

Virus del papiloma humano y virus de la inmunodeficiencia humana/sida

Guillem Sirera^{a,b}, Sebastià Videla^b, Pedro Herranz^c, Juan E. Corzo-Delgado^d, por el Grupo de Estudio del Sida (GeSIDA)

^aServicio de Medicina Interna. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España. ^bFundació Lluita Contra la SIDA. Badalona. Barcelona. España. ^cServicio de Dermatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España. ^dUnidad Clínica de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario de Valme. Sevilla. España.

La infección por virus del papiloma humano (VPH) está relacionada con los carcinomas de células escamosas. Unos 40 genotipos pueden infectar al ser humano por vía sexual a través del contacto directo con lesiones infectadas, por eso la infección por VPH afecta principalmente a las partes del cuerpo relacionadas con la actividad sexual.

En una población de riesgo como es la infectada por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el cribado rutinario de la infección por el VPH en cérvix, pene, ano y cavidad oral, combinando la citología/histología y las técnicas moleculares, puede ayudar a aumentar la eficacia en el tratamiento de los cánceres relacionados con el VPH. El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha contribuido a la disminución de la prevalencia de diversas enfermedades oportunistas, pero parece que, a pesar de la inmunorreconstitución, tiene un impacto limitado en la aparición de lesiones relacionadas con el VPH. En la actualidad, ante la falta de un tratamiento específico contra el VPH y a la espera de que la vacuna muestre efectividad en la población VIH+, el mejor tratamiento es el control periódico y la prevención de la infección.

Palabras clave: Virus de la inmunodeficiencia humana. Carcinoma. Cérvix.

Human papilloma virus and HIV/AIDS

Human papilloma virus (HPV) infection is related to squamous cell carcinomas. There are approximately 40 genotypes that can infect the human body through sexual transmission or through direct contact with infected lesions. Consequently, HPV affects mainly those parts of the body related to sexual activity. In a risk population, such as that infected with HIV, routine HPV screening of the cervix, penis, anus and oral cavity, combined with cytology/histology and molecular techniques can help to increase efficacy in the management of HPV-related cancers. Highly active antiretroviral therapy (HAART) has reduced the prevalence

of several opportunistic infections. However, despite immunoreconstitution, this therapy seems to have a limited impact on the development of HPV-related lesions. Currently, given the lack of a specific treatment against HPV and until the vaccine is shown to be effective in the HIV-positive population, the best available treatment is periodic follow-up and prevention of infection.

Key words: Human immunodeficiency virus. Carcinoma. Cervix.

Introducción

En la década de los años ochenta del siglo XX se describió la relación entre la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer de cuello uterino¹. A mediados de los años noventa del siglo pasado, se estableció que la causa del cáncer cervical de células escamosas es el VPH^{2,3}, y más recientemente se señalaron los genotipos del VPH que están relacionados con los carcinomas de células escamosas⁴.

Los VPH infectan selectivamente el epitelio de la piel y las mucosas. Estas infecciones pueden ser asintomáticas, pueden producir lesiones benignas, como las verrugas vulgares, o asociarse a diversas neoplasias, benignas o malignas.

Los VPH pertenecen al género *Papillomavirus* de la familia *Papillomaviridae*. Son virus sin cubierta de 55 nm de diámetro, con cápsides icosaédricas, y con un genoma de ADN circular bicatenario de 7.900 pares de bases. La organización del genoma de todos los VPH es similar, consta de una región temprana (E, de *early*), una región tardía (L, de *late*) y una región larga de control (LCR, *long control region*). El gen *L1* codifica la proteína principal de la cápside y el gen *L2*, una proteína secundaria. Otras proteínas codificadas por los genes del virus son las proteínas E1 y E2 que regulan la replicación del ADN viral y la propia expresión de los genes, y las proteínas E6 y E7 que interfieren con las proteínas celulares supresoras de tumores.

Los VPH son específicos de especie y no se propagan en cultivos de tejidos ni en animales de experimentación. Por otro lado, se han asociado genotipos concretos a manifestaciones clínicas específicas. Estos virus se clasifican por su localización en cutáneos o mucosos; o por su riesgo oncogénico en bajo, medio o alto grado. En la actualidad, se han identificado más de 100 genotipos del VPH, de los cuales 40 genotipos pueden infectar al ser humano por vía sexual mediante contacto directo con lesiones infectadas.

Correspondencia: Dr. G. Sirera.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Avda. Del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.
Correo electrónico: gsirera@ns.hugtip.scs.es

Virus del papiloma humano y cérvix (cuello uterino)

Existen 2 enfermedades cervicales relacionadas con el VPH: los condilomas acuminados y el cáncer de cuello uterino (también llamado cáncer de cérvix o cervical). Dentro de los cánceres de cuello uterino, los carcinomas de células escamosas comprenden entre el 85 y el 90% de éstos, mientras que el resto son adenocarcinomas. Si el cáncer tiene características de ambos tipos se conoce como carcinoma mixto.

Casi el 100% de los carcinomas escamosos contienen el ADN de VPH². El 87% de éstos es causado por 7 genotipos del VPH⁵⁻⁷, y los más frecuentes son los genotipos de alto riesgo oncogénico 16, 18 y 31³. La infección por el VPH genotipo 18 está asociado al carcinoma escamoso cervical y la infección por el genotipo 16 al adenocarcinoma cervical. Asimismo, la infección por este genotipo (VPH-16) se asocia con un aumento en el riesgo de desarrollar un cáncer invasivo.

Previo a la aparición de cáncer, el VPH causa alteraciones celulares muy superficiales, sin invasión, cuyos hallazgos citológicos se denominan lesiones escamosas intraepiteliales (SIL, por sus siglas en inglés *squamous intraepithelial lesion*) y los hallazgos histológicos, neoplasia intraepitelial cervical (CIN, por sus siglas en inglés *cervical intraepithelial neoplasia*). Las anomalías celulares preneoplásicas observadas en el extendido citológico se catalogan de manera binaria como lesiones intraepiteliales escamosas de alto o bajo grado, mientras que la neoplasia intraepitelial se clasifica por sus 3 grados progresivos de displasia (CIN 1: leve, CIN 2: moderada y CIN 3: intensa). Estas lesiones pueden curar o progresar a cáncer. No se conoce con exactitud el mecanismo por el cual unas veces las lesiones desaparecen y otras avanzan. No obstante, la mayoría de mujeres negativas al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-) se recuperan sin tratamiento dentro de los 6-12 meses de la infección sin más consecuencias para su salud. No se sabe por qué algunas mujeres con la infección por el VPH presentan cambios celulares precancerosos o incluso cáncer. Aunque muchas mujeres desarrollan inmunidad natural contra diferentes tipos del VPH, todavía no se sabe bien cuál es el papel que desarrolla esta inmunidad.

En la mujer, el cáncer de cuello uterino es la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo después del cáncer de mama. En 1993, el cáncer de cérvix fue la neoplasia más frecuente entre las mujeres con sida. Desde entonces los Centers for Diseases Control and Prevention (<http://www.cdc.gov/>) estadounidenses añadieron el cáncer invasivo de cuello uterino como criterio definitorio de sida, y la displasia de alto grado dentro de la categoría B⁸.

Factores de riesgo relacionados con el desarrollo de SIL/CIN

En los primeros años de la epidemia del VIH se describió una alta prevalencia de infección por el VPH entre las pacientes VIH+⁹. Estudios observacionales demostraron una relación entre la coinfección VIH/VPH y la aparición de CIN^{10,11}. En la actualidad, las mujeres VIH+ tienen una mayor prevalencia de CIN, respecto a las mujeres VIH- (7 frente a 1%)¹⁰. Esta mayor prevalencia de CIN se ha relacionado con una alta prevalencia de la infección por el VPH por los genotipos de alto riesgo oncogénico 16 y 18, y con una mayor carga viral de VPH en la misma lesión.

La incidencia de SIL de alto grado (HSIL) en mujeres VIH+ está en relación con su estado inmunitario, es decir, con las cifras de CD4. En mujeres VIH+ con una citología basal normal y ausencia de infección por el VPH (VPH ADN negativo), se ha estimado una incidencia de SIL a los 2 años del 9% con cifras de CD4 < 500 μ l (incidencia que no varía con cifras menores de 200 CD4 μ l) y del 4% con cifras de CD4 > 500 μ l (incidencia similar a la encontrada en mujeres VIH-)¹². Asimismo, las mujeres VIH+ respecto a las mujeres VIH- cursan con una progresión más rápida a HSIL una vez diagnosticadas de una alteración citológica cervical¹³.

Además de la propia infección por el VPH y de la persistencia de esta infección (probablemente como resultado del contacto sexual sin protección), otros factores de riesgo también han sido relacionados con el desarrollo de SIL/CIN^{10,11,14}:

- La inmunodepresión: secundaria al VIH con cifras de linfocitos CD4 inferiores a 200 μ l, o secundaria a un sustituto, o a cualquier proceso que pueda debilitar el sistema inmunitario.
- La promiscuidad: de las propias pacientes o bien de sus parejas sexuales.
- El tabaquismo: las mujeres fumadoras tienen casi el doble de probabilidades de desarrollar cáncer cervical que las no fumadoras.
- La edad: el riesgo de cáncer de cuello uterino aumenta en los últimos años de la adolescencia y a partir de los 35 años de edad, aunque se puede presentar a cualquier edad.
- La iniciación en la vida sexual a edad temprana: tener relaciones sexuales antes de los 18 años de edad aumenta el riesgo de enfermedad cervical.
- La alta paridad: a mayor número de hijos mayor riesgo.
- El uso de anticonceptivos orales durante largo tiempo.

Pruebas diagnósticas/pruebas de cribado de enfermedad cervical

Citología

No hay duda de que la citología convencional (prueba de Papanicolaou) es la prueba de cribado (*screening*) que ha contribuido de manera espectacular a la reducción de la incidencia y mortalidad por cáncer cervical.

El resultado de la citología es la primera información de que dispone el clínico sobre la posible enfermedad cervical. Esta prueba de cribado basada en los cambios citopatológicos no es la prueba diagnóstica de referencia para determinar la infección por el VPH. Aunque la citología es una prueba diagnóstica barata, presenta una serie de limitaciones, como son la importante variabilidad interobservador¹⁵, una sensibilidad baja^{16,17} y una serie de anomalías de significado incierto (ASCUS, células escamosas atípicas de significado indeterminado) que incluso citopatólogos expertos son incapaces de clasificar como alteraciones reactivas o lesiones premalignas^{18,19}.

La citología en medio líquido es más cara que la citología convencional, pero tiene la ventaja de permitir completar el diagnóstico mediante técnicas complementarias con una única muestra.

Histología (biopsia)

La información anatomopatológica, obtenida de biopsia dirigida por colposcopia y tinción con acético al 3%, es el método de referencia de la enfermedad cervical. En todos

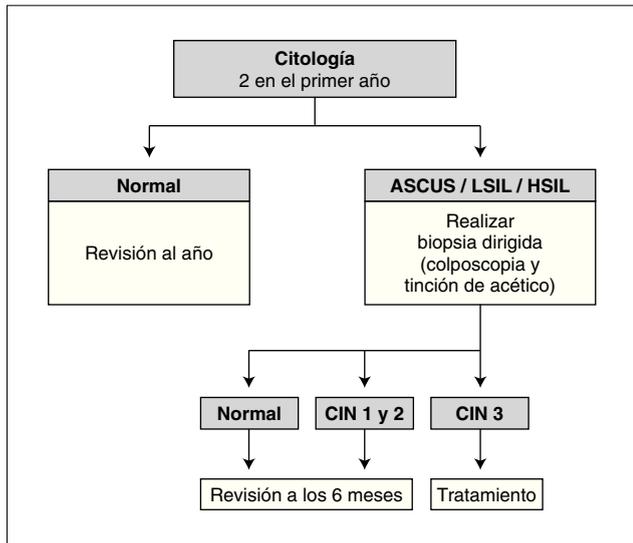


Figura 1. Algoritmo de exploración ginecológica para mujeres VIH + cuando sólo se dispone de la prueba diagnóstica de citología convencional (prueba de Papanicolaou). ASCUS: células escamosas atípicas de significado indeterminado; CIN: neoplasia intraepitelial cervical (*cervical intraepithelial neoplasia*); HSIL: incidencia de SIL de alto grado; LSIL: incidencia de SIL de bajo grado; SIL: lesiones escamosas intraepiteliales (*squamous intraepithelial lesion*).

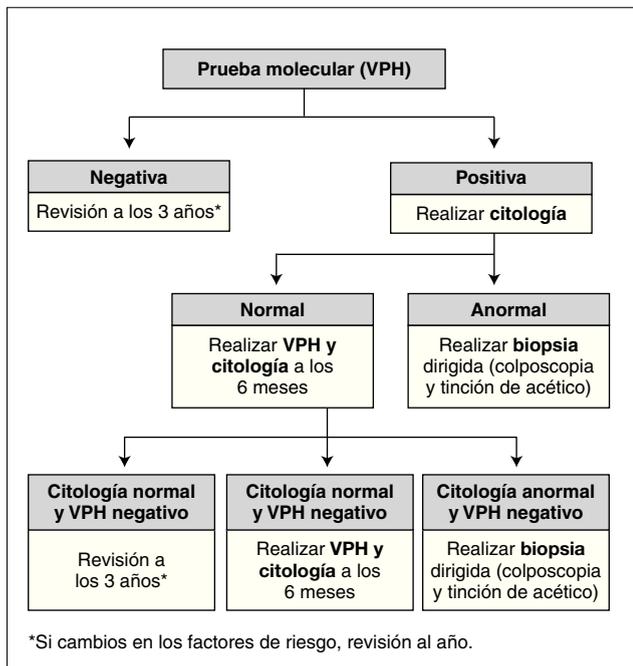


Figura 2. Algoritmo de exploración ginecológica para mujeres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana positivo cuando se dispone pruebas moleculares de detección del virus del papiloma humano (VPH) y de citología convencional (prueba de Papanicolaou).

los casos en que se diagnostique una citología patológica o anormal, la información citológica se tendría que complementar con la información histopatológica (biopsia).

Técnicas moleculares

En la actualidad disponemos de 3 pruebas diagnósticas basadas en técnicas moleculares: la captura híbrida,

la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la PCR a tiempo real.

La captura híbrida es una prueba de cribado que permite detectar la presencia del VPH de alto y/o bajo grado oncogénico, pero no identifica el tipo de VPH. Esta prueba de cribado está aprobada por la Food and Drug Administration estadounidense.

En un trabajo reciente de nuestro grupo²⁰, realizado en mujeres VIH+ no tratadas previamente con tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), se estudió la prevalencia de infección cervical por el VPH mediante captura híbrida de segunda generación y mediante los cambios citológicos/histológicos indicativos de infección por el VPH. La prevalencia de infección por el VPH basada en la captura híbrida fue del 49%, y la prevalencia de infección por genotipos de alto riesgo oncogénico del 46%, mientras que la prevalencia basada en los cambios citológicos/histológicos indicativos de infección por el VPH fue del 36%. La sensibilidad, especificidad y los valores predictivos positivo y negativo de la captura híbrida respecto a los cambios citológicos/histológicos indicativos de infección por el VPH fue del 78, 69, 61 y 83%, respectivamente.

La PCR es otra prueba de laboratorio utilizada para la identificación del VPH. Es una técnica muy sensible que informa del genotipo de VPH. La PCR a tiempo real permite cuantificar la carga viral en la lesión.

Prevención/tratamiento

En la actualidad, el mejor tratamiento de la infección por el VPH es la prevención. Por tanto, el control ginecológico periódico, especialmente en la población de mujeres VIH+, es muy importante. Es esencial como parte del examen ginecológico practicar una inspección externa y la biopsia de toda lesión sospechosa, ya que la neoplasia vulvar intraepitelial también es más prevalente entre las mujeres VIH+²¹.

A toda mujer VIH+ se le debería practicar una citología cada 6 meses en el primer año del diagnóstico de la infección por el VIH y, si es normal, una cada año. Si la citología es anormal (ASCUS, LSIL o HSIL), se debería practicar una colposcopia y biopsia de las lesiones. El uso combinado de la citología cervical y las técnicas moleculares en una población de riesgo, como es la infectada por el VIH, puede ayudar a aumentar la eficacia del cribado de la enfermedad cervical por el VPH.

En la figura 1 se presenta el algoritmo de exploración ginecológica basado en los resultados de la citología cervical, y en la figura 2 la propuesta de algoritmo basado en la disponibilidad de pruebas moleculares para la detección del VPH. El uso de las técnicas moleculares debería estar recomendado en los casos siguientes: a) en pacientes infectadas por el VIH con citología cervical negativa, pero con historia clínica de riesgo para adquirir la infección por el VPH; b) en los casos donde el resultado citológico sea un ASCUS, y c) en el control posconización.

El tratamiento de las HSIL y del carcinoma in situ es la conización cervical. La conización cervical es una intervención quirúrgica que consiste en la extirpación de una parte del cuello del útero en forma de cono, cuya finalidad puede ser tanto diagnóstica como terapéutica. Este tratamiento suele ser menos eficaz y presenta una mayor recurrencia entre las mujeres VIH+ respecto a las mujeres VIH-. Es probable que los márgenes de resección puedan estar infectados por el VPH^{22,23}. Por otro lado, la neopla-

sia vulvar intraepitelial debe tratarse, ya que el riesgo de progresión a neoplasia invasiva no es despreciable²¹.

Virus del papiloma humano y ano

Al igual que en el cérvix, el VPH está relacionado con 2 enfermedades anales: los condilomas acuminados y el cáncer de células escamosas de ano.

Si bien la evolución natural de la infección anal, genital y oral por el VPH en pacientes VIH+ todavía no se ha establecido claramente, es probable que el modelo evolutivo clásico (infección-displasia progresiva-carcinoma invasivo) aceptado para cérvix, se corresponda con los cambios clinicopatológicos que se han descrito en los últimos años en la mucosa anogenital y oral de estos pacientes. Como ejemplo, y en el caso específico de la displasia anal, existen coincidencias anatómicas con la displasia cervical que podrían justificar un comportamiento biológico similar. Así, la mayoría de casos de displasia anal se inicia en la zona de epitelio transicional en el canal anal (situada entre el epitelio escamoso poliestratificado del ano, y el epitelio columnar del recto), similar al epitelio transicional del cérvix²⁴.

Los hallazgos citológicos se denominan lesiones escamosas intraepiteliales anales (ASIL, por sus siglas en inglés *anal squamous intraepithelial lesion*) y los hallazgos histológicos, neoplasia intraepitelial anal (AIN, por sus siglas en inglés *anal intraepithelial neoplasia*). Aunque recientemente se ha intentado diferenciar diversos subtipos de displasia anal en pacientes VIH (bowenoide, verrucosa, eritroplásica, leucoplásica), basándose en una clasificación clínico-patológica, ésta todavía no ha tenido una repercusión práctica²⁵.

Factores de riesgo relacionados con el desarrollo de ASIL/AIN

Los varones homosexuales VIH+ y las mujeres VIH+ (principalmente si éstas presentan una citología cervical anormal) tienen un mayor riesgo de infección anal por el VPH, y un mayor riesgo de presentar ASIL y cáncer respecto a la población VIH-^{4,26,27}. También se ha descrito anomalías en la citología anal en el grupo de heterosexuales VIH+²⁸ y en el de pacientes usuarios de drogas por vía parenteral sin historia de sexo anal receptivo²⁹. La evolución y pronóstico de los carcinomas epidermoides anales en pacientes VIH es peor que la de pacientes similares seronegativos³⁰.

Entre los factores de riesgo descritos para una citología anal anormal (ASCUS, LSIL, HSIL), encontramos²⁷:

- La detección de la infección por el VPH, especialmente en el cérvix en el caso de mujeres.
- La inmunodepresión secundaria al VIH con cifras de linfocitos CD4 bajas.
- Carga viral de VIH elevada.
- Historia de sexo anal receptivo.
- La promiscuidad (elevado número de parejas sexuales).
- Antecedentes de otras infecciones de transmisión sexual como condilomas anales, sífilis o hepatitis.

En un trabajo de nuestro grupo llevado a cabo en el año 2005 en una cohorte de pacientes varones VIH+³¹, la prevalencia de infección anal por el VPH fue del 78%, y no se observaron grandes diferencias entre los pacientes homosexuales y heterosexuales, 83 y 68%, respectivamente. Merece

la pena destacar que el número medio de genotipos de VPH que infectaban fue de 3, y que los genotipos más prevalentes fueron el 16, 18, 33 y 39. En cambio, en este mismo grupo de pacientes los resultados citológicos fueron patológicos en un 43% de los pacientes (ASCUS: 13%, LSIL: 19%, HSIL: 11%), y tampoco se observaron diferencias considerables entre el colectivo de homosexuales (48%) y el de heterosexuales (32%). Un 25% de pacientes estaba infectado por el VPH, pero no presentaba alteraciones citológicas.

Prevención/tratamiento

Tal como se ha comentado, el mejor tratamiento de la infección por el VPH es la prevención. Por ello, en la actualidad sería conveniente practicar una citología anal a todo paciente infectado por el VIH, bien para prevenir el cáncer anal o bien para conocer la historia natural de los ASIL. Si esta citología resulta patológica, se debería proceder a practicar una colposcopia anal de alta resolución con biopsia de las lesiones identificadas mediante la tinción de ácido acético al 3%. Es preciso conocer la relación citológico/biopsia anal, dado que en ocasiones el grado de la lesión es mayor en la biopsia³².

El tratamiento de las displasias anales de bajo grado: ASCUS y LSIL consiste en un control estrecho, por lo que se aconseja repetir la citología y colposcopia anal a los 6 meses³². La displasia anal de alto grado (HSIL o AIN 2-3) debe tratarse con cirugía. Aunque recientemente se ha referido la utilidad de los rayos infrarrojos, las recidivas de las AIN 2-3 son frecuentes, posiblemente como consecuencia de su particularidad de ser una lesión multifocal. En algunos casos, se han ensayado opciones no quirúrgicas para tratar la displasia anal in situ, incluido el uso tópico de imiquimod al 5% en crema o 5-FU. Si bien el tratamiento ha sido exitoso en algunos casos, el riesgo de invasividad inherente a estas lesiones arroja dudas acerca del uso extensivo de estos tratamientos^{33,34}.

Virus del papiloma humano y pene

La infección por el VPH está relacionada con los condilomas acuminados y el cáncer escamoso de pene. A diferencia del cérvix, la historia natural de la infección por el VPH en el pene y su relación con el cáncer de pene no es bien conocida.

Las alteraciones histológicas causadas por el VPH se denominan neoplasia intraepitelial peneal (PIN, por sus siglas en inglés *penile intraepithelial neoplasia*).

No hay mucha información sobre la prevalencia de la infección por el VPH en el pene. Un trabajo de nuestro grupo en pacientes VIH+ señaló que el 36% de la población estudiada estaba infectada por el VPH, sin que se observara diferencias entre pacientes homosexuales (38%) y heterosexuales (32%)³¹.

El VPH puede localizarse en el surco coronal, el glande y el cuerpo, y en menor proporción en la uretra. Esta infección es la causa de los condilomas acuminados, lesiones papulares de apariencia blanda, en ocasiones múltiples, localizadas a menudo en partes secas, como el cuerpo del pene. También la infección por el VPH puede causar lesiones exofíticas de apariencia vascular y de coliflor. En otras ocasiones la infección es subclínica, asintomática y sólo la tinción con ácido acético y la penoscopia pondrán en evidencia zonas sospechosas de enfermedad, susceptibles de que se realice una biopsia.

El cáncer escamoso de pene es una enfermedad poco frecuente³⁵, relacionada con los genotipos VPH 16 y 18. A diferencia de otros procesos oncológicos, el pronóstico de este cáncer es más favorable en los pacientes VPH + que en los pacientes VPH-³⁶.

Factores de riesgo relacionados con la infección por el virus del papiloma humano en pene

La infección por el VPH en pene se asocia habitualmente con la infección concomitante por el VPH en otras localizaciones, como el ano o la cavidad oral³¹, o el cuello uterino o la vagina de la pareja.

La infección por el VPH comporta un riesgo de desarrollar cáncer de pene⁴. De hecho, el VPH se encuentra en el 50-60% del total de estos cánceres³⁶.

Prevención/tratamiento

Al igual que todas las enfermedades causadas por el VPH, el mejor tratamiento es la prevención. El riesgo de la infección peneal por el VPH es menor con el uso del preservativo y en pacientes circuncidados³⁷.

El tratamiento de los condilomas puede ser diverso y varía dependiendo de la localización, del tamaño de la lesión, de la tolerancia del paciente, de la experiencia del clínico y de la accesibilidad a los tratamientos. Entre los tratamientos tópicos se utiliza el imiquimod, el podofilina y el ácido tricloroacético. La cirugía, la crioterapia o el láser también constituyen alternativas terapéuticas.

Virus del papiloma humano y cavidad oral

La infección en la cavidad oral por el VPH en pacientes VIH+ es relativamente frecuente. Aunque generalmente esta infección suele ser asintomática, la infección por el VPH está relacionada con los condilomas acuminados y los cánceres escamosos de la cavidad oral (amígdala palatina, lengua).

La información sobre la prevalencia de la infección por el VPH en la cavidad oral en nuestro medio es escasa. Recientemente, nuestro grupo encontró que casi un tercio (30%) de la población masculina VIH+ está infectada por el VPH en la cavidad oral, siendo la prevalencia entre homosexuales de un 33%, y de un 23% entre heterosexuales³¹.

Probablemente el desarrollo de enfermedad oral como consecuencia de la infección por el VPH suele ocurrir tras un período largo desde el momento de la infección. La mayoría de papilomas se localiza en la mucosa labial, también se pueden localizar en la mucosa bucal, la lengua, el paladar blando y la encía. Normalmente, en la cavidad oral, la expresión clínica de la infección por VPH es reflejo del genotipo causal. Los genotipos 1, 2 y 7 son los más frecuentes en la cavidad oral, y el factor etiológico de las verrugas comunes cutáneas. Los genotipos 13 y 32, descritos únicamente en esta localización, son la causa de la hiperplasia focal epitelial o enfermedad de Heck. El genotipo 16 es otro VPH prevalente en la cavidad oral, al igual que en el aparato genital. Los genotipos de alto riesgo oncogénico 16 y 18 están presentes en un 20% de los cánceres de cabeza y cuello, y en un 50% de los cánceres de amígdala palatina³⁸.

Hasta la actualidad, en los pacientes VIH+ no se ha descrito un aumento de los cánceres de cabeza y cuello, pero

la mayor esperanza de vida conseguida con el tratamiento TARGA puede cambiar su incidencia y prevalencia.

Factores de riesgo relacionados con la infección por el VPH en la cavidad oral

La infección por el VPH en la cavidad oral está asociada a comportamientos sexuales como la homosexualidad, el sexo oral no protegido y la historia de enfermedad de transmisión sexual. La infección concomitante por el VPH en pene también es un factor de riesgo para la infección por el VPH en cavidad oral³¹. Todo ello indica que el VPH puede transmitirse a la cavidad oral por contacto sexual. La cavidad oral puede actuar como un reservorio de la infección y como origen de la transmisión a todas las áreas del cuerpo con células escamosas de la pareja receptiva.

Prevención/tratamiento

El mejor tratamiento es la prevención y evitar los factores de riesgo relacionados con la infección por el VPH en la cavidad oral.

VIH/TARGA, inmunidad y VPH

La inmunodepresión por el VIH produce un mayor grado de replicación del VPH, una mayor carga viral del VPH y un aumento de las lesiones epiteliales de alto y bajo grado. Opuestamente, el TARGA aumenta las cifras de los CD4, y favorece la reconstitución del estado inmunológico. Sin embargo, parece que la reconstitución del estado inmunológico tiene un pobre efecto en la inmunidad específica contra el VPH, es decir, la regresión de las displasias de alto grado causada por la infección por el VPH y la progresión hacia cáncer parecen no estar asociadas con el estado inmunitario. Sirva de ejemplos: los pacientes VIH presentan muy frecuentemente verrugas vulgares (entre el 2,9 y 27% de las lesiones cutáneas), que con frecuencia son extensas, recalcitrantes y con gran dificultad terapéutica, a pesar de la reconstitución inmunológica³⁹. O, el TARGA ha contribuido a la disminución de la prevalencia de enfermedades oportunistas de la cavidad oral como la leucoplasia y la candidiasis en pacientes VIH+; en cambio, estos pacientes tienen una mayor incidencia de condilomas en la cavidad oral⁴⁰.

Una vez que la displasia de alto grado se desarrolla, otros factores, como los cambios cromosómicos que provocan las proteínas E6 y E7 del VPH, desempeñan el papel más importante en la progresión hacia el cáncer. El impacto del tratamiento TARGA, con la consecuente mejora del sistema inmunitario, en la historia natural de la infección cervical por el VPH no es concluyente: algunos estudios describen un beneficio franco y otros no^{41,42}. Las discrepancias observadas entre los diferentes estudios pueden explicarse parcialmente por diferencias metodológicas en el diseño de los estudios, por los criterios usados para evaluar el efecto del TARGA, y por la adherencia al TARGA⁴². Tampoco se ha observado que un buen control del VIH con el TARGA tenga un efecto beneficioso (regresión) en la displasia anal, al menos en el primer año de tratamiento. Asimismo, algunos estudios en pacientes homosexuales describen que se mantiene una alta prevalencia de CIN a pesar del TARGA⁴³.

Es posible que el pobre efecto sobre las lesiones epiteliales se deba a que las lesiones alcanzan “un punto genético de no retorno”, es decir, incluso con un estado inmunitario recuperado, éste ya no es capaz de erradicar la lesión⁴⁴. Si el TARGA y la recuperación del sistema inmunitario pueden tener algún efecto beneficioso, éste se produciría en las etapas iniciales de la displasia, ya que una vez desarrollada una displasia de alto grado las lesiones no regresan después de iniciar el tratamiento.

Todo ello hace necesario realizar estudios longitudinales que aclaren el papel que desempeña el TARGA/sistema inmunitario en la coinfección por el VPH. Además, la disponibilidad de este tratamiento es reciente (apenas una década), por lo que conviene evaluar el efecto del TARGA a más largo plazo.

Virus del papiloma humano, prevención y preservativo

Como se ha comentado repetidamente en este escrito, el mejor tratamiento es la prevención.

El contagio heterosexual del VIH con sexo no protegido es la primera causa de transmisión en España, y, probablemente, también sea ésta la causa en el VPH. Es importante la educación sexual de la población adolescente, para que tenga una mayor conciencia del riesgo de infección por ambos virus VIH/VPH y lo que puede comportar unas relaciones sexuales sin medidas protectoras. Otras 2 medidas efectivas para prevenir la infección por el VPH son la disminución del número de parejas sexuales y aumentar la edad del primer coito.

La infección por el VPH afecta a las partes del cuerpo relacionadas con la actividad sexual, por lo que a priori se puede pensar que la utilización de preservativos en las relaciones sexuales (vaginales, anales y orales) puede contribuir a la prevención de la infección. Es conocido que el preservativo previene otras enfermedades de transmisión sexual, como son el VIH, el herpes tipo 2, la sífilis, la gonorrea, la clamidia y el tricomonas⁴⁵. Aunque no está bien dilucidado cuál es el papel que desempeña el preservativo en la prevención de la infección por el VPH⁴⁶⁻⁴⁸ por falta de estudios prospectivos, la utilización de preservativo se ha asociado con la eliminación del VPH de bajo riesgo⁴⁹; con una menor incidencia de condilomas genitales⁵⁰; con una menor incidencia de displasia de alto grado y cáncer de cérvix⁵⁰; con un mayor porcentaje de regresión de la infección cervical y de CIN⁵¹; con una disminución de la persistencia del VPH⁵⁰, y con un mayor porcentaje de regresión de la infección peneal en parejas de mujeres con CIN⁴⁸.

Según datos del propio Ministerio de Sanidad, en España el cáncer de cérvix supone en torno al 5% de las enfermedades indicadoras de sida en los últimos años, bastante más elevada que en otros países europeos de nuestro entorno (cifras del 2%), lo que refleja el fallo de los mecanismos de prevención de una enfermedad que es curable en sus etapas más iniciales.

En nuestra sociedad ha primado más llevar a cabo campañas de prevención secundaria (cribado de enfermedad cervical con la citología) que de prevención primaria (uso del preservativo). Las razones de esta situación errónea pueden ser complejas: la infección por el VPH es asintomática, la frecuente pero incorrecta opinión de que el preservativo no reduce la transmisión, la ignorancia de la etio-

logía venérea de los cánceres relacionados con el VPH y la creencia de que las vacunas “resolverán el problema”⁵².

Virus del papiloma humano y vacuna

La propia historia en el conocimiento del VPH, su importancia en los cánceres escamosos y las implicaciones sociales que conlleva esta infección, motivaron la investigación de una vacuna profiláctica del VPH⁵⁻⁷.

Hoy día se están desarrollando 2 vacunas en 2 laboratorios diferentes. Una vacuna se obtiene a partir de la proteína L1 de los genotipos 6, 11, 16 y 18, y la otra de los genotipos 16 y 18. Ambas vacunas inducen la aparición de anticuerpos neutralizantes, previenen la infección y consecuentemente las lesiones citológicas relacionadas⁷.

El desarrollo clínico de las vacunas se ha llevado a cabo en mujeres, como profilaxis de la infección cervical por el VPH. Actualmente, estas vacunas están en fase de registro, fase previa a la autorización para su comercialización. En paralelo, se están realizando ensayos clínicos para evaluar la eficacia de la vacuna profiláctica en varones heterosexuales y en un subgrupo de varones homosexuales VIH-. La utilidad de la vacuna en la población inmunocompetente proporcionará conocimiento para su desarrollo en pacientes inmunodeprimidos, como son los VIH+.

Si la vacuna demuestra ser efectiva, en un futuro no muy lejano, la prevención de los procesos asociados a la infección por el VPH en localizaciones tan diversas y tan frecuentes en la población VIH+ como la vulva, la vagina, el ano, el pene y la orofaringe será una realidad. La prevención de estas enfermedades contribuirá de forma notoria a la disminución de su prevalencia, con el consiguiente beneficio social.

Conclusiones

La infección por el VPH está relacionada con los carcinomas de células escamosas. Unos 40 genotipos pueden infectar al ser humano por vía sexual a través de contacto directo con lesiones infectadas, por eso la infección por el VPH afecta principalmente a las partes del cuerpo relacionadas con la actividad sexual.

En una población de riesgo como es la infectada por el VIH, el cribado rutinario de infección por el VPH en cérvix, pene, ano y cavidad oral, en combinación con la citología/histología y las técnicas moleculares, puede ayudar a aumentar la eficacia en el tratamiento de los cánceres relacionados con el VPH.

El TARGA ha contribuido a la disminución de la prevalencia de diversas enfermedades oportunistas. En cambio, no se conoce muy bien cuál es el impacto del TARGA, y la consecuente mejora del sistema inmunitario, en la historia natural de la infección por el VPH y su evolución a cáncer.

En la actualidad, ante la falta de un tratamiento específico y efectivo contra el VPH, y a la espera de que la vacuna demuestre su efectividad, el mejor tratamiento es la prevención y evitar los factores de riesgo.

Bibliografía

1. Zur Hausen H. Human genital cancer: synergism between two virus infections and or synergism between a virus infection and initiating events? *Lancet*. 1982;2:1370-2.
2. Schiffman MH, Bauer HM, Hoover RN, Glass AG, Cadell DM, Rush BB, et al. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J N Cancer Inst*. 1993;85:958-64.

3. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J, et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:796-802.
4. Muñoz N, Bosch X, De San Jose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:518-27.
5. Koutsky LA, Ault K, Weeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med.* 2002;347:1645-51.
6. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6,11,16,18) L1 virus like particle in young women: a randomised double blind placebo controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol.* 2005;6:271-8.
7. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;364:1757-65.
8. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1992;41(RR-17):1-19.
9. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92:1500-10.
10. Franco EL, Duarte-Franco E, Ferenczy A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. *CMAJ.* 2001;164:1017-25.
11. Wright TC, Ellerbrock TV, Busch TJ, Van Devanter N, Sun XW. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol.* 1994;84:591-7.
12. Harris TG, Burk RD, Palefsky JM, Massad LS, Bang JY, Anastos K, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV serostatus, CD4 cell counts, and human papillomavirus test results. *JAMA.* 2005;293:1471-6.
13. Duerr A, Paramsothy P, Jamieson D, Heilig CM, Klein RS, Cu-Uvin S, et al. Effect of HIV infection on atypical squamous cells of undetermined significance. *CID.* 2006;42:855-61.
14. Massad LS, Riestler KA, Anastos KM, Fruchter RG, Palefsky JM, Burk RD, et al. Prevalence and predictors of squamous cell abnormalities in Papanicolaou smears from women infected with HIV-1. Women's Interagency HIV study group. *JAIDS.* 1999;21:33-41.
15. Woodhouse SL, Stastny JF, Styer PE, Kennedy M, Praestgaard AH, Davey DD. Interobserver variability in subclassification of squamous intraepithelial lesions. Results of the college of American Pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology. *Arch Pathol Lab Med.* 1999;123:1079-84.
16. Fahet MT, Irwing L, Masaskill O. Meta analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol.* 1995;141:680-9.
17. Nanda K, McCroy DC, Myers E, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Int Med.* 2000;132:810-9.
18. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. *JAMA.* 1989;262:931-4.
19. Kinney WK, Manos MM, Hurlley LB, Ransley JE. Where's the high-grade cervical neoplasia? The importance of the minimally abnormal Papanicolaou test. *Obstet Gynecol.* 1998;91:973-6.
20. Sirera G, Videla S, Castellá E, Cavalle L, Grane N, Llatjos M, et al. Contribución de la captura de híbridos de segunda generación del virus del papiloma humano en el cribado de afección cervical en mujeres con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc).* 2005;125:127-31.
21. Conley LJ, Ellerbrock TV, Bush TJ, Chiasson MA, Sawo D, Wright TC. HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Lancet.* 2002;359:108-13.
22. Gilles C, Manigart Y, Konopnicki D, Barlow P, Rozenberg S. Management and outcome of cervical intraepithelial neoplasia lesions: a study of matched cases according to HIV status. *Gynecol Oncol.* 2005;96:112-8.
23. Heard I, Potard V, Foulot H, Chapron C, Costagliola D, Kazatchkine MD. High rate of recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after surgery in HIV positive women. *JAIDS.* 2005;39:412-8.
24. Stephen Goldstone S. Anal dysplasia in men who have sex with men. *The AIDS Reader.* 1999;9:204-8.
25. Kreuter A, Brockmeyer NH, Hochdorfer B, Weissenberg SJ, Stücker M, Svoboda J, et al. Clinical spectrum and virologic characteristics of anal intraepithelial neoplasia in HIV infection. *J Am Acad Dermatol.* 2005;55: 603-8.
26. Palefsky JM, Holly EA, Hogeboom CJ, Ralston ML, DaCosta MM, Botts R, et al. Virologic, immunologic, and clinical parameters in the incidence and progression of anal squamous, intraepithelial lesions in HIV positive and HIV negative homosexual and bisexual men. *JAIDS.* 1998;17:314-9.
27. Holly E, Ralston M, Darragh T, Greenblatt RM, Jay N, Palefsky JM. Prevalence and risk factors for anal squamous intraepithelial lesions in women. *J Nat Cancer Inst.* 2001;93:843-9.
28. Sirera G, Ballesteros A, Piñol M, Cañadas M, Lletjós M, Videla S, et al. High prevalence of human papillomavirus infection in male positive for human immunodeficiency virus, even without anal intraepithelial lesions. 13th Conference on retroviruses and opportunistic infections. February 5-8, 2006, Colorado, Denver (poster n° 806).
29. Piketty C, Darragh TM, Da Costa M, Bruneval P, Heard I, Kazatchkine MD, et al. High prevalence of anal human papillomavirus infection and anal cancer precursors among HIV infected persons in the absence of anal intercourse. *Ann Intern Med.* 2003;138:453-9.
30. Place RJ, Gregorcyk SG, Huber PJ, Simmang CL. Outcome analysis of HIV-positive patients with anal squamous cell carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 2001;44:506-12.
31. Sirera G, Videla S, Piñol M, Cañadas MP, Llatjos M, Ballesteros AL, et al. High prevalence of human papillomavirus infection in the anus, penis and mouth in HIV positive men. *AIDS.* 2006;20:1201-4.
32. Ching-Hong PV, Palefsky JM. Natural history and clinical management of anal human papillomavirus disease in men and women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis.* 2002;35:1127-34.
33. Pehoushek J, Smith KJ. Imiquimod and 5% fluorouracil therapy for anal and perianal squamous cell carcinoma in situ in an HIV-1-positive man. *Arch Dermatol.* 2001;137:14-6.
34. Herat A, Shirato K, Damian DL, Finlayson R, Whitfeld M. Invasive squamous cell carcinoma arising in refractory perianal Bowen's disease in a HIV-positive individual. *Australas J Dermatol.* 2006;47:120.
35. Aboulafia DM, Gibbons S. Penile cancer and human papillomavirus (HPV) in a human immunodeficiency virus HIV infected patient. *Cancer Invest.* 2001;19:266-72.
36. Lont AP, Kroon BK, Horenblas S, Gallee MP, Berkhof J, Meijer CJ, et al. Presence of high risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favourable outcome in survival. *Int J Cancer.* 2006;119:1078-81.
37. MacLean R. Odds of penile HPV are reduced for circumcised men and condoms users. *Int Fam Plan Perspect.* 2005;31:42.
38. Schwartz SR, Yueh B, Mc Dougall JK, Daling JR, Schwartz SM. Human Papillomavirus infection and survival in oral squamous cell cancer: a population based study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2001;125:1-9.
39. Rodrigues LKE, Baker T, Maurer T. Cutaneous warts in HIV-positive patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Arch Dermatol.* 2001;137:1103-4.
40. Greenspan D, Canchola A, MacPhail L, Cheikh B, Greenspan JS. Effect of highly active antiretroviral therapy on frequency of oral warts. *Lancet.* 2001;357:1411-2.
41. Heard I, Schmitz V, Costagliola D, Orth G, Kazatchkine MD. Early regression of cervical lesions in HIV seropositive women receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* 1998;12:1459-64.
42. Heard I, Palefsky JM, Kazatchkine MD. The impact of HIV antiviral therapy on human papillomavirus (HPV) infections and HPV related diseases. *Antivir Therapy.* 2004;9:13-22.
43. Palefsky JM, Holly E, Efrirdc J, Da Costa M, Jay N, Berry JM, et al. Anal intraepithelial neoplasia in the highly active antiretroviral therapy era among HIV positive men who have sex with men. *AIDS.* 2005;19:1407-14.
44. Haga T, Kim SH, Jensen RH, Darragh T, Palefsky JM. Detection of genetic changes in anal intraepithelial neoplasia (AIN) of HIV positive and HIV negative men. *JAIDS.* 2001;26:256-62.
45. Holmes KK, Levine R, Weaver M. Effectiveness of condoms in preventing sexually transmitted infections. *Bull WHO.* 2004;82:454-61.
46. De Sanjosé S, Almirall RR, Lloveras B, Font R, Diaz M, Muñoz N, et al. Cervical human papillomavirus infection in the female population in Barcelona, Spain. *Sex Transm Dis.* 2003;30:788-93.
47. Wilson J. Treatment of genital warts-what's the evidence. *Int J STD AIDS.* 2002;13:216-20.
48. Baldwin S, Wallace D, Papenfuss M, Abrahamsen M, Vaught LC, Giuliano AR. Condom use and other factors affecting penile human papillomavirus detection in men attending a sexually transmitted disease clinic. *Sex Transm Dis.* 2004;31:601-7.
49. Richardson H, Abrahamowicz M, Teiller PP, Kelsall G, Du Berger R, Ferenczy A, et al. Modifiable risk factors associated with clearance of type specific cervical human papillomavirus infections in a cohort of university students. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005;14:1149-56.
50. Manhart LE, Koutsky LA. Do condoms prevent genital HPV infection, external genital warts, or cervical neoplasia? A meta analysis. *Sex Transm Dis.* 2002;29:725-35.
51. Hogewoning CJ, Blleker MC, Van den Brule AJ, Voorhorst FJ, Snijders PJ, et al. Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer.* 2003;107:811-6.
52. Epstein RJ. Primary prevention of human papillomavirus dependent neoplasia: no condom, no sex. *Eur J Cancer.* 2005;41:2595-600.