

GINECOLOGÍA

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Alejandro Alfaro Castro*
Michelle Fournier Pérez**

SUMMARY

The Human Papillomavirus (HPV) is the sexually transmitted disease most common in the world, that mainly affects women and men in their late teens and early age of twenty; which is a public health problem, often related to lack of efficient health systems and the prevention and early uptake for early diagnosis, which is closely linked with cervical cancer. It describes that there are two groups of infection: low-risk types that often cause genital warts or subclinical infection, and high-risk HPV types 16 and 18 common progressing to cervical cancer. As is known, the immune system is responsible

for clarifying or clean most HPV infections, but in some cases can not get rid of it, this is where the most important is prevention by vaccination and early diagnosis
Keywords: H.P.V, Human Papiloma Virus, Vaccination, Prevention, Diagnosis

DEFINICIÓN

V.P.H, es un virus ADN de doble cadena circular con 8000 pares de bases, el cual no cuenta con envoltura si no con una nucleo cápside proteica icosaédrica con 72 capsómeros, que proviene de la familia Papovaviridae que afecta células escamosas del epitelio del tracto genital bajo (como vagina,

vulva, cuello uterino y ano), así como epitelio oral y nasal. (3, 6, 15)

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

El V.P.H, es la enfermedad de transmisión sexual más común del mundo y la más frecuente en los Estados Unidos de América. La incidencia en el mundo aproximadamente es 10% y durante toda la vida el riesgo de exposición a la infección es de un 50 a 80%, esto varía de acuerdo a edad, localización geográfica y la frecuencia de tamizaje, dicho de otra manera; casi el 80% de la población mundial está

* Médico General

** Médico General

expuesta a los 50 años de edad (6). Actualmente 20 millones de personas están infectadas y se estima que existirán más de 6 millones de nuevos casos al año, se sugiere además que tres de cada cuatro personas que tienen relaciones sexuales se infectarán en algún tiempo de sus vidas (6). El estudio ATHENA (Valoración de la Necesidad de un Diagnóstico Avanzado del VPH), diseñado para evaluar el rendimiento de las pruebas de VPH así como el genotipado de los subtipos 16 y 18 del VPH, realizó un análisis donde se utilizó un total de 47.208 mujeres (46.887 fueron elegibles) de edades entre 21 y 93 años las cuales fueron sometidas a exámenes de rutina, solo 8.637 mujeres sometidas a colposcopia; la mayoría eran de raza blanca, tenían mayor educación secundaria, premenopáusicas, no fumadoras, con resultado normal citología cervical en los últimos 5 años; sólo 2,6% habían sido vacunados contra el VPH; la prevalencia general ASCUS fue de 4,1%, lesión intraepitelial escamosa de bajo grado 2,3% y lesión intraepitelial escamosa de alto grado 0,3%. Solo se documentan los resultados de la fase inicial (una línea de base) ya que la segunda fase (3 años de seguimiento) finaliza en diciembre de 2012. En conclusión, el estudio ATHENA mostró una disminución de la prevalencia con la edad: 31%

en 21 a 24 años de edad, 7,5% en 40 a 44 años de edad y 5% en mujeres mayores de 70 años (6, 17). Lo anterior se demuestra en diferentes estudios realizados como por ejemplo en la encuesta más reciente al Colegio Americano de Patólogos que se llevo a cabo en el 2003, donde la tasa global de anomalías citológicas es casi idéntico al estudio ATHENA. (17). Otro estudio de prevalencia de infecciones de VPH llamado NHANES (por sus siglas en ingles (National Health and Nutrition Examination Survey) en el cual se examinó a 1921 mujeres entre 14 y 59 años de edad. La prevalencia disminuyó para el VPH de alto riesgo a un 28% en mujeres de 20-24 años de edad y un 7% para las mujeres entre 50-59 años de edad. La infección persistente con VPH de alto riesgo es reconocida como la causa de Cáncer cervical y sus lesiones precursoras (Neoplasia Intraepitelial o lesión escamosa intraepitelial para Carcinoma de células escamosas y Adenocarcinoma in situ para Adenocarcinoma), siendo el cáncer cervical el segundo más común del mundo. (5,9,10,11,12,13,14)

EPIDEMIOLOGÍA

Se conoce que para que se de la transmisión del VPH debe haber contacto sexual con la piel genital, mucosas o líquidos corporales de una pareja con lesiones verrucosas

o con infección subclínica (15); aunque se sabe poco de la capacidad infecciosa del VPH subclínico se cree que es alta, más aún si las cuentas víricas son altas y por medio de un epitelio genital lesionado (con microabrasiones) es posible que durante el acto sexual el VPH tenga acceso a las células basales las cuales se convierten en reservorios del virus una vez que son infectadas. Se dice que la infección de VPH de alto riesgo no se trasmite sin previo contacto sexual con penetración, pero en el caso de los serotipos no oncógenos o de bajo riesgo puede haber infección en vulva o vagina por el uso de tampones o por penetración digital. (15). En teoría es posible la transmisión no sexual de los tipos genitales de VPH pero se considera rara en adultos sexualmente activos (15).

CLASIFICACIÓN

Actualmente se han identificado alrededor de 200 genotipos del VPH, de los cuales 30 tipos son causantes especialmente de infecciones anogenitales (2)

Los genotipos de VPH son clasificados como de alto riesgo y de bajo riesgo según su potencial de malignidad. Varios estudios deben ser considerados carcinogénicos o de alto riesgo a los tipos VPH 16-18-31-33-35-39-45-51-52-56-58-59-67-68-73-82; probablemente carcinogénicos

a los tipos VPH 26-53 y 66. Los tipos de VPH de bajo riesgo encontrados comúnmente fueron VPH 6- 11- 40-42- 43- 44- 54-55- 57- 61-62-64-69- 70-71- 72- 81- 83-84 y CP6108. (9, 16)

FISIOPATOLOGÍA

El ciclo de infección del VPH va en estrecha relación con la forma de diferenciación de su hospedador natural, el queratinocito. El VPH penetra las células supra basales del epitelio cervical donde por transcripción y represión viral de sus genes tardíos L1 y L2 que son los inmunogenes más poderosos que el VPH sintetiza, esta represión es la que permite al virus escaparse del reconocimiento y la vigilancia inmune del huésped. Como el VPH infecta queratinocitos no puede alcanzar los órganos linfoides regionales y las células de Langerhans a cargo de la inducción de la inmunidad de células T dependientes una vez infectadas con VPH no demuestran la expresión genética viral, la impresión de células T antivirales dependen de la presentación cruzada de antígenos virales por la células de Langerhans. Un número alto del aclaramiento de infecciones por VPH y lesiones premalignas VPH positivos; indica en general, que la respuesta inmune producida por las células de Langerhans como presentación de células antigénicas en el epitelio

es capaz de producir una respuesta inmune eficiente contra el VPH. La ignorancia del huésped por la infección de VPH permite que este virus replique su ciclo y de paso a VPH persistente, mientras el VPH progresa su programa de replicación también progresa. Las proteínas tempranas E6 y E7 que son elementos para el proceso de transformación, causan que las células epiteliales no hagan la apoptosis. Estas proteínas son producidas en todas las fases del ciclo de vida del VPH, mientras que las proteínas tardías L1 y L2 no son producidas hasta que el virus se encuentre en la mayor parte de la superficie del epitelio, estas células infectadas se liberan al descamarse la superficie epitelial. Algunas de las proteínas producidas por el VPH han demostrado ser inmunosupresoras, la E6 inhibe la interacción de la célula epitelial con la célula dendrítica el cual es un componente vital para la defensa contra agentes infectocontagiosos y el cáncer; la E6 y la E7 bloquean la producción de interferon1 en las células infectadas el cual es un mecanismo de defensa contra los virus; la E6 y la E7 también inhiben la actividad de la proteína quimiotáctica. (12) Si bien es cierto que el VPH es causante de múltiples lesiones a nivel de tracto genital y otros además de cáncer cervical, la mayoría de las infecciones por dicho virus van a

ser eliminadas o aclaradas por el sistema inmune. En un estudio donde un grupo de mujeres VPH ADN positivas fueron valoradas, se vio que un 80.7% de estas mujeres se aclaró la infección en un periodo aproximado de 19 meses, pero para aquellas con infección por VPH 16 el periodo aproximado de aclaramiento fue de 22 meses. Aquellos subtipos de VPH no oncogénicos son aclarados en un periodo aproximado de 5 meses, los subtipos oncogénicos son aclarados en un periodo de 8 a 12 meses. La edad no influyó en la eliminación del virus; sin embargo se vio que la etnia, la coinfección con *Clamidia trachomatis*, y una historia previa de frotis de PAP fueron asociados con mayor aclaramiento de la infección con VPH como se explicara más adelante. (14)

DIAGNÓSTICO

Frotis de Papanicolaou: Desde 1940 ha sido una útil herramienta para el diagnóstico de cáncer cervical. Su sensibilidad es de un 50% a un 90%. A pesar de la innovación en las técnicas de detección queda una población de mujeres con frotis de Papanicolaou falsos negativos, ya que la identificación de la enfermedad depende de varios factores como la colección de la muestra, la preparación de la misma y la exanimación de las células exfoliadas del cérvix. (1)

Base líquida y citología de capa fina los cuales se introdujeron en la década pasada han mejorado la precisión del diagnóstico. (10) La citología o test de Papanicolaou ha reducido la incidencia y la mortalidad de cáncer cervical invasivo en muchos países sin embargo el cáncer cervical persiste como causa de muerte y enfermedad en muchas mujeres. (1,11)

VPH co-test: En donde se utiliza al mismo tiempo el test de Papanicolaou y el test de VPH ha resultado ser eficiente. El test VPH ADN se realiza con una enzima de inmunoensayo PCR (reacción en cadena de polimerasa) utilizando primers GP5+ y GP6+ para detectar 14 tipos de alto riesgo de VPH (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, y 68). Solo las muestras PCR positivo confirmadas por la hibridación inversa o secuenciación son clasificadas como VPH positivos. (10)

ThinPrep test es un método basado en el fluido de obtención y preparación de muestras citológicas cervicales para la detección. Un metaanálisis revela que ThinPrep parece ser un método superior para evaluar anomalías citológicas de bajo grado y de alto grado, así como una mejor forma de obtener una muestra apropiada para la evaluación. ThinPrep no redujo la tasa de diagnóstico de

células atípicas de significado indeterminado (ASCUS).

Ni ThinPrep ni el Papanicolaou convencional se vieron favorecidos en la evaluación de las lesiones escamosas atípicas. La limitada transferencia de células del dispositivo de recolección al portaobjetos del frotis convencional, así como la interpretación errónea del frotis contribuyen a un número significativo de errores de detección. ThinPrep no sólo mejora la cantidad de células transferidas para la evaluación, también presenta las células en portaobjetos en una forma automatizada de manera que es más fácil para el citotecnólogo interpretar. Linder y Zahniser demostraron que ThinPrep reduce el número de muestras que son satisfactorias pero limitadas por sangre, moco, mala fijación, y procesos inflamatorios. (1)

PREVENCIÓN

La prevención primaria se ha convertido en una oportunidad realista para prevenir enfermedades malignas y premalignas del cérvix. (5)

Preservativos: Estudios anteriores se ha sugerido que el uso de preservativos masculinos ofrece a las mujeres poca o ninguna protección contra la infección genital de VPH, sin embargo un estudio donde se evaluó a

82 mujeres universitarias entre 18 a 22 años las cuales tuvieron su primer encuentro sexual dos semanas antes o durante el periodo de estudio, lanzo que el uso de preservativos masculinos efectivamente reduce el riesgo de transmisión de hombre a mujer de la infección genital de VPH cervical y vulvovaginal. Mujeres que sus parejas usaron 100% el preservativo hubo una reducción hasta de 70% de adquirir la infección comparado con aquellas mujeres cuyos parejas usaron preservativos menos del 5% del tiempo. Incluso mujeres cuyas parejas usaron preservativos más de la mitad del tiempo tenían 50% de reducción del riesgo, comparado con las parejas que usaron condones menos del 5% del tiempo. (8, 16,)

Vacunación profiláctica: está basado en partículas como el virus (VLP por sus siglas en inglés) compuesto de proteínas L1 del VPH. Los VLP son geoméricamente y antigénicamente casi idénticos al virion original estos VLP imitan a la morfología del virus pero no pueden producir infección ya que no contienen el ADN viral. Una vez introducida intramuscular se van a generar altos niveles de anticuerpos IgG anti VPH L1, el suero neutralizador de los anticuerpos IgG alcanza la superficie anogenital por medio de difusión o microtraumas para

dar protección contra los tipos de VPH representados en la vacuna. Se ha demostrado que estos anticuerpos neutralizadores persisten hasta 5 años después de la vacunación en niveles más altos que aquellos encontrados en infecciones naturales. Dicha protección tiene una respuesta más alta en personas jóvenes alrededor de la pubertad por lo que la prevención se considera óptima a esta edad. Es importante nombrar que la protección generada es para un tipo en específico pero puede ocurrir reacción cruzada como ocurre en la vacuna bivalente que disminuye la infección persistente con VPH 31/35 y 52; así como la vacuna cuadrivalente reduce la infección con VPH 31/33/35/39/45/51/52/56/58 y 59. Estas vacunas inducen memoria inmune, se espera una profilaxis de largo tiempo que es dependiente de la persistencia de la memoria inmune de las células B. Existen en el mercado tres vacunas: la monovalente que es VPH 16 L1 VLP, la bivalente que es VPH 16/18 L1 VLP y la cuadrivalente que es la VPH 6/11/16/18 L1 VLP, son administradas por vía intramuscular en un periodo de 6 meses (a los 0,1 o 2 meses y a los 6 meses). Adicionalmente la profilaxis de dichas vacunas pueden ser efectivas contra el VPH 16/18 asociados a cáncer y precancer de cabeza y cuello tanto en hombres como en mujeres.

Indicación de la vacunación: en mujeres prepúberes antes de la primera relación sexual entre los 9 y los 14 años ya que estas pueden infectarse pocos meses después de iniciarse la actividad sexual y las vacunas tienen poca o nula efectividad sobre mujeres ADN positivas para VPH 16/18, en mujeres entre los 15 y los 18 años que no se les logro vacunar anteriormente, mujeres mayores de 18 años que hayan iniciado relaciones sexuales en un estudio se vio que los niveles de anticuerpos inducidos por la vacuna fueron más altos que una infección natural pero más bajos que en mujeres jóvenes por lo que la decisión de la profilaxis es decisión propia; en hombres el beneficio de la vacuna incluye una disminución en infecciones de VPH, lesiones malignas y premalignas asociadas a VPH 16/18 y verrugas anogenitales asociadas a VPH 6/11 además se vio una reducción de la transmisión a las mujeres. (5,12) A pesar de las expectativas y los resultados prometedores de la vacunación profiláctica quedan preguntas por responder como: ¿Cuánto tiempo será la protección de las vacunas? ¿Si el sistema inmune aclara la mayoría de las infecciones con VPH, como afectara la vacunación a la inmunidad natural?, ¿Cómo afectara la vacunación a los otros tipos oncogénicos de VPH? Si el VPH 16/18 son suprimidos

efectivamente, emergerán otros tipos oncogénicos significativos? (4)

FACTORES DE RIESGO PARA LA TRANSMISIÓN Y PREVALENCIA DE INFECCIÓN CON VPH

- Nueva pareja sexual
- Historia de neoplasia por HPV
- Bajo nivel socioeconómico ya que se dice que estas tienen menor acceso a sistemas de salud y cribado.
- Pobre estado nutricional.(14)
- Número de compañeros sexuales y el número de parejas sexuales que este tenga.(7, 8, 14)
- Primer coito a edad temprana: esto podría deberse a que la metaplasia es más activa en la adolescencia, estos son un grupo vulnerable a la transmisión de enfermedades sexuales debido a la inmadurez del tracto genital, sumado a la zona de transformación del cérvix y a un comportamiento sexual liberal más riesgoso.(7, 8, 14)
- Enfermedad de transmisión sexual primaria. (14)
- Inmunosupresión (14)
- Tabaquismo ya que produce metabolitos carcinogénicos que conllevan a anomalías celulares, disminución de la inmunidad e incremento de la displasia.(8, 14)
- Anticonceptivos orales aumentan el riesgo de cáncer cervical en mujeres con VPH preexistente.

(14)

- El uso de contracepción inadecuada.(8)
- Etnia negra, tienen niveles más altos de infecciones con VPH comparadas con mujeres de otras étnias. (14)

FACTORES QUE DISMINUYEN RIESGO DE TRANSMISIÓN Y PREVALENCIA VPH

Circuncisión masculina

Uso de preservativo o condón(16)

Sexo masculino.

Vacunación (6).

Nivel socioeconómico mayor. (14)

Etnia negra, se cree que inician relaciones sexuales a edades más tardías. (14)

Coinfección con *Clamidia trachomatis* ya que causa reacciones inmunológicas que aumentan el aclaramiento o por su tratamiento con azitromicina que puede eliminar otras enfermedades. (14)

TRATAMIENTO

En caso de cáncer cervical el tratamiento va a depender del estadio en que se encuentre el mismo, por lo que recomendamos leer las guías clínicas oncológicas de cáncer cervical. (11)

RESUMEN

El Virus del Papiloma Humano o sus siglas (V.P.H.) es la

enfermedad de trasmisión sexual más común del mundo que afecta principalmente a mujeres y hombres en sus adolescencias tardías y en edades tempranas de los veinte años, lo cual constituye un problema de salud pública, muchas veces relacionado con falta de sistemas y de salud eficientes como la falta de prevención y falta de captación temprana para un diagnóstico temprano; el cual está en estrecha relación con el cáncer cérvicouterino. Se describe que existen dos grupos de infección: los tipos de bajo riesgo que suelen causar verrugas genitales o infección subclínica, y los tipos de alto riesgo V.P.H 16 y 18 más comunes que progresan a cáncer cérvicouterino. Como se conoce, el sistema inmune se encarga de aclarar o limpiar la mayoría de las infecciones por este virus, pero en algunos casos no logra deshacerse del mismo, es aquí donde es de mayor importancia la prevención con la vacunación y diagnóstico temprano.

Descriptor: Virus del Papiloma Humano, V.P.H, Vacunación, prevención, Diagnóstico

BIBLIOGRAFÍA

- Bernstein S.J, MD, Sanchez-Ramos L, MD, and Ndubisi B, MD, [et al]. Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: A metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am J Obstet Gynecol.* 2001; Volume 185, Number 2, 185:308-17.
- Doerfler D, Bernhaus A, Kottmel A, [et al]. Human papilloma virus infection prior to coitarche. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200:487.e1-487.e5.
- Gonzalez Merlo, J Gonzalez Bosquet, E *Ginecología*, Barcelona. Ed. Masson. 3ra edición 2003.pag 226-231.
- Haug C.J, M.D., Ph.D. Human Papillomavirus Vaccination — Reasons for Caution. *N Engl J Med.* 2008; 359-8.
- Heideman D, Snijders P, Berkhof J, [et al]. Vaccination against HPV: indications for women and the impact on the cervical screening programme. *BJOG* 2008; 115:938–946.
- JonK.Hathaway,MD,PhD.Indiana.HPV: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2012, Volume 55, Number 3, 671–680.
- Kitchener H.C. Genital virus infection and cervical neoplasia. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* February 1988, Vol. 95, pp. 182-191.
- Michala L, Argyri E, Tsimplaki E, [et al]. Human Papilloma Virus infection in sexually active adolescent girls. *Gynecologic Oncology* 126; 2012, 207–210.
- Muñoz N, M.D., Bosch F.X, M.D., de Sanjose S, M.D., [et al]. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:518-27.
- Naucler P, M.D., Ph.D., Ryd W, M.D., Törnberg S, M.D., Ph.D., [et al]. Human Papillomavirus and Papanicolaou Tests to Screen for Cervical Cancer. *N Engl J Med,* 2007; 357:1589-97.
- Oaknin A., Díaz de Corcuera I., Rodríguez-Freixinós V., [et al]. SEOM guidelines for cervical cancer. *Clin Transl Oncol,* 2012; 14:516-519.
- Padilla-Paz L.A, MD. Human Papillomavirus Vaccine: History, Immunology, Current Status, and Future Prospects. *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 2005; Volume 48, Number 1, 226–240.
- Roland KB, Soman A, Bernard VB, [et al]. Human papillomavirus and Papanicolaou test screening interval recommendations in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205:447.e18.
- Rosa MI, Fachel JMG, Rosa DD,

- [et al]. Persistence and clearance of human papillomavirus infection: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:617.e1-617.e7.
15. Schorge, John [et al] Williams Ginecologia, Mexico. Ed. Mc Graw Hill. 1 ed 2009, pag 617-642, 646-653.
16. Winer R.L, Ph.D., Hughes J.P, Ph.D., Feng Q, Ph.D., [et al]. Condom Use and the Risk of Genital Human Papillomavirus Infection in Young Women. *N Engl J Med* 2006; 354:2645-54.
17. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, [et al]. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206:46.e1-11.