sc Universidad Metropolitana, srl0306@yahoo.com



## INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano VPH ha tomado gran interés en el transcurso de estos últimos años debido a su papel en la prevalencia de cáncer de cuello uterino en mujeres sexualmente activas y que además comienzan su vida sexual a temprana edad.

Actualmente se han encontrado más de 100 genotipos diferentes de VPH de los cuales 40 de ellos son los causales de neoplasias epiteliales malignas, como el cáncer de cuello uterino.

En la mayoría de los estudios que se han realizado a nivel mundial se puede observar la persistencia de dos tipos particulares del virus causantes de cáncer, estos son el VPH 16 y el VPH 18, sin descartar los otros tipos llamados virus de alto riesgo que con menos frecuencia también han jugado un papel importante en la aparición de cáncer, estos son el 31, 33, 35, 45 y 58.

En Colombia el cáncer de cuello uterino ocupa el primer lugar como causal de morbi-mortalidad en la población femenina<sup>1</sup>, actualmente la infección por VPH es considerada como una enfermedad de transmisión sexual<sup>2</sup>. En Cartagena de se realizó un estudio en 1992 con el objetivo de genotipificar el VPH en mujeres prostitutas frente a una población tomada como control constituida por mujeres no prostitutas, y para sorpresa los resultados no fueron concluyentes, debido a que el porcentaje de mujeres tanto prostitutas como no prostitutas infectadas con VPH no era muy distante, sin embargo se pudo destacar la prevalencia de los genotipos de virus 16, 18 y 21 como agentes causales de neoplasias malignas<sup>3</sup>.

En Barranquilla los estudios sobre infección por papiloma virus solo se han limitado a la colección de muestras, tal es el caso de una investigación realizada en el 2009 cuyo fin era detectar y genotipificar el VPH en mujeres con lesiones de significado indeterminado donde se hizo un muestreo en Barranquilla y otro en Bogotá, donde los resultados fueron una alta frecuencia para los virus de alto riesgos VPH16 con un 29%, VPH 52 con un 19% y VPH 18 con un 15%<sup>4</sup>.

## METODOLOGÍA

Se trató de utilizar la bibliografía de los últimos 5 años, y se hace referencia a artículos originales de importancia de los últimos cinco años.

Se revisaron los siguientes aspectos: Definiciones, epidemiología, etiología, composición molecular, diagnóstico, marcadores, clínica de la infección por el VPH, pesquisaje de masas, barreras, aptitudes y creencias, alternativas, tratamientos, prevención primaria y secundaria y problemas sociales derivados basados en la evidencia fundamentalmente según clasificación de la misma de I o II nivel.

## 1. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El virus del papiloma humano (VPH) hace parte de un grupo diverso de virus ADN perteneciente a la familia Papillomaviridae. Como todos los virus de esta familia, el VPH sólo establecen infecciones productivas en el epitelio estratificado de la piel y mucosas de humanos, así como de una variedad de animales.

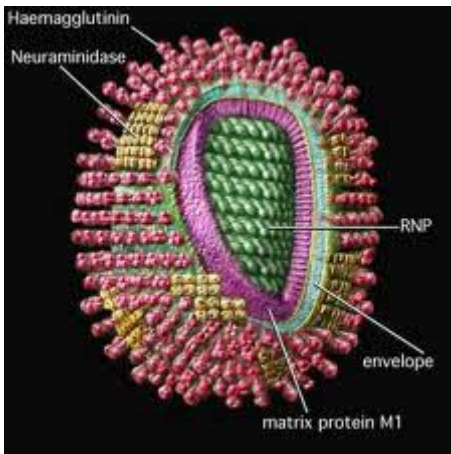
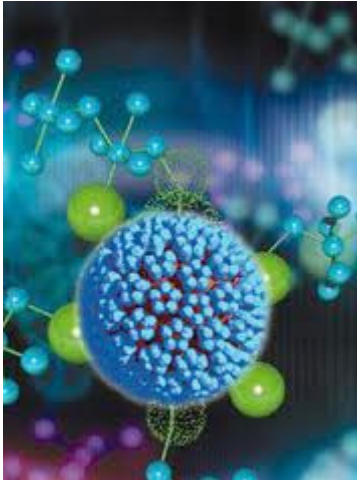
Se han identificado alrededor de 200 tipos diferentes de VPH, la mayoría de los cuales no causan ningún síntoma en la mayor parte de la gente. Algunos tipos de VPH pueden causar verrugas o condilomas, mientras otros pueden generar infecciones subclínicas, que pueden dar lugar a cáncer cervical, cáncer de vulva, vagina y ano en mujeres, o cáncer de ano y pene en hombres<sup>5</sup>. La mayor parte de la gente infectada por VPH desconoce que lo está.

Entre treinta y cuarenta tipos de VPH se transmiten normalmente por contacto sexual e infectan la región anogenital. Algunos tipos de VPH transmitidos por contacto sexual pueden producir verrugas genitales. La infección persistente con algunos tipos de VPH transmitidos sexualmente denominados de «alto riesgo» (diferentes de los que causan verrugas) puede evolucionar y producir lesiones precancerosas y cáncer invasivo<sup>6</sup>.

La infección con VPH es la causa principal de casi todos los casos de cáncer cervical<sup>7</sup>, aunque en la mayor parte de las infecciones con este tipo de virus no se produce ninguna patología. En el año 2008 el médico alemán Harald zur Hausen (1936) recibió el Premio Nobel de Medicina por el descubrimiento de VPH como una causa de cáncer cervical. En la figura 1 se aprecia una imagen del virus.

La mayor parte de las infecciones con VPH en mujeres jóvenes son temporales, y tienen poca importancia a largo plazo. El 70% de las infecciones desaparecen en 1 año y el 90% en 2 años<sup>8</sup>. Sin embargo, cuando la infección persiste entre el 5 y el 10% de las mujeres infectadas

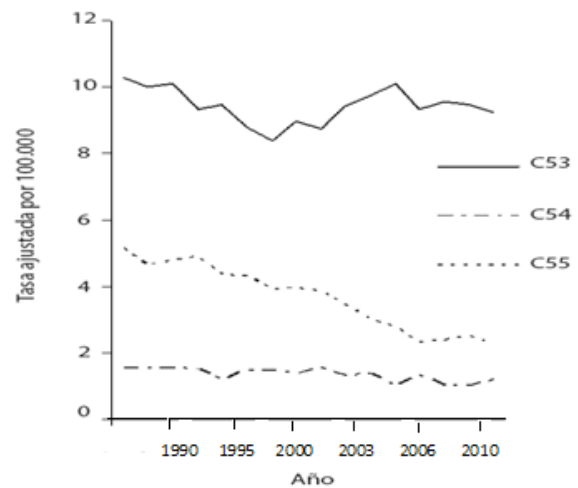
existe el riesgo de desarrollar lesiones precancerosas en el cuello del útero, que puede progresar a cáncer cervical invasivo. Este proceso normalmente lleva entre 15 y 20 años, dando muchas oportunidades a la detección y el tratamiento de las lesiones precancerosas, a menudo con altas tasas de curación.



(b)

Figura 1, a y b Micrografía del virus del papiloma humano.

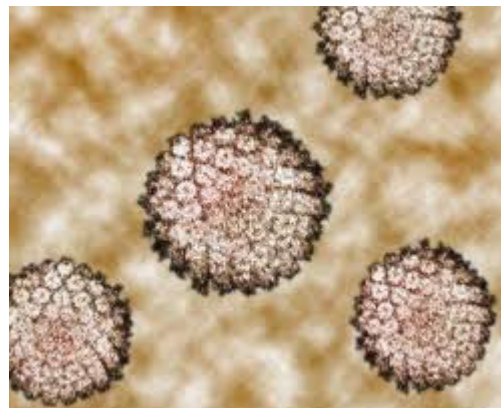
Colombia tiene una incidencia ajustada de 36,8 por 100.000 y se ubica dentro de los países de alto riesgo para esta enfermedad<sup>9</sup>. Con una tasa cruda de 14,1 por 100.000<sup>10</sup>, esta sigue siendo la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres colombianas, sin tendencia al descenso, a pesar de que existe un programa de detección precoz desde hace 15 años (Gráfica 1).



Gráfica 1. Mortalidad por cáncer de cuello uterino. Fuente Instituto nacional de Cancerología (INC) con registros del Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas (DANE)

## 1.2 NATURALEZA MOLECULAR DEL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO

El virus del papiloma humano pertenece a la familia Papillomaviridae, una familia recientemente reconocida como distinta de los polyomavirus<sup>11</sup>, estos están ampliamente distribuidos en la naturaleza, infectan a específicamente el epitelio escamoso de mas de 20 especies de mamíferos, así como aves y reptiles<sup>12,13</sup>, está constituido por una cápside de 72 capsómeros, con un diámetro aproximado de 55nm que contienen el genoma viral (ver figura 2). Los capsómeros están constituidos por dos proteínas estructurales que son la L1 en mayor proporción y la L2. El VPH es relativamente estable y debido a que no presenta envoltura permanece como agente infeccioso por mucho tiempo en zonas húmedas.



(a)

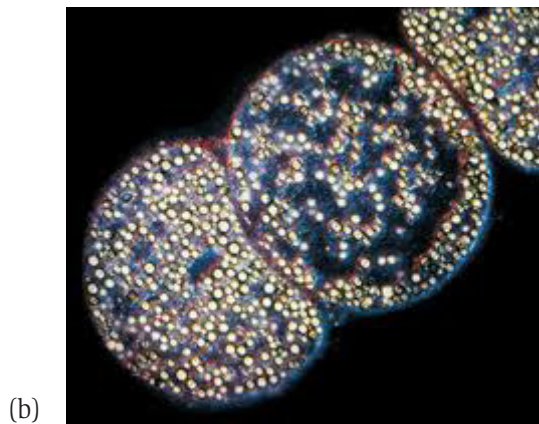


Figura 2, a y b Micrografía del virus de papiloma humano mostrando los capsómeros que constituyen la cápside.

### 1.3 ORGANIZACIÓN GENOMICA DEL VPH

El genoma del VPH consiste en una doble cadena de ADN circular de aproximadamente 8kb, y este se divide en tres regiones:

- **Región Larga de control o LCR:** Este segmento no se le conoce marco de lectura transcripcional, pero es necesaria para la replicación normal del virus y se presume que controla la expresión genética del virus. Funcionalmente se encuentra dividida en dos dominios principales: el RE2, regulado por la presencia de la proteína viral E2 y donde se localiza tanto el origen de replicación del ADN viral como el promotor temprano; y el dominio CE (celular enhancer), un fuerte potenciador de la transcripción cuya activación depende de factores transcripcionales celulares exclusivamente.

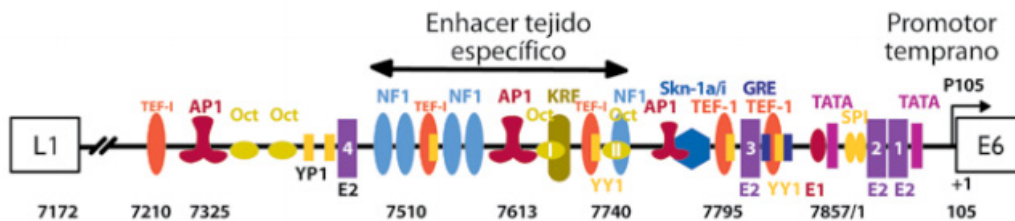


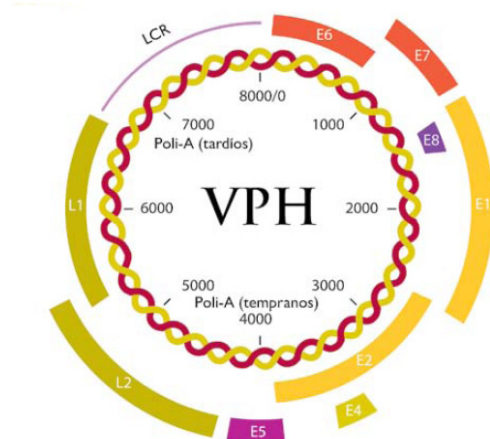
Figura 3: Región larga de control LCR.  
 Fuente: <http://www.123bio.net/revues/ibouallaga/index.html>.

- **Región de proteínas tempranas:** En esta región se hallan las proteínas que se expresan inmediatamente se adquiere la infección por VPH, y estas proteínas son las E1-E8.
- **Región de expresión tardía:** Constituye las proteínas estructurales que forman las partículas completas del virus, estas son las L1 y L2<sup>14</sup>.

En la tabla 1 se presenta en resumen las funciones de cada una de las regiones del genoma del VPH, y en la figura 3 se puede ubicar cada región dentro del genoma.

**Tabla 1,** Función de las regiones del genoma del VPH

GEN/ REGIÓN	FUNCIÓN
E1/E2	Genera los código para proteínas que controlan la función de los genes E6 y E7.
E4	Se desconoce su función específica, pero puede controlar la liberación del virus en la célula.
E5	Genera los códigos para una proteína hidrofobica que realiza la inmortalización de la célula.
E6	Genera los códigos de proteínas que inhiben los reguladores negativos del ciclo celular. Los productos de E6 inhiben la p53 que es un factor de transcripción para la apoptosis.
E7	Genera los códigos de los productos que se unen a las proteínas supresoras de tumor del retinoblastomas permitiendo así que las celula progrese a través del cilo celular en ausencia de signos mitogeneticos normales.
L1/L2	Genera los códigos para las próteinas estructurales y formación de partículas completas del virus.
LCR	Es necesaria para la replicación normal del virus y el control de la expresión genética.



**Figura 4:** Organización del Genoma del VPH, los ORFs (E1-E8, L1-L2) y la Región larga de control (LCR). Tomado de The Health professional PHV HANDBOOK: Human papillomavirus and cervical cáncer:2004

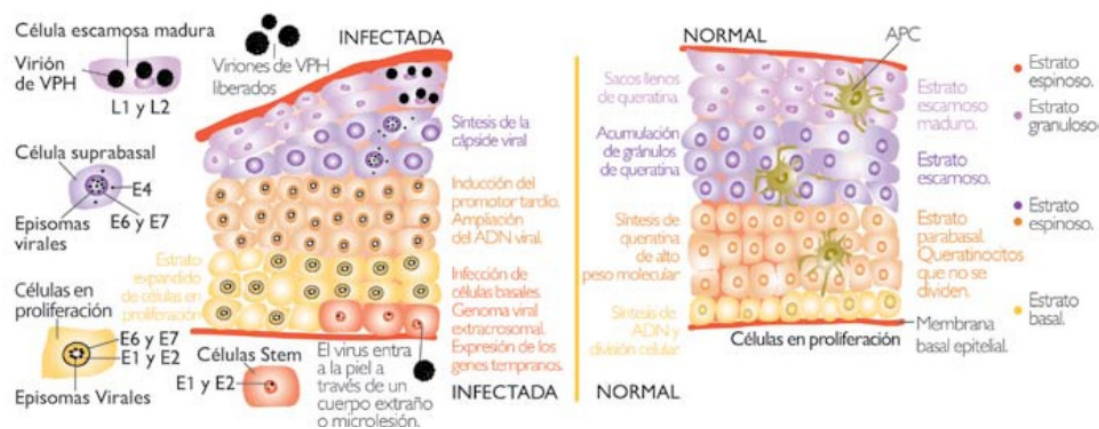


Los papilomavirus humanos, al igual que otros virus, aprovechan la maquinaria celular para replicarse; son epiteliotróficos y una vez alcanzan las células basales pueden permanecer en forma episomal, en estado latente o bien abandonar esa latencia y aprovechar la diferenciación celular propia del epitelio cervical. De este modo y paralelamente a la maduración del epitelio cervical, los VPH expresan sus genes de forma secuencial; en primer lugar los genes tempranos (E1-E8), en las capas basales y posteriormente, en las capas superficiales del epitelio más diferenciado, expresan sus proteínas tardías (L1-L2), que forman la cápside y permiten el ensamblaje de nuevas partículas virales que repetirán el ciclo. En determinadas circunstancias fisiológicas de “permissividad inmunológica” y tras un periodo de persistencia de la infección generalmente largo, las partículas de ADN viral que se encuentran en forma episomal, sufren un proceso de integración dentro del genoma celular y con ello una serie de acontecimientos que conducen a un proceso de bloqueo de proteínas con funciones importantes en el ciclo celular, tales como las proteínas p53 y Rb<sup>15</sup>.

## 1.4 REPLICACIÓN VIRAL Y ONCOGENESIS

Durante la infección del epitelio de las mucosas, los viriones deben alcanzar en primer lugar las células basales no diferenciadas. Por ello, se piensa que el VPH infecta tejidos epiteliales a través de micro abrasiones que permiten un acceso más fácil a las zonas basales del epitelio como se aprecia de forma resumida en la figura 5. Una vez en contacto con las células objetivo, el virión se asocia con receptores putativos como son las alfa-integrinas, la heparina y las laminillas. Los viriones entran en las células epiteliales basales por endocitosis mediada por vesículas recubiertas de clatrina y/o caveolina, dependiendo del tipo de VPH. Una vez en el interior celular, el genoma viral es transportado al núcleo por mecanismos desconocidos, donde se mantiene como un mini cromosoma circular libre. Se transcriben entonces los genes tempranos (E), lo que permite realizar una replicación del ADN inicial que resulta en un número de copias de entre 50-100 genomas virales por célula. A partir de este momento, el genoma viral se replica en promedio una vez por ciclo celular, cuando las células basales se dividen, y los genomas virales se reparten a partes iguales entre las células hijas. Este tipo de replicación viral se denomina «replicación tipo plásmido»<sup>16</sup>.

Cuando las células basales entran en el proceso de diferenciación que las convertirá en queratinocitos, a medida que migran hacia las capas superiores del epitelio, tiene lugar una «explosión» en la replicación del ADN viral, conocida como «replicación vegetativa». Además, en las capas superiores del epitelio del huésped se desencadena un complejo mecanismo de transcripción en cascada y se expresan los genes tardíos L1 y L2, que son las proteínas estructurales que encapsidan los genomas virales amplificados. El ensamblaje de los viriones hijos tiene lugar en el núcleo, liberándose cuando se descaman las células muertas del epitelio del huésped, de manera que el ciclo de vida viral continúa. Actualmente se desconocen las señales intracelulares que regulan la transición del virus hacia la replicación vegetativa durante la diferenciación de los queratinocitos<sup>16</sup>.



**Figura 5:** El ciclo viral en el epitelio estratificado

Fuente: Ian H. Frazer (2004). *Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. Nature Reviews Immunology 4 (01) 46-55.*

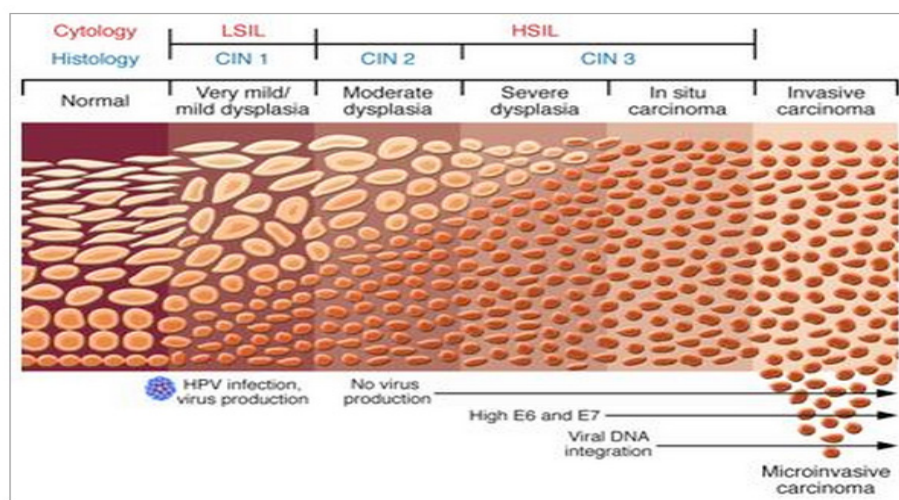
En las lesiones pre-invasoras (SIL de alto grado, CIN III-carcinoma in situ) y en el carcinoma cervical, el ADN viral se encuentra integrado en el cromosoma de la célula hospedera. Por lo que se hace necesario que se rompa el genoma vírico, este se fragmenta en la región E1-E2 que regula a E6 y E7 lo que conlleva a la transformación celular, esto es lo que conduce a la carcinogenicidad del virus<sup>17</sup>. El gen E6 se liga a la proteína p53 que es la inductora de apoptosis celular<sup>17</sup>, luego la proteína E7 induce la desestabilización del complejo proteico del retinoblastoma, permitiendo la evasión del control del ciclo celular<sup>18</sup>, en síntesis ambos genes inducen a un desorden sustancial de las funciones mitóticas generando una degradación de los cromosomas durante la mitosis y generando aberraciones tanto estructurales como numéricas<sup>19</sup>.

## 1.5 PATOGENICIDAD DEL VPH

La patogenia del cáncer cervicouterino ha sido un verdadero paradigma, porque se ha encontrado que las células normales se transformaban primero en células desdiferenciadas con displasias leves (**lesiones de bajo grado**), luego moderadas, después severas o carcinomas in situ (**lesiones de alto grado**) para finalizar como un carcinoma invasor. Este proceso ha sido llamado *in continuo* por el Dr. Ralph Richard, y que ha servido como modelo para las diferentes neoplasias.

Otra característica especial de la patogenia es el hecho de que el proceso requiere de un periodo de tiempo de años, lo cual permitió, en el caso del cáncer cervicouterino, sentar las bases de la oncología preventiva a través del examen del Papanicolaou en forma periódica, con el cual se puede identificar si las células son normales o presentan displasia leve, moderada, severa o ya han constituido el carcinoma in situ. El problema con el examen es la educación y cultura, pues los recursos están, por lo que en base a la biología y su proyección a la clínica (en teoría) nadie debiera enfermar ni morir de cáncer de cuello uterino.

También se han descubierto que tras la displasia leve no existe producción de virus, pero estos vuelven a aparecer en los periodos de displasia severa y carcinoma *in situ*, con altos niveles de la proteína o gen E6 y E7, en donde finalmente ocurre la integración del genoma viral al celular. Es la anatomía patológica la encargada de sugerir en qué etapa de la infección se encuentra la paciente, pero la comprobación está dada por el marcador molecular que indica el estado del VPH. (Figura 6).<sup>20</sup>.



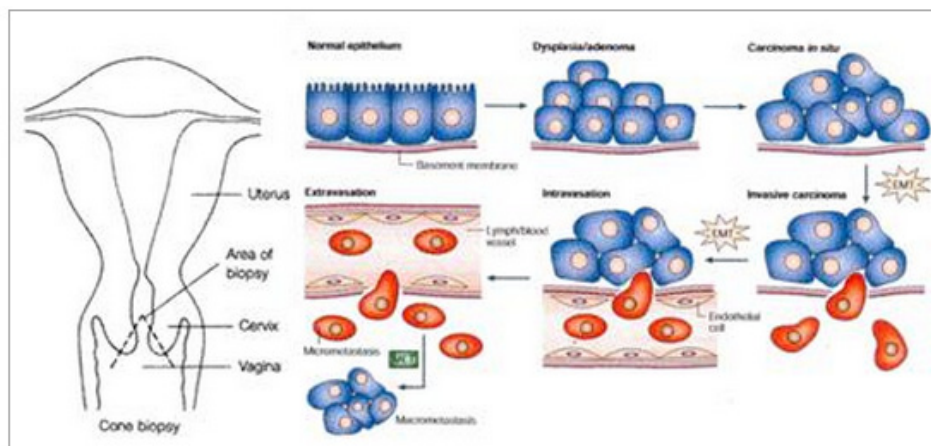
**Figura 6:** Patogenia del Cáncer de cuello uterino

Fuente: <http://www.mednect.cl/link.cgi/Medwave/Reuniones/4619>

### 1.5.1. Progresión Tumoral

El cáncer de cuello uterino aparece en la zona de transición epitelial, la cual consta de células troncales (*stem cells*) desde donde se originan la mayor parte de los cánceres. De manera que algunas *stem cells* sufren la transformación y se convierten en displasia o adenoma producto de la infección por VPH, luego otras alteraciones genéticas condicionan que la expresión del genoma viral (si se integran o no E6 y E7 en forma permanente) origine el carcinoma *in situ* y otros cambios genéticos permitirán que la célula destruya la lamina basal entre al estroma en lo que se conoce como Transición Epitelio-Mesénquima (*Epitelial-Mesenchymal Transition*).

Después de los cambios previos se inicia el proceso de intravasación (atravesar vasos linfáticos o sanguíneos) por donde las células se diseminarán para dar origen a las metástasis (Figura 7)<sup>20</sup>.



**Figura 7:** Esquema de la progresión tumoral del cáncer de cuello uterino.

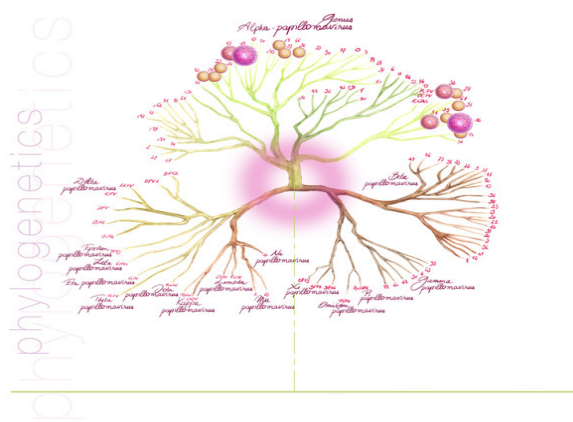
Fuente: <http://www.mednect.cl/link/Medwave/Reuniones/4619>

## 1.6 FILOGENIA DEL VPH

El VPH se clasifica de acuerdo con las secuencias diferenciales presentes en la región L1, esto debido a la particular conservación de la misma<sup>21</sup>. Alrededor de 200 tipos de VPH han sido clasificados y descritos de los cuales alrededor de 100 son exclusivos de los humanos<sup>21,22</sup>. De acuerdo con la frecuencia de homología entre los genes presentes en la región L1 se pueden organizar en género, especies, tipos y variantes de VPH sub tipos como se indica a continuación. (Ver figura 8).

- Género: Si presenta menos de 60% de homología en los genes de la región L1.
- Especies: Si presenta entre el 70 y el 60% de homología en los genes de la región L1.
- Tipos: Si la homología presente en la región L1 es del 71-89%.
- Subtipos: Si se presenta un 90-98% de homología en la región L1.
- Variantes de los subtipos: Si se presenta más de un 98% de homología en la región L1.





**Figura 8:** Árbol genético del VPH.  
FUENTE: (Burns and Maitland 2005; Harper et al 2004)

El género clínicamente de mayor importancia es el referido como los virus tipo Alfa, a que este contiene a todos a los VPH asociados a lesiones en mucosas o genitales. Los VPH tipo beta incluyen a todos los tipos asociados a epidermodisplasia verruciformis (EV), una enfermedad neoplásica cutánea que además presenta un componente genético. En aquellos portadores que no son genéticamente predispuestos a la enfermedad, los VP-beta y los VP-gama establecen infecciones asintomáticas, e en el peor de los casos producen pequeñas lesiones cutáneas neoplásicas benignas. Sin embargo algunos de estos virus se han encontrado asociados a cáncer de piel en individuos inmunosuprimidos<sup>23</sup>.

### 1.7 MÉTODOS DE DETECCIÓN

Ante el resultado de una citología anormal lo que se debe proseguir es a confirmar un diagnóstico, esto basándose en un estudio histológico, para este fin la colposcopia es la técnica de elección, a continuación se explicará en breve cada una de las técnicas, incluyendo las de diagnóstico molecular.

- **COLPOSCOPIA:** Es una técnica basada en la exploración magnificada de los epitelis del cuello uterino, la vagina y la vulva, cuyo objetivo fundamental es el diagnóstico de lesiones invasivas o precursoras del cáncer. La identificación de características sutiles inapreciables a simple vista que son la expresión de cambios patológicos, permite valorar el grado de anormalidad del tejido, así como la morfología y la topografía de las lesiones y localizar el área más sospechosa para obtener una biopsia.

- **BIOPSIA:** Es un procedimiento diagnóstico que consiste en la extracción de una muestra total o parcial de tejido para examinarla al microscopio. La biopsia dirigida colposcopicamente permite confirmar el diagnóstico antes de efectuar el tratamiento definitivo y se considera el patrón estándar en el diagnóstico de dicha enfermedad.

- **DETECCIÓN DE VPH POR PCR:** Hoy en día, a través de las técnicas de biología molecular, se conoce el genoma del VPH en forma completa y las secuencias de todos los genotipos, datos con los cuales se han logrado desarrollar *primers* o partidores de consenso. Así entonces, existen partidores para la secuencia L1 del virus, la cual codifica para la proteína que permite la infección del VPH a las células de la mucosa las que no discriminan cuán distintos son los virus; razón por la que se utiliza el partidador MY09/11 para amplificar una secuencia de 450 pares de bases a través de la reacción en cadena de la polimerasa, GP 5 + /6 + que amplifica a 150 pares de bases, y el partidador SPF1/2 que amplifica 65 pares de bases.

- **TIPIFICACIÓN DE VPH POR PCR:** Existen varias maneras de conocer el genotipo viral, ya sea a través de la secuenciación de ADN, por reacción de hibridación de ácidos nucleicos, o por la digestión con endonucleasas de restricción de la muestra amplificada, método más sencillo que los anteriores. Hay dos endonucleasas de restricción, RSA1 y DD1, que cortan específicamente el DNA de los diferentes VPH en distintas regiones. Tras agregar las nucleasas, se generan fragmentos de ADN los que posteriormente se separan por electroforesis.

- **Detección de la proteína E6:** E6 y E7 actúan como marcadores proteicos de este proceso, los cuales pueden ser detectados por medio de anticuerpos fluorescentes mientras están unidas a sus respectivas proteínas. Se ha propuesto un proyecto orientado hacia el diagnóstico y la clínica utilizar este tipo de anticuerpo directamente en frotis de Papanicolaou<sup>24</sup>.

### 1.8 TRATAMIENTO FRENTE A LAS INFECCIONES POR VPH

El tratamiento de las infecciones con VPH se basa en la actualidad en la utilización de algunas cremas tópicas disponibles, cuya actividad antiviral no es bien conocida o que actúan activando una respuesta inmune local contra el virus. En el caso de las lesiones pre cancerosas producidas por VPH, el tratamiento más adecuado es

la eliminación de las zonas afectadas mediante cirugía. En gran parte, este tratamiento es eficaz porque VPH produce lesiones superficiales bien localizadas, y los VPH no producen infecciones sistémicas<sup>25</sup>.

No existe un tratamiento para el VPH (un virus), pero se pueden tratar las afecciones que causa, incluidas las verrugas genitales. Es común que las verrugas genitales reaparezcan (después de un tratamiento), especialmente en los tres meses posteriores al tratamiento. El tratamiento de las verrugas genitales no necesariamente reducirá el riesgo de contagiar el VPH a su pareja sexual. Es posible que se transmita el virus a la pareja sexual, aun después de recibir tratamiento para las verrugas. No se sabe cuánto tiempo sigue siendo contagiosa una persona después de que se le han tratado las verrugas.

Las verrugas que no son tratadas pueden desaparecer, permanecer igual o aumentar en tamaño o cantidad. Las verrugas genitales no se transformarán en cáncer con el paso del tiempo, aun cuando no hayan sido tratadas. Una mujer embarazada que tiene verrugas genitales presenta muy bajo riesgo de transmitir el VPH a su bebé. En casos raros, si hay transmisión del VPH, el bebé podría contraer verrugas en la garganta o en la laringe. Al parecer, los nacimientos por cesárea no evitan que la madre transmita el VPH a su bebé.

Todas las mujeres que han estado sexualmente activas, inclusive aquellas que tienen verrugas genitales, deberían hacerse la prueba de Papanicolau en forma regular para la detección del cáncer de cuello uterino. Esto se recomienda porque una persona puede estar infectada con más de un tipo de VPH.

## 1.9 VACUNAS

El 8 de junio de 2006, la FDA aprobó Gardasil, una vacuna profiláctica contra el VPH comercializada por Merck & Co., Inc. Los ensayos clínicos de la vacuna<sup>26</sup> realizados entre mujeres adultas con una mediana de edad de 23, mostraron protección contra la infección inicial por los serotipos 16 y 18, que en conjunto causan aproximadamente un 70% de los cánceres de cérvix. Estos serotipos de VPH también causan tumores anorrectales tanto en mujeres como en hombres.

El ensayo también mostró una eficacia del 100% frente a infecciones persistentes, no sólo frente a las agudas. La vacuna también protege contra los serotipos 6 y 11, causantes del 90% de las verrugas genitales. Las mujeres pueden ser vacunadas en un rango de edad de entre 9

y 26 años, aunque mujeres menores no formaron parte del ensayo clínico.

En la actualidad, además de Gardasil, GlaxoSmithKline ha comercializado la vacuna Cervarix. Tanto Gardasil como Cervarix protegen contra infecciones iniciales contra los tipos VPH 16 y 18, causantes de la mayor parte de los casos de cáncer cervical. Gardasil además protege contra los tipos VPH 6 y 11: estos cuatro tipos combinados (16, 18, 6, 11) corresponden al 90% de los casos de cáncer cervical<sup>27</sup>.

La vacuna proporciona poco beneficio a las mujeres que ya estén infectadas con los tipos VPH 16 y 18, es decir, a la mayor parte de las mujeres sexualmente activas, ya que las vacunas no tienen ningún efecto terapéutico sobre la infección ya existente ni sobre las lesiones cervicales. Por esta razón, la vacuna se recomienda principalmente a mujeres que aún no hayan iniciado relaciones sexuales. La vacuna (tanto Gardasil como Cervarix) se administra en 3 dosis a lo largo de 6 meses con un coste de unos 300€. La CDC recomienda a mujeres entre 11 y 26 años que se vacunen, aunque niñas de incluso 9 años pueden verse beneficiadas.

Aunque las administraciones y empresas aseguren que la vacuna no tiene efectos colaterales, con excepción de dolor alrededor del área de inyección, lo cierto es que hasta la fecha en Estados Unidos han fallecido ya 18 niñas tras ser vacunadas y más de 8.000 han sufrido eventos adversos<sup>28</sup>. En España se han dado 103 alertas, con 35 casos de reacciones adversas graves con cuadros de diarrea, dolor, síncope o convulsiones<sup>29</sup>. Merck, así como la FDA y la CDC consideran que la vacuna es completamente segura y que no hay relación de causa-efecto<sup>30</sup>. No contiene mercurio, thimerosal ni virus atenuados (solo virus muertos). Merck & Co., Inc, el fabricante de Gardasil, continúa con las pruebas a mujeres que han recibido la vacuna para determinar su eficacia sobre un periodo de vida.

Tanto hombres como mujeres son portadores del VPH. Para erradicar la enfermedad, eventualmente los hombres tendrían que ser vacunados. Hoy por hoy se están llevando a cabo estudios para determinar la eficiencia de vacunar niños con la vacuna actual<sup>31</sup>. En la mayoría de los países, las vacunas se han aprobado únicamente para uso femenino, pero en países como EE. UU. y el Reino Unido se han aprobado también para uso masculino.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACC, Asociación Colombiana de Cáncer, Estudios relacionados con Cáncer Cervicouterino, 2007.
2. Parkin, DM., The Global Health Burden of Infection-Associated in the year 2006.
3. Piñeros. M., Ferlay. J., Incidencia Estimada de Cáncer en Colombia a nivel Departamental y Nacional., Salud Pública Méx Vol 48 no.6 Cuernavaca Nov ./Dec. 2006.
4. Murillo R, Quintero A, Piñeros M, Bravo MM, Cendales R, Wiesner C, et al. Modelo para el control del cáncer en Colombia. Serie documentos técnicos INC. 2006;1(1).
5. «Infección genital por VPH - CDC Fact Sheet en español». Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (24 oct 2008). Consultado el 25 ene 2010.
6. Schiffman M, Castle PE (August 2003). «Human papillomavirus: epidemiology and public health». *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* **127** (8): pp. 930-4. PMID 12873163. <http://journals.allenpress.com/jrnlserv/?request=get-abstract&issn=0003-9985&volumen=127&page=930>.
7. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM (1999). «Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide». *J. Pathol.* **189** (1): pp. 12-9. doi:10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1 < 12::AID-PATH431 > 3.0.CO;2-F. PMID 10451482.
8. Goldstein MA, Goodman A, del Carmen MG, Wilbur DC (March 2009). «Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 10-2009. A 23-year-old woman with an abnormal papanicolaou smear». *N. Engl. J. Med.* **360** (13): pp. 1337-44. doi:10.1056/NEJMcp0810837. PMID 19321871. PMID 19321871
9. Kahn JA (July 2009). «HPV vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia». *N. Engl. J. Med.* **361** (3): pp. 271-8. doi:10.1056/NEJMct0806938. PMID 19605832. PMID 19605832
10. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108.
11. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, version 2.0. IARC Cancer Base No. 5. Lyon, IARC Press, 2004.
12. Piñeros M, Ferlay J, Murillo R. Incidencia estimada y mortalidad por cáncer en Colombia: 1995-1999. Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá; 2005.
13. Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, Zahaf T, Innis B, Naud P, De Carvalho NS, Roteli-Martins CM, Teixeira J, Blatter MM, Korn AP, Quint W, Dubin G. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757-1765.
14. Xercavins J, Gil A, Centeno C., Virus y cáncer genital. Ediciones Ergon, S.A. C/ Arboleda, 1. 28220 Madrid 2002.
15. Alba A, Cortes X, Bosh X, Torné A, Castellsagué X, Vidart J, Coll C, Vilaplana E. L infección or papilomavirus. Documentos de consenso. S.E.G.O. 2002.
16. Acheson, Nicholas H.. «Ch.11 Papillomaviruses». *Fundamentals of Molecular Virology* (1st edición). John Wiley & Sons Inc. ISBN 0-471-35151-2.
17. Karl R. Beutner, Stephen Tyring. (1997). "Human Papillomavirus and Human Disease", *The American Journal of Medicine*. Volume 102, May 5, pp. 9-14.
18. Munger K, Bsile JR, Duensing S., 2001: Actividades biológicas y blancos moleculares de la oncoproteína E7 del virus del papiloma humano. *Oncogen* 20: 7888-98.
19. Duesing S, Munger K, Mecanismo of genomic innstability in human papillomavirus oncoprotein. *Int J Cancer* 2004. Mar 20, 109 (20): 157-62.
20. Ferreccio C, Prado RB, Luzoro AV, Ampuero SL, Snijders PJ, Meijer CJ, et al. Population-based prevalence and age distribution of human papillomavirus among women in Santiago, Chile. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(12):2271-6.
21. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, 2004: Classification of papillomaviruses. *Virology*, 324:17-27.
22. Burd EM. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16: 1-17.
23. Hans-Ulrich b, The clinical importance of he nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *J. of Clinical Virology* 2005 32S. S1-S6.
24. Agosti JM, Goldie SJ. Introducing HPV vaccine in developing countries-key challenges and issues. *N Engl J Med* 2007;356(19):1908-10.
25. Acheson, Nicholas H.. «Ch.11 Papillomaviruses». *Fundamentals of Molecular Virology* (1st edición). John Wiley & Sons Inc. ISBN 0-471-35151-2.
26. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, et al (2006). «Eficacia sustentable de 4,5 años de una particular vacuna bivalente L1 virus- contra los tipos 16 y 18 del papillomavirus humano: seguido de un ensayo de control aleatorizado». *Lancet* **367** (9518): pp. 1247-55
27. Vacunas contra VPH» (25 ene 2010). Consultado el 25 ene 2010.

**EL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO, LA EPIDEMIA DE LA NUEVA ERA**  
**CARMEN BOCANEGRA AMAYA Y SANDRA LÓPEZ ROLDÁN**

---

28. Más víctimas de la llamada vacuna contra el virus del papiloma humano». Consultado el 05-02-2010.
29. Decenas de reacciones a la vacuna del papiloma» (13 feb 2009). Consultado el 05 feb 2010.
30. Seguridad de la vacuna Gardasil» (28 jul 2008). Consultado el 25 ene 2010.
31. Cervical Cancer Vaccine Approved». WebMD. Consultado el 17-08-2007

