

Preguntas y respuestas sobre la infección por el virus del papiloma humano

A. Torné

Profesor Asociado de Ginecología y Obstetricia. Sección de Ginecología Oncológica.

Instituto Clínico de Ginecología, Obstetricia y Neonatología (ICGON). Hospital Clinic. Universidad de Barcelona. Barcelona.

1. ¿Qué es el virus del papiloma humano (VPH)?

El VPH es un virus ADN que pertenece a la familia *Papillomavirinae*, y al género *Papillomavirus*. De los 16 géneros descritos sólo uno es capaz de infectar al ser humano (*Alphapapillomavirus*). Se han descrito más de 100 tipos o genotipos de VPH capaces de infectar a los seres humanos, cuya distinción se basa en diferencias entre las secuencias de su genoma superiores al 10%. En algunos tipos de VPH se han descrito "variantes" cuando en su genoma se halla, al menos, un nucleótido diferente. Los VPH son virus epiteliotropos (cutáneos o mucosales) que infectan a los queratinocitos de las capas basales del epitelio replicándose paralelamente a la maduración epitelial. El genoma vírico contiene 6 genes no estructurales o de expresión temprana o precoz (E [*early*]) E1, E2, E4, E5, E6 y E7, cuyas proteínas se expresan en los queratinocitos basales o de la capa intermedia. Los genes estructurales o de expresión tardía (L [*late*]), L1 y L2 codifican para la síntesis de las proteínas de la cápside y se expresan en las células más diferenciadas de los estratos superficiales del epitelio. Las oncoproteínas víricas E6 y E7 son las que inactivan a las proteínas reguladoras del ciclo celular p53 y pRb e inducen la proliferación y la inmortalización de las células epiteliales.

De los 40 tipos de VPH que afectan al tracto ano-genital, 12 tienen capacidad de transformación neoplásica y se consideran de alto riesgo oncogénico (VPH-AR); 12 se asocian a proliferaciones epiteliales benignas o condilomas, denominados de bajo riesgo oncogénico (VPH-BR) y un tercer grupo constituido por 6 tipos se clasifican como probablemente carcinogénicos, ya que la información sobre su asociación con el cáncer cervical es limitada (tabla).

Tabla. Clasificación de los VPH genitales según el riesgo oncogénico

Clasificación	Tipos de VPH
Elevado riesgo o carcinogénicos (VPH-AR)	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59
Probablemente carcinogénicos	26, 53, 66, 68, 73, 82
Bajo riesgo (VPH-BR)	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, 89

2. ¿Cómo se transmite la infección por el VPH?

El VPH es un virus epiteliotropo que infecta a la piel y a las mucosas y se transmite mediante el contacto. La infección del tracto genital inferior se produce a través de las relaciones sexuales. Aunque están descritas otras vías de transmisión como la vertical (o materno-fetal) o a través de fomites, estas son extraordinariamente raras y clínicamente muy poco relevantes. Actualmente se acepta que el grado de transmisión sexual del VPH es probablemente uno de los más altos de todas las infecciones de transmisión sexual. Por esto se acepta que la mayoría de las personas están expuestas a una infección por el VPH en algún momento de su vida.

3. ¿Cuáles son los principales factores de riesgo de infección por el VPH?

Los factores de riesgo están íntimamente relacionados con el comportamiento sexual e incluyen: edad precoz de inicio de las relaciones sexuales, ausencia de preservativo, número de parejas sexuales, historia sexual de las parejas, falta de circuncisión del varón, consumo de tabaco, elevada paridad, utilización de contraceptivos hormonales, etc.

4. ¿Cuál es la historia natural de la infección por el VPH?

La mayoría de los individuos sexualmente activos contactan con el VPH a lo largo de la vida. Más del 90% de las nuevas infecciones son transitorias, produciéndose un aclaramiento del virus en los siguientes 2 años. El mecanismo de eliminación vírica más probable es el desarrollo de una respuesta inmunitaria gradual. Durante esta fase de infección transitoria muchas mujeres presentan alteracio-

nes citológicas, evidencia del efecto citopático del VPH, que regresan paralelamente al aclaramiento vírico. En algunos casos el VPH puede permanecer en estado de latencia, no detectable, y se puede reactivar muchos años después. Cerca del 10% de las mujeres infectadas desarrollan una infección persistente, más frecuente con los VPH-AR, especialmente el VPH 16, lo que condiciona una elevada probabilidad de desarrollar lesiones premalignas de alto grado (neoplasia intraepitelial de cérvix [CIN] 2-3) o cáncer. Por tanto, la infección persistente por VPH-AR se considera esencial y necesaria en la progresión a cáncer.

5. ¿Cuál es la prevalencia de la infección por el VPH?

La infección anogenital por el VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial. Más de un 75% de las infecciones nuevas se producen entre los 15-24 años. Se estima que más de un 80% de las mujeres sexualmente activas habrán tenido una infección por el VPH a los 50 años. Aproximadamente dos tercios de las parejas de los pacientes con condilomas genitales presentarán también condilomas.

La prevalencia de la infección por el VPH en España se estima entre el 3 y el 6% de la población, siendo una de las más bajas de Europa.

6. ¿Cómo puede prevenirse la infección por el VPH?

La infección puede reducirse pero no eliminarse utilizando métodos de barrera física como los preservativos. Estudios recientes demuestran una reducción significativa de la infección por el VPH en mujeres jóvenes cuando se utiliza el preservativo de manera correcta y sistemática. El uso regular de preservativos disminuye el riesgo de verrugas genitales en un 60-70%.

La abstinencia sexual es la única manera de asegurar la prevención de la infección por el VPH. Por esta razón, la actividad sexual mediante una relación monógama con una pareja no infectada es la estrategia que mejor previene la infección futura.

7. ¿Cuál es la relación entre la infección por el VPH y el cáncer de cuello uterino?

En la práctica totalidad de los casos de cáncer de cuello uterino pueden detectarse tipos oncocéntricos del VPH mediante el uso de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), por lo que se acepta generalmente que el VPH constituye una causa necesaria, aunque no suficiente, para el desarrollo de este cáncer. Por lo tanto, se acepta que todos los casos de cáncer de cérvix pueden ser atribuidos a la presencia de una infección persistente por el VPH-AR.

8. ¿Cuál es la relación entre la infección por el VPH y otros cánceres?

Existen evidencias de que los VPH-AR también constituyen factores etiopatogénicos relacionados con un elevado porcentaje de otros cánceres genitales (vulva, vagina y pene) y extragenitales (ano, cavidad oral, orofaringe y rinopatinales). Es difícil determinar el riesgo relativo asociado a la infección por el VPH para dichos cánceres debido al redu-

cido tamaño de los estudios y a la ausencia de mediciones comparables de prevalencia de la infección en sujetos sanos. Por lo tanto, la fracción atribuible al VPH es la equivalente a la proporción de casos con infección concomitante. La fracción estimada para cada neoplasia es: vagina 60-65%; vulva 20-50% (75-100% en el tipo basaloide o verrucoso y 2-23% en los carcinomas queratinizantes); ano 83-95%; cavidad oral 23%; orofaringe 36%; laringe 24%.

Además de los tipos de VPH genitales existen otros tipos cutáneos que pueden intervenir en el desarrollo del cáncer de piel no melanoma (CPNM) que incluye el carcinoma escamoso y el carcinoma basocelular. Se ha identificado el ADN del VPH en una elevada proporción (30-50%) de los CPNM en sujetos inmunocompetentes y en el 90% de los inmunodeprimidos (por ejemplo en pacientes con trasplante de órganos). También se ha relacionado la infección por el VPH 16 y 18 con lesiones precursoras y cáncer escamoso invasor de conjuntiva.

9. ¿Cuál es la relación entre la infección por el VPH y las verrugas genitales y otros procesos benignos?

Las verrugas genitales o condilomas acuminados constituyen una enfermedad de transmisión sexual frecuente caracterizada por una proliferación epitelial benigna. Recientemente se ha demostrado que cerca del 100% de las verrugas genitales son causadas por el VPH 6 o el 11, aunque en el 20-50% de los casos existen coinfecciones por otros VPH-AR.

10. ¿Cómo se determina la presencia del VPH y cuáles son sus indicaciones?

Existen diferentes métodos de biología molecular que permiten identificar la presencia de ADN del VPH, entre los cuales en la práctica clínica se usan la captura de híbridos (HC) y la PCR. En general, los tests para detectar ADN del VPH son mucho más sensibles y ligeramente menos específicos que la citología en el cribado primario. La mayor eficacia de dichos tests se ha demostrado en la selección de mujeres cuya citología muestra células escamosas atípicas de significado indeterminado, y en la monitorización de recurrencia de pacientes tratadas por neoplasia cervical intraepitelial.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;31:3-13.
- Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, Scott DR, Sherman ME, Glass AG, et al. A prospective study of high-grade cervical neoplasia risk among human papillomavirus-infected women. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94:1406-14.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report.* 2002;51(RR-6):1-78.
- Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2003;88:63-73.
- Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S. Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2003;89:101-5.

Division of STD Prevention. Prevention of genital HPV infection and sequelae: Report of an external consultants' meeting. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 1999.

Koutsy LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Álvarez FB, et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med.* 2002;347:1645-51.

Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine.* 2006;243 Suppl:42-51.

Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellvagué X, Shah KV, et al. International agency for research on cancer multicenter cervical cancer study group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:518-27.

National Cancer Institute. Future directions in epidemiologic and preventive research on human papillomaviruses and cancer. Proceedings of a workshop. Bethesda, Maryland, June 2002. *J Natl Cancer Inst Monographs.* 2003;31:1-130.