

## **El Virus del Papiloma Humano en hombres: cáncer y vacunación**

MARCO HERNÁNDEZ MARTÍN<sup>1</sup>

*Universidad de Salamanca*

marco.hernandez@usal.es

### SUMARIO

Actualmente, existe diversidad de opiniones sobre el beneficio de la vacunación del virus del papiloma humano en niños de 12 años, como medida preventiva de los cánceres con los que este virus presenta relación.

En esta pequeña revisión se tratará de explicar lo que se conoce sobre este virus, sus características, clasificación, ciclo infeccioso, la evolución a cáncer como el de pene, ano-rectal o el orofaríngeo, y, por último, se expondrán las principales vacunas que existen en el mercado.

### SUMMARY

Currently, there are divergent opinions about the benefits of vaccination of human papilloma virus in children of 12 years, as a preventive measure for cancers with which the virus has a connection.

In this small review it was explained what it is known about this virus, its characteristics, classification, infectious cycle, evolution to cancer such as the penile, the anorectal or the oropharyngeal cancer, and, finally, it was presented the main vaccines that are in the market.

<sup>1</sup> Marco HERNÁNDEZ MARTÍN, es estudiante de cuarto de Grado en Medicina en la Universidad de Salamanca.

## 1. EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (HPV)

### 1.1. CARACTERÍSTICAS Y CLASIFICACIÓN

La familia *Papillomaviridae* es un grupo de pequeños virus no encapsulados, con doble cadena de DNA circular constituido por 8 genes y una región regulatoria no codificante, que contiene los sitios de unión para los factores hormonales y proteicos del huésped necesarios para la replicación del virus<sup>2</sup>. Las partículas virales están formadas por una cápside proteica conformada por la proteína L1 (95%)<sup>3</sup> y la proteína L2 (5%)<sup>4</sup>, las que se ensamblan para formar capsómeros hecosaédricos. El genoma del HPV está formado por dos tipos de genes; por un lado, los que se codifican en las etapas tempranas del ciclo de replicación del virus, E1<sup>5</sup> y E2<sup>6</sup>, y además los HPVs oncogénicos, codifican proteínas accesorias, E4<sup>7</sup>, E5<sup>8</sup>, E6<sup>9</sup>, E7<sup>10</sup>; y los que se codifican en etapas tardías del ciclo de replicación que son las proteínas estructurales de la cápside mencionadas anteriormente.

La familia de *Papillomaviridae* tiene 49 géneros y unos 300 tipos de papilomavirus humanos y animales, de ellos, unos 200 son HPVs, los cuales se organizan en 5 géneros filogenéticos, denominados: alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), gamma ( $\gamma$ ), mu ( $\mu$ ) y nu ( $\nu$ )<sup>11</sup>. De estos 5 géneros, 4 infectan exclusivamente al epitelio cutáneo, mientras que uno, el género alfa, presenta trofismo con el epitelio cutáneo y mucoso. Los HPVs oncogénicos son un subgrupo dentro de los alfa-HPVs. En la imagen 2, se observa la relación de los distintos HPVs y su lesión.

2 <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/virologia/infecciones-transmision-sexual.html> (21/06/2019)

3 WANG, J.W., RODEN, R.B. 2013 L2, the minor capsid protein of papillomavirus. *Virology* 445, 175-186.

4 BUCK, C.B., DAY, P.M., TRUS B.L. 2013 The papillomavirus major capsid protein L1. *Virology* 445, 169-174.

5 BERGVALL M., MELENDY T., ARCHAMBAULT, J. 2013 The E1 proteins. *Virology* 445, 35-56.

6 McBRIDE, A.A. 2013 The papillomavirus E2 proteins. *Virology* 445, 57-79.

7 DOORBAR, J. 2013 The E4 protein; structure, function and patterns of expresión. *Virology* 445, 80-98.

8 DiMAIO, D., PETTI L.M. 2013 The E5 proteins. *Virology* 445, 99-114

9 VANDE POL, S.B., KLINGELHUTZ, A.J. 2013 The papillomavirus E7 proteins. *Virology* 445, 115-137.

10 ROMAN, A., MUNGER, K. 2013 The papillomavirus E7 proteins. *Virology* 445, 138-168.

11 DE VILLIERS, E.M. 2013 Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology* 445, 2-10.

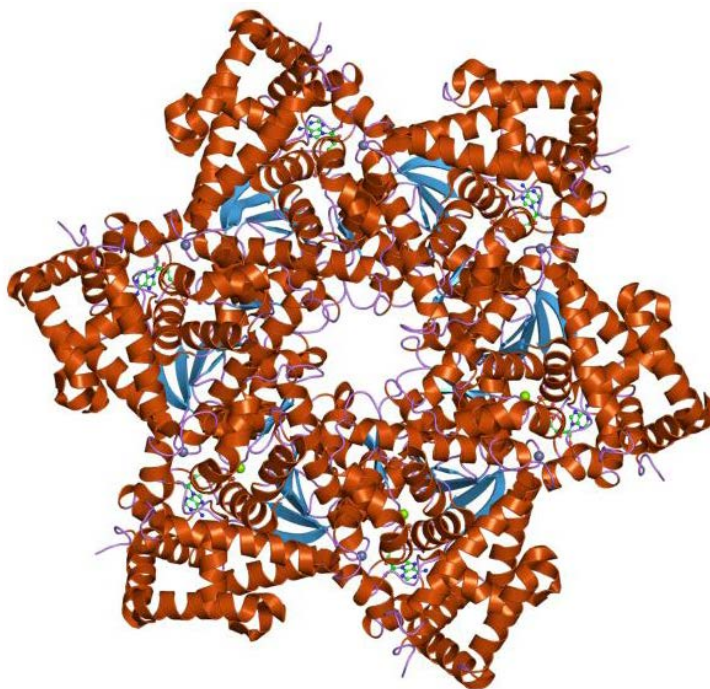


Imagen 1. *Estructura molecular del HPV.*

Fuente: [https://es.wikipedia.org/wiki/Virus\\_del\\_papiloma\\_humano](https://es.wikipedia.org/wiki/Virus_del_papiloma_humano) (21/06/2019)

Género	Especies	Tipos de VPH representativos	Tropismo	Enfermedades asociadas
Alfa-PV	$\alpha 1$	32	Mucosas	Hiperplasia epitelial
	$\alpha 2$	3, 10, 28	Cutáneo	Verrugas planas
	$\alpha 4$	2, 27, 57	Cutáneo	Verrugas comunes
	$\alpha 7$	18, 39, 45, 59, 68	Mucosas	Neoplasia intraepitelial, carcinoma invasivo
	$\alpha 9$	16, 31, 33, 35, 52, 58	Mucosas	Neoplasia intraepitelial, carcinoma invasivo
	$\alpha 10$	6, 11	Mucosas	Condiloma acuminado
		13		Hiperplasia epitelial

Beta-PV	$\beta 1c$	5, 8, 12, 14, 19, 20, 21, 24, 25, 36, 47	cutáneo	Epidermodisplasia verruciforme
	$\beta 2$	9,15, 17, 22, 23, 37, 38	Cutáneo	Epidermodisplasia verruciforme
	$\beta 3$	49	Cutáneo	
Gamma-PV	$\gamma 1$	4,65	Cutáneo	Verrugas
	$\gamma 4$	60	Cutáneo	Verrugas
Mu-PV	$\mu 1$	1	Cutáneo	Verrugas plantares
	$\mu 2$	63	Cutáneo	Verrugas
Nu-PV		41	Cutáneo	Verrugas

Imagen 2. Clasificación de los HPV y lesiones relacionadas.

Fuente: Elaboración propia a partir de: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/virologia/infecciones-transmision-sexual.html> (21/06/2019)

## 1.2. CICLOINFECCIOSO DEL HPV

HPVs infectan lugares cutáneos y mucosas y se beneficia del proceso de renovación del epitelio escamoso estratificado. Los virus infectan las células basales del epitelio mediante microabrasión<sup>12</sup>, que exponen a la membrana basal, lo que estimula la proliferación celular como parte del proceso de cicatrización. Cuando estas células infectadas se diferencian y ascienden a la superficie del epitelio, se induce la transcripción de los genes y la replicación viral produciendo la acumulación de viriones dentro del núcleo. Los viriones están formados por una cápside icosaédrica unida con moléculas de L1, y el genoma del virus está empaquetado dentro de esta cápside formando un mini-cromosoma unido a histonas del huésped<sup>13</sup> y hasta 72 copias de L2<sup>14</sup>. Estos viriones se liberan del epitelio en escamas cargadas de virus

12 ROBERTS, J.N., BUCK, C.B., THOMPSON, C.D., KINES, R., BERNARDO, M., CHOYKE, P.L., LOWY, D.R., SCHILLER, J.T. 2007 Genital transmission of HPV in a mouse model is potentiated by nonoxynol-9 and inhibited by carrageenan. *Nat. Med.* 13, 857-861.

13 FAVRE, M., BREITBURD, F., CROISSANT, O., ORTH, G. 1977 Chromatin-like structures obtained after alkaline disruption of bovine and human papillomaviruses. *J. Virol.* 21, 1205-1209.

14 BUCK, C.B., CHENG, N., THOMPSON, C.D., LOWY, D.R., STEVEN, A.C., SCHILLER, J.T., TRUS, B.L. 2008 Arrangement of L2 within the papillomavirus capsid. *J. Virol.* 82, 5190-5197.

que infectan a las células que se renuevan por sí mismas a través de las lesiones, garantizando la persistencia del virus a largo plazo. La cápside viral interacciona con los proteoglicanos de la membrana basal lo que induce un cambio conformacional que permite al virus unirse a un receptor secundario de los queratinocitos basales<sup>15</sup>. El virión entra en la célula mediante endocitosis y pasa al aparato de Golgi; cuando la célula se divide por mitosis y la membrana nuclear se rompe, el mini-cromosoma unido con L2 entra en el núcleo<sup>16,17</sup> reorganizándolo y creando un ambiente favorable para la iniciación de la transcripción y replicación viral.

### 1.3. HPV'S ASOCIADOS A CÁNCER

Alrededor del 33% de los cánceres debido a agentes infecciosos (15% de los cánceres humanos) son debidos al HPV<sup>18</sup>(alfa-HPVs). En 2012, la International Agency for Research on Cancer (IARC) declaró 12 HPV's como carcinógenos del grupo 1, y añadió 13 más como probables o posibles carcinógenos (grupo 2A, 2B). En la imagen 3 se observa un árbol filogenético en función de la secuencia del nucleótido L1, en rojo aparecen los alfa-HPVs que pertenecen al grupo 1 de carcinógenos; mientras que en naranja aparecen los que pertenecen al grupo 2<sup>19</sup>.

Paralelamente, existe un debate sobre si los Beta-HPVs están asociados con los carcinomas de queratinocitos de la piel, en especial con el carcinoma de células escamosas<sup>20,21</sup>. A este respecto, la IARC ha declarado que en individuos con la enfermedad genética de epidermodisplasia verruciforme, hay dos Beta-HPVs que son posibles carcinógenos (grupo 2), pero que no existen suficientes evidencias para considerarlos como carcinógenos en individuos normales<sup>19</sup>.

15 DAY, P.M., SCHELHAAS, M. 2014 Concepts of papillomavirus entry into host cells. *Curr. Opin. Virol.* 4, 24-31.

16 PYEON, D., PEARCE, S.M., LANK, S.M., AHLQUIST, P., LAMBERT, P.F. 2009 Establishment of human papillomavirus infection requires cell cycle progression.

17 AYDIN, I. *et al.* 2014. Large scale RNAi reveals the requirement of nuclear envelope breakdown for nuclear import of human papillomaviruses.

18 PLUMMER, M., DE MARTEL, C., VIGNAT, J., FERLAY, J., BRAY, F., FRANCESCHI, S. 2016 Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob. Health* 4,

19 IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. 2012 Biological agents. Volume 100 B. A review of human carcinogens. IARC Monogr. Eval. Carcinog. Risks Huma. 100, 1-441.

20 HOWLEY, P.M., PFISTER, H.J. 2015 Beta genus papillomaviruses and skin cancer. *Virology* 479-480, 290-296.

21 QUINT, K.D., GENDERS, R.E., DE KONING, M.N., BORGOGNA, C., GARIGLIO, M., BOUWES BAVINCK, J.N., DOORBAR, J., FELTKAMP, M.C. 2015 Human Beta-papillomavirus infection and keratinocyte carcinomas. *J. Pathol.* 235, 342-354.

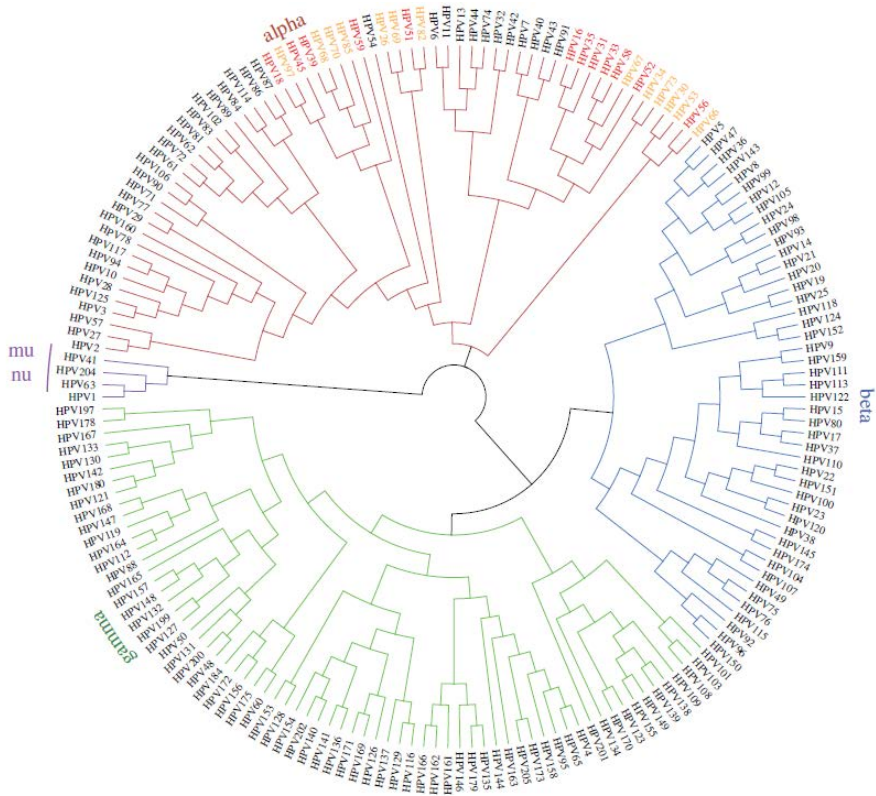


Imagen 3. Árbol filogenético de los HPVs, en rojo los carcinógenos del grupo 1, en naranja los del grupo 2.

Fuente: McBride AA. 2017 Oncogenic human papillomaviruses.

Phil. Trans. R. Soc. B 372: 20160273

En la siguiente imagen (imagen 4) podemos observar los principales HPVs relacionados con distintos cánceres, como se observa, el HPV 16 es el que tiene un mayor poder oncogénico.

La oncogénesis mediada por el HPV necesita las proteínas E6 y E7, todos los papilomavirus conducen a la proliferación celular para promover la amplificación del DNA viral, sin embargo, los HPVs oncogénicos promueven, además, la entrada en el ciclo celular, y la inactivación de algunos puntos reguladores del ciclo en los estratos más bajos del epitelio<sup>22</sup>. Esto produce una inestabilidad genética en estas

22 DOORBAR, J., EGAWA, N., GRIFFIN, H., KRANJEC, C., MURAKAMI, I. 2015 Human papillomavirus molecular biology and disease association. Rev. Med. Virol. 25(Suppl 1), 2-23.

células, que provocan unas consecuencias muy serias, como es la proliferación descontrolada de células indiferenciadas que termina desarrollando un carcinoma in situ, que puede evolucionar a cáncer. Uno de los requerimientos mas importantes de los HPVs oncogénicos es que necesitan evadir al sistema inmune<sup>23</sup>, lo consiguen porque degradan la proteína pRB mediante la proteína E7<sup>24</sup>, y degradan la proteína p53 mediante la proteína E6<sup>25</sup>.

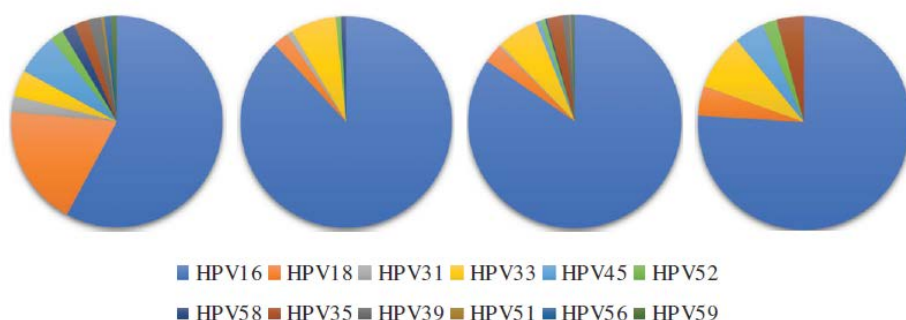


Imagen 4. *Distribucion de HPVs oncogénicos en diferentes cancers.*

Fuente: Saraiya M et al. 2015 US assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. J. Natl Cancer Inst.

#### 1.4. ¿CÓMO PROGRESA UNA INFECCIÓN DE HPV A CÁNCER?

La infección es más frecuente en mujeres por lo que se va a exponer como ejemplo un cáncer del cérvix.

Los alfa-HPVs oncogénicos se transmiten sexualmente, el 30% de las mujeres se infectan dentro de los dos primeros años desde su primera relación sexual, y alrededor del 90% estarán curadas y libres del HPVs en los primeros 2 años<sup>26</sup> desde el diagnóstico de la infección. Sin embargo, a largo plazo, la infección persistente aumenta el riesgo de neoplasia intraepitelial cervical (CIN). Aproximadamente, un

23 KLINGELHUTZ, A.J., ROMAN, A. 2012 Cellular transformation by human papillomaviruses: lessons learned by comparing high- and low-risk viruses. *Virology* 424, 77-98.

24 MESRI, E.A., FEITELSON, M.A., MUNGER, K. 2014 Human viral oncogenesis: a cancer hallmarks analysis. *Cell Host Microbe* 15, 266-282.

25 MITTAL, S., BANKS, L. 2016 Molecular mechanisms underlying human papillomavirus E6 and E7 oncoprotein-induced cell transformation. *Mutat. Res.* 772, 23-35.

26 GRAVITT, P.E. 2011 The known unknowns of HPV natural history. *J. Clin. Invest.* 121, 4593-4599.

tercio de las CIN3 progresan a cáncer de cérvix invasivo en los siguientes 10-20 años.

Como la proliferación viral ocurre en el nivel superior del epitelio, en las células diferenciadas, y éstas no están expuestas al sistema inmune, no existe detección del virus por parte del sistema inmune. Además, los HPVs interfieren con la respuesta innata y eliminan la respuesta adaptativa. Se cree que esto se debe a las proteínas oncogénicas. En cuanto a la respuesta humoral, no está muy clara y en muchos individuos infectados con el HPV no se produce la seroconversión, dejándolos vulnerables a una nueva infección<sup>27</sup>. Esto contrasta con los elevados niveles de anticuerpos obtenidos, y la consiguiente protección tras la inmunización con la vacuna como se expondrá más adelante en este artículo. Una vez que se ha evadido al sistema inmune, y se han bloqueado e inactivado los puntos reguladores del ciclo celular, la proliferación celular unida a la inestabilidad genética promueve la transformación maligna del epitelio y el desarrollo de cáncer.

#### 1.5. PRINCIPALES CÁNCERES RELACIONADOS CON EL HPV EN HOMBRES

Es conocido que el cáncer de cérvix es el más frecuentemente asociado al HPV, pero sin embargo, existen otros cánceres asociados a dicho virus de los cuales, se hablará brevemente a continuación como se observa en la imagen 5 y 6.

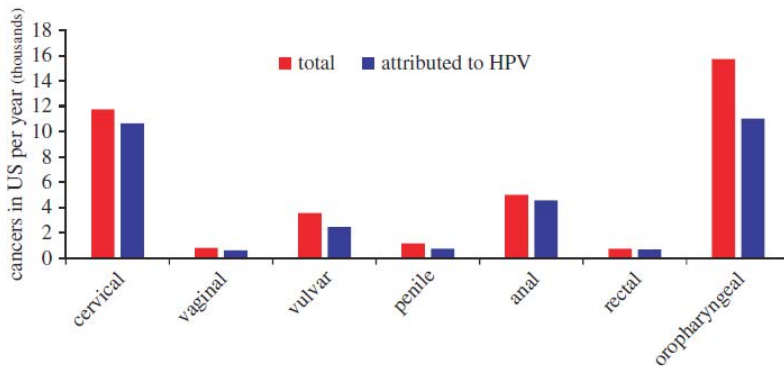


Imagen 5. *Incidencia de distintos cánceres asociados a HPV en USA desde 2008-2010.*

*Fuente: Viens LJ, Henley SJ, Watson M, Markowitz LE, Thomas CC, Thompson TD, Razzaghi H, Saraiya M. 2016 Human papillomavirus-associated cancers—United States, 2008-2012.*

27 STANLEY, M.A. 2012 Epithelial cell responses to infection with human papillomavirus. Clin. Microbiol. Rev. 25, 215-222.



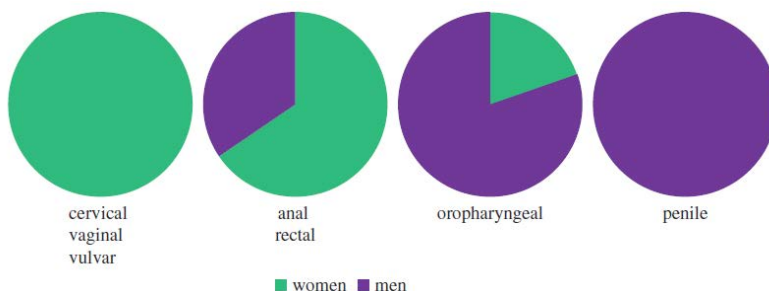


Imagen 6. *Proporción de cánceres asociados a HPV por género.*

Fuente: Viens LJ, Henley SJ, Watson M, Markowitz LE, Thomas CC, Thompson TD, Razzaghi H, Saraiya M. 2016 Human papillomavirus-associated cancers—United States, 2008-2012.

#### A) *Cáncer de pene*

Los cánceres de células escamosas de pene tienen poca asociación con HPV, pero, sin embargo, los carcinomas condilomatosos y basaloides<sup>28, 29</sup> han mostrado estar altamente relacionados con dicho virus. La incidencia del cáncer de pene es baja en comparación con el cáncer de cérvix, y afecta principalmente a países subdesarrollados<sup>30</sup>. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de pene se encuentran las prácticas sexuales de riesgo<sup>31</sup>, y la baja tasa de circuncisión<sup>32</sup>, la práctica sexual con una mujer con CIN<sup>33</sup>, fumar<sup>34</sup> y la historia de otras infecciones sexuales<sup>35</sup>.

28 WORLD HEALTH ORGANIZATION. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2007. International Agency for Research on Cancer. Human papillomaviruses. p. 90

29 GROSS, G., PFISTER, H. Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous cell neoplasias and in genital warts. *Med Microbiol Immunol* 2004;193:35-44.

30 HERNANDEZ, B.Y., BARNHOLTZ-SLOAN, J., GERMAN, R.R., *et al.* Burden of invasive squamous cell carcinoma of the penis in the United States, 1998-2003. *Cancer* 2008;113(10 Suppl):2883-2891.

31 BLEEKER, M.C., HEIDEMAN, D.A., SNIJDERS, P.J., HORENBLAS, S., DILLNER, J., MEIJER, C.J. Penile cancer: epidemiology, pathogenesis and prevention. *World J Urol* 2009;27:141-150.

32 GIULIANO, A.R., LAZCANO, E., VILLA, L.L., *et al.* Circumcision and sexual behavior: factors independently associated with human papillomavirus detection among men in the HIM study. *Int J Cancer* 2009;124:1251-1257.

33 BLEEKER, M.C., HOGEWONING, C.J., VAN DEN BRULE, A.J., *et al.* Penile lesions and human papillomavirus in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:351-357.

34 PARTRIDGE, J.M., HUGHES, J.P., FENG, Q., *et al.* Genital human papillomavirus infection in men: incidence and risk factors in a cohort of university students. *J Infect Dis* 2007;196:1128-1136.

35 LAJOUS, M., MUELLER, N., CRUZ-VALDEZ, A., *et al.* Determinants of prevalence, acquisition, and persistence of human papillomavirus in healthy Mexican military men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1710-1716.

### B) *Cáncer orofaríngeo*

La mayoría de los cánceres orofaríngeos están relacionados con el alcohol y el tabaco, sin embargo, existe una proporción que está relacionado con el HPV. Los cánceres orofaríngeos asociados a HPV se localizan principalmente en las amígdalas. La incidencia del cáncer orofaríngeo asociado a tabaco y alcohol está disminuyendo en contraposición con los debidos al HPV<sup>36</sup>. La infección oral de HPV es mucho menos común que la infección anogenital en adultos<sup>37</sup>. Además del cáncer orofaríngeo, existe otra consecuencia de la infección oral con HPV, que es la papilomatosis respiratoria (RRP)<sup>38,39</sup>. Existen dos picos de RRP, uno en niños jóvenes que se infectan por transmisión perinatal, y el otro pico ocurre en los jóvenes adolescentes, infectados debido al sexo oral. La consecuencia de la RRP es el aumento de la morbilidad debido a la obstrucción del tracto respiratorio.

### C) *Cáncer anal*

El cáncer anal es una enfermedad rara en comparación con el cáncer de cérvix, y sin embargo, está aumentando su incidencia un 2% por año<sup>40</sup>. Más del 70% de los cánceres anales asociados a HPV se deben al HPV 16<sup>41</sup>. Es más frecuente en mujeres que en hombres<sup>42</sup>. Entre los grupos de mayor riesgo se encuentran los hombres que tienen sexo con otros hombres y los inmunocomprometidos, especialmente los que tienen VIH<sup>43</sup>. En la imagen 7 se muestra la relación existente en pacientes con VIH, entre la cantidad de CD4, que indica la inmunodepresión del paciente, y la prevalencia de infección anal y cervical de HPV. Como se observa cuanto mayor

36 Gillison ML. Human papillomavirus-associated head and neck cancer is a distinct epidemiologic clinical, and molecular entity. *Semin Oncol* 2004;31:744-754.

37 D'SOUZA, G., FAKHRY, C., SUGAR, E.A., *et al.* Six-month natural history of oral versus cervical human papillomavirus infection. *Int J Cancer* 2007;121:143-150.

38 DERKAY, C.S. Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:1386-1391.

39 DERKAY, C.S. Recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 2001;111:57-69.

40 JOHNSON, L.G., MADELEINE, M.M., NEWCOMER, L.M., SCHWARTZ, S.M., DALING, J.R. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer* 2004;101:281-288.

41 NATIONAL CANCER INSTITUTE. SEER 9 registries. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2007. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program. November 2007 submission

42 WORLD HEALTH ORGANIZATION. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2007. International Agency for Research on Cancer. Human papillomaviruses. p. 90

43 FRISCH, M., BIGGAR, R.J., GOEDERT, J.J. for the AIDS-Cancer Match Registry Study Group. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1500-1510.

es la inmunodepresión (menos CD4 hay) mayor es la prevalencia de infección con HPV.

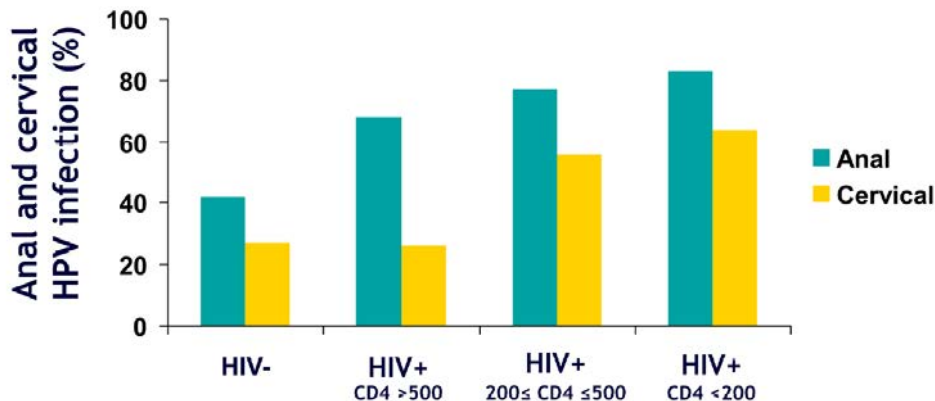


Imagen 7. Prevalencia del cáncer de cérvix y anal en función de coinfección con VIH y grado de inmunosupresión

Fuente: Palefsky JM et al. J Infect Dis. 2001;183:383-391.

#### 1.6. TRANSMISIÓN DEL HPV A LAS MUJERES

Además de la gravedad de los cánceres mencionados en el punto anterior, la infección de los hombres con el HPV tiene otra consecuencia de vital importancia como es el potencial riesgo de infectar a las mujeres, lo que origina un incremento de su morbilidad y mortalidad. La transmisión sexual del HPV está muy bien estudiada<sup>44, 45</sup>. Las lesiones en el pene son frecuentemente encontradas en los compañeros sexuales de mujeres con CIN<sup>46</sup>. Además, existen estudios de varios países que demuestran que los maridos de mujeres con CIN o carcinoma de cérvix, presentan una mayor prevalencia de infección con HPV, si se compara con los maridos de mujeres control<sup>47</sup>.

44 CASTELLSAGUE, X., BOSCH, F.X., MUNOZ, N., for the International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection, and cervical cancer in female partners. N Engl J Med 2002;346:1105-1112.

45 HERNANDEZ, B.Y., WILKENS, L.R., ZHU, X., et al. Transmission of human papillomavirus in heterosexual couples. Emerg Infect Dis 2008;14:888-894.

46 BLEEKER, M.C., HOGEWONING, C.J., VAN DEN BRULE, A.J., et al. Penile lesions and human papillomavirus in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. J Am Acad Dermatol 2002;47:351-357.

47 FRANCESCHI, S., CASTELLSAGUE, X., DAL MASO, L., et al. Prevalence and determinants of human papillomavirus genital infection in men. Br J Cancer 2002;86:705-711.

El riesgo de cáncer de cérvix se incrementa debido a algunos comportamientos de las parejas sexuales como, por ejemplo, varios compañeros sexuales<sup>48</sup>, y contacto con prostitutas<sup>49</sup>.

## 2. VACUNACIÓN

### 2.1 GENERALIDADES<sup>50</sup>

Las vacunas son productos biológicos compuestos por microorganismos muertos (inactivados), atenuados o partes de ellos, que se administran para prevenir enfermedades infecciosas en las personas susceptibles de padecerlas.

Las vacunas recrean la enfermedad sin producir la infección, y de esta manera estimulan el sistema inmunitario para que éste desarrolle defensas que actuarán en el momento en que se contacte con el microorganismo que produce la infección y la enfermedad.

### 2.2 HISTORIA DE LAS VACUNAS<sup>51</sup>

La historia de las vacunas se remonta a la antigua China, donde existen escritos del siglo XI en los que se hace referencia a una forma primitiva de vacunación, concretamente la conocida como “variolización”. La variolización es la inoculación del pus de la viruela para provocar esta enfermedad en una forma atenuada e inmunizar así al paciente. Esta práctica no estaba exenta de riesgos, pues un cierto número de vacunados contraían la viruela en una forma grave y morían. La variolización fue introducida en Europa, concretamente en Gran Bretaña, en 1721 por Lady Mary Wortley Montagu.

Sin embargo, la primera vacuna, concretamente contra la viruela, fue descubierta por Jenner, un médico rural inglés que en 1796 llevó a cabo su experimento de inmunización con linfa de viruela vacuna; es decir, de una forma de viruela propia de las vacas (de ahí el nombre de vacuna). La idea se le ocurrió al escuchar a una granjera de su pueblo decir que ella no cogería la viruela mala porque ya ha-

48 BRINTON, L.A., REEVES, W.C., BRENES, M.M., *et al.* The male factor in the etiology of cervical cancer among sexually monogamous women. *Int J Cancer* 1989;44:199-203.

49 BOSCH, F.X., CASTELLSAGUE, X., MUNOZ, N., *et al.* Male sexual behavior and human papillomavirus DNA: key risk factors for cervical cancer in Spain. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1060-1067.

50 <https://www.vacunas.org/generalidades/> (22/06/2019)

51 <https://www.saludemia.com/-/vacunaciones-lo-fundamental-breve-historia-de-las-vacunas> (24/06/2019)

bía cogido la de las vacas. Esta mujer decía esto porque la viruela de las vacas era una enfermedad que producía una erupción en sus ubres, y los ordeñadores de las vacas podían contraer esta enfermedad, la cual les protegía frente a la viruela de los humanos. Jenner, que era un profundo observador, estuvo veinte años estudiando este fenómeno y la forma de desarrollar el método de inmunización, que culminó con la creación de su vacuna.

Después de Jenner, fue Louis Pasteur el que dio un gran paso adelante en la historia de las vacunas, al demostrar que, al administrar una forma debilitada o atenuada del microorganismo que produce la infección se consiguen unas defensas más puras que introduciendo un germen productor de otra enfermedad similar a la que se quiere prevenir, como había hecho Jenner.

Pasteur desarrolló la vacuna contra el cólera de las aves y contra el carbunco aplicando su descubrimiento sobre la atenuación.

En 1885 Pasteur administró la vacuna de la rabia a Joseph Meister, un niño de nueve años. Este experimento armó un gran revuelo y fue muy censurado porque suponía la introducción deliberada de un microorganismo mortal en el cuerpo humano. Naturalmente, se trataba de un microorganismo debilitado tratado de forma conveniente en su laboratorio, y el éxito del experimento fue rotundo.

A finales del siglo XIX se registró el desarrollo de vacunas de microorganismos muertos frente al tifus, el cólera y la peste.

El siguiente paso en el desarrollo de las vacunas fue la inactivación química de toxinas. Así se consiguieron los primeros toxoides: tétanos y difteria.

La vacuna contra la tuberculosis se desarrolló en 1909. Otras vacunas desarrolladas en este periodo fueron la vacuna contra la fiebre amarilla (1935) y la vacuna contra el virus influenza A (1936).

La edad de oro de la vacunación comenzó en 1949. Después de la vacuna de la poliomielitis, se desarrollaron vacunas frente al sarampión, la parotiditis y la rubéola. La vacuna contra la varicela se creó en la década de los 70 en Japón.

Otra de las vacunas de microorganismos vivos introducidas en esa época fue la vacuna antitifoidea.

Además de en el campo de las vacunas de microorganismos vivos, se avanzó en el desarrollo de las vacunas inactivadas frente a la poliomielitis, la rabia, la encefalitis japonesa y la hepatitis A. En 1954 se creó una vacuna contra la poliomielitis.

Durante las décadas de 1970 y 1980 se introdujeron las vacunas formuladas con proteínas purificadas o polisacáridos capsulares, que ya no aportaban células o microorganismos completos, sino una pequeña parte de estos, suficiente para crear respuesta defensiva frente a la enfermedad. Ejemplos de ellas son la vacuna

antimeningocócica, la vacuna antineumocócica y la primera generación de vacunas frente al *Haemophilus influenzae* tipo B.

Posteriormente se inició la era de las vacunas conjugadas, y más adelante el uso de la ingeniería genética para la formulación de vacunas ADN recombinantes, como la de la hepatitis B, autorizada en 1986.

### 2.3. CALENDARIO DE VACUNACION EN ESPAÑA<sup>52</sup>

CALENDARIO DE VACUNACIONES SISTEMÁTICAS DE LA ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA 2019												
Comité Asesor de Vacunas												
VACUNA	Edad en meses						Edad en años					
	2	3	4	5	11	12	15	3-4	6	12	14	15-18
Hepatitis B <sup>1</sup>	HB		HB		HB							
Difteria, tétanos y tosferina <sup>2</sup>	DTPa		DTPa		DTPa				DTPa / Tdpa		Tdpa	
Poliomielitis <sup>7</sup>	VPI		VPI		VPI				VPI			
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b <sup>4</sup>	Hib		Hib		Hib							
Neumococo <sup>5</sup>	VNC		VNC		VNC							
Meningococos C y ACWY <sup>6</sup>			MenC			MenACWY / MenC					MenACWY / MenC	
Sarampión, rubeola y parotiditis <sup>7</sup>						SRP			SRP Var / SRPV			
Varicela <sup>8</sup>							Var					
Virus del papiloma humano <sup>9</sup>											VPH 2 dosis	
Meningococo B <sup>10</sup>		MenB		MenB		MenB						
Rotavirus <sup>11</sup>	RV	RV	(RV)									

Vacunas financiadas
  Vacunas no financiadas

Imagen 8. *Calendario de vacunaciones de la asociación española de pediatría 2019.*

Fuente: D. Moreno-Pérez, “Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2019”, *An Pediatric (Barc)*. 2019;90(1):56.e1-56.e9

(1) Vacuna antihepatitis B (HB). - Tres dosis, en forma de vacuna hexavalente, a los 2, 4 y 11 meses de edad. Los hijos de madres HBsAg positivas recibirán, además, al nacimiento, una dosis de vacuna HB monocomponente, junto con 0,5 ml

<sup>52</sup> D. MORENO-PÉREZ y cols., “Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2019”, *An Pediatric (Barc)*. 2019;90(1):56.e1-56.e9

de inmunoglobulina antihepatitis B (IGHB), todo dentro de las primeras 12 horas de vida. Los hijos de madres con serología desconocida deben recibir la dosis neonatal y se determinará inmediatamente la serología materna; si esta fuera positiva, deberán recibir IGHB cuanto antes, dentro de la primera semana de vida. La administración de 4 dosis de vacuna HB es aceptable en general y preceptiva en hijos de madres HBsAg positivas con peso al nacer menor de 2000 g vacunados de recién nacidos, pues la dosis neonatal en estos casos no se ha de contabilizar. A los niños y adolescentes no vacunados se les administrarán, a cualquier edad, 3 dosis de vacuna monocomponente o combinada con hepatitis A, según la pauta 0, 1 y 6 meses.

(2) Vacuna frente a la difteria, el tétanos y la tosferina (DTPa/Tdpa).- Cinco dosis: primovacunación con 2 dosis, a los 2 y 4 meses, de vacuna DTPa (hexavalente); refuerzo a los 11 meses (3.<sup>a</sup> dosis) con DTPa (hexavalente); a los 6 años (4.<sup>a</sup> dosis) con el preparado de carga estándar (DTPa-VPI), preferible al de baja carga antigénica de difteria y tosferina (Tdpa-VPI), y a los 12-14 años (5.<sup>a</sup> dosis) con Tdpa.

(3) Vacuna antipoliomielítica inactivada (VPI). - Cuatro dosis: primovacunación con 2 dosis, a los 2 y 4 meses, y refuerzos a los 11 meses y a los 6 años.

(4) Vacuna conjugada frente al *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib). - Tres dosis: primovacunación a los 2 y 4 meses y refuerzo a los 11 meses.

(5) Vacuna conjugada frente al neumococo (VNC). - Tres dosis: las 2 primeras a los 2 y 4 meses, con un refuerzo a partir de los 11 meses de edad. La vacuna recomendada en nuestro país por el CAV-AEP sigue siendo la VNC13.

(6) Vacuna conjugada frente al meningococo C (MenC) y vacuna frente a los meningococos ACWY (MenACWY). - Una dosis de vacuna conjugada monovalente C a los 4 meses de edad. A los 12 meses y a los 12-14 años se recomienda una dosis de la vacuna MenACWY, aconsejándose un rescate progresivo hasta los 19 años. También se sigue recomendando especialmente esta vacuna para niños y adolescentes que vayan a residir en países en los que la vacuna se indique a esa edad, como EE. UU., Canadá, Reino Unido, Austria, Grecia, Holanda, Italia o Suiza; para mayores de 6 semanas de vida, en caso de viaje a países con elevada incidencia de EMI por los serogrupos incluidos en la vacuna o con factores de riesgo de EMI: asplenia anatómica o funcional, déficit de factores del complemento, tratamiento con eculizumab, episodio previo de EMI por cualquier serogrupo y contactos de un caso índice de EMI por serogrupo A, W o Y en el contexto de un brote epidémico.

(7) Vacuna frente al sarampión, la rubeola y la parotiditis (SRP). - Dos dosis de vacuna sarampión-rubeola-parotiditis (triple vírica). La primera a los 12 meses y la segunda a los 3-4 años de edad. La 2.<sup>a</sup> dosis se podría aplicar en forma de vacuna

tetravírica (SRPV). En pacientes susceptibles fuera de las edades anteriores, vacunación con 2 dosis de SRP con un intervalo de, al menos, un mes.

(8) Vacuna frente a la varicela (Var). - Dos dosis: la primera a los 15 meses (también es aceptable a los 12 meses de edad) y la segunda a los 3-4 años de edad. La segunda dosis se podría aplicar en forma de vacuna tetravírica (SRPV). En pacientes susceptibles fuera de las edades anteriores, vacunación con 2 dosis de vacuna monocomponente con un intervalo de, al menos, un mes.

(9) Vacuna frente al virus del papiloma humano (VPH). - Vacunación sistemática universal frente al VPH, tanto de chicas como de chicos, preferentemente a los 12 años, para prevenir la enfermedad oncológica relacionada con este virus. Las 3 vacunas están autorizadas en varones, aunque con VPH2 es aún escasa la experiencia en ellos. Administrar 2 dosis a los 11-12 años. Pautas de vacunación según el preparado vacunal: para la vacuna tetravalente, pauta de 2 dosis (0 y 6 meses) para niñas entre 9 y 13 años, y pauta de 3 dosis (0, 1 y 6 meses) en  $\geq 14$  años; la bivalente y la nonavalente con pauta de 2 dosis (0 y 6 meses) para niñas entre 9 y 14 años y pauta de 3 dosis (0, 1-2 y 6 meses) para  $\geq 15$  años. Es posible su coadministración con las vacunas MenC, MenACWY, las de hepatitis A y B, y con Tdpa. No hay datos de coadministración con la vacuna de la varicela, aunque no debería plantear problemas.

(10) Vacuna frente al meningococo B (MenB). - Tres dosis: si se inicia a los 3 meses de edad, 2 dosis separadas por 2 meses y un refuerzo a partir de los 12 meses y con 6 meses de separación de la última de primoinmunización. Si se iniciara a los 2 meses serán precisas 4 dosis. Se recomienda una separación de 15 días con las otras vacunas inactivadas inyectables, hasta los 18 meses, para minimizar su posible reactogenicidad y evitar la coadministración con MenC conjugada con toxoide tetánico. No es necesaria la separación de 15 días con las vacunas de la varicela, triple vírica y del rotavirus.

(11) Vacuna frente al rotavirus (RV). - Dos o tres dosis de vacuna frente al rotavirus: a los 2 y 3 meses o 2 y 4 meses con la vacuna monovalente o a los 2, 3 y 4 meses o 2, 4 y 5-6 meses con la pentavalente. La pauta ha de iniciarse entre las 6 y las 12 semanas de vida; es muy importante para minimizar riesgos, y debe completarse antes de las 24 semanas en la monovalente y de las 32 en la pentavalente. El intervalo mínimo entre dosis es de 4 semanas. Ambas se pueden coadministrar con cualquier otra vacuna.



## 2.4. LA VACUNA DEL PAPILOMA HUMANO

La recomendación de 2019 según el calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría<sup>52</sup>, dice lo siguiente: *“vacunación sistemática universal frente al virus del papiloma humano (VPH) tanto a chicas como a chicos, preferentemente a los 12 años, para prevenir la enfermedad oncológica relacionada con este virus. Esta medida ha demostrado una reducción significativa en la carga de enfermedad asociada al VPH en ambos sexos. La edad óptima de vacunación es a los 12 años, con dos dosis, con el objetivo de alcanzar la máxima inmunogenicidad, el mayor beneficio potencial al administrarse antes de las primeras relaciones sexuales y aspirar a la mayor cobertura vacunal posible. La recomendación es también aplicable a edades posteriores, en caso de retraso en su administración, dados los beneficios que pueden seguir aportando. Esta vacunación, en chicas, sigue demostrando su gran eficacia y efectividad para la prevención de infección persistente por HPV, de verrugas genitales y de lesiones cervicales preneoplásicas, con hasta un 85% de prevención de lesiones de alto grado, incluso más de 10 años después de su administración. Respecto a los varones, existe evidencia de que la eficacia vacunal es mas elevada en aquellos sujetos que no han iniciado actividad sexual. Es esperable que, en unos años, se documente la prevención del cáncer de cérvix y otros tipos de cánceres asociados al HPV. Estas vacunas, tras mas de 300 millones de dosis administradas en el mundo han demostrado ser seguras, con un balance beneficio/ riesgo muy favorable. Se ha descartado la asociación de estas vacunas con el desarrollo de enfermedades autoinmunes y neurológicas. Aun así, la cobertura media en España permanece mucho mas baja que la del resto de las vacunas sistemáticas. Es imprescindible que todos los profesionales sanitarios estén adecuadamente informados sobre su efectividad y seguridad y refuercen los mensajes positivos sobre esta vacunación. La vacunación en varones ya esta incluida en el calendario oficial de numerosos países a los que recientemente se han sumado Alemania y RU. Hay datos relevantes sobre el papel etiopatogénico del HPV en ciertos tipos de cáncer que afectan a ambos sexos, pero sobre todo con una mayor incidencia al varón, como el cáncer anal y el de cabeza y cuello. Por todo ello, el CAV-AEP recomienda vacunar a los varones adolescentes, preferentemente desde los 12 años.”*

En la actualidad<sup>53</sup> hay tres vacunas en el mercado, Gardasil, Cervarix y Gardasil 9; todas protegen contra los dos tipos de papilomavirus que con mayor frecuencia (70-80·%) son causantes del cáncer, pero Gardasil 9 amplía esta protección

53 <https://vacunasaep.org/familias/vacunas-una-a-una/vacuna-virus-papiloma-humano> (24/06/2019)

al incluir nuevos tipos virales, llegando, al menos, a un 90-% de cobertura. Las personas vacunadas desarrollan defensas que evitan la infección por estos virus en caso de contacto, aunque hay que tener presente que no todos los virus implicados en los tumores provocados por este virus están contenidos en las vacunas disponibles hoy en día.

Las vacunas no sirven como tratamiento de las lesiones precancerosas provocadas por el virus.

Tanto Gardasil como Gardasil 9 protegen también contra la infección por los papilomavirus que causan las verrugas genitales benignas.

En España, actualmente la vacuna está financiada para el sexo femenino, pero no para el masculino. El precio de las vacunas en farmacia asciende desde 120 euros hasta 180 euros.

### 3. CONCLUSIONES

En España, pese a las recomendaciones actualmente existe bastante controversia sobre la recomendación de la vacuna del VPH en niños, sin embargo, como en esta pequeña revisión se ha demostrado, los beneficios son muy altos y los riesgos son ínfimos.

El HPV es un virus cuya infección puede provocar distintos tipos de cáncer, siendo el más frecuente el cáncer de cérvix, pero no el único. El cáncer de cérvix es una enfermedad que origina una elevada morbimortalidad en las mujeres. En el hombre, el desarrollo de cáncer es menos frecuente, pero sin embargo, se ha visto que pueden transmitir la infección a las mujeres, aumentando como hemos dicho la morbilidad y mortalidad.

Actualmente existen 3 vacunas para la prevención del VPH, una de ellas, la más completa, Gardasil 9, tiene cobertura contra el 90% de los VPH oncogénicos.

En conclusión, dado los problemas derivados de la infección por el VPH en hombres como los cánceres de pene, anal y orofaríngeo, y dado el riesgo de infección para la mujer; está recomendado que los varones se vacunen frente al VPH, como ya se viene haciendo de forma sistemática en muchos países, y como recomienda la AEP.