
Infección por el virus del papiloma humano (VPH)

Juan José Vilata Corell

Coordinador del Documento de Consenso
Multidisciplinar del Foro VPH

Introducción

21

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

<i>Enfermedad</i>	<i>VPH frecuentes</i>	<i>VPH menos frecuentes</i>
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.