

COMENTARIO

Bandicuts, bonobos y chicos: virus del papiloma y estrategias de vacunación

Para comprender mejor las estrategias de eliminación del virus del papiloma humano (VPH), una breve historia puede ofrecer perspectivas. Los virus del papiloma son ciertamente mucho más antiguos que la humanidad. Son virus relativamente sencillos que contienen un genoma de ADN corto de doble hélice, rodeado por una cápside proteica. Una sola proteína viral, denominada L1, es lo necesario para la formación de la cápside icosaédrica. Los virus del papiloma se multiplican principalmente en los epitelios escamosos de la piel y la superficie genital. Los virus penetran por pequeñas fisuras de la superficie epitelial. Luego el virus produce su prole, que abandona el anfitrión cuando se descama la célula epitelial.

Los virus del papiloma se encuentran en muchos mamíferos. Un ejemplo espectacular es el bandicut, una de las muchas antiguas especies marsupiales que sólo se encuentran en Australia (fig. 1). De los bandicuts se ha aislado dos virus del papiloma primordiales estrechamente relacionados¹. Los virus pueden haber sido originados hace 10 millones de años, cuando Australia estaba físicamente separada de los demás continentes del planeta. Matan a muchos bandicuts provocándoles infiltrados cutáneos consistentes en una extensa hiperplasia epidérmica que provoca papilomas y carcinomas en la boca, la cara y los flancos. Se afectan tanto los machos como las hembras.

Los virus del papiloma también coevolucionaron hace más de 6 millones de años con los grandes primates, como el bonobo de África central, anteriormente denominado chimpancé pigmeo. El bonobo es bien conocido porque sus características sociales y sexuales son más parecidas a las humanas que las de su primo el chimpancé común. Los bonobos desarrollan una hiperplasia epitelial focal y papilomas causados por una cepa viral muy parecida al VPH². Se afectan tanto los machos como las hembras.

Lucy y los miembros de su familia de *Australopithecus*, que vivieron en el África oriental hace 3 millones de años, fueron infectados por el virus del papiloma y lo transmitieron a sus descendientes. Vale la pena destacar que algunos biólogos evolucionistas han considerado la propuesta de que los virus ADN (que coevolucionan con los primates) una vez abastecieron de un factor al primate que otorgó una ventaja evolutiva que ya no es necesaria en la edad moderna. Cuando la humanidad emigró de

África a todo el mundo, nuestros ancestros y sus virus siguieron evolucionando durante los últimos 45.000 años. Recomiendo al lector que evite atribuir consideración étnica alguna a esta relación virus/humanidad que ha continuado a través de los milenios.

En el siglo XXI estamos asistiendo a la primera campaña de vacunación contra el VPH para prevenir el cáncer de cuello uterino inducido por el virus en las chicas. Como las chicas de Estados Unidos y Europa suelen contraer las cepas de VPH inductoras de cáncer a los 14 o más años de edad, la mayoría de los programas de vacunación se han dirigido a las chicas de 11 a 13 años de edad. La vacuna Gardasil (Merck, Whitehouse Station, NJ) contiene la capa proteica externa (L1) de las 2 cepas (16 y 18) que causan la mayor parte de los casos de cáncer, así como las 2 cepas (6 y 11) que causan la mayor parte de los casos de verrugas genitales; la vacuna Cervarix (GlaxoSmithKline, Brentford, Londres, Reino Unido) contiene las cepas 16 y 18 aisladas. Los resultados iniciales indican que la vacunación contra el VPH de las chicas con cualquiera de las vacunas ha tenido un éxito notable³. Los británicos comenzaron la vacunación nacional de todas las niñas de 12 años de edad en septiembre de 2008. No obstante, si sólo se vacunan las mujeres, el virus sobrevivirá con facilidad como lo ha hecho durante millones de años mediante la transmisión entre los chicos no vacunados y las chicas que eluden la vacunación.



Fig. 1. Bandicut australiano. Los bandicuts son sensibles a las infecciones por el virus del papiloma. Su infección es similar a la papilomatosis respiratoria humana. (Fotografía amablemente cedida por Linda Reinhold, Queensland Park and Wildlife Service, Indooroopilly, Australia).

Las opiniones expresadas en estos comentarios son las del autor y no necesariamente las de la American Academy of Pediatrics o sus comités.

Los recientes estudios de casos y controles han establecido claramente que existe una segunda razón para vacunar a los chicos, además de la necesidad de interrumpir la transmisión del VPH a las chicas. El cáncer orofaríngeo se asocia estrechamente a la infección oral previa por el VPH en los varones y las mujeres, incluyendo los que nunca utilizaron el tabaco durante la adolescencia⁴. Se encontró ADN de VPH-16 en el 72% de los tumores orofaríngeos. Además, tanto los chicos como las chicas contraen verrugas genitales, que están causadas principalmente por las cepas 6 y 11⁵. La necesidad evidente es, pues, determinar a qué edad contraen los chicos la infección por el VPH. Hace poco se realizó un estudio de la prevalencia de ADN de VPH en la cavidad oral en una gran población de niños y adolescentes no vacunados en Iowa⁶ (n = 1.235). Luego se determinó el tipo de los virus mediante una reacción en cadena de la polimerasa. La prevalencia de VPH oral no aumentó sobre el valor basal hasta el grupo de 16 a 20 años de edad, en el que 11 de las 235 adolescentes estudiadas fueron positivas. De ellas, sólo 3 habían contraído una de las cepas vacunales en la garganta (2 VPH-16 y 1 VPH-6). Es muy interesante para este informe que ninguno de los 101 chicos estudiados del grupo de 16 a 20 años de edad dio positivo para una cepa de VPH en la garganta. Otro estudio de prevalencia del VPH sobre varones estudiantes universitarios (18 a 20 años de edad) en la University of Washington de Seattle observó que el 26% tenía cepas de VPH detectables por la reacción en cadena de la polimerasa en el área genital, de las que el 5% eran del tipo VPH-16⁷. Este informe analizó los datos del subgrupo de 18 años de edad (n = 76) como población sustituta de los universitarios de último año. Sólo un chico de 18 años de edad tuvo una infección genital por VPH-16.

Un estudio anterior de seroprevalencia sobre adolescentes de todas las zonas de Estados Unidos tuvo resultados similares, es decir, sólo el 3,5% de los chicos del grupo de 12 a 19 años de edad dio positivo a los anticuerpos a VPH-16, mientras que el 6,8% de las chicas dio positivo⁸. En la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) de 1999 a 2004, ~2% de los varones de 18 a 24 años de edad informó del antecedente de verrugas genitales, mientras que ~3% de las mujeres tuvo una historia similar. La prevalencia de la infección por VPH aumenta bruscamente en los varones durante su tercera década de vida.

Todos los estudios han coincidido en que el contagio del VPH se produce con mayor rapidez en las chicas que en los chicos en la adolescencia, factor probablemente relacionado con una transmisión más eficiente en las chicas. Un gran número de parejas sexuales durante la vida se considera invariablemente como un factor de riesgo de verrugas genitales y de cánceres orales asociados con el VPH. Además, los estudios de prevalencia del ADN de VPH en frotis orales y genitales de chicos adolescentes son importantes, porque demuestran que se podría vacunar contra el VPH a los chicos a la edad seleccionada para las chicas (11-13 años) y también en los años universitarios. Las diferencias de prevalencia del VPH en varones/mujeres sugieren aún más que las adolescentes más jóvenes contraen la infección por el VPH a través de un número bastante pequeño de chicos de su misma edad, sexual-

mente activos, positivos al VPH o, alternativamente, de chicos que tienen de 2 a 4 años más.

Pronto finalizarán los estudios de eficacia vacunal final en los chicos estadounidenses, y la eficacia se supone basándose en los datos de las adolescentes. Sin embargo, todavía no conocemos la duración de la inmunidad tras la vacunación. Algunos expertos han sugerido al menos 12 años según los datos del modelo. En este sentido, comenzar la vacunación contra el VPH a los 9 años de edad puede ser subóptimo. La edad media al matrimonio en Estados Unidos (2006) es de 27 años para los varones y 26 para las mujeres. Así, si la vacunación se administrase cerca de la mitad de la adolescencia, la mayoría de las personas que se casa a la edad media estaría presuntamente protegida hasta ese momento. Por lo tanto, según nuestro conocimiento de la evolución del VPH y la epidemiología que se presenta en este comentario, está aceriéndose el momento de empezar a vacunar a los chicos adolescentes. En concreto, para los chicos es más práctica la vacuna tetravalente Gardasil que la bivalente Cervarix, si el objetivo futuro es detener la diseminación de las verrugas genitales (cepas 6 y 11) además de los virus inductores de cáncer⁹ (cepas 16 y 18). Se debe observar además que la vacuna tetravalente también eliminará prácticamente otra alteración pediátrica conocida como papilomatosis respiratoria recurrente, una grave pero infrecuente infección verrucosa faríngea de los lactantes causada por la transmisión intraparto del VPH-6 y el VPH-11¹⁰.

Finalizo con una advertencia: ha habido enormes debates en la implementación de las recomendaciones estatales acerca de la vacuna contra el VPH. Un primer ejemplo es Texas, donde un conflicto entre el gobernador y la cámara legislativa provocó no recomendar la vacunación contra el VPH en 2007. Para evitar disputas similares en otros estados, solicito a las secciones estatales de la American Academy of Pediatrics que tomen un papel director en la formulación de políticas de vacunación contra el VPH aceptables para sus localidades individuales.

AGRADECIMIENTO

Estamos en deuda con el premio Nobel de medicina de 2008, Harald zur Hausen, por el descubrimiento de la relación entre la infección por el VPH y el cáncer cervical.

CHARLES GROSE, MD
Children's Hospital, University of Iowa, Iowa City, Iowa,
Estados Unidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bennett MD, Woolford L, Stevens H, et al. Genomic characterization of a novel virus found in papillomatous lesions from a southern brown bandicoot (*Isodon obesulus*) in Western Australia. *Virology*. 2008;376(1):173-82.
2. Van Ranst M, Fuse A, Fiten P, et al. Human papillomavirus type 13 and pygmy chimpanzee papillomavirus type 1: comparison of the genome organizations. *Virology*. 1992; 190(2):587-96.
3. Huh WK, Roden RB. The future of vaccines for cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2008;109(2 Suppl):S48-56.
4. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2007;356(19):1944-56.
5. Dinh TH, Sternberg M, Dunne EF, Markowitz LE. Genital warts among 18- to 59-year-olds in the United States, natio-

- nal health and nutrition examination survey, 1999-2004. Sex Transm Dis. 2008;35(4):357-60.
6. Smith EM, Swarnavel S, Ritchie JM, Wang D, Haugen TH, Turek LP. Prevalence of human papillomavirus in the oral cavity/oropharynx in a large population of children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26(9):836-40.
 7. Partridge JM, Hughes JP, 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(8): 1128-36.
 8. Stone KM, Karem KL, Sternberg MR, et al. Seroprevalence of human papillomavirus type 16 infection in the United States. *J Infect Dis*. 2002;186(10):1396-402.
 9. Giuliano AR. Human papillomavirus vaccination in males. *Gynecol Oncol*. 2007;107(2 Suppl 1):S24-6.
 10. Stamatakis S, Nikolopoulos TP, Korres S, Felekis D, Tzangaroulakis A, Ferekidis E. Juvenile recurrent respiratory papillomatosis: still a mystery disease with difficult management. *Head Neck*. 2007;29(2):155-62.