

- 6 farmacéutica, que tras invadir el mercado de tests de tipificación viral cuestiona intrínsecamente el valor de la citología, por su escasa sensibilidad y alta tasa de falsos negativos.

Pese a todo, la *pirámide* del diagnóstico precoz del cáncer de cérvix se mantiene firme gracias a la sensatez. La evidencia de que el cribado citológico, aún con todas sus limitaciones, ha sido un método extraordinariamente eficiente para la detección de lesiones premalignas y, sobre todo, para la disminución de la incidencia de cáncer de cérvix en los países desarrollados, es absolutamente incuestionable. Aunque igualmente indiscutible es la etiopatogenicidad del VPH en la historia natural del cáncer cervical, y probablemente también, que su detección pueda precisarse en tests más objetivos y reproducibles que el propio examen citológico.

Y es esta sensatez la que nos obliga a beneficiarnos del conocimiento del VPH como factor necesario, aunque no suficiente, para el desarrollo oncológico. Debemos aunar ambos frentes de manera objetiva y comprender que no están científicamente opuestos, aunque muchos intereses, no fortuitos, así pretendan demostrarlo. No es necesario derrumbar nuestro sistema para beneficiarnos de una selección (*triage*) mediante test de VPH, en casos de citología dudosa (bajo grado, ASCUS) y con ello evitar sobrecarga de trabajo diagnóstico en nuestras unidades de diagnóstico precoz, además de sobretratamientos, actualmente de difícil justificación. Pero quizá tampoco es necesario aumentar el gasto sanitario añadiendo la determinación viral en casos de lesión citológica severa, en la que, sin duda, obtendremos positividad para VPH de alto riesgo y no por ello vamos a modificar nuestra conducta terapéutica claramente establecida.

Quizá no ha llegado aún el momento de cambiar la estructura del cribado citológico en nuestro país, donde creemos que se halla bien establecido. Pero no debemos olvidar que, a duras penas, alcanzamos al 45% de nuestra población y, quizá sí, deberíamos idear la manera de ampliar el abanico de cobertura, especialmente entre las capas socioculturales más desfavorecidas, donde se concentran tanto las conductas de riesgo, como la falta de participación en el cribado convencional. Y ello resulta extensible a países con escasos recursos, donde la tasa de infección de VPH y la prevalencia de cáncer de cérvix son francamente elevadas. Ante la ausencia de un

programa de cribado y grandes dificultades para exportar un modelo citológico, podría resultar eficaz e incluso eficiente delimitar poblaciones de riesgo mediante auto-test de VPH.

Desde un punto de vista pragmático, no deberíamos obcecarnos en el valor único transversal de los tests de VPH, probablemente más útiles en la práctica clínica por su capacidad de descartar infección (y con ello lesión –valor predictivo negativo–) que por su capacidad de predicción evolutiva de enfermedad. Presentar una infección aguda por VPH en fases tempranas, al inicio de la vida sexual, no parece denotar un riesgo inminente de desarrollar lesión y, aún menos, de evolucionar a cáncer. La cronicación de dicha infección, tras el fracaso del equilibrio huésped-infección, desencadenará finalmente dicho proceso evolutivo. En este terreno queda mucho por dilucidar: sobre poblaciones de riesgo inmunodeprimidas o con criterios de reinfección, sobre mecanismos de progresión asociados a estrógenos como los anticonceptivos orales, o sobre la determinación de marcadores moleculares de integración viral y desarrollo del proceso oncogénico como indicadores de gravedad con verdadero valor predictivo positivo de enfermedad.

Y para cuando todo ello esté disponible, en mi modesta opinión, espero que ya no sea necesario. Confío en que el desarrollo de las vacunas frente al VPH no quede estacionado, y que en las próximas décadas (aunque probablemente no antes de 60 años) todo nuestro diálogo actual quede relegado a una anécdota más de la historia de la medicina.

Por el momento, les insto de nuevo a la reflexión crítica y objetiva, que lejos de las influencias comerciales tampoco se deje adormecer por un criterio extremadamente conservador, incluso, en ocasiones reaccionario. Debemos favorecernos de uno de los mayores descubrimientos oncológicos de la historia y sin oponer resistencia al recambio hacia enfermedad infecciosa, aplicar y remodelar nuestros sistemas con la prudencia y la objetividad que deben caracterizar a toda la comunidad médica y científica.

Finalmente, permítanme hacer ficción médica y pronosticar que éste es sólo uno más de los cánceres convertidos en enfermedad infecciosa..., pero llámese virus, virión o simplemente cadena de ADN, ¿caso toda la oncogénesis tumoral finalizará demostrándose en una adquisición transmisible de un factor mutagénico?

Infección por el virus del papiloma humano (VPH)

Juan José Vilata Corell

Coordinador del Documento de Consenso
Multidisciplinar del Foro VPH

Introducción

2

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) tiene una gran trascendencia y, en la actualidad, preocupa a la comunidad científica desde el punto de vista sanitario, por sus aspectos epidemiológicos, todavía no enteramente dilucidados, así como por el amplio abanico del espectro clínico, el potencial oncogénico de algunos genotipos, la complejidad de su terapéutica y las frecuentes recidivas que se producen en los pacientes afectados.

Hemos determinado abordar estos problemas con cautela, ya que nos encontramos todavía lejos de poder responder de forma concluyente y absoluta. Falta conocer muchos aspectos de su forma de transmisión, patogenia, contagiosidad, transformación maligna, opciones terapéuticas e incluso su prevención. No obstante, parece claro que para ofrecer unos principios actualizados para el diagnóstico y tratamiento del hombre y la mujer infectados por el VPH se precisa la conjunción de varias disciplinas que aúnen criterios y conocimientos de utilidad en el tratamiento clínico diario.

El Foro VPH convocó una serie de reuniones de trabajo específicas para la elaboración de un documento de consenso sobre la infección por el VPH en las que tuvieron cabida expertos de reconocido prestigio en epidemiología, microbiología, ginecología y dermatovenereología, con el objetivo de con-

cretar el contenido en una monografía que sirviera para actualizar los conocimientos sobre la infección por el VPH, la forma de actuar ante las situaciones clínicas más frecuentes y las perspectivas posibles en un futuro próximo.

El contenido de este documento se ha estructurado en epígrafes que nos llevan a una lectura sencilla, en la que se ha intentado poner al día los aspectos de la historia natural de la infección con una mayor implicación clínica. Es nuestra intención que el lector se detenga en algunos puntos que le ayudarán a actuar y comprender, de forma definitiva, el interés sanitario actual por el VPH, como el marcado incremento del diagnóstico de la infección, la variada expresión clínica de ésta y, fundamentalmente, la relación de la localización genital de la infección por VPH en la mujer con el cáncer de cérvix y otros tumores del tracto anogenital.

El grupo de trabajo busca que este documento pueda servir para recordar el método de actuación que debe realizarse ante una infección por el VPH y neoplasias asociadas y para la orientación del paciente hacia otros ámbitos de atención sanitaria, la prevención y el consejo al individuo, a su pareja y a la población en general. Asimismo, las normas que se recomiendan no deben interpretarse como reglas rígidas sino como una fuente de orientación clínica.

Infección por el virus del papiloma humano (VPH)

Virus del papiloma humano (papilomavirus)

0

Los papilomavirus (PV) son virus ADN de doble cadena (ADNds) de 52-55 nm de diámetro, sin envoltura y con una cápside icosaédrica compuesta de 72 capsómeros que envuelven el genoma. Los viriones contienen al menos dos proteínas de cápside: la proteína mayor (L1) o principal (el 80% del virión) de 559 kilodaltons (kDa) y la proteína menor (L2) de 76 kDa. Las proteínas de cápside de VPH y PV animales están altamente conservadas y tienen reactividad cruzada.

La organización genómica de los VPH en la actualidad se encuentra prácticamente establecida. Se conocen varias regiones funcionales. Una de ellas es la región reguladora, denominada unidad reguladora no codificada (URR) o también unidad larga de control (LCR), de 0,4 a 1 kilobases (kb) de longitud, esencial para funciones reguladoras del genoma en la replicación, origen de replicación del ADN y potenciadora de la transcripción viral promotores de síntesis del ARN.

El resto del genoma se agrupa en las zonas de lectura abierta (ORF). Entre éstas se distinguen dos regiones funcionalmente diferentes, las denominadas E (*early*) o de expresión temprana (segunda región) y las L (*late*) o de expresión tardía (tercera región). Las regiones E están formadas por varias secuencias (E1-E7) que codifican proteínas responsables de las funciones de transformación celular, replicación y de la persistencia del ADN integrado en las células a las que infecta. Destacan las proteínas que intervienen

en la replicación viral (E1, E2), su control (E1, E4) y, sobre todo, las que intervienen en los procesos de transformación celular (E5, E6, E7).

Especial interés tienen las regiones E6/E7, que poseen un importante papel en los mecanismos de transformación celular. Estas regiones están siempre virtualmente expresadas en los cánceres asociados al VPH. Las proteínas codificadas por estos genes virales se unen a los genes supresores de tumores *p53* y *Rb105*, que inactivan su función, mecanismo que puede explicar en parte la intervención de los VPH en el proceso de oncogénesis.

Las regiones tardías (L) están formadas por dos secuencias (L1 y L2), responsables de la codificación de las proteínas de la cápside en la fase final de ensamblaje viral. La L1 codifica para proteína principal de la cápside (región altamente conservada entre VPH) y la L2 para proteínas secundarias antígeno-específicas.

CLASIFICACIÓN

La actual clasificación se basa en la descripción de tipos y subtipos en relación con el grado de homología del ADN. La clasificación inicial ha sido recientemente modificada tras la secuenciación del genoma. El nuevo concepto de clasificación de VPH se basa en la comparación de la secuencia de ADN de E6, E7 y L1 con la misma de todos los VPH conoci-

Tabla 1. VPH. Tipos y su asociación con las principales enfermedades

Enfermedad	VPH frecuentes	VPH menos frecuentes
Verrugas		
Verruga plantar	1, 2	4, 6, 3
Verruga común	1, 2, 7, 10	3, 4, 26**, 26, 27, 28, 29, 41, 57, 65
Verruga plana	3, 10	27**, 38, 41, 49**
Condilomas	6, 11	30, 42-44, 45*, 51*, 54, 55, 70
Neoplasia intraepitelial del tracto genital inferior y ano	30*, 34, 39*, 40, 53, 57, 59, 62, 64, 66*, 67-69	
Bajo grado	6, 11	16*, 18*, 31*, 33*, 35*, 42-44, 45*, 51*, 52*
Alto grado	16*, 18*	6, 11, 31*, 33*, 35*, 39*, 42-44, 45*, 51*, 52*, 56*, 58*, 66*
Papulosis bowenoide	16*	31*, 34, 39*, 42, 45
Cáncer de cérvix	16*, 18*	31*, 33*, 35*, 39*, 45*, 51*, 52*, 56*, 58*, 66*
Cáncer de pene, vulva, vagina, canal anal	16*, 18*	31*, 33*, 35*, 39*, 45*, 51*, 52*, 56*, 58*, 66*
Otros cánceres		
Cáncer de piel escamoso y basocelular	2, 3, 5*, 8*, 9, 10	12, 14*, 15, 17*, 19, 20*, 21-25, 36, 37, 38*, 47, 50
Cáncer de amígdala y orofaringe	16*	31, 33
Cáncer periungueal y conjuntival	16*	
Otras enfermedades		
Enfermedad verruciforme	2, 3, 5*, 8*, 9, 10	12, 14*, 15, 17*, 19, 20*, 21-25, 36, 37, 38*, 47, 50
Papilomatosis respiratoria recurrente	6, 11	32
Papilomas conjuntivales	6, 11, 16*	

**Frecuentes en pacientes inmunodeprimidos.

*Tipos con alto potencial oncogénico.

dos. Una homología inferior al 90% supone un nuevo tipo, mientras que una superior al 90%, un subtipo del tipo anteriormente descrito.

El número de tipos VPH identificados y caracterizados se ha incrementado de forma considerable en los últimos años. Hasta el momento se han identificado más de 130 tipos diferentes de VPH. El aislamiento y caracterización de VPH todavía no conocidos está en continuo proceso. Los datos acumulados sugieren una posible asociación del VPH con un amplio espectro de tumores en diferentes órganos (tracto genital inferior, tracto digestivo superior e inferior, tracto urinario, tracto respiratorio, piel, conjuntiva). Muchos de estos datos son conflictivos y requieren posteriores confirmaciones. La identificación

de nuevos VPH podría ser útil en el estudio de la etiología de una amplia variedad de tumores humanos.

El VPH es específico de huésped y cada tipo está, en gran parte, asociado con distintos procesos histopatológicos. En la tabla 1 se hace referencia a los principales VPH implicados en cada uno de los procesos patogénicos en los que intervienen, y se exponen, además, aquellos tipos relacionados con procesos de inmunodeficiencia y los descritos como VPH con potencial maligno.

Los VPH varían en su tropismo, potencial oncogénico y asociación con distintas enfermedades. Estas propiedades biológicas deben de tener alguna base genética.

Infección por el virus del papiloma humano (VPH)

Epidemiología

Las infecciones por VPH representan una de las infecciones de transmisión sexual más comunes en la mayoría de los países. Uno de los mayores intereses de la investigación en VPH reside en la asociación etiológica, caracterizada de forma reciente, de algunas de estas infecciones con el carcinoma de cérvix y con otros tumores del tracto anogenital masculino y femenino.

Una fracción considerable de las infecciones por VPH es subclínica. Tanto la mujer como el hombre pueden ser portadores y vehículos de la infección y, socialmente, pueden identificarse grupos de alta prevalencia en la población que ejerce la prostitución y en los grupos infectados por el VIH. La diseminación se produce, principalmente, por contactos sexuales, y los órganos más susceptibles de infección con potencial de iniciar una transformación neoplásica son el cuello uterino (zona de transición) y la línea pectínea del canal anal. Las infecciones por VPH son frecuentemente en sabana, en cuyo caso el ADN viral puede recuperarse del cuello, vulva, vagina y del canal anal.

Estimaciones recientes sugieren que, en las edades de mayor actividad sexual, la prevalencia de infecciones subclínicas por VPH puede ser de hasta un 40% de la población femenina con tasas de infección de un 10-15% anual. En los grupos de edad de más de 30 años, la prevalencia se reduce a un 5-10%. La duración media de las infecciones por VPH

se ha estimado en 8-10 meses. La resolución de la infección parece ofrecer un cierto grado de protección frente a reinfecciones por VPH, y se ha descrito (en pocos estudios) un cierto grado de inmunidad cruzada entre tipos virales.

Los casos en los que la detección de ADN viral es persistente constituyen el grupo de alto riesgo para la progresión neoplásica. Los determinantes conocidos de la progresión son: el tipo viral, la persistencia de la infección en exámenes repetidos y, probablemente, la carga viral por unidad celular. Las infecciones por VIH constituyen un factor de riesgo para la infección y para la progresión neoplásica, en particular en los períodos que cursan con inmunosupresión.

Factores adicionales probables de progresión son la utilización prolongada de anticonceptivos orales y, quizá, de otros tratamientos prolongados con esteroides sexuales. Factores posibles son la coinfección por *Chlamydia trachomatis* y el consumo de tabaco.

ESTIMACIÓN DEL IMPACTO NUMÉRICO DE LAS INFECCIONES POR VPH

Es difícil establecer estimaciones del volumen de mujeres portadoras de infecciones ocultas por VPH. Basados en extrapolaciones de datos de estudios