

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

USO TERAPÉUTICO DE LA VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

MONOGRAFÍA

Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala.

Tanya Alexandra Escobar Morán

Pablo José López Suárez

Médico y Cirujano

Guatemala, octubre de 2021

El infrascrito Decano y la Coordinadora de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG–, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que los estudiantes:

- | | | | |
|----|-------------------------------|-----------|---------------|
| 1. | TANYA ALEXANDRA ESCOBAR MORÁN | 201400284 | 3468833690101 |
| 2. | PABLO JOSÉ LÓPEZ SUÁREZ | 201407436 | 2984933730114 |

Cumplieron con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, habiendo presentado el trabajo de graduación, en modalidad de monografía titulado:

**USO TERAPÉUTICO DE LA VACUNA CONTRA
EL VIRUS DEL PAPELOMA HUMANO**

Trabajo asesorado por el Dr. Jorge Maximiliano Laynez Chay y revisado por Dr. Adrián Esteban Salatino Díaz, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el veintinueve de octubre del año dos mil veintiuno


Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora




Vo.Bo.
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva, PhD
Decano



La infrascrita Coordinadora de la COTRAG de la **Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala**, HACE CONSTAR que los estudiantes:

- | | | | |
|----|-------------------------------|-----------|---------------|
| 1. | TANYA ALEXANDRA ESCOBAR MORÁN | 201400284 | 3468833690101 |
| 2. | PABLO JOSÉ LÓPEZ SUÁREZ | 201407436 | 2984933730114 |

Presentaron el trabajo de graduación en la modalidad de Monografía, titulado:

**USO TERAPÉUTICO DE LA VACUNA CONTRA
EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO**

El cual ha sido revisado y aprobado por el **Dr. Junior Emerson Jovlán Ajché Toledo**, profesor de esta Coordinación, al establecer que cumplen con los requisitos solicitados, se les **AUTORIZA** continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala, el veintinueve de octubre del año dos mil veintiuno.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



Dra. Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora

 USAC UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA UNIVERSITY OF SAN CARLOS OF GUATEMALA	COORDINACIÓN DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN COTRAG 2021	
--	---	---

eavs
182_21MJEJAT

Guatemala, 29 de octubre del 2021

Doctora
Magda Francisca Velásquez Tohom
Coordinadora de la COTRAG
Presente

Dra. Velásquez:

Le informamos que nosotros:

1. TANYA ALEXANDRA ESCOBAR
MORÁN



2. PABLO JOSÉ LÓPEZ SUÁREZ



Presentamos el trabajo de graduación en la modalidad de MONOGRAFÍA titulada:

**USO TERAPÉUTICO DE LA VACUNA CONTRA
EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO**

Del cual el asesor y revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.

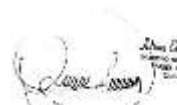
FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor: Dr. Jorge Maximiliano Laynez Chay



Revisor: Dr. Adrián Esteban Salatino Díaz

Reg. de personal 20160221



eavs
182_21MJEJAT

ÍNDICE

Prólogo.....	i
Introducción.....	ii
Planteamiento del problema	iv
Objetivos	vi
Métodos y técnicas	vii
Capítulo 1. Mecanismo de acción de las vacunas profilácticas contra el VPH empleadas terapéuticamente.....	1
Capítulo 2. Intervenciones terapéuticas de las vacunas contra el VPH dirigidas hacia NIC grado 1-3 y verrugas anogenitales.....	9
Capítulo 3. Modelos actuales en desarrollo de vacunas terapéuticas contra el VPH.....	21
Capítulo 4. Análisis	29
Conclusiones.....	37
Recomendaciones	39
Referencias bibliográficas	41
Anexos.....	51

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.1 Tipos de vacunas contra el VPH aprobadas para su uso actualmente.....	2
Tabla 1.2 Esquemas actuales de vacunación contra VPH en Guatemala.....	5
Tabla 2.1 Clasificación del epitelio escamoso de neoplasia intraepitelial cervical.....	16
Tabla 4.1 Vacunas terapéuticas contra el VPH actualmente en desarrollo.....	34

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

PRÓLOGO

El presente trabajo de investigación representa un aporte científico de vital importancia, principalmente porque corresponde al trabajo de graduación que realizan los estudiantes próximos a ser médicos y cirujanos. A partir de que me fue pedida la orientación como asesor, he guiado en la elaboración de la monografía aportando sugerencias desde mi experiencia tanto científica en el área clínica, así como en investigación.

Desde la elección del tema surgieron interrogantes acerca de cómo una vacuna podría tener no solo un lugar a nivel de prevención en salud, con los avances en la ciencia también se le otorga una posible vía de tratamiento para las distintas patologías que desarrolla el Virus del Papiloma Humano (VPH).

La cantidad de literatura actualmente que aborda este tema es bastante amplia, pero existe la limitante de que por ser un tema novedoso y que aún se encuentra en fase de estudio, no es concluyente en algunos aspectos. Las vacunas terapéuticas se encuentran en desarrollo y no existe ningún esquema que autorice directamente la utilización de las vacunas que se encuentran comercialmente disponibles como tratamiento único o definitivo.

Mediante el desarrollo de cada uno de los capítulos de la monografía se evidencia que es importante abordar el tema y en Guatemala valdría la pena poder expandir el conocimiento para ofrecer a la población otras opciones de tratamiento cuando son infectados por el VPH y presentan manifestaciones clínicas de riesgo. Se insiste en la continuación de investigación y a partir de estudios como este, partir a experiencias que aporten a la ciencia, tal como se representa a continuación.

Autor: Dr. Jorge Maximiliano Laynez Chay

Medicina interna e Infectología

Asesor

INTRODUCCIÓN

La infección por causa del Virus de Papiloma Humano (VPH) con los tipos denominados oncogénicos o de alto riesgo, es la principal causa de casi todos los casos de Cáncer Cervicouterino (CaCu), aunque también se ha evidenciado el genoma del VPH en otras lesiones como: verrugas anogenitales, Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC), cáncer orofaríngeo y cáncer anogenital. Estas son las alteraciones más frecuentes y con mayor riesgo de complicaciones.^{1,2}

En los países con medianos y bajos ingresos, el CaCu se encuentra entre la tercera causa de muerte por cáncer. En Guatemala el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) menciona al CaCu como el segundo cáncer ginecológico con mayor incidencia y en el primer lugar de mortalidad.^{3,4}

Se ha podido identificar que la infección por los tipos 16 y 18 del VPH que le confieren la característica de ser los más oncogénicos estudiados hasta la actualidad son causantes de aproximadamente el 70% del cáncer a nivel del cuello del útero. También se han identificado que los tipos 6 y 11 del VPH son los responsables de causar las verrugas anogenitales en su mayoría. Por ello los investigadores científicos se ven en la necesidad de realizar intervenciones por medio de avances en sistemas de inmunoterapia, tecnología recombinante biológica y algunos otros métodos novedosos que incluyen sistemas de medicina, para proporcionar a la población mundial un método de prevención que ayude a disminuir las complicaciones a causa del VPH, especialmente la muerte por cáncer.^{2,5}

A partir del año 2006 se aprobó en Europa la primera vacuna contra el VPH por medio de la Food and Drug Administration (FDA, por sus siglas en inglés) llamada Gardasil, la cual se dice que es tetravalente, ya que su acción está dirigida contra el VPH 6, 11, 16 y 18; siendo los principales tipos del VPH responsables de causar las alteraciones de mayor riesgo para las personas que contraen la infección. Posteriormente fue autorizada y lanzada al mercado farmacéutico la vacuna Cervarix, la cual es bivalente dirigida contra el VPH 16 y 18, la vacuna fue autorizada en el año 2007 por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y en el año 2009 por la FDA.^{4,6}

Con los avances en la ciencia y luego de algunos años de estudios, el mismo laboratorio que creo la vacuna Gardasil saca al mercado una nueva vacuna más completa, la cual es llamada Gardasil 9, autorizada en el año 2014 por la FDA y recibe autorización de poder ser comercializada por la Comisión Europea, en junio del año 2015. Esta vacuna ofrece una protección nonavalente. Las tres vacunas desarrolladas inicialmente para uso profiláctico han demostrado ser bastante eficaces contra la infección a causa del VPH. La Organización Mundial

de la Salud (OMS) hace la recomendación de iniciar la vacunación contra VPH en niños a partir de los 9 años, que es cuando resulta tener mayor eficacia la inmunización debido a que regularmente en la mayoría de los casos, a esta edad no existe exposición directa al virus, ya que aún no ha iniciado la vida sexual en esta población.^{7,8}

A pesar de la relevancia que tiene la vacunación profiláctica, se ha podido evaluar el uso de la vacuna contra el VPH como tratamiento en lesiones causadas por el virus, administrando la vacuna en pacientes que ya han estado expuestos directamente. Por esta razón, es que la investigación busca evidenciar el beneficio de la vacuna contra el VPH como uso terapéutico en NIC grado 1-3 y en verrugas anogenitales en pacientes que se encuentren en el rango de edad de 9 a 45 años. La literatura que se tomó para esta investigación fue a partir de los últimos 5 años, por ser la más reciente.

Para poder comprender el uso terapéutico de la vacuna es importante que primero se conozca el mecanismo de acción por el cual desarrolla inmunización profiláctica, para posteriormente evaluar las principales intervenciones terapéuticas que le confieren y conocer acerca de los modelos de vacunas que están actualmente en desarrollo para su uso terapéutico exclusivamente.⁷

Actualmente a nivel mundial no existe una vacuna terapéutica autorizada para su uso, sin embargo, se ha recalcado la importancia de las oncoproteínas E6 y E7 como los mejores candidatos para ser objetivos de la vacuna. Una de las razones por las cuales es importante el desarrollo de este tipo de vacuna es la posibilidad de desarrollar regresión o detención de las lesiones causadas por el VPH. Las vacunas profilácticas se diferencian de las terapéuticas especialmente en crear inmunidad, la cual es determinada por las células. Lo contrario de las vacunas terapéuticas, cuyo objetivo principal es neutralizar a los anticuerpos. Las vacunas terapéuticas contra el VPH que se encuentran bajo estudios han mostrado resultados de alta inmunogenicidad y tolerabilidad para los pacientes a quienes se les ha administrado como parte de los ensayos clínicos realizados, y muestran tener un futuro prometedor. Por lo que es importante continuar invirtiendo recursos científicos con el objetivo de ampliar los datos y proporcionar más opciones terapéuticas a los pacientes con lesiones ya existentes por causa del VPH.^{7,8}

Esta monografía corresponde a un estudio documental de compilación, realizada con un diseño descriptivo, por medio de una búsqueda exhaustiva de la literatura actualizada utilizando la base de datos de la Biblioteca Virtual de Salud (BVS), Hinari, Scielo, Scirus, MEDLINE, PubMed y ScienceDirect (Elsevier) utilizando Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) y Medical Subject Headings (MeSH) combinando estos términos con palabras de texto libre y utilizando

operadores lógicos. La selección de material incluye estudios publicados en texto completo en español o inglés publicados a partir de los últimos 5 años. El contenido temático se divide en cuatro capítulos. En los primeros tres capítulos se da a conocer el estado actual de la vacuna contra el VPH, el esquema actualizado y el uso que la vacuna profiláctica ha proporcionado a pacientes con lesiones ya establecidas a causa de la infección; usando la vacuna como parte de la terapéutica. En el último capítulo se realiza un análisis crítico de la información.

Es relevante realizar esta investigación debido a que comprende una problemática no solo nacional, sino mundial en salud pública. Donde resulta ser la mujer, la más afectada, sin excluir a los hombres. En Guatemala esta información es de carácter trascendental, ya que puede ser motivo para mejorar el programa actual de vacunación, aumentando el alcance y distribuyendo la vacuna a la población de manera ilimitada.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer cervicouterino (CaCu) es una enfermedad causada principalmente por la infección persistente del Virus de Papiloma Humano (VPH), en especial de los serotipos "de alto riesgo". Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el CaCu es el cuarto cáncer más común en mujeres. Estimando que sólo en EL 2018 hubo aproximadamente 570 000 casos nuevos y 311 000 muertes a causa de este.¹ En América, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) la enumera dentro de las principales causas de muerte por cáncer femenino en 23 países de la región.³ En Guatemala, el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS) menciona al CaCu como el segundo cáncer ginecológico con mayor incidencia y el primer lugar en mortalidad. De acuerdo con el Sistema de Información Gerencial de Salud (SIGSA), en los últimos tres años, los servicios de salud de la red pública nacional atendieron en primera consulta 557 casos de cáncer cervicouterino; 200 se registraron en el año 2018; 182 en el 2019 y 175 en el 2020.⁴

En el año 2006, la Food and Drug Administration (FDA, por sus siglas en inglés) aprobó dos vacunas contra el VPH para hombres y mujeres de 9 a 45 años. En la actualidad existen tres tipos de vacunas las cuales son profilácticas contra el VPH. La vacuna bivalente (Cervarix), la vacuna tetravalente (Gardasil) y la vacuna desarrollada más recientemente contra el VPH nonavalente (Gardasil 9), las cuales tienen una eficacia para proteger aproximadamente el 90% de las infecciones causadas por el VPH. Estas vacunas están creadas por medio de tecnología de ADN recombinante, las cuales se realizan con base en la proteína L1 purificada con un mecanismo de autoensamblaje para crear cáscaras vacías con especificidad según el tipo de VPH que se quiere inmunizar. Para diciembre de 2019, 124 países la tenían implementada en sus programas nacionales de vacunación, sin embargo, solo un 8% de los países en vías de desarrollo la han implementado en sus programas nacionales. Los tipos de VPH no incluidos pueden ser responsables de otros tipos de cáncer. El costo de los requerimientos para una adecuada cadena de frío es demasiado alto para países en vías de desarrollo. ²

En Guatemala actualmente existe un programa, de vacunación de VPH (bivalente) para niñas de 10-14 años, lo que pone en evidencia la problemática, porque las mujeres de mayor edad pueden presentar cáncer derivado de la infección del VPH. Además, que la vida sexual activa de las mujeres inicia por lo regular a partir de los 18 años. El sexo masculino no está incluido en el programa, a pesar de que pueden ser portadores y contagiar la enfermedad. ^{4,5,6}

Mundialmente, en la actualidad no existe una vacuna terapéutica autorizada para su uso, sin embargo, se ha recalcado la importancia de las oncoproteínas E6 y E7 como los mejores

candidatos para ser objetivos de la vacuna. Entre las principales razones por las cuales es importante el desarrollo de este tipo de vacuna esta la posibilidad de que en el momento de la escisión del NIC de alto grado (2-3) esta podría ser incompleta, dando la posibilidad de que se desarrolle el cáncer de las células no retiradas, en estos casos la vacuna podría eliminar completamente todas las células malignas. Por el momento aún se está investigando el uso terapéutico de las vacunas profilácticas.⁷

Esta investigación documental, de tipo monografía de compilación, realizada con un diseño descriptivo, permitió revisar la literatura actual sobre la vacunación profiláctica y las nuevas vacunas terapéuticas contra el VPH. Para el escenario de salud de Guatemala esta información es relevante, ya que, podría incentivar a mejorar el programa actual e incrementar el presupuesto destinado al mismo, para poder ampliar la cobertura del programa, lo que resolvería o al menos mejoraría la problemática actual.

Se hizo una búsqueda de literatura que permitió explorar la eficacia del uso terapéutico que poseen las vacunas contra el VPH en pacientes con afecciones secundarias al VPH, tomando en cuenta a pacientes de ambos sexos de 9 a 45 años, debido a que son quienes están incluidos para la administración de la vacuna. La búsqueda se centró en países que cuentan con cobertura de inmunización contra el VPH, de 2016 a 2021.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Explicar el beneficio del uso terapéutico de la vacuna contra el virus de papiloma humano dirigido al tratamiento de NIC grado 1-3 y verrugas anogenitales en pacientes de 9 a 45 años, de 2016 al 2021

Objetivos específicos:

Describir el mecanismo de acción de las vacunas profilácticas contra el VPH empleadas terapéuticamente.

Definir las principales intervenciones terapéuticas de las vacunas contra el VPH dirigidas hacia NIC grado 1-3 y verrugas anogenitales.

Determinar los modelos de vacunas terapéuticas contra el VPH que se encuentran actualmente en desarrollo.

MÉTODOS Y TÉCNICAS

Tipo de estudio: monografía de compilación.

Diseño: descriptivo.

Descriptores: se buscó y revisó la información bibliográfica utilizando los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS); “Vacunas contra Papilomavirus”, “Papillomaviridae”, “Infecciones por Papilomavirus”, “Neoplasia intraepitelial cervical”, “Neoplasias del Cuello Uterino”, “Prevención”. “VPH Vacuna Terapéutica”, “Vacuna Tetravalente Recombinante contra el Virus del Papiloma Humano Tipos 6, 11, 16, 18”, “Lesiones Precancerosas”, “Verrugas genitales”; también se utilizaron los encabezados de temas médicos (MeSH); “Papillomavirus Vaccines”, “Human papillomavirus”, “Papillomavirus Infections”, “Cervical Intraepithelial Neoplasia”, “Uterine Cervical Neoplasms”, “Prevention”, “HPV vaccine therapeutic”, “Human Papillomavirus Recombinant Vaccine Quadrivalent, Types 6, 11, 16, 18”, “Precancerous conditions”, “Genital warts”. Se unieron los términos con los operadores lógicos booleanos and, not y or.

Selección de fuentes de información: para obtener la información para esta monografía se hizo una búsqueda en las bases de datos electrónicas y se utilizaron dos estrategias; la primera fue la búsqueda de información en la BVS, Hinari, Scielo, Scirus, MEDLINE, PubMed y ScienceDirect (Elsevier), utilizando MeSH, combinando estos términos con palabras de texto libre y con el uso de operadores lógicos. La segunda estrategia de búsqueda se orientó en literatura gris (tesis de pre y post grado, artículos de investigación, y traducciones científicas) para lo cual se utilizaron los DeCS haciendo empleo del motor de búsqueda Google Académico, como se muestra en la tabla 1 de anexos. Cabe mencionar que se utilizó Mendeley como el gestor de las referencias bibliográficas.

Selección de material a utilizar: para que la información fuera confiable se utilizaron los siguientes criterios de inclusión: personas de ambos sexos, edad de 9 a 45 años, infección por VPH. Comparaciones que incluyeran a personas vacunadas con la vacuna contra el VPH y personas no vacunadas, infectadas por el VPH, así como información acerca de los estudios realizados de las vacunas terapéuticas contra el VPH. La selección de material incluyó estudios publicados en texto completo en español o inglés, entre los años 2016 al 2021. Se consideraron revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos, ensayos controlados aleatorios, estudios descriptivos, estudios de cohorte, estudios de casos y controles, tesis, evaluaciones sistemáticas de salud y artículos científicos.

Plan de trabajo: para este proceso se definió y seleccionó el tema “Uso terapéutico de la vacuna contra el Virus del Papiloma Humano (VPH)” seguidamente se realizó una búsqueda preliminar

de bibliografía para llevar a cabo la investigación documental, se evaluaron los métodos, resultados y discusión de la información. Con base en las guías actualizadas se realizó el guion de la monografía siguiendo los lineamientos establecidos. Luego de ser aprobado por el revisor asignado de la COTRAG, se llevó a cabo la redacción de la monografía, la cual se estructuró en cuatro capítulos. Posteriormente se analizó con aplicación antiplagio en línea. Las referencias bibliográficas fueron revisadas y aprobadas por la Biblioteca de la Facultad de Ciencias Médicas.

Plan de análisis: con base en la información recolectada referente al objeto de estudio, fueron seleccionadas las fuentes de información que cumplieran con los criterios de inclusión, se filtraron evaluando que correspondieran a fuentes bibliográficas confiables y fueron ingresadas al gestor de referencias Mendeley. Dicho programa generó fichas de resumen como una herramienta para los investigadores. Luego, se ordenó la información y se dividió en cuatro capítulos de acuerdo con el contenido temático y se desarrollaron según el título y sumario correspondiente a cada uno. Los primeros tres capítulos corresponden a la información detallada de la investigación y sus objetivos, en el último capítulo se realizó un análisis crítico de la información y, por último, los investigadores realizan las conclusiones respondiendo a las preguntas planteadas en el inicio de esta investigación. Así mismo las recomendaciones como un aporte de esta investigación.

CAPÍTULO 1: MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS VACUNAS PROFILÁCTICAS CONTRA EL VPH EMPLEADAS TERAPÉUTICAMENTE

SUMARIO

- Vacunas contra el VPH actualmente autorizadas para uso profiláctico.
- Mecanismo de acción de las vacunas contra el VPH.
- Esquema de vacunación contra el VPH.
- Seguridad y eficacia de la vacuna contra el VPH.

En la actualidad se sabe que el VPH consta de aproximadamente 200 subtipos y de ellos 40 causan una infección a nivel del área anogenital, principalmente, también dentro de los antecedentes se tienen investigaciones realizadas por Zur Hausen, quien confirmó que el mismo virus responsable de causar verrugas genitales, era el protagonista de desarrollar cáncer a nivel del cérvix, pene, ano y vulva. Para llevar a cabo las investigaciones y finalmente diagnosticar la patología por causa del VPH fue necesario realizar biopsias y darles seguimiento persuasivo a los pacientes. Actualmente se ha creado una conciencia más intensa a nivel mundial del impacto que tiene epidemiológicamente el VPH y la importancia de prevenir y tratar las complicaciones a través de la administración de vacunas autorizadas, para la población a través del primer nivel de atención en salud. Lamentablemente no es equitativo el alcance que se tiene para poder vacunar, ya que solo es posible en los países en vías de desarrollo. Sin embargo, en el área rural de los mismos el alcance de la vacunación no llega a las metas estimadas.^{8,9}

En este capítulo se darán a conocer las vacunas contra el VPH, que actualmente están disponibles en el mercado. El mecanismo de acción por el cual actúan en el organismo y el esquema actual que tienen los protocolos de salud para la administración de la vacuna. Se realizó una búsqueda sobre la seguridad y eficacia de las vacunas autorizadas.

1.1 Vacunas contra el VPH actualmente autorizadas para uso profiláctico

En el año 2006 se autorizó y fue comercializada en Europa la primera vacuna contra el VPH por medio de la FDA, llamada Gardasil, la cual se dice que es tetravalente ya que su acción está dirigida contra el VPH 6, 11, 16 y 18, siendo estos los tipos del virus que causan principalmente las verrugas genitales y cáncer uterino. Posteriormente la siguiente vacuna en ser autorizada y lanzada al mercado farmacéutico fue la vacuna Cervarix, la cual es bivalente dirigida contra el VPH 16 y 18, que son los tipos comúnmente más oncogénicos y peligrosos del VPH, causantes de aproximadamente el 70% del cáncer a nivel del cuello del útero. La vacuna fue

autorizada en el año 2007 por la EMA y en el año 2009 por la FDA.^{8,9}

Con los avances en la ciencia y luego de algunos años de estudios, el mismo laboratorio que creó la vacuna Gardasil sacó al mercado una nueva vacuna más completa, la cual es llamada Gardasil 9, autorizada en el año 2014 por la FDA y recibe autorización de poder ser comercializada por la EMA en junio del año 2015. Esta vacuna ofrece una protección nonavalente contra los tipos de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 53 y 58. Con los tipos de VPH que se suman en esta vacuna, los cuales desarrollan inmunidad en el organismo de quienes se la administran es posible llegar aproximadamente a una protección del 90% para prevenir el cáncer a nivel de cuello uterino.^{8,9,10}

La vacuna contra el VPH actualmente, se encuentra aprobada para ser administrada en mujeres y hombres desde los 9 años de edad, con la cual se previenen lesiones precancerosas y en algunos casos se ha demostrado cáncer a nivel de cuello uterino, vagina, ano y verrugas genitales, las cuales son transmitidas por medio del contacto piel con piel o piel con mucosas. Inicialmente la lesión expone la membrana basal y el VPH desarrolla infección de las células basales del epitelio, induciendo el desarrollo de verrugas genitales y según la agresividad del virus existe el riesgo de desarrollar cáncer.^{10,11}

Tabla 1.1 Tipos de vacunas contra el VPH aprobadas para su uso actualmente

Nombre de la farmacéutica por la cual fue creada/laboratorio	Cervarix®, GlaxoSmithKline	Gardasil®, Merck	Gardasil9®, Merck
Cobertura	VPH 16 y 18	VPH 6, 11, 16, 18	HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Adyuvante	Sistema adyuvante 04 (AS04): hidróxido de aluminio y monofosforilo lipídico A (MPL)	Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo (AAHS)	Sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo (AAHS)
Rango de edad y sexo aprobado por la FDA	9-25 años (mujeres)	9-26 y mujeres y hombres	FDA: 9-45 y (mujeres y hombres)
Rango de edad y sexo aprobado por la EMA	A partir de 9 años sin límite superior (mujeres y hombres)	A partir de 9 años sin límite superior (mujeres y hombres)	A partir de 9 años sin límite superior (mujeres y hombres)
Vía de administración	Intramuscular	Intramuscular	Intramuscular

Fuente: Elaboración propia, adaptada de Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology⁸

1.2 Mecanismo de acción de las vacunas contra el VPH

En la actualidad las vacunas que se encuentran disponibles para su uso contra el VPH fueron desarrolladas a partir de una tecnología a base de ADN recombinante que proviene de la proteína viral llamada L1, lo cual en su mecanismo de acción tiene como objetivo constituir

partículas con similitud al VPH. Poder descubrir el mecanismo de patogenicidad del VPH ha permitido llevar a cabo la exploración y la manera de prevenirlo a través de las vacunas disponibles actualmente, las cuales son las primeras que clínicamente han demostrado que sí previenen el cáncer, lo cual le concede relevancia en la historia.¹²

Idealmente la vacuna contra el VPH debe de ser administrada antes del inicio de la vida sexual, con la finalidad de conseguir un óptimo mecanismo de acción. En el mayor porcentaje de casos que han presentado infecciones por VPH se ha evidenciado la falta de sintomatología y la capacidad del organismo para resolver la infección espontáneamente. En los casos que no es posible desarrollar esta respuesta inmune y por lo tanto la infección es persistente, se manifiestan distintas patologías, principalmente en el tracto reproductivo de hombres y mujeres.^{12,13}

Para comprender el mecanismo de acción por el cual interviene la vacuna contra el VPH, es necesario saber que el VPH se divide según su gravedad en alto y bajo riesgo, entre los de alto riesgo se encuentran los siguientes tipos; 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, y 68, según los datos reportados a lo largo del tiempo, se ha evidenciado que son los tipos 16 y 18 los que tienen un potencial cancerígeno más alto, considerándose como los más peligrosos. Los tipos 6 y 11 del VPH son los que se encuentran en la mayoría de personas con verrugas genitales.¹⁴

La infección por VPH se desarrolla inicialmente en las células epiteliales basales por medio de micro traumas en el epitelio, esto provoca que en el proceso de cicatrización de las heridas también entren las células infectadas a otros tejidos del organismo. Con intervención del sistema inmune las células infectadas por el virus desarrollan apoptosis en un período de 6 a 18 meses. En los casos que no es posible que el sistema inmune desarrolle su respuesta innata, el virus continúa desarrollando la infección y se inicia la codificación de proteínas oncogénicas como lo son la E6 y E7. La proteína E6 es la encargada de eliminar al gen supresor de tumor llamado tp53 por medio de la proteína ubiquitina y se desarrolla un bloqueo del ciclo que normalmente tienen las células, lo que evita la maduración y muerte de las células infectadas.¹⁴

El papel de la proteína E7 es hacer que se sintetice el ADN a través de la interacción con proteínas del retinoblastoma, esto conduce a que las células normales sean transformadas en células oncogénicas, evadiendo la respuesta inmune espontánea, lo que ocasiona que por un período de tiempo sea imposible detectar el VPH. Con intervención de la proteína E6 se limita la activación de las células presentadoras de antígenos y al final se desarrolla una serie de alteraciones genéticas lo que ocasiona finalmente cáncer.¹⁴

Se sabe que varias células de memoria pueden continuar en el tejido, proporcionar

anticuerpos que tengan la capacidad de limitar al virus y neutralizarlo, pero los niveles de anticuerpos naturales no son los que se requieren para evitar la infección. En el mecanismo de acción de la vacuna contra el VPH es relevante mencionar que induce anticuerpos neutralizantes, los cuales consisten en partículas similares a la proteína L1 de la cápside del virus, con adyuvantes que contienen sulfato hidroxifosfato de aluminio para aumentar su inmunogenia y eficacia.^{13,14}

1.4 Esquema de vacunación contra el VPH

En 1990 se impulsaron ensayos clínicos controlados aleatorizados con el poco conocimiento que se tenía, con base en los resultados de esos estudios se consiguieron las licencias para desarrollar las vacunas actuales. En estos estudios se propuso un esquema de dosificación que constaba de una primera dosis de cebado y otra de refuerzo de primera calidad. Sin embargo, este esquema debía de ser optimizado para que una vacuna de subunidad proteica generará anticuerpos de alta afinidad, alta avidéz y una gran reserva de linfocitos tipo B. Por tanto, con base en resultados de estudios realizados en mujeres de 15 a 25 años, los esfuerzos de varios investigadores y la observación de la eficacia de la vacuna contra la hepatitis B, la cual es otra vacuna con la misma tecnología que la vacuna contra el VPH, se decidió utilizar un esquema de 3 dosis: Cervarix (0,1 y 6 meses), Gardasil y Gardasil 9 (0, 2 y 6 meses).¹⁵

En 2014 la OMS llegó a la conclusión, después de varios estudios inmunológicos con suficiente evidencia, que se aprobara un esquema de vacunación de dos dosis contra el VPH con un intervalo de seis meses para cada dosis. Este esquema está dirigido a niñas menores de 15 años. Sin embargo, un esquema de 3 dosis es necesario si la administración de la primera dosis inicia después de los 15 años en el sexo femenino, con un intervalo mínimo recomendado de 6 meses. Este intervalo puede ser ampliado a 12 meses en términos de facilidad de administración, de igual manera para personas inmunodeprimidas, incluidas las personas que están infectadas por VIH se debe de administrar un esquema de 3 dosis.^{15,16}

En Estados Unidos, desde el 2006 el Comité Asesor de Prácticas de Inmunización (ACIP) de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomendó la vacuna contra el VPH para niños y niñas de 11 a 12 años desde 2011. De acuerdo con Swiecki-Sikora A, “antes de octubre de 2016, la vacuna contra el VPH se administraba en 3 dosis durante 6 meses mediante inyección intramuscular. El ACIP ahora recomienda administrar 2 dosis durante un período de 6 meses para niños menores de 15 años”.¹⁷

Durante el 2019, el ACIP presentó nuevas recomendaciones sobre el esquema de vacunación contra el VPH. La Sociedad Americana del Cáncer realizó una adaptación de estas

recomendaciones en las que se estipula que el esquema rutinario de vacunación contra el VPH debe de iniciar entre los 9 y 12 años de edad, para lograr una tasa alta de prevención para diferentes tipos de cáncer. La vacunación se puede extender hasta los 26 años, sin embargo, a los pacientes entre los 22 y 26 años que no estén vacunados o con un esquema incompleto se les debe informar que la eficacia para disminuir el riesgo de cáncer se reduce. Seguidamente, no se recomienda la vacuna para adultos mayores de 26 años, pero si se sugiere evaluar la toma de decisiones clínicas respecto a la vacunación de algunos adultos de 27-45 años. Por otra parte, las vacunas no se han autorizado para mayores de 45 años.^{16,17}

La dosificación y el intervalo entre dosis de las vacunas no ha cambiado, ni se recomienda ninguna prueba o laboratorio previo a la administración. En el caso de mujeres embarazadas deberán esperar hasta la finalización del embarazo para vacunarse no se necesitan pruebas de embarazo previo para vacunarse, pero si se puede recibir la vacuna durante el período de lactancia. Finalmente, dentro de esta adaptación se aclara que estas recomendaciones van dirigidas a persona de 9 a 26 años sin importar conductas de riesgo o condición médica infecciosa preexistente incluyendo el VPH.^{17,18}

Para el 2014 la OPS manifestó que el 80% de los países de Las Américas introdujeron vacunas contra el VPH en sus políticas públicas nacionales. Países como Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, República Dominicana, Ecuador, Guatemala, Guayana, Honduras, México, Panamá, Paraguay, Perú y Uruguay. Hasta la fecha ofrecen esquemas de vacunación contra el VPH a la población y los incluyen en sus recomendaciones nacionales.¹⁹

Tabla 1.2 Esquemas actuales de vacunación contra VPH en Guatemala

Institución	No. De Dosis	Intervalo entre cada Dosis	Edad y sexo
Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS)	2	6 meses entre cada dosis.	Niñas de 10-14 años.
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS)	2	6 meses entre cada dosis.	Niñas de 10-14 años.
	3	Segunda dosis 1-2 mes después de la primera, y tercera dosis 6 meses después de la segunda.	Mujeres de 15-49 años.

Fuente: Elaboración propia, adaptada del sitio web de MSPAS y de la guía de Cáncer de Cérvix del IGSS.^{20,21}

1.5 Seguridad y eficacia de la vacuna contra el VPH

La intervención más eficaz para el control de la carga del VPH son las vacunas. Se han realizado ensayos clínicos multicéntricos de fase II y III para evaluar la eficacia de las diferentes

vacunas contra el VPH, los resultados de dichos estudios en la vacuna tetravalente y bivalente tienden a presentarse juntos debido a que el cáncer cervical y otros cánceres anogenitales se plantearon como variable de eficacia a medir. En el caso de la vacuna nonavalente por asuntos éticos y de tiempo no se utilizó esta variable, en cambio la FDA y otras entidades reguladoras, plantearon la neoplasia intraepitelial cervicouterina grado 2 (NIC 2) o aún más grave NIC 2+ como la variable que reemplaza al cáncer cervical.^{20,21}

Según los ensayos clínicos FUTURE I/II la vacuna tetravalente demostró una eficacia del 100% ante NIC 3 causado por los tipos vacunales del VPH 6, 11, 16 y 18, estos resultados se presentan en mujeres que al inicio del estudio fueron negativas para VPH. De igual manera se mostró una eficacia de aproximadamente 95% y 75% en neoplasia intraepitelial vulvar grado 2 y 3 (VIN 2/3) y para la neoplasia intraepitelial vaginal grado 2 y 3 (VaIN 2/3) y verrugas genitales relacionadas con los tipos vacunales. Durante los años de 2006 a 2017 se realizó un estudio en Suecia donde se estudiaron mujeres de 10 a 30 años, los resultados mostraron que del total de las mujeres vacunadas solo 19 fueron diagnosticadas con cáncer cervicouterino. Por el otro lado en las mujeres no vacunadas, 538 mujeres desarrollaron cáncer cervicouterino.^{22,23}

En cuanto a la eficacia mostrada por la vacuna bivalente, los resultados del ensayo PATRICIA demostraron que esta vacuna muestra eficacia del 100% ante NIC 3 en mujeres con VPH negativas al inicio del estudio. Esta eficacia disminuyó considerablemente en mujeres que presentaban infección prevalente por VPH al inicio del ensayo. Resultados similares se obtuvieron en un estudio realizado en Costa Rica, en el cual se evidenció la alta eficacia que proporciona la vacuna bivalente ante los tipos 16 y 18 del VPH. Se analizó la edad de las pacientes y la tasa de infección con lo cual se concluyó que la vacuna muestra mayor eficacia en mujeres menores a 24 años. Con relación a la infección oral y anal, la vacuna se mostró altamente eficaz en mujeres jóvenes que eran negativas al inicio del ensayo clínico.²²

Tanto la vacuna cuadrivalente como la bivalente muestran eficacia ante los tipos no vacunales, en menor grado y por intervalos menores de tiempo. La importancia de la protección cruzada que muestran estas vacunas radica en que los tipos de VPH no incluidos en estas vacunas están asociados como factor etiológico al 30% de los cánceres cervicales a nivel mundial. De igual manera estas vacunas muestran especial eficacia ante mujeres previamente expuestas a los tipos de VPH vacunales, esto quiere decir que la vacuna induce protección hacia una infección incidente por VPH, aunque ya se tenga una infección prevalente por otro tipo del virus. Además, se estudió la eficacia de ambas vacunas en hombres, en especial los que mantienen relaciones sexuales con otros hombres y mostraron eficacia al inducir protección de lesiones en genitales externos y ano. Se conseguirá una mejor eficacia preventiva a medida que

las mujeres hayan estado menos expuestas al virus y principalmente que se administren la vacuna antes de iniciar una vida sexual.²²

Resultados de estudios comparativos en fase IIb-III de la vacuna nonavalente y tetravalente, la vacuna nonavalente se mostró altamente eficaz ante la infección por los tipos 31, 33, 45, 52 y 58. Además, demostró eficacia equivalente a la vacuna tetravalente en respuesta a los tipos 6, 11, 16 y 18. Dichos datos se sustentan en 2 estudios que se realizaron paralelamente en 18 países de Latinoamérica, de los cuales figuran Brasil, Colombia, México entre otros. En dichos estudios se concluyó que la vacuna nonavalente, brindó protección ante cáncer cervical, vulvar y vaginal de alto grado relacionados a los tipos 31, 33, 45, 52 y 58, y también proporcionó prevención de la infección persistente de los 3 tipos vacunales que contiene, por un período de 6 años.^{22,23,24}

Las vacunas tetravalentes y bivalentes son vacunas de partículas similares a virus (VLP), y son subunidades proteicas no infecciosas con adecuados perfiles de seguridad, bien toleradas y con escaso abandono del esquema. Estas vacunas presentaron efectos adversos locales mínimos como dolor leve, eritema e inflamación en el área de la inyección. A nivel sistémico se destacan síntomas como la fatiga, fiebre, cefalea y dolor muscular. La OMS ha reportado que las vacunas cuentan con altos perfiles de seguridad, a pesar de haber presentado convulsiones, anafilaxia o Guillain-Barré estas se estudiaron con detalle, por lo que no se pueden asociar con reacción de las vacunas.²²

De acuerdo con un estudio realizado en Estados Unidos, en donde se analizaron informes del Sistema de Notificación de Eventos Adversos de Vacunas (VAERS) de diciembre de 2014 a diciembre de 2017, con el fin de encontrar algún reporte de la vacuna nonavalente. Finalmente, entre los efectos adversos más reportados figuran los mareos, cefalea, síncope y reacciones locales en el sitio de punción. Se investigaron dos defunciones posteriores a la administración de la vacuna, sin embargo, las autopsias no correlacionaron la muerte con la vacunación. Se concluyó en dicho estudio que la vacuna nonavalente no muestra problemas de seguridad nuevos o alteraciones clínicamente importantes.²⁵

CAPÍTULO 2: INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS DE LAS VACUNAS CONTRA EL VPH DIRIGIDAS HACIA NIC GRADO 1-3 Y VERRUGAS ANOGENITALES

SUMARIO

- Verrugas anogenitales y su fisiopatología.
- Clasificación de neoplasia intraepitelial cervical (NIC).
- Efecto de la vacuna contra el VPH en lesiones causadas por el mismo.

En la actualidad el VPH es una infección que afecta a la mayoría de la población posterior a tener relaciones sexuales. Las complicaciones por esta infección en algunos casos pueden llegar a ser muy severas y causar daños irreversibles en los pacientes que las desarrollan. Por ello es de vital importancia conocer el desarrollo del VPH en el organismo, las consecuencias que puede causar y la terapéutica más avanzada que se está utilizando en la práctica médica.

2.1 Verrugas anogenitales y su fisiopatología

El VPH estructuralmente es un virus que está constituido por ADN, formado por una doble cadena y el genoma se encuentra dispuesto de manera circular con un tamaño que es de 8kb aproximadamente. Tienen cápsides que corresponden a un icosaedro que tienen la capacidad de replicar sus genomas en el núcleo de las células infectadas. Dentro de los viriones hay una asociación del ADN de virus con las histonas de la célula para crear complejos como la cromatina o con similitud a la misma. El genoma del virus lleva aproximadamente 8 marcos abiertos principales para ser leídos, los cuales tienen su expresión a partir de ARN mensajero policistrónico que se transcribe en una sola cadena de ADN.^{26,27}

Causan infección de los tejidos del epitelio cutáneo y mucoso de la región anogenital, aunque también se han evidenciado lesiones en manos, pies y la orofaringe. Es un grupo específico de estos virus los responsables de desarrollar el cáncer de cuello uterino. Se han identificado en el 99% de los casos que existe el ADN del VPH. Según su agresividad se dividen en dos categorías: los tipos virales; los más peligrosos son los de alto riesgo, que directamente están asociados al desarrollo de cáncer y son los VPH 16, 18, 31, 33 y 45. Los tipos de bajo riesgo están relacionados con el desarrollo de verrugas genitales que en el mayor número de casos corresponden a patología benigna, estos son los VPH 6 y 11, el VPH 6 tiene afinidad por las regiones genitales, mientras que el VPH 11 tiene más afinidad en la región oral.^{27,28}

Para su codificación inicial se incluyen a E1, E2, E4, E5, E6 y E7, las cuales son necesarias para que se den los procesos de replicación, transcripción y transformación. En la

siguiente fase más tardía juegan un papel indispensable los genes L1 y L2, encargados de crear la codificación de la cápside del virus. Sin importar el nivel de riesgo, comparten similitudes en la manera de contagio del VPH, ya que todos los que causan infección en el tracto anogenital, se transmiten sexualmente y se cree que aproximadamente dos tercios de la población que tiene contacto sexual con una persona infectada por VPH, también se infectará a pesar de que la mayor parte de las infecciones causadas por este virus son subclínicas y solo una menor cantidad de casos progresará hasta desarrollar cáncer.^{26,27}

Los VPH completan su ciclo de vida en distintas regiones anatómicas, pero no siempre las lesiones que ocasionan son evidentemente clínicas, entonces persisten en los tejidos como infecciones latentes. Para comprender el papel del virus en la infección, es necesario identificar la función de la proteína viral y la expresión del virus en los productos de los genes directamente en el epitelio afectado.²⁸

El proceso de replicación del VPH se relaciona directamente con la diferenciación que tiene el epitelio en el cual se desarrolló la infección. Inicialmente la infección se expresa en los queratinocitos basales con la formación de alguna lesión por una herida o micro trauma epitelial, lo que posteriormente infecta a la célula madre basal del epitelio y debido a la longevidad que les corresponde a estas células persiste la lesión. Durante la división celular en fase activa, que es parecido a lo que pasa en la cicatrización normal de las heridas, es necesario que entre el genoma del virus en el núcleo celular. Durante la pubertad las células metaplásicas están más presentes en la zona de transformación cervical, lo que hace que sea más susceptible esta zona de desarrollar cáncer por la presencia de las células madre en forma cuboidal en la zona de unión escamocolumnar.²⁹

Después de que el micro trauma es causado principalmente por las relaciones sexuales, las proteínas virales y la incorporación del virus se limita a las capas superiores del epitelio. En la capa basal inicialmente el VPH se relaciona con la membrana basal por medio de los proteoglicanos de sulfato de heparán, los cuales están en contacto directo con la cápside viral de L1 y luego crean unión con los queratinocitos basales del epitelio desarrollando cambio en la disposición de la proteína L2, lo que ocasiona la exposición de un área de hendidura en la porción N-terminal de L2, facilitando la comunicación de la cápside viral con los receptores secundarios de los queratinocitos presentes en la membrana. Posteriormente de la unión que se lleva a cabo, los VPH entran por endocitosis la cual depende de la enzima clatrina y protuberancias de las células con abundante actina, ambas como mecanismo de transporte para que se pueda realizar la endocitosis.²⁹

El éxito de la infección está determinado por el tráfico posterior a la endocitosis, así como

la elevada expresión de las proteínas que tienen el control para que se lleve a cabo el movimiento del virus y la instalación en el área de afección dada por el mismo, en donde se cree que la unión escamocolumnar es más propensa, ya que dispone de varios mecanismos que hacen de esta zona más susceptible. El ensamble del epitelio escamoso ectocervical y del epitelio de la mucosa endocervical suele ser dinámico y es aproximadamente a los 14 años de edad cuando se hace un traslado al ectocérvix. Es en esa etapa cuando ocurre el proceso de la metaplasia a través de la acidificación del pH del lumen vaginal dependiente de estrógenos. El remplazo del epitelio es lo que desarrolla la formación de la unión escamocolumnar en el canal cervical, esta zona no tiene exactamente la misma estructura en toda su zona de transformación.^{27,30}

La clasificación del nivel de madurez del epitelio metaplásico se realiza según la persistencia que se encuentre de las células precursoras, por lo que la irritación persistente de la mucosa desarrolla inflamación progresiva y crónica en el cérvix. Se ha demostrado que la forma en la que el VPH afecta principalmente a la zona endocervical es porque acciona sinérgicamente con el microbiota de esa área, ya que hay disminución de *Lactobacillus* y se crea un ambiente óptimo para desarrollar cáncer de cérvix.³¹

Las células madre juegan un papel protagonista, en especial en áreas como la unión escamocolumnar debido a que es en donde son más propensas a sufrir infección por ser la zona de transición y presentar metaplasia fisiológica. En otras áreas la lesión es desarrollada por la facilitación en la reparación que afronta la célula infectada y que posteriormente se inicia la proliferación celular para ampliar su genoma en la célula infectada que inicia su proceso en el tejido epitelial superior. Para que se desarrolle la patología debe de estar implicada la activación del sistema inmune cuando envía su respuesta por medio de células. Al mismo tiempo que se suprime la expresión genética del virus con la interacción de las células T presentes en áreas proximales de donde ocurre la lesión. En casos de reactivación, se cree que es debido a que el genoma del virus persiste en las células del epitelio con una expresión demasiado limitada y hay recidiva debido a períodos de inmunosupresión por otra causa a nivel orgánico.²⁹

La autofagia del huésped está directamente ligada a la unión de las partículas y la internalización de estas. Cuando interaccionan los proteoglicanos de sulfato de heparán se desarrolla la activación de algunas vías de señalización para ayudar a que se active la infección por el VPH en las células del huésped. Después de la unión de los proteoglicanos de sulfato de heparán, el VPH crea una relación interactuando directamente con los receptores que corresponden al factor de crecimiento epidérmico, que se encuentran en la membrana plasmática de las células madre o células diana, dando como resultado la fosforilación de la proteína quinasa.²⁶

El mecanismo por medio del cual en ocasiones la infección por el VPH no es detectada por la respuesta del sistema inmune innata se debe a que el ciclo de vida se encuentra dentro del epitelio. Por lo que no desarrolla viremia, muerte celular y la replicación no es posible de asociarse a la inflamación como tal. La cascada de citocinas que van en pro de la inflamación no es liberada como en el caso del interferón de tipo I, que ocasiona que no se envíen las señales correspondientes para que se den los procesos de activación y migración de las células dendríticas o también llamadas células de Langerhans. Así es como las células que tienen producción activa de infección presentan bastantes proteínas virales las cuales son desprendidas desde la superficie del epitelio, alejadas de las células con inmunidad que se encuentran circulando alrededor.^{28,29}

En los tipos del VPH que pertenecen a los de alto riesgo se han propuesto algunos mecanismos por los cuales evaden al sistema inmune, esto sabido a que la proteína E6 tiene un papel relevante en la función de la proteína quinasa 2, creando como respuesta una afección directa en la vía de señalización de la célula infectada. La proteína E7 interfiere en la acción del interferón 1, lo que en conjunto con E6 reducen el nivel en la superficie de la proteína E-cadherina, reduciendo más las células dendríticas del epitelio o células de Langerhans de tejido que sufrió la lesión o trauma por el VPH. La proteína E5 también tiene intervención en el proceso exhibiendo a los péptidos del virus en la superficie del epitelio infectado en el transcurso del ciclo de vida con producción normal. La serie de intervenciones de las proteínas, el reducido nivel de antígenos virales y el plan que desarrolla internamente el virus contra el sistema inmune creando una evasión y disminuyendo la cascada inflamatoria, las cuales permiten que exista tolerancia inmune elevada, para no permitir la respuesta de células T, lo que admitiría resolver la infección y eliminación de la expresión genética del virus en las células epiteliales.²⁹

En los casos donde se evidencia detención o regresión de la lesión causada por el VPH es porque existe sustitución celular activa de las células infectadas. No se le atribuye esta respuesta a la apoptosis, entonces, las células que en apariencia son normales sustituyen a las células con infección, mientras que las células del epitelio basal continúan en el proceso de división. Esas células pueden estar contenidas de genoma viral, con la diferencia significativa de que no existe una expresión del ADN viral total, por la supresión inmunitaria y alteración del nivel hormonal. En el caso de que el virus desarrolle una alteración como el cáncer, tiene que crear una evasión para no ser detectado por el sistema inmunitario, durante un período más largo y constante.^{29,31}

Para que la infección por VPH tenga éxito tiene que ser capaz de evadir adecuadamente la vigilancia del sistema inmunitario en las células del huésped. Entre ellas destacan las

características propias de la célula diana y son los queratinocitos (las células periféricas) quienes desempeñan un papel importante para poder realizar esta acción y lograr que los virus entren con exposición reducida al sistema inmune innato por medio de las células efectoras. La infección se limita inicialmente únicamente a la región intraepitelial, aunque después se propaga el virus por medio de la replicación que existe en las células madre que hayan sufrido infección de algún tipo específico de VPH, infectando de este modo a las células hijas. Pero se mantiene un número reducido de copias genéticas y en este momento aún no se secretan las proteínas que interactúan en el proceso. Tal como se mencionó anteriormente, lo que ocasiona que el virus en esa etapa inicial donde la lesión es limitada al epitelio pueda escapar de la detención por parte del sistema inmune.³²

En la fisiología normal del epitelio, los queratinocitos en su ciclo de vida están destinados a la apoptosis y se descaman lo que no desencadena respuesta inmune de la apoptosis citopática o de la que se desarrolla por causa de la viremia. De tal manera que la serie de acontecimientos que tiene el virus en el organismo como la accesibilidad, la cercana relación con el ciclo de vida de las células epiteliales, la evasión de la respuesta del sistema inmune a la muerte celular y a la viremia, determinan el éxito del VPH y su instalación en el organismo. Evadiendo al sistema inmune, en otros casos especiales incluyendo la modulación de los interferones o el procesamiento de las células T y los antígenos específicos como estrategia que utiliza el virus para evadir directamente la respuesta viral.^{29,31}

La mayor cantidad de infecciones ocasionadas por el VPH tienen un período transitorio en el organismo del huésped. Es limitada la cantidad de casos en los que las infecciones son persistentes y tienen una alteración de alto grado que lesiona el tejido, creando un daño intraepitelial en el estrato escamoso. En otros casos, dependiendo la severidad puede progresar hasta en cáncer invasivo, pero siempre está determinado por factores que favorecen la aparición y la progresión de la enfermedad después de la infección por el VPH.^{33,34}

2.2 Clasificación de neoplasia intraepitelial cervical (NIC)

Las patologías que afectan al cérvix se pueden clasificar según la afección que causan en el epitelio, el espesor y la agresividad de estas. Se dice que una lesión es preinvasiva cuando aún no existe diagnóstico de que la lesión se haya clasificado como un cáncer invasor. La neoplasia intraepitelial cervical (NIC) tiene características microscópicas en las cuales las más evidentes son: presencia de células atípicas en las que se pueden encontrar distintos grados de displasia, corresponde a una alteración premaligna que según el curso de su evolución puede diagnosticarse como carcinoma de las células escamosas y con el pasar del tiempo no sufrir ninguna alteración en el organismo. Tener un proceso de regresión a un estadio menor de NIC o

desaparecer como respuesta del sistema inmune, pero en otros casos se puede tratar de una patología que avance a grados más severos o llegar a convertirse en un carcinoma invasivo con daño irreversible en las pacientes.^{35,36}

El cáncer de cuello uterino se clasifica como uno de los tumores con alto grado de malignidad y es también una de las neoplasias más comunes en las mujeres. Sin importar el grado de la lesión de NIC, se determina directamente a través de la identificación del VPH por una infección persistente de algún tipo del virus que sea clasificado como de alto riesgo o con ADN oncogénico, siendo este una causa definitiva para el desarrollo de la lesión. La más común es la hiperplasia no papilomatosa en la unión escamo columnar y es indispensable el diagnóstico adecuado para no confundir esta alteración, que regularmente es subclínica con la NIC. En la mayoría de las lesiones neoplásicas los pacientes no tienen una sintomatología específica en etapas iniciales del desarrollo de la enfermedad, es por ello que se dificulta el diagnóstico o en ocasiones, se realiza en etapas tardías cuando las consecuencias son menos favorables para las pacientes. En ello radica la importancia de realizar pruebas de tamizaje para la posible identificación de VPH y poder actuar a tiempo, evitando la progresión de las lesiones.^{35,36, 37}

Actualmente con el uso de la vacuna profiláctica como prevención primaria y programas de concientización a la población, femenina principalmente, se ha disminuido significativamente la cantidad de neoplasias cervicales y la tasa de mortalidad a causa del cáncer de cuello uterino. Sin embargo, continúa siendo una problemática en salud pública, ya que las infecciones por el VPH tienen una incidencia elevada y en la mayoría de los casos las infecciones son subclínicas o asintomáticas, por lo que es vital poder realizar intervenciones que sean parte de la prevención secundaria en salud, principalmente las pruebas de detección para intervenir oportunamente en las lesiones precursoras de cáncer, la neoplasia intraepitelial cervical de altos grados y el carcinoma invasivo.^{38,39,40}

Debido a la posición anatómica en la que se encuentra el cérvix, permite que se pueda realizar el examen físico a través de observación directamente, previo a realizar el estudio de citología e histología (Papanicolaou). Permitiendo que se facilite el diagnóstico en estadios tempranos de las alteraciones premalignas, las cuales posteriormente son las responsables de desarrollar las lesiones invasoras. Debido a que esta enfermedad primero tiene una fase preclínica, adquiere valor realizar las pruebas de tamizaje correspondientes para evitar llegar a la fase clínica, pues, podría tener tratamiento. De esa manera se evitaría ser agresivos con la terapéutica o se disminuirían las posibilidades de que exista daño irreversible en las pacientes.^{40,41}

Es considerada la lesión de NIC 1 como un marcador que histológica y clínicamente tienen

poca significancia en su infección por el VPH de subtipos poco agresivos en su mayoría de casos, aunque también puede existir infección por algún subtipo de alto riesgo en este estadio. NIC 2 y NIC 3 definitivamente se consideran lesiones de alto riesgo, aunque en la presentación de NIC 2 la afectación de las células que existe es más heterogénea y puede deberse en algunos casos a subtipos del VPH de bajo riesgo. A la presentación de NIC 3 se le conoce como precáncer, pero aún en estos casos puede existir regresión de las lesiones. Es difícil de poder predecir que pacientes van a evolucionar con mal pronóstico hasta un grado de enfermedad invasora, es por ello que se tratan todas las patologías consideradas como de alto grado. También se pueden presentar las células glandulares displásicas del endocérnix y a esta patología se le llama neoplasia intraepitelial glandular cervical o adenocarcinoma.^{42,43}

No existen signos claros y definitivos en la evaluación clínica NIC, por lo que su detección se basa principalmente en las pruebas de cribado cervical, la cual tiene su base a partir de la citología del cérvix que se les realiza a las pacientes. Este método fue introducido en el Reino Unido durante el año de 1988, inicialmente se les realizaba a las mujeres en edades, a partir de los 20 años, hasta los 65. Se ha evidenciado que la población juvenil es la más renuente para realizar estas pruebas.

Realizar el frote cervical puede tener un valor predictivo positivo de hasta el 92 % para detectar anomalías causadas por el VPH. Se ha evidenciado que sin importar el caso del cáncer de cuello uterino que se desarrolle en las edades de 46 a 50 años. Lo más probable es que el proceso del desarrollo del cáncer inició por lo menos 20 años antes del diagnóstico definitivo. Por ello la detección de cualquier alteración a este nivel debe iniciar a los 25 años. Es importante aplicar sistemas y escalas que se vayan actualizando según los avances en la medicina para poder hacer el diagnóstico a las pacientes.^{42,43}

En el año de 1969 Richard y Barron evidenciaron que hay progresión citológica de las lesiones que inician como NIC I a NIC III, carcinoma in situ, hasta llegar a cáncer invasor. Es por ello que en algunos países se utiliza la clasificación de Richard para hacer el diagnóstico en los informes de citología, pero su validez actualmente, es más relevante en los informes de histología. Para poder correlacionar los resultados clínicos y patológicos, con el agente causal (el VPH con algo grado de malignidad) de la infección y las alteraciones premalignas. La clasificación de Richard relaciona los acontecimientos y les da importancia a las lesiones causadas por el virus, aun siendo estos cambios atípicos que no llegan a avanzar en malignidad, pero es relevante estudiarlos y considerarlos como factores de riesgo.^{41,42}

Se utiliza para el diagnóstico de NIC también el Sistema Bethesda, el cual fue creado por la iniciativa de profesionales de la salud en Maryland, Instituto Nacional de Cáncer, con la

proyección de crear una base de reporte, para ser correlacionado con la citología que se realiza en la consulta ginecológica. Poder así estandarizar la respuesta del estudio, permitiendo a su vez una terminología uniforme que pudiera reproducirse en los laboratorios citológicos e histológicos. Se basa en información actualizada sobre las neoplasias cervicales y su evolución. Fue en el año de 1994 cuando se publicó el primer Atlas del Sistema Bethesda, el segundo fue publicado 20 años más tarde y eventualmente se realizan revisiones y se hacen actualizaciones para poder implementar nueva terminología y evaluar los avances que se han tenido en la práctica clínica por medio de los especialistas.^{42, 44}

Se realiza una comparación de los sistemas y escalas más relevantes que se utilizan actualmente para hacer el diagnóstico de NIC y se presenta en la tabla 2.1. También se hace la salvedad, que cada sistema tiene participación importante. El Sistema Bethesda está indicado para la evaluación citológica de las lesiones y la clasificación de Richard tiene su indicación en la evaluación histológica de las lesiones intraepiteliales.

Tabla 2.1 Clasificación del epitelio escamoso de neoplasia intraepitelial cervical: citología e histología

Programa de cribado cervical de la Asociación Británica de Citopatología / NHS	Bethesda (citología)	Richard (histología)
Cambios limítrofes en células escamosas o endocervicales	Las células escamosas del virus del papiloma humano atípicas no pueden excluir una lesión intraepitelial escamosa de alto grado.	
Discariosis de bajo grado	Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado.	Neoplasia intraepitelial cervical 1.
Discariosis de alto grado (moderada)	Lesión intraepitelial escamosa de alto grado.	Neoplasia intraepitelial cervical 2.
Discariosis de alto grado (grave)	Lesión intraepitelial escamosa de alto grado.	Neoplasia intraepitelial cervical 3.
Discariosis de alto grado o carcinoma de células escamosas invasivo	Lesión intraepitelial escamosa de alto grado, carcinoma de células escamosas. Neoplasia intraepitelial cervical.	Carcinoma de células escamosas.

Elaboración propia, adaptada de NHS Cancer Screening Programmes (2013)⁴⁰

Según un metaanálisis realizado por Tainio K. en el que se realizó vigilancia activa a mujeres con diagnóstico de NIC 2, que no fueran tratadas y se evidenció que más de la mitad de las lesiones de NIC II retroceden después de dos años aproximadamente de hacer el diagnóstico. La quinta parte de las pacientes avanzaron a un grado más severo de la lesión. estas también se evidenciaron en la vigilancia activa, progresando a NIC III en la mayoría de los casos, neoplasia intraepitelial glandular cervical o en algunos pocos casos progresa a cáncer invasivo,

dependiendo de factores de riesgo asociados y la persistencia de algún subtipo de VPH de alto grado de malignidad, que regularmente se debe al subtipo 16 o 18.⁴⁵

Es importante mencionar otra teoría, la cual asume que la infección desarrollada por múltiples tipos de VPH de alto riesgo es bastante frecuente, principalmente en las pacientes jóvenes. No está bien establecida la teoría por la cual se causan los efectos de las alteraciones precancerosas o cáncer dada por varios tipos de virus simultáneamente. Cada tipo de VPH tiene acción independiente según el ADN de cada uno, por lo que individualmente causan progresión de las lesiones que se evidencian en citología e histología. tal como se evalúa cuando se hacen estudios citológicos, En la mayoría de casos de alto riesgo se han evidenciado varios tipos del virus, lo que conlleva a producir efectos con la característica aditiva entre ellos mismos, causando lesiones cervicales de distintos grados.^{46, 47}

2.3 Efecto de la vacuna contra el VPH en lesiones causadas por el mismo

La tecnología que utilizan las vacunas creadas contra el VPH es recombinante, lo que hace que se inserte el gen L1 en el huésped (levadura o algún derivado de virus) lo que conduce a la expresión de una cantidad aumentada de la proteína de L1 lo que lleva a cabo la formación de la cápside del virus vacía. Después de que el paciente es vacunado, la Inmunoglobulina G que es desarrollada contra la misma proteína L1 se adhiere a la mucosa del área genital, causando una neutralización instantánea del virus. Esto sucede con las tres vacunas que están comercializadas para su uso a nivel mundial, tal como fueron descritas en el capítulo 1. El nivel de anticuerpos que se alcanza posterior a administrar la dosis inicial supera 100 veces al nivel que se obtiene en la infección por vía natural sin intervención de la vacuna. Esto se debe a que el uso de haptenos en las vacunas, como el hidróxido de aluminio o el monofosforil desacetilado del lípido aumentan la respuesta del sistema inmune.^{47,48}

Según los estudios que se han realizado de la vacuna contra el VPH se ha evidenciado que hay protección por lo menos durante ocho años contra el virus, aunque el nivel de anticuerpos para los tipos del virus 6 y 11 se ven reducidos a los tres años de ser administrada la vacuna. Pero aun así la efectividad de la inmunización continua presente en el organismo de la persona vacunada y el tiempo estimado de protección contra las lesiones de alto riesgo tienen mayor eficacia en los cinco años posterior a la administración de la vacuna. La protección es casi del 100% para las verrugas en el área genital causadas principalmente por los tipos del VPH 6 y 11 y más del 80% en las verrugas causadas por otros tipos del virus. Los resultados difieren dependiendo del modelo de la vacuna que sea administrada, ya que según la vacuna aplicada así es como puede variar la eficacia y el tiempo de protección hacia el sistema inmunitario. Está establecido que las vacunas desarrollan una protección cruzada, lo que evita las manifestaciones

causadas por otros tipos de VPH. Una teoría al respecto es la similitud que tienen estos virus en su proteína L1.⁴⁸

En la actualidad es prometedor el tratamiento con las vacunas contra el VPH como uso terapéutico en la clínica para patologías cutáneas o de las mucosas que sean causadas por algún tipo de VPH, entre las cuales principalmente, se han encontrado las verrugas cutáneas en el área anogenital o en cualquier otra área del cuerpo. Por ejemplo, el cáncer de piel de tipo no melanoma, la papilomatosis respiratoria recurrente, la displasia de cerviz, ano o vulva. El tratamiento que se le da a los pacientes que presentan estas patologías, se centra en priorizar una destrucción física de la lesión, la cual puede ser a través de quimioterapia en el área afectada o eliminación por medio de distintos medicamentos o terapias, que han sido utilizados con anterioridad por los especialistas. Estas terapias regularmente son incómodas para los pacientes y también tienen como efecto adverso las consecuencias estéticas en la piel por la cicatrización o las áreas que pueden sufrir algún tipo de despigmentación. Por lo que se han estudiado otras opciones de tratamiento menos agresivas y más favorables en todos los aspectos clínicos, tanto para el paciente como para el médico tratante.⁴⁸

Una nueva alternativa, que aún está en proceso de investigación es la estimulación que otorga la vacuna contra el VPH al sistema inmune en pacientes que ya presentan algún tipo de lesión causada por el virus. Se ha evidenciado que con la administración del esquema de tres dosis (día 1, 2 meses y 6 meses) de la vacuna cuadrivalente hay una disminución bastante significativa de las lesiones en la piel que incluyen a las verrugas cutáneas, el carcinoma de células escamosas y el carcinoma de células basales, lo que le confiere una característica terapéutica relevante a esta vacuna.^{48,49}

Clínicamente se ha reportado que los pacientes que cumplen con el esquema de tres dosis han presentado remisión clínica evidente de las verrugas cutáneas casi en su totalidad. Vale la pena resaltar que los resultados de la regresión de las verrugas cutáneas se han evidenciado principalmente, en niños de edades entre los 9 y 11 años. El éxito de la regresión de la lesión disminuye en pacientes que tienen mayor edad. A pesar de ello, los pacientes de mayor edad también presentan beneficios por la administración de la vacuna contra el VPH, ya que hubo remisión de las lesiones cutáneas. Debido a la protección cruzada que se les confiere a las vacunas contra el VPH, algunas cepas que no están establecidas en la vacuna oficialmente del VPH y que son responsables de causar la mayoría de las lesiones cutáneas, añadidos a los otros tipos del virus que tienen las vacunas, los pacientes presentan remisión de verrugas extra genitales. En los casos que no es posible evidenciar la remisión de la lesión es porque probablemente, no se desarrolla el mecanismo de protección cruzada.⁴⁹

No ha sido posible realizar la comparación del tratamiento integral en humanos, pero en animales se ha demostrado que el uso del imiquimod tópico con la administración de la vacuna contra el VPH crea un efecto sinérgico aumentando significativamente la respuesta del sistema inmunitario y activando la cascada antitumoral en el organismo en contra del virus. Es bastante interesante y valdría la pena realizar más estudios para poder en el futuro aplicar estas terapias a los pacientes para su beneficio integral. ⁴⁹

El proceso por el cual existe regresión de las lesiones que involucran al cérvix, ano y vulva, se relacionan directamente con la activación de la inmunidad celular y menos probable con la activación de la respuesta humoral. tal como es el mecanismo de acción de las vacunas comercialmente disponibles contra el VPH, en la que la proteína de la cápside viral L1 activa a las células CD4, CD8 y células T. Pero es insuficiente la respuesta del sistema inmune para poder desarrollar la diferenciación en las células citotóxicas, por lo que no se elimina radicalmente la infección causada por el virus. Se han realizado ensayos clínicos en los cuales se evidenció el éxito contra las NIC, con el uso terapéutico de las vacunas contra el VPH y se demostró que las proteínas E6 y E7 que están incorporadas en la vacuna, le proporcionan una respuesta inmunitaria citotóxica, que es mediada por las células y como resultado se da la regresión histológica de las alteraciones que presentan displasia celular. ⁴⁹

En la papilomatosis respiratoria recurrente la vacuna contra el VPH es una de las terapéuticas más novedosas que se han aplicado. Se han realizado estudios que incluyen ensayos controlados aleatorios multicéntricos, con el fin de establecer la eficacia de la vacuna y en ensayos internacionales como lo es FUTURE I y II se evidenció que la vacuna tetravalente contra el VPH les proporcionó protección del 96% al 100% a los pacientes con diagnóstico de condiloma anogenital, neoplasias intracervicales y vulvovaginales originadas por los tipos de los virus oncogénicos. Ahn J, en su estudio realizado con ratones, demostró por primera vez que la vacuna tiene efecto para inducir inmunidad en la cavidad oral contra el VPH 16. A través de una revisión de tipo retrospectiva realizada en Corea, se evaluaron a 737 pacientes con NIC de alto grado que eran tratadas originalmente con escisión electroquirúrgica con asa, y a la mitad de las pacientes se les administró también la vacuna contra el VPH, como resultado se demostró que las tasas de recurrencia por el virus eran más bajas en el grupo de pacientes que recibió la vacuna. ^{50,51}

La vacuna tetravalente brinda una protección bien establecida por 4 años después de su aplicación contra el condiloma y las neoplasias cervicales de bajo grado causadas por VPH. Lo que se ha demostrado es que la vacuna del VPH en lesiones de alto grado ocasiona una disminución de la recurrencia, remisión total o parcial de las lesiones y disminución de

intervenciones quirúrgicas o bien, aumento en el intervalo de tiempo entre una intervención y la siguiente. La vacuna supera los beneficios y se ha confirmado en estudios relevantes. Por lo que vale la pena continuar con avances sobre este tema, sin embargo, hasta la fecha se han demostrado los beneficios clínicos con el uso de la vacuna contra el VPH como uso terapéutico en lesiones causadas por el mismo virus.^{50,51,52}

CAPÍTULO 3: MODELOS ACTUALES EN DESARROLLO DE VACUNAS TERAPÉUTICAS CONTRA EL VPH

SUMARIO

- Vacunas basadas en ácidos nucleicos.
- Vacunas basadas en péptidos y proteínas.
- Vacunas basadas en virus y bacterias.
- Vacunas basadas en células dendríticas.

Estudios recientes, resaltan que ya están en desarrollo vacunas terapéuticas contra el VPH, estas vacunas refuerzan la inmunidad del huésped y logran y reducen la morbilidad asociada al VPH. Las vacunas terapéuticas están destinadas a producir respuesta inmune mediada por células, y no a neutralizar anticuerpos como las vacunas profilácticas post exposición. La urgencia en el desarrollo de vacunas terapéuticas radica, en la aplicación de inmunoterapia a mujeres con infección preexistente y evitar que lesiones de bajo grado progresen e induciendo la regresión de estas, o que haya recurrencia posterior al tratamiento. Estas vacunas pueden proveer la oportunidad a que el sistema inmunitario revierta el curso de la enfermedad.

53,54

El desarrollo de las vacunas terapéuticas contra el VPH posee como objetivo casi ideal ser dirigidas a las proteínas E6 y E7. Estas oncoproteínas son esenciales para la aparición y persistencia de malignidad. Sin embargo, una vacuna terapéutica ideal, sería aquella dirigida a las oncoproteínas E1 y E2, estas se expresan en fase previas a que el genoma vírico se integre y a niveles mucho más altos que E6 y E7, así de esta manera estimular una respuesta de células T y linfocitos citotóxicos apta para acabar con células malignas e infectadas. Actualmente las vacunas terapéuticas en desarrollo se basan en diferentes vectores como son ácidos nucleicos, péptidos y proteínas, vectores vivos como virus y bacterias, además de células dendríticas. ^{55,56,57}

Pese que las vacunas terapéuticas o de prevención secundaria, aun no estén establecidas o incluidas en algún esquema avalado, los especialistas deberían apostar por esta vía de tratamiento contra el VPH y las lesiones asociadas. Finalmente, para que las vacunas terapéuticas alcancen los beneficios clínicos óptimos, se debe realizar ajustes en dos niveles clave que son: aumentar las respuestas de las células T con una adecuada amplitud, especificidad y buen perfil efector, y garantizando que las células T inducidas lleguen al tumor y efectúen sus funciones. ^{58,59,60}

3.1 Vacunas basadas en ácidos nucleicos

Las vacunas basadas en este tipo de vectores utilizarán la maquinaria de las células del hospedador para generar una respuesta inmune, mediante la traducción de material genético en péptidos antigénicos. Con base en la naturaleza de este tipo de vectores las vacunas pueden ser ADN o ARN.⁵⁵

3.1.1 Vacunas basadas en ADN

Cuando se utiliza el ADN como vector en un modelo de vacuna terapéutica contra el VPH, es necesario el empleo de plásmidos para que la célula del hospedero realice una codificación proteica. Estos modelos se componen de un plásmido bacteriano con un promotor viral fuerte, un gen de interés y una cadena de terminación de la transcripción. Es necesaria la introducción deliberada del plásmido al interior de las células presentadoras de antígeno y en células no presentadoras de antígeno, para que se dé la respuesta inmunitaria deseada.⁵⁵

La presentación de antígenos se lleva a cabo por medio de la respuesta inmune celular y la respuesta humoral. Las células inoculadas con la vacuna ADN presentan de forma directa el antígeno a los linfocitos T CD8+ con intervención del complejo mayor de histocompatibilidad clase I (CMH I). Seguidamente ocurre la maduración de los linfocitos T citotóxicos (LTC), estos se encargan de identificar las células que poseen el antígeno inoculado que funciona como una diana, cuando los LTC encuentran estas células se desencadena el proceso de muerte celular, y es así como se da el efecto terapéutico de la vacuna terapéutica ADN.⁵⁶

Las células no presentadoras de antígeno conducen a la CPA a conseguir el antígeno de forma exógena y presentándolo a los linfocitos T CD4+ por medio del complejo mayor de histocompatibilidad clase II (CMH II) y se activan los glóbulos blancos productores de anticuerpos contra antígenos específicos. Los anticuerpos secretados neutralizan el microbio responsable de la enfermedad, en este caso el VPH. Durante todo este proceso se forman las células B de memoria, estas células inducen una fuerte respuesta inmunitaria si se presenta una reinfección, es ahí donde radica el efecto preventivo de la vacuna ADN, combinando mecanismos para inducir una respuesta inmunitaria humoral y celular.⁵⁶

Se han desarrollado vacunas con la tecnología basada en ADN, la primera es GX-188E (Genexine, Inc.). El diseño de esta vacuna expresa las oncoproteínas E6 y E7 de los tipos 16 y 18 del VPH unidas a un dominio del ligando Flt3L, para mejorar la presentación de antígenos a los linfocitos T. La segunda es VGX-3100 (Inovio Pharmaceuticals, Inc.) es de administración intramuscular de un plásmido que codifica antígenos de E6 y E7 de los virus 16 y 18, seguida por electroporación, en la que se emite una descarga eléctrica.^{54,57}

Las vacunas ADN presentan una serie de ventajas, en las que figuran la sencillez de su fabricación, es termoestable. Es posible repetir la dosis sin disminuir su eficacia, capaz de inducir respuestas inmunitarias celulares y en humanos es segura. En cuanto a su principal desventaja se observa una baja inmunogenicidad. Dicha desventaja es corregible, incorporando genes moduladores de vías celulares al vector, aunado a esto se puede aplicar pulsos eléctricos para aumentar la transfección. Esto favorecerá la inflamación local, con lo que se producen citoquinas que ayudan a inducir una respuesta inmune.⁵⁵

3.1.2 Vacunas basadas en ARN

Este tipo de vacunas atraviesan la membrana celular para incorporar su genoma al ADN del huésped y aumentar la posibilidad de transfección. Las vacunas ARN producen la activación de los receptores tipo Toll (TLR) en las células innatas del sistema inmunitario que reconocen a TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9¹⁵ que son ligandos de ácidos nucleicos.⁵⁵

Las vacunas que usan como vector, toman el ARN de diferentes tipos de virus. El ARN monocatenario de las vacunas posee características similares a las vacunas de ADN, pues son seguras, se puede administrar múltiples veces, ya que no originan anticuerpos neutralizantes. Así mismo estas vacunas basadas en ARN virales se replican en varios tipos de células sin correr el riesgo de presentar integración cromosómica ni transformación celular. No obstante, la fabricación de estas vacunas es difícil y son incapaces de propagarse intercelularmente. Se han diseñado vacunas de ADN suicida para corregir esta deficiencia, en las que un replicón de ARN es codificado en una vacuna ADN. El ADN suicida se traduce en ARN y desencadena una muerte celular programada. Varios ensayos clínicos de vacunas ARN para otros tipos de cáncer han alcanzado un progreso alto, en cambio, sobre las vacunas ARN contra el VPH aún queda mucho trabajo por hacer para lograr su desarrollo.⁵⁴

3.2 Vacunas basadas en péptidos y proteínas

3.2.1 Vacunas basadas en péptidos

Estas vacunas que usan péptidos son características del antígeno leucocitario humano y se necesita un conocimiento previo de los epítomos con relevancia clínica. Su fabricación es sencilla y de bajo costo, seguras, pero de inmunogenicidad limitada. No poseen conformación terciaria por ser demasiado cortos y se degradan rápidamente. Se hizo una observación en donde se evidenció que la vida media de un péptido específico era de aproximadamente 22 segundos, en plasma humano. Para corregir este error, se han realizado acciones en las que se combinan con coadyuvantes como agonistas TLR o CD40. Las vacunas basadas en péptidos cortos no necesitan que sus antígenos sean procesados y se unen directamente al ALH clase I, para inducir

una respuesta de las células T CD8+ mas no de las T CD4+ que proporcionan una respuesta efectora de larga duración. Es necesaria la síntesis de péptidos más largos que permitan procesar antígenos por las células presentadoras de antígeno y de esta manera conseguir una respuesta CD4+ y CD8+ de vida más larga. ^{58,59}

En la actualidad, existen una serie de estudios en diferentes fases de vacunas contra el virus del papiloma humano basadas en péptidos. La vacuna ISA101, es una vacuna sintética larga, basada en péptidos. Se ha demostrado con base en resultados de un ensayo en fase II que esta vacuna es bien tolerada e indujo una respuesta amplia de células T relacionadas a interferón gamma. Sin embargo, en mujeres con carcinomas ginecológicos avanzados asociados a VPH16 no se evidenció regresión tumoral, por lo que hoy en día esta vacuna continua bajo estudios de inmunoterapia combinadas. ⁵⁹

La vacuna sintética larga basada en péptidos llamada PepCan, tiene una tecnología que consiste en combinación de péptidos con Candin (Cándida albicans, un hongo presente normalmente en la microbiota de las personas), capaz de provocar que células de Langerhans maduren y proliferen células T en humanos. Hay estudios en curso de una tercera vacuna de esta misma tecnología, según Rumfiel, “Una vacuna llamada Hespecta, o ISA201 (HPV E-Six péptido conjugado a AMPLIVANT, ISA Pharmaceuticals BV, Leiden, Países Bajos), que consta de dos HPV16 E6, se esperaba completar un ensayo clínico de fase I para evaluar su seguridad en diciembre de 2017, pero no hay actualizaciones actuales”. ⁵⁹

Por otro lado, hay vacunas que se basan en secuencias de péptidos más cortos. Varias vacunas ya diseñadas se encuentran bajo ensayos en diferentes fases en donde se ha comparado su eficacia y seguridad. Entre ellas se encuentran PDS0101 y DPX-E7 por mencionar las más relevantes. En el futuro será más sencillo el desarrollo de vacunas peptídicas. Vacunas con las que se logre estimular una respuesta de células T optima, en la que los antígenos sean presentados por el CMH I y II, con la ayuda de la inteligencia artificial que predecirá mejor los epítomos a utilizar, y así mejorar la inmunogenicidad ante los virus del papiloma humano de alto riesgo. ⁵⁹

3.2.2 Vacunas basadas en proteínas

Las vacunas basadas en proteínas difieren de las peptídicas, ya que estas poseen epítomos de ALH por lo que el complejo mayor de histocompatibilidad no las restringe. Esto quiere decir que resulta en la presentación de antígenos por medio del antígeno leucocitario humano I y II con el fin de producir una respuesta por parte de células T CD8+ y CD4+ sin ninguna limitación. Estas vacunas han mostrado seguridad y tolerancia por parte de personas inmunodeprimidas. A

pesar de esto, las vacunas han demostrado ciertas desventajas como baja inmunogenicidad para la producción de células T CD8+, con esta desventaja los laboratorios se ven obligados a utilizar adyuvantes que mejoren la eficacia e impedir que el CMH II se procese. Además de crear proteínas de fusión que dirijan al antígeno a las células dendríticas.^{54, 59}

Se encuentra TGV1 como candidato potencial a vacuna terapéutica, esta vacuna proteica incorporó una combinación de la oncoproteína E7 del VPH16 y una exotoxina de la bacteria *Pseudomona Aeruginosa*, sin embargo, se desconoce el avance de los estudios actualmente. GTL001 (ProCervix) se postuló como otro modelo de vacuna en el que se combina la oncoproteína E7 del HPV16 y HPV 18 con adenilato ciclase de la bacteria *Bordetella Pertussis*. A esta vacuna se le da un *boost* con imiquimod, sin embargo, por su baja eficacia y seguridad se detuvo el desarrollo de los ensayos. Recientemente han finalizado estudios de fase II de una vacuna llamada SGN-00101 (también conocido como HSP-E7), esta vacuna como las anteriores posee la tecnología de proteínas de fusión, específicamente, para SGN-00101. Se combinó E7 de del virus de papiloma huma 16 con HSP65 una proteína de choque térmico recombinante de *Mycobacterium bovis*. Este modelo ha mostrado respuestas favorables ante neoplasia intraepitelial anal, cervical y lesiones intraepiteliales escamosas cervicales de alto grado.⁵⁹

En resumen, las vacunas de base proteica activan clones de células T por la cantidad de epítomos que son reconocidos por linfocitos citotóxicos y auxiliares. Gracias a que estas vacunas poseen un tamaño significativo y una complejidad característica se deben fagocitar antes de ser presentados a los linfocitos T, por lo que en lugar de propiciar una respuesta citotóxica promueve una respuesta de anticuerpos.⁵⁵

3.3 Vacunas basadas en virus y bacterias

3.3.1 Vacunas basadas en virus

En 1980 se iniciaron investigaciones, que han establecido los diferentes tipos de virus que se han usado como vectores y que se manipulan para codificar antígenos heterólogos que se transportan a las células del hospedero y posterior a que los antígenos ingresan a la célula. Estos inician mecanismo de expresión para que el hospedero inicie a producir respuestas inmunes contra el patógeno diana específico. Este modelo de vacuna es versátil y muestra múltiples ventajas sobre las vacunas ya establecidas. Este mecanismo hace que los virus sean vectores atractivos para desarrollar vacunas terapéuticas contra el VPH, entre los virus que se han incluido se mencionan los adenovirus, virus adenoasociados y vacuna virus; estos tipos de virus han sido testeados para la administración de antígenos E6 y E7.^{61,62}

Los poxvirus son ampliamente conocidos por su capacidad de expresar ADN transgénico en grandes cantidades debido a su genoma grande y estable. Así mismo su mecanismo de infección es una fusión pasiva de membranas, lo que proporciona un tropismo amplio hacia las células de los mamíferos. La vacuna Ankara modificada (MVA) como vacuna contra la viruela proporcionó pruebas de la seguridad de los poxvirus en los seres humanos. Los vacuna virus, son los que hasta el momento los más utilizados, para el desarrollo de vacunas por su capacidad de contener ADN transgénico en grandes cantidades.⁵³

En desarrollo se encuentra una vacuna llamada Tipapkinogen Sovacivec (TS) es un vector de vacuna Ankara, estos vectores virales expresan las oncoproteínas E6 y E7 de los VPH16 y 18. Resultados de un ensayo en fase II de esta vacuna, registró regresión de NIC 2 y NIC 3 en pacientes a quien se les administró y se les dio seguimiento de 2 años, sin importar el tipo de VPH del que estuvieran infectados. Otra vacuna actualmente en desarrollo es TG4001, con vacuna Ankara modificado y oncoproteínas del VPH16. Esta vacuna está siendo evaluada en Alemania por parte de la compañía Pfizer, en la que se combina con avelumab, que es un anticuerpo de muerte celular programada, dicho estudio está dirigido a pacientes con infección por VPH 16 o metástasis de algún cáncer, entre estos se incluye el cáncer de orofaringe.^{53,59}

Los adenovirus son conocidos por su peculiar tropismo por varias células, por lo que han sido utilizados para terapia génica. Además de su capacidad para transducir ADN. Estos virus son vectores formidables para ser utilizados en vacunas terapéuticas. Los adenovirus Ad26 y Ad35 se investigan actualmente para ser utilizados como vectores en nuevas vacunas, pues se comprobó su inmunogenicidad ante lesiones malignas provocadas por VPH16 y 18, tras una administración intramuscular y un refuerzo intravaginal, a esto se le llama régimen de cebado combinado.^{53,59,63}

Comparando los virus ADN con los vectores ARN, estos últimos son inestables, pocos seguros y han registrado toxicidad por lo que sus dosis se han visto limitadas. Se han utilizado replicones de virus ARN que se derivan de alfavirus como el virus Sindbis (SIN), el virus de la encefalitis equina venezolana (VEE) y el virus del bosque de Semliki (SFV). Actualmente solo un replicón ARN se encuentra bajo un ensayo ingresado en fase I, los replicones del virus Semliki Forest.^{54,59}

3.3.2 Vacunas basadas en bacterias

Las vacunas que utilizan bacterias vivas atenuadas como vectores, son capaces de alcanzar una inducción masiva de inmunidad local y sistémica de tipo humoral y sistémica, gracias a su capacidad de simular una verdadera infección. Cuando se administra este tipo de vacunas,

se inicia un proceso inflamatorio, gracias a que peptidoglicanos, lipopolisacáridos y la flagelina que son patrones moleculares asociados a patógenos son identificados por receptores tipo toll de las células del sistema inmune. Dichas bacterias tras ser identificadas serán fagocitadas y finalmente presentadas a los linfocitos T. La bacteria *Listeria Monocytogenes* es el microorganismo más utilizado como vector en el desarrollo de vacunas, debido a su competencia de inducción de linfocitos T citotóxicos.⁶⁴

Listeria Monocytogenes (LM), es una bacteria Gram positiva, que tiene la capacidad de evitar que sea fagocitada por los fagosomas del huésped y con esto infecta las células, causando así una inflamación local. Además, tiene la capacidad de presentar antígenos al complejo mayor de histocompatibilidad I y II. Se diferencia de otros vectores, ya que puede usarse en múltiples ocasiones para mejorar la inmunidad de los antígenos en la vacuna. ADXS11-001 conocida también como AXALTM (Advaxis) es un modelo de vacuna terapéutica contra el virus del papiloma humano que utiliza LM. Esta vacuna consigue que segregue E7 del VPH16 combinada con un fragmento no hemolítico de la proteína listerolisina O de la bacteria *Listeria Monocytogenes* (LLO). La administración de esta vacuna se ha incluido en varios ensayos clínicos, se resaltan dos ensayos ambos en fase II. En el primero se expuso a paciente con cáncer de cérvix de células escamosas y no escamosas, sin importar si el cáncer era recurrente, persistente o metastásico, este ensayo con prometedores resultados de supervivencia.^{58,65}

Otros dos ensayos clínicos en Estados Unidos que finalizaron en 2019, en los cuales se estudió la ADXS11-001. En el primero, se administró la vacuna a paciente con cáncer orofaríngeo por VPH de reciente diagnóstico previo a la cirugía robótica transoral. En este estudio los resultados mostraron la infiltración de células T intratumorales CD8+ y CD4+ posterior a este tratamiento. Por el otro lado, en el segundo estudio se combinó la vacuna con el inmunomodulador durmalumav, este ensayo se suspendió por 7 meses debido a la muerte de un paciente al que le produjo una insuficiencia respiratoria aguda en el sexto ciclo de esta terapia combinada.⁶⁶

Especies de la bacteria *Lactobacillus* como *L. Lactis*, *L. Casei* y *L. Plantarum*, se han estudiado como vectores vivos. Se han estudiado por alrededor 30 años, y se ha demostrado que son seguras y expresan genes heterólogos terapéuticos. Su forma de administración es no invasiva, ya que usualmente se administran por vía oral o nasal, puesto que no poseen endotoxina. *L. Lactis*, se estudió primordialmente en ratones a los que se les administró por vía oral. Esta vacuna posteriormente, se trasladó a humanos, en la cual aún continúan 46 participantes. *L. Casei* y *L. Plantarum* aún continúa en estudios con ratones.⁵⁹

3.4 Vacunas basadas en células dendríticas

Las células dendríticas son conocidas por su eficiencia como células presentadoras de antígenos. Las vacunas desarrolladas a base de estas células poseen un mecanismo bastante particular en el cual, se extraen las células dendríticas del ser vivo posteriormente se cultivan simultáneamente con antígenos y citoquinas para que estas se activen, cuando se consiguen células dendríticas con carga antigénica se administra al paciente. Las células inmediatamente inoculadas se dirigen a órganos linfoides secundario en donde presentan el antígeno a las células T, para que se genere la respuesta inmune.⁵⁵

A las células dendríticas se le puede poner a cultivar con antígenos peptídicos y proteicos específicos del virus del papiloma humano. Se han realizado múltiples estudios con células dendríticas como vector, uno en particular en fase I que se aplicó a pacientes con cáncer de cuello uterino estadio Ib o IIa, los resultados arrojaron que varias pacientes desarrollaron células T CD8+ de E7 de VPH16 y 18. Resultados similares se obtuvieron en otro estudio en el que la vacuna se administró en combinación con IL-2. Sin embargo, estas vacunas presentan muchas desventajas, su producción a gran escala es demasiado cara por la extracción de células dendríticas a pacientes vivos. Adicionalmente no se ha esclarecido una vía definida para la vacunación y debido a las técnicas de cultivo, su calidad se muestra inconsistente, además su vida media es muy corta por la muerte celular programada por las células T.^{54,67}

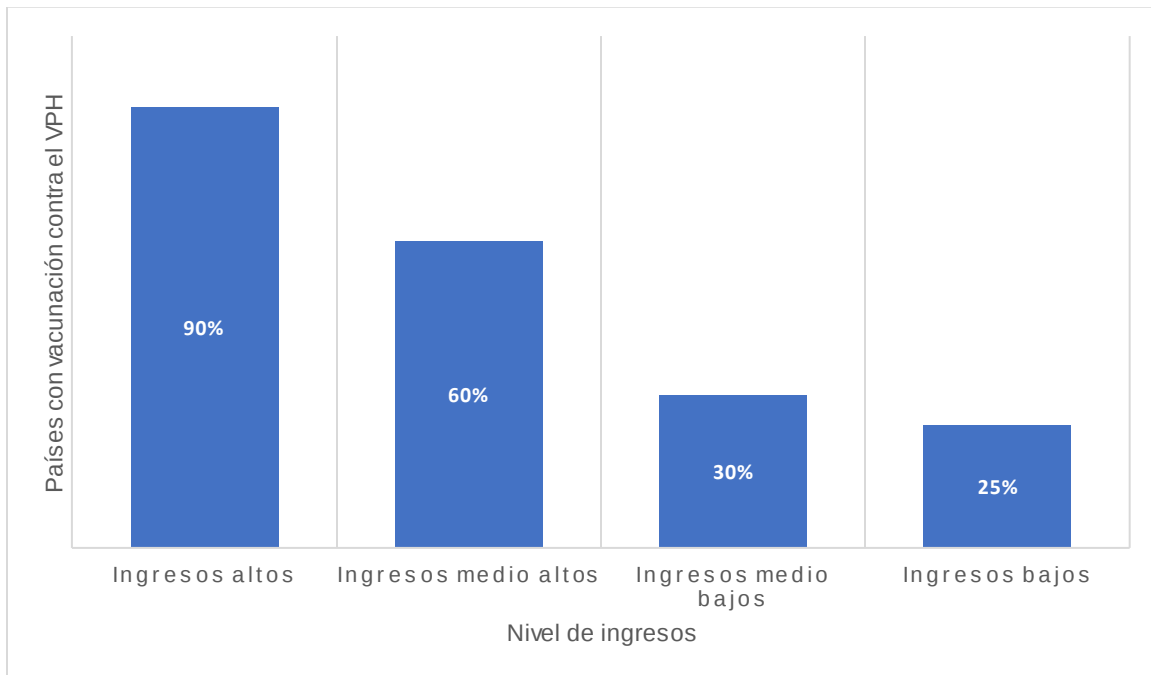
CAPÍTULO 4: ANÁLISIS

Los virus derivados del papiloma humano corresponden a un grupo de patógenos que causan infección principalmente en piel y mucosas. De los cuales aproximadamente 130 subtipos han sido aislados en lesiones humanas, las más relevantes incluyen neoplasias o algún tipo de cáncer. La mayoría de las infecciones son por medio de transmisión sexual, es por ello que se dice que más del 50% de las personas van a adquirir VPH en el transcurso de la vida. La mayor cantidad de casos de infecciones son resueltas espontáneamente por respuesta del sistema inmune, ya que presentan infección subclínica o asintomática. En otros casos, existe infección persistente por tipos del VPH que tienen en su ADN carga oncogénica, por lo que son denominados de alto riesgo.^{12,13}

Después de conocer que la principal causa de cáncer en el cérvix, se debe a la infección que desarrolla el VPH por los tipos 16 y 18 que le confieren la característica de ser los más oncogénicos estudiados hasta la actualidad, también se han identificado que los tipos 6 y 11 del VPH son los responsables de causar las verrugas anogenitales en su mayoría. Es por ello por lo que investigadores científicos por medio de avances en sistemas de inmunoterapia, tecnología recombinante biológica y algunos otros métodos novedosos que incluyen sistemas de medicina nuclear, se ven en la necesidad de estudiar exhaustivamente el tema y proporcionar a la población mundial un método de prevención para evitar las complicaciones a causa del VPH, especialmente la muerte por cáncer.⁶⁸

A partir del año 2013 en más de 66 países se administra la vacuna contra el VPH, entre ellos están Norteamérica y Europa en las regiones occidentales. Actualmente existen protocolos de salud en todo el mundo que incluyen a la vacuna contra el VPH como parte del esquema en niñas, en algunos, pero pocos países desarrollados, también incluyen a niños y a personas de mayor edad como candidatos para ser administrada la vacuna. Comercialmente se disponen de tres vacunas contra el VPH probadas y autorizadas por la FDA y la EMA, las cuales inmunizan en contra de los tipos del virus que más complicaciones causan; cáncer de cérvix, vagina, ano, vulva, orofaríngeo y verrugas anogenitales. Las vacunas disponibles son: Cervarix, bivalente contra los tipos 16 y 18 del VPH. Gardasil, tetravalente contra los tipos 6, 11, 16 y 18 del VPH. Gardasil 9, nonavalente contra los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 53 y 58 de VPH.^{12,13,69}

Gráfica 4.1 Porcentaje de países con la vacuna contra el VPH en el calendario nacional de vacunación



Fuente: Elaboración propia, datos de la OMS, Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem 2020⁷⁰

A pesar de la importancia que se ha evidenciado y documentado de la transmisibilidad del VPH y la prevención por medio de la vacuna, en muchos países existe desinformación y falta de compromiso tanto por las autoridades de salud, como por la población directamente. En el área rural la renuencia a la vacuna profiláctica es elevada, por lo que todavía existen cifras altas de cáncer en el mundo, especialmente en países en vías de desarrollo.⁷⁰

Según la OMS en su “Estrategia global para acelerar la eliminación del cáncer cervical como problema de salud pública”, indica que en el intervalo de tiempo del 2006 al 2017, 100 millones de adolescentes femeninas fueron inmunizadas contra el VPH. De esos datos el 95% corresponde a países desarrollados y de ellos el 90% cumple con tener servicios médicos de patología, oncología, tratamientos de quimioterapia y radioterapia. En contraste con los países de bajos ingresos, como Guatemala, en los cuales solamente el 25% de la población cumple con calendarios nacionales de inmunización contra el VPH y menos del 30% de la población tiene acceso a los servicios de salud mencionados anteriormente. Tal como se da a conocer en la gráfica 4.1.⁷⁰

Las vacunas contra el VPH comercializadas para su uso profiláctico se basan en una tecnología a partir de ADN recombinante que proviene de la proteína L1, lo que le confiere en su mecanismo de acción constituir partículas similares al virus. Estos anticuerpos que son inducidos

por la vacuna neutralizan a los patógenos naturales de la enfermedad, lo que da como resultado atenuación completa del VPH o quitarle la actividad al mismo.¹⁴

La eficacia de la vacuna es mayor cuando es administrada antes de iniciar la vida sexual, porque es la etapa en donde las personas se exponen directamente al VPH. Según los datos recopilados en la Encuesta Nacional de Crecimiento Familiar fue posible hacer la estimación de que el 11% de la población femenina y el 16% de la población masculina tienen el inicio de la vida sexual a la edad de 15 años. Según el Sistema de Vigilancia de Conductas de Riesgo Juvenil se cree que el 2% de la población femenina y el 5% de la población masculina tienen el inicio de la vida sexual a la edad de 13 años. Por los datos epidemiológicos presentados anteriormente, es relevante crear conciencia de la importancia que tiene la vacunación y más en edades tempranas, ya que, es así como se estimula al sistema inmune a presentar una adecuada respuesta frente al virus en caso de exposición y evitar complicaciones más severas.⁷¹

La eficacia y seguridad clínica de las vacunas contra el VPH es totalmente probada y esta descrita en la literatura actualizada, que la administración en el esquema de dos dosis por lo menos, tal y como está establecido en Guatemala por medio del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, reduce casi en su totalidad el riesgo de cáncer por los tipos 16 y 18 del virus. Sin embargo, la eficacia también ha podido probarse como uso terapéutico en pacientes con diagnóstico de lesiones de algún grado de NIC y verrugas anogenitales, tal como se evidenció en los estudios FUTURE I/II y PATRICIA, debido a ello es que la vacuna contra el VPH podría clasificarse como profiláctica en el primer nivel de prevención en salud y como terapéutica en el segundo nivel de prevención en salud.^{22,23,72}

Conocer el ADN del VPH es vital para poder avanzar en la identificación del virus en distintas alteraciones orgánicas. Después del contacto epitelial que por medio de un micro trauma que generalmente es la vía de entrada del virus al tejido, se ha podido evidenciar que en casi el 99% de los casos de cáncer en cérvix existe la genómica del VPH presente. Así mismo, en las verrugas del área genital, después de tomar muestras y realizar los estudios citológicos, se ha evidenciado la presencia de los tipos 6 y 11 del VPH, principalmente.^{26,27,28}

A pesar de la diversidad de subtipos del VPH que se pueden desarrollar en los humanos, los que más se han estudiado por su relevancia en la salud y por las complicaciones que desencadenan son los que tienen en su genoma oncogenes que al interactuar con el huésped de manera persistente, pueden provocar lesiones orgánicas. Las más leves podrían ser las verrugas anogenitales, pero estas pueden ser solo el inicio de algo más peligroso.⁷⁰

De acuerdo al tipo de VPH, así se manifiestan las lesiones, tanto en severidad, como en

la región anatómica. Causando de este modo signos o síntomas característicos de la enfermedad o en otros casos que corresponden a la mayoría de ellos, las infecciones son subclínicas o asintomáticas.²⁸

Regularmente el proceso por el cual se desarrolla la replicación del VPH está relacionado con la diferenciación en el epitelio que se infectó, principalmente son los queratinocitos basales quienes expresan el virus, lo que posteriormente crea una reacción en la célula madre del epitelio basal, ya que estas células tienen una longevidad más extensa, el virus es capaz de vivir por más tiempo en el huésped. El éxito de la infección está determinado por la respuesta de las células tras un proceso de endocitosis y la expresión de las proteínas que tienen el control sobre este proceso.^{27,29,31}

La patología a causa del VPH se desarrolla entonces por la capacidad de impulsar el ciclo celular del VPH y crear ampliación de su genoma en el epitelio lesionado, implicado directamente el sistema inmune y la falta de detección del virus por un fallo en la respuesta innata que normalmente se presenta, con la interacción de las células T. En otros casos puede ser que la exposición preexistente y prolongada del virus en el epitelio desencadene inmunosupresión y por lo tanto, se desarrollen las distintas lesiones en cualquier grado de NIC o en casos más graves, llegar a desarrollar cáncer.²⁹

El papel de la vacuna contra el VPH como uso terapéutico ha sido evidenciado a partir de la detención o regresión de la lesión causada por el virus y esto debido a que existe sustitución de las células infectadas. no se le atribuye esta respuesta a la apoptosis, entonces las células que en apariencia son normales sustituyen a las células con infección. Mientras que las células del epitelio basal continúan en el proceso de división. Esas células pueden estar contenidas de genoma viral, con la diferencia significativa de que no existe una expresión del ADN viral total, por la supresión inmunitaria y alteración del nivel hormonal que proporciona la vacuna.^{29,31,75}

Después de que los investigadores conocieran bien el proceso de la patogénesis de la enfermedad desarrollada por el VPH, se pudieron realizar investigaciones para mostrar otras opciones de inmunosupresión del virus y reducir los grados de NIC o lesiones preinvasoras. La teoría de utilizar la vacuna en casos donde ya existe la enfermedad, se basa en mejorar la respuesta del sistema inmunológico del huésped, haciendo que los linfocitos T y las células *natural killer* sean capaces de identificar y desechar a las células que ya presentan la infección por medio de la expresión de moléculas que respondan al estrés que sufren las células por medio del proceso de vigilancia inmunológica. Es por ello que actualmente, se utiliza como terapéutica la administración de proteínas recombinantes que estimulan a las células del sistema inmune, bloqueando la vía de desarrollo de la enfermedad por la infección con el VPH.^{73,76}

Ikeda S, en el estudio de casos y controles entre el 2013 y 2017, evidenció la asociación que existe entre la administración de la vacuna contra el VPH y las lesiones preinvasivas en el cuello del útero y según los datos del estudio, se estima que la vacuna contra el VPH proporcionó una reducción del 58,5% contra la anomalía citológica, protección del 57,9% para NIC 1 y 74,8% para NIC 2. En cuanto a NIC 3, la vacunación tendió a mostrar una reducción del 80,9%. Es importante mencionar que no se observaron casos de cáncer invasivo entre las mujeres vacunadas contra el VPH, aun cuando la aplicación de la vacuna fue posterior a presentar alguna lesión por VPH.⁷⁴

Se ha podido evidenciar el éxito del tratamiento en lesiones de algún grado de NIC, verrugas genitales y algunos casos de cáncer cervicouterino con las vacunas contra el VPH. Las investigaciones se han inspirado en el éxito que han tenido las vías de control del sistema inmune. A pesar de ello en el caso de cánceres en estadios avanzados el desarrollo clínico con la inmunoterapia ha sido tardío. En la mayoría de las lesiones el interés es poder estimular los anticuerpos que van en dirección a las proteínas con muerte celular programada. Acción sobre el receptor transmembrana que está relacionado con los linfocitos T citotóxicos y la terapéutica con las células receptoras de antígeno quimérico. Las vacunas profilácticas se diferencian de las terapéuticas especialmente, con el objetivo de crear inmunidad la cual es determinada por las células, en lugar de la acción de las terapéuticas que su objetivo principal es neutralizar a los anticuerpos.⁷³

Actualmente, las vacunas profilácticas han tenido un papel importante en la detención y regresión de lesiones causadas por el VPH, vale la pena estudiar más las opciones terapéuticas que están en líneas de investigación para ser utilizadas por la población con mayor eficacia y seguridad. Lo que sí se puede predecir con las investigaciones más recientes es que una vacuna ideal para las lesiones desarrolladas por el virus debería de desencadenar la activación y maduración de las células dendríticas, para desarrollar inmunidad de las células T citotóxicas, las cuales son las que más reacción demostrada tienen hacia los tumores.^{48,49,73}

Según Barra “En los últimos años, la investigación se ha centrado en encontrar opciones terapéuticas alternativas no invasivas para tratar la infección y la displasia cervical por VPH. Incluso si las vacunas profilácticas contra el VPH pueden prevenir las infecciones por VPH de alto riesgo asociadas con el cáncer, todavía existe la necesidad de soluciones no ablativas para controlar las enfermedades relacionadas con el VPH. En particular, ha crecido el interés por la inmunoterapia: este enfoque consiste en el tratamiento de la enfermedad modulando la respuesta inmune, potenciando su acción contra las células infectadas. Entre las opciones inmunoterapéuticas, las vacunas terapéuticas son una estrategia de investigación emergente.

Aunque su uso se ha estudiado particularmente para el cáncer de cuello uterino avanzado, también el tratamiento de la NIC ha sido un foco del desarrollo para estas vacunas”⁷³.

Tabla 4.1 Vacunas terapéuticas contra el VPH actualmente en desarrollo

Vector	Nombre	Ventajas	Desventajas
ADN	GX-188E VGX-3100 VB10.16 ZFN603 ZFN-758	Sencillas, bajo precio, seguras, tolerables, termoestable e induce respuesta inmune celular y humoral.	Baja inmunogenicidad, necesita la aplicación de otras estrategias para ayudar a mejorar la inmunogenicidad.
ARN	RNA-LPX E7-Trimix RNA	Transducción óptimas por su capacidad de atravesar la membrana celular.	Inestable
Péptidos	ISA 101 PepCan Hespecta	Segura, estable, factible de producir.	Requiere coadyuvantes para lograr inmunogenicidad.
	TA-CIN		
Proteínas	TVGV-1 vs GPI-010 ProCervix: CyaA-HPV 16E7 (C16-1) CyaA-HPV 18E7 (C18-1) with Aldara™	Múltiples epítomos, que son fácilmente reconocidos por los receptores de antígeno de los linfocitos.	No induce respuesta de linfocitos CD8+ citotóxicos.
Virus	Vvax001 Ad.26HPV 16/18 plus MVAHPV16/18 HB-201 RO5217790 TA-HPV VTP-200	Capacidad de utilizar la célula del hospedero para traducir su propio material genético. Provocar respuesta con anticuerpos, producción de proteínas que se presentan al CMH I para inducir una respuesta celular.	Un anticuerpo preexistente podría provocar la neutralización del vector viral.
Bacterias	ADXS11-001	Producción a bajo costo, estable y puede ser manufacturada a gran escala.	Vectores vivos de bacterias necesitan refrigeración.
Células Dendríticas	Vacuna basada en células dendríticas	Son necesarias para provocar una respuesta inmune, además que son las células presentadoras de antígeno más importantes.	Limitación para producción A gran escala, alto costo. Tiempo y horas de trabajo. Se debe individualizar la vacuna para cada paciente, y tiene una vida media limitada.

Elaboración propia, adaptada y modificada de Therapeutic Use of Human Papillomavirus y Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases ^{54,55}

En la tabla 4.1 se exponen las vacunas que actualmente están en desarrollo y que serán utilizadas como inmunoterapia contra el VPH y las lesiones malignas asociadas. Estas vacunas han sido diseñadas mediante técnicas distintas y se han empleado diferentes vectores, entre ellos, vectores vivos atenuados como bacterias y virus. Además, se muestran las ventajas y desventajas que cada una de ellas presenta. El avance de estos estudios es alentador, sin embargo, las limitaciones que van desde la baja inmunogenicidad hasta el alto costo por tener

que individualizar cada vacuna, en el caso de las células dendríticas que lleva un proceso de obtención en vivo.⁵⁴

Las infecciones por VPH se presentan de por vida en el paciente que las contrae, a pesar de la implementación de esquemas de vacunas para su prevención. Hay un alto porcentaje de población a nivel mundial que no tiene acceso, por eso es necesario el desarrollo de estrategias terapéuticas para el VPH. Se debe realizar por medio de inmunoterapia, para garantizar una adecuada activación del sistema inmune y que este erradique las células infectadas y además provoque regresión e incluso remisión de lesiones malignas asociadas a la infección. Una estrategia prometedora son las vacunas terapéuticas contra el virus del papiloma humano.^{54,55}

Como ya lo establece Hancock “En mujeres expuestas al VPH, el cáncer de cuello uterino se puede prevenir mediante la escisión quirúrgica o la ablación de las lesiones precursoras. Sin embargo, esto se asocia con una tasa de recurrencia de aproximadamente el 10% y un riesgo dos veces mayor de resultados adversos del embarazo”. Dado que las respuestas de las células T juegan un papel crucial en la eliminación espontánea de la infección por VPH y en la regresión de la NIC 17, 18, 19, 20, 21, la vacunación terapéutica se ha propuesto como una estrategia para prevenir la progresión de la enfermedad de bajo grado, inducir la regresión de las lesiones existentes y prevenir la recurrencia después del tratamiento.⁵³

Las vacunas ya diseñadas que se encuentran bajo ensayos poseen diferentes vectores y mecanismos de acción como ya se dijo, sin embargo, en julio de 2021 en Reino Unido como parte del estudio HPV001 de la compañía farmacéutica NDWRH y Vaccitech Ltd que se encuentra en fase 1, se vacunó con la primera dosis de la vacuna VTP-200 a una mujer para evaluar la eficacia preliminar. Esta vacuna está diseñada con la tecnología ChAdOx utiliza vectores adenovirales de simio y la vacuna Ankara modificada.⁷⁷

El desarrollo de las vacunas para uso terapéutico contra el VPH es uno de los grandes avances de la biomédica, que marcará un hito cuando sean comercializadas e inicie su uso clínico a nivel mundial, a pesar de ya existir tratamiento contra las lesiones malignas asociadas al VPH.

CONCLUSIONES

El mecanismo de acción de las vacunas profilácticas contra el VPH tiene como objetivo constituir partículas con similitud al virus que desarrolla la patología, ya que las vacunas fueron desarrolladas a partir de ADN recombinante que proviene de la proteína viral llamada L1, las cuales inducen la síntesis de anticuerpos específicos, que interfieren en la transmisión viral uniéndose al virus y neutralizándolo para evitar que penetre en las células epiteliales.

Las principales intervenciones terapéuticas de las vacunas profilácticas contra el VPH que han sido utilizadas se basan en estimular la respuesta inmune humoral, neutralizando antígenos y dando como resultado la remisión clínica evidente de las verrugas cutáneas casi en su totalidad, y la regresión citológica de lesiones neoplásicas intraepiteliales cervicales.

Actualmente los modelos de vacunas terapéuticas contra el VPH que se encuentran en desarrollo han mostrado resultados de alta inmunogenicidad, siendo tolerables, estables y seguras para los pacientes que formaron parte en los ensayos clínicos, pero existen limitaciones importantes como el tiempo de desarrollo, la complejidad en su manufacturación a gran escala y principalmente el costo elevado que representa su síntesis en los laboratorios para continuar la investigación.

RECOMENDACIONES

Iniciar en Guatemala por medio del laboratorio de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, así como universidades privadas, presentando estudios científicos dirigidos al tratamiento del VPH y las lesiones neoplásicas que causa, por medio de la investigación de inmunoterapia a través de las vacunas terapéuticas contra el VPH, tomando como base ensayos clínicos internacionales que se encuentran actualmente en desarrollo.

Proponer a la Facultad de Ciencias Médicas la implementación de programas de promoción y prevención en salud contra el VPH durante la rotación de medicina familiar, realizadas por los estudiantes que cursan cuarto año de la carrera de médico y cirujano.

Proponer a la Facultad de Ciencias Médicas la realización de jornadas integrales sobre el VPH, las cuales estén constituidas por plan educacional, realización de Papanicolau y consulta médica dirigida a la salud sexual y reproductiva de mujeres, regidas bajo la normativa actual del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, para ser llevadas a cabo en los puestos de salud establecidos a los estudiantes que cursan el Ejercicio Profesional Supervisado Rural.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Virus del papiloma humano (VPH) y cáncer de cuello uterino [en línea]. Ginebra: OMS; 2020 [actualizado 11 Nov 2020; citado 18 Abr 2021]. Disponible en: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)
2. Contreras D, Baján J, Castro M. Conocimientos y actitudes de los padres de escolares con respecto a la prevención del virus del papiloma humano. [tesis Médico y Cirujano en línea]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2017. [citado 16 Abr 2021]. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_10588.pdf
3. Organización Mundial de la Salud. Guía de la OMS para el cribado y el tratamiento de las lesiones precancerosas del cuello uterino para la prevención del cáncer de cuello uterino, segunda edición [en línea] Ginebra: OMS; 2021 [citado 18 Abr 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/342365/9789240030824-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
4. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social de Guatemala. Protocolo de estudio: evaluación de alternativas para la detección temprana de cáncer cervicouterino en Guatemala [en línea] Guatemala: MSPAS; 2018 [citado 16 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.isdmguatemala.org/wp-content/uploads/2019/01/protocolo.pdf>
5. Lei J, Ploner A, Elfström K, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the risk of invasive cervical cancer. N Engl J Med [en línea]. 2020 [citado 16 Abr 2021]; 383 (14): 1340-1348. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1917338>
6. Shibata T, Lieblonga B, Sasagawa T, Nakagawa M. The promise of combining cancer vaccine and checkpoint blockade for treating HPV-related cancer. Cancer Treat Rev [en línea]. 2019 [citado 16 Abr 2021]; 78 (1): 8-16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31302573/>
7. Saslow D, Andrews K, Manassaram D, Smith R, Fontham E. Human papillomavirus vaccination 2020 guideline update: American Cancer Society guideline adaptation. CA Cancer J Clin [en línea]. 2020 [citado 21 Abr 2021]; 70 (4): 274-280. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32639044/>
8. Athanasiou A, Bowden S, Paraskeva M, Fotopoulou C, Martin P, Paraskeva E. HPV vaccination and cancer prevention. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [en línea]. 2020 [citado 7 Jul 2021]; 65 (1): 109-124. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521693420300365>

9. Gupta G, Glueck R, Patel P. HPV vaccines: global perspectives. *Hum Vaccin Immunother* [en línea]. 2017 [citado 7 Jul 2021]; 13 (6): 1421–1424. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2017.1289301>
10. Signorelli C, Odone A, Ciorba V, Cella P, Audisio R. Human papillomavirus 9-valent vaccine for cancer prevention: a systematic review of the available evidence. *Epidemiol Infect* [en línea]. 2017 [citado 9 Jul 2021]; 145 (10): 1962–1982. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/epidemiology-and-infection/article/human-papillomavirus-9valent-vaccine-for-cancer-prevention-a-systematic-review-of-the-available-evidence/08CBB257EF6FE668C7280818AC2C6FD6#>
11. Cheng L, Wang Y, Du J. Human papillomavirus vaccines: an updated review. *Vaccines* [en línea]. 2020 [citado 9 Jul 2021]; 8 (3): 2-15. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7565290/-](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7565290/)
12. Grossi M, Magalhaes G, Campos L, Cristina É, Lourdes M, Carvalho R. Update on human papillomavirus part II: complementary diagnosis, treatment and prophylaxis. *An Bras Dermatol* [en línea]. 2021 [citado 9 Jul 2021]; 96 (2): 125-38. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0365059621000301?via%3Dihub>
13. Fappani C, Bianchi S, Panatto D, Petrelli F, Colzani D, Scuri S. HPV type-specific prevalence a decade after the implementation of the vaccination program: results from a pilot study. *Vaccines* [en línea]. 2021 [citado 11 Jul 2021]; 9 (336) 2-10. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8066234/pdf/vaccines-09-00336.pdf>
14. Zhou X, Sun L, Yao X, Li G, Wang Y, Lin Y. Progress in vaccination of prophylactic human papillomavirus vaccine. *Front Immunol* [en línea]. 2020 [citado 12 Jul 2021]; 11 (1): 1-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7365840/pdf/fimmu-11-01434.pdf>
15. Stanley M. HPV vaccines: alternative dosage schedules. *Expert Rev Vaccines* [en línea]. 2019 [citado 12 Jul 2021]; 18 (12): 1309-1316. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14760584.2019.1704261?journalCode=ier20>
16. D'Addario M, Redmond S, Scott P, Egli D, Riveros A, Henao A, et al. Two-dose schedules for human papillomavirus vaccine: systematic review and meta-analysis. *Vaccine* [en línea]. 2017 [citado 13 Jul 2021]; 35 (22): 2892-2901. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X17304486?via%3Dihub>
17. Swiecki A, Henry K, Kepka D. HPV vaccination coverage among us teens across the rural-urban continuum. *J Rural Health* [en línea]. 2019 [citado 8 Jul 2021]; 35 (4): 506-517. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6669111/>

18. Li Y, Lu S, Wang S, Peng X, Lang J. Identification of immune subtypes of cervical squamous cell carcinoma predicting prognosis and immunotherapy responses. *J Transl Med* [en línea]. 2021 [citado 10 Jul 2021]; 19 (222): 2-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8142504/>
19. Nogueira A. HPV vaccination in Latin America: global challenges and feasible solutions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* [en línea]. 2019 [citado 11 Jul 2021]; 39 (1): 45-52. Disponible en: https://ascopubs.org/doi/10.1200/EDBK_249695?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
20. Gobierno de Guatemala [en línea]. Guatemala; Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social [actualizado 16 Abr 2021; citado 12 Jul 2021]; [aprox. 2 pant.]. Vacunación en niñas y niños es fundamental para la prevención de enfermedades. Disponible en: <https://www.mspas.gob.gt/noticias/noticias-ultimas/5-noticias-mspas/1256-vacunaci%C3%B3n-en-ni%C3%B1as-y-ni%C3%B1os-es-fundamental-para-la-prevenci%C3%B3n-de-enfermedades.htm>
21. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. Guía de cáncer de cervix. Guía de práctica clínica basada en evidencia [en línea]. Guatemala: OMS; 2017 [citado 12 Jul 2021]. Disponible en: <https://www.igssgt.org/wp-content/uploads/2020/02/GPCBE-No.-30-GUIA-DE-CANCER-DE-CERVIX-ACTUALIZADA.pdf>
22. Bruni L, Serrano B, Bosch X, Castellsagué X. Human papillomavirus vaccine. Efficacy and safety [en línea]. 2015 [citado 14 Jul 2021]; 33 (5): 342-354. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0213005X15001408?via%3Dihub>
23. Lei J, Ploner A, Elfström K, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* [en línea]. 2020 [citado 14 Jul 2021]; 383 (14): 1340-1348. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1917338?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed
24. Ruiz Á, Moreira E, Restrepo J, Lazcano E, Cabello R, Silva A, et al. Efficacy, immunogenicity, and safety of a 9-valent human papillomavirus vaccine in Latin American girls, boys, and young women. *Papillomavirus Res* [en línea]. 2018 [citado 14 Jul 2021]; 5 (1): 63-74. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405852117300654?via%3Dihub>
25. Shimabukuro T, Su J, Marquez P, Mba A, Arana J, Cano M. Safety of the 9-valent human papillomavirus vaccine. *Pediatrics* [en línea]. 2019 [citado 15 Jul 2021]; 144 (6): 1-9. Disponible

en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/144/6/e20191791.long>

26. Mattoscio D, Medda A, Chiocca S. Human papilloma virus and autophagy. *Int J Mol Sci* [en línea]. 2018 [citado 17 Jul 2021]; 19 (1): 1-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6032050/#B21-ijms-19-01775>
27. Araldi R, Sant'Ana T, Módolo D, Correa T, Spadacci D, de Cassia R, et al. The human papillomavirus (HPV)-related cancer biology: an overview. *Biomed Pharmacother* [en línea]. 2018 [citado 19 Jul 2021]; 106 (1): 1537-1556. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30119229/>
28. Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human papillomaviruses; epithelial tropisms, and the development of neoplasia. *Virus* [en línea]. 2015 [citado 19 Jul 2021]; 7 (7): 3863-3890. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4517131/>
29. Doorbar J, Egawa N, Griffin H, Kranjec C, Murakami I. Human papillomavirus molecular biology and disease association. *Rev Med Virol* [en línea]. 2015 [citado 15 Jul 2021]; 25 (1): 2-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5024016/#rmv1822-bib-0245>
30. Herfs M, Soong T, Delvenne P, Crum C. Descifrando la susceptibilidad multifactorial de las células de la unión de la mucosa a la infección por VPH y carcinogénesis relacionada. *Virus* [en línea]. 2017 [citado 15 Jul 2021]; 9 (4): 85. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5408691/>
31. Cheng S, Liao S, Wang C, Cheng C, Chu F. Tipos múltiples de infección humana del papillomavirus y de lesiones precancerosas anales en hombres VIH infectados en Taiwán: un estudio al transversal. *BMJ* [en línea]. 2018 [citado 17 Jul 2021]; 8 (1): 2-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5829585/>
32. Betz S. HPV-related papillary lesions of the oral mucosa: a review. *Head and Neck Pathology* [en línea]. 2019 [citado 21 Jul 2021]; 13 (1): 80-90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6405797/>
33. Kim H, Kim T, Lee I, Hong S. Associations between sexually transmitted infections, high-risk human papillomavirus infection, and abnormal cervical Pap smear results in OB/GYN outpatients. *J Gynecol Oncol* [en línea]. 2016 [citado 21 Jul 2021]; 27 (5): 2-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4944016/#>
34. Lin D, Kouzy R, Abi J. Microbiome factors in HPV-driven carcinogenesis and cancers. *PLoS Pathog* [en línea]. 2020 [citado 22 Jul 2021]; 16 (6): 2-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7271998/>

35. Simms K, Steinberg J, Caruana M, Smith M, Lew J, Soerjomataram I, et al. Impact of scaled up human papillomavirus vaccination and cervical screening and the potential for global elimination of cervical cancer in 181 countries, 2020-99: a modelling study. *Lancet Oncol* [en línea]. 2019 [citado 22 Jul 2021]; 20 (1): 394-407. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(18\)30836-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(18)30836-2/fulltext)
36. Jiang Y, Hu Z, Zuo Z. Identificación de microARN circulantes como un biomarcador de diagnóstico prometedor para la neoplasia intraepitelial cervical y el cáncer temprano: un metanálisis. *Biomed Res Int* [en línea]. 2020 [citado 21 Jul 2021]; 2020 (1): 2-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7125453/>
37. Onyango C, Ogonda L, Guyah B. Novel biomarkers with promising benefits for diagnosis of cervical neoplasia: a systematic review. *Infect Agent Cancer* [en línea]. 2020 [citado 22 Jul 2021]; 15 (68): 2-12. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7670699/>
38. Bhatla N, Aoki D, Sharma D, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet* [en línea]. 2018 [citado 24 Jul 2021]; 143 (2): 22-36. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30306584/>
39. Li Z, Lin Y, Cheng B, Zhang Q, Cai Y. Prognostic model for predicting overall and cancer-specific survival among patients with cervical squamous cell carcinoma: a SEER based study. *Front Oncol* [en línea]. 2021 [citado 22 Jul 2021]; 11 (1): 1-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8317021/>
40. Kim M, Suh D, Lee K. Major clinical research advances in gynecologic cancer in 2018. *J Gynecol Oncol* [en línea]. 2019 [citado 23 Jul 2021]; 30 (2): 1-20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6393635/>
41. Cuba M, Gonzalez M, Scull M, Panuncia Y, Casamor G. The importance of Bethesda system in the cytological diagnosis of the cervix pre-cancerous lesions. *Rev Med Electron* [en línea]. 2019 [citado 23 Jul 2021]; 41 (1): 203-206. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S168418242019000100203&lng=es&nrm=iso&tlng=en
42. Mitra A, Tzafetas M, Lyons D, Fotopoulou C, Paraskevidis E, Kyrgiou M. Cervical intraepithelial neoplasia: screening and management. *Br J Hosp Med* [en línea]. 2016 [citado 20 Jul 2021]; 77 (8): 118-123. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27487071/>
43. Yousif H, Albasri A, Alshamqite M, Missawi H. Histopathological patterns and characteristics of abnormal cervical smear in madinah region of Saudi Arabia. *Asian Pac J Cancer Prev* [en línea]. 2019 [citado 25 Jul 2021]; 20 (5): 1303-1307. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6857873/>

44. Moreno M. Actualización en el reporte de citología cervicovaginal basado en el sistema Bethesda 2014. *Rev Obstet Ginecol Venez* [en línea]. 2017 [citado 20 Jul 2021]; 77 (1): 58-66. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322017000100008&lng=es.
45. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen K, Aaltonen R, Cárdenas J, Glazer S. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* [en línea]. 2018 [citado 22 Jul 2021]; 11 (360): 1-13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5826010/>
46. Padilla J, Gómez L, López M, Azuara E, Cortés E, López L. Human papillomavirus coinfection in the cervical intraepithelial lesions and cancer of mexican patients. *Biomed Res Int* [en línea]. 2020 [citado 24 Jul 2021]; 2020 (1): 1-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7683133/>
47. Xi L, Schiffman M, Koutsky L, Hughes J, Hulbert A, Shen Z. Variant-specific persistence of infections with human papillomavirus types 31, 33, 45, 56 and 58 and risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* [en línea]. 2016 [citado 23 Jul 2021]; 139 (5): 1098-1105. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4911294/>
48. Erazo E, Velasquez M. Immunological response to human papilloma virus. *Dermatol Rev Mex* [en línea]. 2019 [citado 27 Jul 2021]; 63 (1): 40-59. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2019/rmd191f.pdf>
49. Pham C, Juhasz M, Sung C, Mesinkovska N. The human papillomavirus vaccine as a treatment for human papillomavirus-related dysplastic and neoplastic conditions: a literature review. *J Am Acad Dermatol* [en línea]. 2020 [citado 27 Jul 2021]; 82 (1): 202-212. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31085272/>
50. Ahn J, Peng S, Hung C, Roden R, Best S. Prophylactic immunization with human papillomavirus vaccines induces oral immunity in mice. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* [en línea]. 2018 [citado 27 Jul 2021]; 128 (1): 16-20. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/lary.26772>
51. Katsuta T, Miyaji Y, Offit P, Feemster K. Treatment with quadrivalent human papillomavirus vaccine for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: case report and review of the literature. *J Pediatric Infect Dis Soc* [en línea]. 2017 [citado 28 Jul 2021]; 24 (4): 380-385. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28992265/>
52. Yiu Y, Fayson S, Smith H, Matrka L. Implementation of routine HPV vaccination in the

- management of recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* [en línea]. 2019 [citado 27 Jul 2021]; 128 (4): 309-315. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30595025/>
53. Hancock G, Hellner K, Dorrell L. Therapeutic HPV vaccines. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [en línea]. 2018 [citado 11 Jul 2021]; 47 (1): 59-72. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521693417301414>
 54. Chabeda A, Yanez R, Lamprecht R, Meyers A, Rybicki E, Hitzeroth I. Therapeutic vaccines for high-risk HPV-associated diseases. *Papillomavirus Res* [en línea]. 2018 [citado 11 Jul 2021]; 5 (1): 46-58. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405852117300575>
 55. Castro D, Barquet S, Arteaga A, Salcedo R, Rodríguez A, Gallardo D, et al. Therapeutic use of human papillomavirus vaccines in cervical lesions. *Rev Invest Clin* [en línea]. 2020 [citado 11 Jul 2021]; 72 (4): 239-249. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/ric/v72n4/0034-8376-ric-72-4-239.pdf>
 56. Almeida A, Queiroz J, Sousa F, Sousa A. Cervical cancer and HPV infection: ongoing therapeutic research to counteract the action of E6 and E7 oncoproteins. *Drug Discov Today* [en línea]. 2019 [citado 11 Jul 2021]; 24 (10): 2044-2057. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1359644619303101>
 57. Bogani G, Roberti U, Signorelli M, Martinelli F, Ditto A, Sabatucci I, et al. The role of human papillomavirus vaccines in cervical cancer: prevention and treatment. *Crit Rev Oncol* [en línea]. 2018 [citado 11 Jul 2021]; 122 (1): 92-97. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1040842817304134>
 58. Clark K, Trimble C. Current status of therapeutic HPV vaccines. *Gynecol. Oncol* [en línea]. 2020 [citado 11 Jul 2021]; 156 (2): 503-510. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0090825819318384>
 59. Rumfield C, Roller N, Pellom S, Schlom J, Jochems C. Vacunas terapéuticas para cánceres asociados al VPH. *Immuno Targets Ther* [en línea]. 2020 [citado 12 Jul 2021]; 9 (1): 167-200. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7549137/>
 60. Garbuglia A, Lapa D, Sias C, Capobianchi M, del Porto P. The use of both therapeutic and prophylactic vaccines in the therapy of papillomavirus disease. *Front Immunol* [en línea]. 2020 [citado 12 Jul 2021]; 11 (188): 1-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7040023/>
 61. Rauch S, Jasny E, Schmidt K, Petsch B. New vaccine technologies to combat outbreak situations.

- Front Immunol [en línea]. 2018 [citado 12 Jul 2021]; 9 (1963): 1-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6156540/>
62. Vonsky M, Runov A, Gordeychuk I, Isaguliants M. therapeutic vaccines against human papilloma viruses: achievements and prospects. Biochem [en línea]. 2019 [citado 12 Jul 2021]; 84 (7): 800-816. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1134/S0006297919070101>
 63. Matanes E, Gotlieb W. Immunotherapy of gynecological cancers. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol [en línea]. 2019 [citado 12 Jul 2021]; 60 (1): 97-110. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S152169341930032X>
 64. Bryan S, Barbara C, Thomas J, Olaitan A. HPV vaccine in the treatment of usual type vulval and vaginal intraepithelial neoplasia: a systematic review. BMC Womens Health [en línea]. 2019 [citado 12 Jul 2021]; 19 (3): 2-6. Disponible en: <https://bmcwomenshealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12905-018-0707-9>
 65. Orbegoso C, Murali K, Banerjee S. The current status of immunotherapy for cervical cancer. Rep Pract Oncol Radiothe [en línea]. 2018 [citado 12 Jul 2021]; 23 (6): 580-588. Disponible en: <https://journals.viamedica.pl/rpor/article/view/73916>
 66. Schneider K, Gronhoj C, Holst C, Von C. Therapeutic human papillomavirus vaccines in head and neck cancer: a systematic review of current clinical trials. Vaccine [en línea]. 2018 [citado 12 Jul 2021]; 36 (45): 6594-6605. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X18312775>
 67. Jabbar B, Rafique S, Salo O, Ali A, Munir M, Idrees M, et al. Antigenic peptide prediction from E6 and E7 oncoproteins of HPV types 16 and 18 for therapeutic vaccine design using immunoinformatics and MD simulation analysis. Front Immunol [en línea]. 2018 [citado 12 Jul 2021]; 9 (3000): 1-14. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.03000/full>
 68. Bergman H, Buckley B, Villanueva G, Petkovic J, Garritty C, Lutje V. Comparison of different human papillomavirus vaccine types and dose schedules for prevention of HPV-related disease in females and males. Cochrane Database Syst Rev [en línea]. 2019 [citado 25 Jul 2021]; 2019 (11): 4-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6873216/>
 69. Dadar M, Chakraborty S, Dhama K, Prasad M, Khandia R, Hassan S. Advances in designing and developing vaccines, drugs and therapeutic approaches to counter human papilloma virus. Front Immunol [en línea]. 2018 [citado 25 Jul 2021]; 9 (1): 1-22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6240620/>

70. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem [en línea]. Geneva: WHO; 2020 [citado 26 Jul 2021]; 3 (1): 1-52. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/336583>
71. Bednarczyk R. Addressing HPV vaccine myths: practical information for healthcare providers. *Hum Vaccin Immunother* [en línea]. 2019 [citado 26 Jul 2021]; 15 (7-8): 1628-1638. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6746482/>
72. Dadar M, Chakraborty S, Dhama K, Prasad M, Khandia R, Hassan S. Advances in designing and developing vaccines, drugs and therapeutic approaches to counter human papilloma virus. *Front Immunol* [en línea]. 2018 [citado 26 Jul 2021]; 9 (2478): 2-32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6240620/>
73. Barra F, Della Corte L, Noberasco G, Foreste V, Riemma G, Di Filippo C. Advances in therapeutic vaccines for treating human papillomavirus-related cervical intraepithelial neoplasia. *J Obstet. Gynaecol Res* [en línea]. 2020 [citado 28 Jul 2021]; 46 (7): 989-1006. Disponible en: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jog.14276>
74. Ikeda S, Ueda Y, Hara M, Yagi A, Kitamura T, Kitamura Y. Human papillomavirus vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia in Japan: a nationwide case-control study. *Cancer Science* [en línea]. 2021 [citado 28 Jul 2021]; 112 (2): 839-846. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cas.14682>
75. Skeate J, Woodham A, Einstein M, Da Silva D, Kast M. Current therapeutic vaccination and immunotherapy strategies for HPV-related diseases, human vaccines and immunotherapeutics. *Hum Vaccin Immunother* [en línea]. 2016 [citado 15 Jul 2021]; 12 (6): 1418-1429. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2015.1136039>
76. Hancock G, Blight J, López C, Kopycinski J, Pocock M, Byrne W. A multi-genotype therapeutic human papillomavirus vaccine elicits potent T cell responses to conserved regions of early proteins. *Sci Rep* [en línea]. 2019 [citado 15 Jul 2021]; 9 (18713): 1-12. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-55014-z>
77. Brisson M, Kim J, Canfell K, Drolet M, Gingras G, Burger E, et al. Impact of HPV vaccination and cervical screening on cervical cancer elimination: a comparative modelling analysis in 78 low-income and lower-middle-income countries. *Lancet* [en línea]. 2020 [citado 15 Jul 2021]; 395 (10224): 575-590. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30068-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30068-4/fulltext)

ANEXOS

Anexo 1. Matriz consolidada de artículos utilizados según tipo de estudio y términos utilizados.

Tipo de estudio	Término utilizado en Biblioteca Virtual en Salud (BVS)	Número de artículos
Todos los artículos	"Papillomavirus Vaccines" [MeSH]	4354
	"Human papillomavirus or HPV and Papillomavirus Vaccines" [MeSH]	4185
	"Papillomavirus Vaccines AND Papillomavirus Infections" [MeSH]	3196
	"Papillomavirus Infections AND Cervical Intraepithelial Neoplasia" [MeSH]	1583
	"Papillomavirus Vaccines AND Uterine Cervical Neoplasms" [MeSH]	1432
	"Papillomavirus Infections AND Papillomavirus Vaccines NOT prevention" [MeSH]	884
	"HPV vaccine therapeutic NOT prevention" [MeSH]	235
	"Human Papillomavirus Recombinant Vaccine Quadrivalent, Types 6, 11, 16, 18" [MeSH]	211
	"Papillomavirus Infections AND Precancerous Conditions" [MeSH]	331
	"Papillomavirus Infections AND genital warts NOT prevention" [MeSH]	84
Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados	"Papillomavirus Vaccines" [MeSH]	540
	"Human papillomavirus or HPV and Papillomavirus Vaccines" [MeSH]	492
	"Papillomavirus Vaccines AND Papillomavirus Infections" [MeSH]	406
	"Papillomavirus Infections AND Cervical Intraepithelial Neoplasia" [MeSH]	264
	"Papillomavirus Vaccines AND Uterine Cervical Neoplasms" [MeSH]	241
	"Papillomavirus Infections AND Papillomavirus Vaccines NOT prevention" [MeSH]	125
	"HPV vaccine therapeutic NOT prevention" [MeSH]	37
	"Human Papillomavirus Recombinant Vaccine Quadrivalent, Types 6, 11, 16, 18" [MeSH]	36
	"Papillomavirus Infections AND Precancerous Conditions" [MeSH]	51
	"Papillomavirus Infections AND genital warts NOT prevention" [MeSH]	9

	"Papillomavirus Vaccines" [MeSH]	115
	"Human papillomavirus or HPV and Papillomavirus Vaccines" [MeSH]	128
	"Papillomavirus Vaccines AND Papillomavirus Infections" [MeSH]	120
	"Papillomavirus Infections AND Cervical Intraepithelial Neoplasia" [MeSH]	79
Ensayos clínicos controlados y evaluaciones económicas de salud	"Papillomavirus Vaccines AND Uterine Cervical Neoplasms" [MeSH]	62
	"Papillomavirus Infections AND Papillomavirus Vaccines NOT prevention" [MeSH]	31
	"HPV vaccine therapeutic NOT prevention "[MeSH]	4
	"Human Papillomavirus Recombinant Vaccine Quadrivalent, Types 6, 11, 16, 18" [MeSH]	7
	"Papillomavirus Infections AND Precancerous Conditions" [MeSH]	13
	"Papillomavirus Infections AND genital warts NOT prevention" [MeSH]	3
	"Papillomavirus Vaccines" [MeSH]	226
	"Human papillomavirus or HPV and Papillomavirus Vaccines" [MeSH]	204
	"Papillomavirus Vaccines AND Papillomavirus Infections" [MeSH]	174
	"Papillomavirus Infections AND Cervical Intraepithelial Neoplasia" [MeSH]	12
Revisión sistemática de estudios de cohorte	"Papillomavirus Vaccines AND Uterine Cervical Neoplasms" [MeSH]	100
	"Papillomavirus Infections AND Papillomavirus Vaccines NOT prevention" [MeSH]	63
	"HPV vaccine therapeutic NOT prevention "[MeSH]	21
	"Human Papillomavirus Recombinant Vaccine Quadrivalent, Types 6, 11, 16, 18" [MeSH]	17
	"Papillomavirus Infections AND Precancerous Conditions" [MeSH]	22
	"Papillomavirus Infections AND genital warts NOT prevention" [MeSH]	9

	"Papillomavirus Vaccines" [MeSH]	365
	"Human papillomavirus or HPV and Papillomavirus Vaccines" [MeSH]	335
	"Papillomavirus Vaccines AND Papillomavirus Infections" [MeSH]	275
	"Papillomavirus Infections AND	211
	"Cervical Intraepithelial Neoplasia" [MeSH]	123
Revisión sistemática de casos y controles	"Papillomavirus Vaccines AND Uterine Cervical Neoplasms" [MeSH]	158
	"Papillomavirus Infections AND Papillomavirus Vaccines NOT prevention" [MeSH]	81
	"HPV vaccine therapeutic NOT prevention" [MeSH]	4
	"Human Papillomavirus Recombinant Vaccine Quadrivalent, Types 6, 11, 16, 18" [MeSH]	15
	"Papillomavirus Infections AND Precancerous Conditions" [MeSH]	32
	"Papillomavirus Infections AND genital warts NOT prevention" [MeSH]	10
	"Papillomavirus Vaccines" [MeSH]	11
	"Human papillomavirus or HPV and Papillomavirus Vaccines" [MeSH]	11
	"Papillomavirus Vaccines AND Papillomavirus Infections" [MeSH]	13
	"Papillomavirus Infections AND Cervical Intraepithelial Neoplasia" [MeSH]	7
Estudio individual de casos y controles	"Papillomavirus Vaccines AND Uterine Cervical Neoplasms" [MeSH]	7
	"Papillomavirus Infections AND Papillomavirus Vaccines NOT prevention" [MeSH]	4
	"HPV vaccine therapeutic NOT prevention" [MeSH]	1
	"Human Papillomavirus Recombinant Vaccine Quadrivalent, Types 6, 11, 16, 18" [MeSH]	2
	"Papillomavirus Infections AND Precancerous Conditions" [MeSH]	2
	"Papillomavirus Infections AND genital warts NOT prevention" [MeSH]	1

Fuente: elaboración propia.

Informe total de plagio

Resultado del análisis

Archivo: Use%20terapéuticos%20de%20la%20vacuna%20contra%20de%20vPH PA&L.O.docx

Estadísticas

Sospechosas en Internet: **14,49%**

Porcentaje del texto con semejanzas en internet

Sospechas confirmadas: **5,51%**

Confirmadas en las direcciones encontradas

Texto analizado: **94,17%**

Porcentaje del texto analizado efectivamente (no se analizan los datos cortos, caracteres especiales, breves, etc.)

Éxito del análisis: **100%**

Porcentaje de éxito de la investigación, indica la calidad del análisis, cuanto más alto mejor

Direcciones más relevantes encontradas:

Dirección (URL)	Ocurrencias	Similitud
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-4pqr-product-information_es.pdf	32	8,56 %
https://www.itsmestados.com/mayor/Universidad-De-San-Carlos-De-Guatemala/1172.html	27	1,72 %
https://www.msp.gov.gt/index.php/medicina/comunicacion/771-el-ministerio-de-salud-publica-y-asistencia-social-mspas-info	20	2,41 %
https://www.msp.gov.gt/noticias/comunicacion/263-ministerio-de-salud-publica-y-asistencia-social-mspas-info	20	2,75 %
http://www.itsmestados.com/mayor/Ministerio-de-Salud-Publica-y-Asistencia-Social/143	20	2,18 %
https://www.msp.gov.gt/noticias/comunicacion/263-ministerio-de-salud-publica-y-asistencia-social-mspas-info	19	2,66 %

Texto analizado:



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Biblioteca y Centro de documentación
"Dr. Julio de León Méndez"



Constancia de aprobación de referencias bibliográficas

Fecha de entrega: 14/10/2021	Grado a obtener: Médico y Cirujano (Grado)
Título del trabajo de graduación: Uso terapéutico de la vacuna contra el virus del papiloma humano	
Bibliotecario que reviso las referencias: Alba Dely Ramos Méndez	
Asesor: Jorge Maximiliano Laynez Chay	

Autores del trabajo de graduación en la(s) siguiente(s) página(s).

ADMINISTRACIÓN DE BIBLIOTECA

NOTA: Esta es una constancia de que se le revisaron y aprobaron las referencias bibliográficas del trabajo de graduación mencionado.



Para verificar que la siguiente constancia es emitida por la Biblioteca y sus datos estén correctos escanea el código QR o ingresa al siguiente enlace:
<http://biblioteca.medicina.usac.edu.gt/constancia/verificar.php?ad=3&ed=46551&id=731&od=aa63b>



Universidad de San Carlos de Guatemala
Facultad de Ciencias Médicas
Biblioteca y Centro de documentación
"Dr. Julio de León Méndez"



Autor(es)

#	DPI	Registro Estudiantil	Nombre
1	2984333730114	201407436	Pablo José López Suárez
2	3468833690101	201400284	Tanya Alexandra Escobar Morán



Para verificar que la siguiente constancia es emitida por la Biblioteca y sus datos estén correctos escanea el código QR o ingresa al siguiente enlace:
<http://biblioteca.medicina.usac.edu.gt/constancia/verificar.php?ad=3&ed=46551&id=731&od=aa63b>

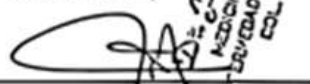
Guatemala, 23 de agosto de 2021

Coordinación de trabajos de graduación (COTRAG)
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala

Por este medio hago constar que yo: Jorge Maximiliano Laynez Chay, subespecialista en Infectología, con colegiado activo No. 11162, he revisado y aprobado la monografía: Uso Terapéutico De La Vacuna Contra El Virus Del Papiloma Humano, de Pablo José López Suárez con documento de identificación personal No. 29849333730114 y con registro estudiantil No. 201407436 y Tanya Alexandra Escobar Morán con documento de identificación personal No. 3468833690101 y con registro estudiantil No. 201400284, de tal manera pueda ser presentada ante COTRAG para su revisión.

Sin otro en particular, agradeciendo su atención

Atentamente,



Dr. Jorge Maximiliano Laynez Chay
Medicina Interna y Enfermedades
Infecciosas

Guatemala, 23 de agosto de 2021

Coordinación de trabajos de graduación (COTRAG)
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala

Por este medio hago constar que yo: Adrian Esteban Salatino Díaz, especialista en Salud pública con énfasis en Epidemiología, con número de colegiado activo No. 19025 y número de registro de personal USAC No. 20160221, he revisado y aprobado la monografía: Uso Terapéutico De La Vacuna Contra El Virus Del Papiloma Humano, de Pablo José López Suárez con documento de identificación personal No. 29849333730114 y con registro estudiantil No. 201407436 y Tanya Alexandra Escobar Morán con documento de identificación personal No. 3468833690101 y con registro estudiantil No. 201400284, de tal manera pueda ser presentada ante COTRAG para su revisión.

Sin otro en particular, agradeciendo su atención

Cordialmente

Atentamente


Adrian Esteban Salatino Díaz
Maestría en Salud Pública con
Énfasis en Epidemiología
Colegiado: 19025

Dr. Adrian Esteban Salatino Díaz
Médico y cirujano
Salud Pública y Epidemiología



**Coordinación de Trabajos de
Graduación COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas USAC**



Registro y control de revisiones del trabajo de graduación

Código: 182 21MJEJAT

Modalidad: Monografía

Título preliminar del trabajo de graduación: Uso terapéutico de la vacuna contra el Virus del Papiloma Humano (VPH)

Nombre del profesor de COTRAG que revisa el trabajo: Junior Emerson Jovián Ajché Toledo

Instrucciones: En esta hoja debe quedar constancia del acompañamiento que realizan el asesor y revisor del trabajo de graduación. Las casillas se pueden usar para colocar la firma y sello del cada uno de los profesionales, o bien para describir que la aprobación del documento que se entrega en la fecha de revisión se refiere a la imagen de un correo electrónico o WhatsApp. En caso de usar imágenes, estas deben mostrar claramente la fecha del envío de la aprobación y el nombre del asesor o revisor. Las imágenes deben ser colocadas en hojas anexas.

	Nombre	Tel. móvil	Correo electrónico
Asesor	Dr. Jorge Maximiliano Laynez Chay	4008-2317	jorgemlaynez@hotmail.com
Revisor	Dr. Adrian Esteban Salatino Díaz	5510-4650	asalatino1845@medicina.usac.edu.gt
Co asesor (si fuera necesario)			

Fecha de revisión	Constancia de revisión		
	Asesor	Revisor	Co asesor
09/05/2021			
27/08/2021			
02/09/2021			
04/09/2021			
20/09/2021			