

El virus del papiloma humano

Carlos Máiz Cal

Médico Pediatra. C. Saúde Ventorrillo (A Coruña). Experto en vacunas por la Universidad Complutense de Madrid.

Cad Aten Primaria
Año 2008
Volumen 15
Pág. 72-74

Las partículas del virus del papiloma humano están formadas por moléculas de ADN de doble cadena circular de 8.000 pares de bases de longitud y envueltas por una cubierta proteica compuesta por dos moléculas (L1 y L2). Están perfectamente adaptados a su tejido huésped natural, la célula epitelial en vías de diferenciación de la piel o las mucosas y activan la maquinaria celular en beneficio propio¹.

El ciclo comienza cuando las partículas infecciosas alcanzan a través de pequeñas roturas, la capa basal del epitelio donde se unen a las células (madres) y las penetran. Su ciclo de replicación se puede dividir en 2 partes. En 1º lugar el genoma viral se replica hasta un número aproximado de 100 copias y durante periodos variables de tiempo mantiene este bajo número en estas células inicialmente infectadas pero todavía competentes y capaces de replicarse. Las proteínas E1 y E2 son esenciales para esta fase de replicación basal de ADN. Se puede especular que durante la persistencia viral, el sistema inmunológico mantiene la infección en ese estado². En 2º lugar una vez que las células basales han sido impelidas al compartimento suprabasal, pierden la capacidad de dividirse y en su lugar ponen en marcha el programa de diferenciación terminal. Los papiloma virus se replican en este compartimento y para su liberación al entorno aprovechan la desintegración de las células epiteliales que se produce como consecuencia del recambio natural en las capas superficiales.

Las moléculas críticas en el proceso de replicación son las proteínas virales E6 y E7, las cuales interactúan con varias proteínas celulares. En sistemas experimentales estas interacciones han demostrado inducir la proliferación y eventualmente la inmortalización y la transformación maligna de las células³.

La familia de los VPH cuenta con más de 120 tipos, que en función de su tropismo se clasifican en cutáneos y mucosos (Figura 1). Los primeros se detectan en lesiones como las verrugas cutáneas, en enfermos con epidermodisplasia verruciforme y en algunos cánceres de piel no

melanoma. En relación con su potencial oncogénico los mucosos se clasifican en tipos de alto (VPH-AR) y de bajo riesgo (VPH-BR). Sobre 40 pueden infectar el tracto anogenital y otras áreas mucosas del cuerpo⁴. Datos procedentes de 11 estudios de casos y controles que exploraban la asociación entre infección por VPH y cáncer de cérvix realizados en diferentes países han identificado a 15 tipos virales de alto riesgo (16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 51, 56, 58, 59, 68, 73 y 82); 3 tipos de probable alto riesgo (26, 53 y 66); y 12 tipos de bajo riesgo (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y CP6108). El 6 y 11 son responsables del 90% de las verrugas y condilomas genitales.

De los VPH –AR los más comunes son el 16 detectable en el 60% de todos los cánceres y el 18 presente en cerca del 10%. El primero también es el más persistente. De otro 10% son responsables el 31 y 45 y los 33, 35, 52 y 58 sumado con los 2 anteriores provocarían un 20%.

EPIDEMIOLOGIA:

El cáncer de cérvix femenino es el segundo cáncer más frecuente en las mujeres, sobre todo en los países subdesarrollados, donde representa el 80% de todos los cánceres. Cada año se diagnostican 493.000 casos y se producen casi 274.000 fallecimientos (2002), de forma que representa la segunda causa de muerte por cáncer en mujeres^{5,6}. Cerca del 83% se producen en países en vías de desarrollo, representando el 15% de los cánceres femeninos. En los países desarrollados solo representa el 3.6% de todos los cánceres, con un riesgo acumulado (edades de 0-64 años) de 0.8%⁶. En Europa (Figura 2) es más frecuente en los países del este y menos en los países del sur y algunos países nórdicos.

En España no existe un sistema de registro que permita estimar con precisión el impacto epidemiológico. Según algunos estudios la tasa de prevalencia se estima en el 3%⁷, de las más bajas de Europa. La incidencia de este cáncer se estima en 7,3–10,3 casos por 100.000 mujeres (Figura 3) y si atendemos a las lesiones precursoras es de 30 casos por 100.000⁸.

Para correspondencia
carlos.maiz.cal@sergas.es

Según datos de Globocan en 2002 se diagnosticaron 2.103 casos de cáncer de cuello de útero, causando 739 muertes al año, siendo la tasa de mortalidad de 2,2 casos por 100.000 mujeres. Con predominio en la costa mediterránea, Islas Baleares, Canarias, Ceuta y Melilla.

En el 2003 la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) estimó en 655.000 mujeres infectadas por VPH entre las edades de 15 a 74 años, de las que 457.000 tendrían lesiones de bajo grado o de significado intermedio y 16.000 con lesiones de alto grado, es decir precursoras de cáncer de cérvix...

HISTORIA NATURAL

La infección natural por algún tipo de virus de VPH es relativamente común en mujeres sexualmente activas (se estima que afecta al 80% de las mujeres a lo largo de su vida)⁹, por lo que constituye la infección de transmisión sexual más frecuente del mundo^{10,11} (Figura 4). Por razones desconocidas tiende a causar cáncer en áreas denominadas "zonas de transformación": Son zonas en las que un tipo de epitelio entra en contacto con otro y lo substituye progresivamente mediante un proceso de transformación llamado metaplasia. El cuello uterino, el ano y las amígdalas son ejemplos de tejidos con zonas de transformación susceptibles de carcinogénesis. Es probable que el contacto sexual explique la mayoría de las vías de exposición a la infección por el VPH de la zona de transformación. Aunque se presume que la infección se produce mediante desgarros microscópicos de la mucosa, es plausible que intervengan otros mecanismos específicos en la zona de transformación cervical.

Ingresa entonces en el epitelio a través de varios mecanismos:

- Microtrauma durante la relación sexual
- Contacto directo con piel u objetos infectados
- En el embarazo y el periodo perinatal es posible el paso ascendente y vertical (Papilomatosis laríngea).

En todos los países desarrollados la incidencia y prevalencia de la infección son más altas en las mujeres jóvenes menores de 30 años y disminuyen a partir de esa edad¹²⁻¹⁴. Estudios llevados a cabo en EE.UU han demostrado que a los 12 meses de iniciar contactos con una nueva pareja sexual o de realizar el primer coito, un 20-30% de las jóvenes universitarias se infecta por el VPH, porcentaje que alcanza hasta el 50% a los 3 años^{15,16}.

La mayoría de las infecciones por VPH son transitorias y de corta duración^{12,17,18}. Alrededor de un 70% se aclara espontáneamente en el primer año y un 90% en los 2 primeros años^{12,17,19}. El 10% restante son infecciones persistentes, aunque algunas desaparecen finalmente. La persistencia de la infección a lo largo de los años induce cambios neoplásicos epiteliales (Figura 5) y da lugar a lesiones precancerosas de bajo grado, que pueden regresar espontáneamente

hasta en un 60% de los casos²⁰. Otras veces progresan hacia lesiones precancerosas de alto grado, algunas de las cuales de no ser tratadas conducirán indefectiblemente al cáncer de cérvix¹⁷ (Figura 6). Los cambios que llevan al cáncer se creía que se producían a lo largo de años o incluso de décadas, pero estudios recientes indican que la mitad de los nuevos casos de neoplasia intraepitelial cervical de grados 2 o 3 aparecían en los primeros 14 meses tras una infección inicial por VPH²¹.

CÁNCER DE CÉRVIX

"El descubrimiento de que el cáncer de cérvix es la rara consecuencia de una infección frecuente ha sido tan impactante para la salud pública como la demostración de la asociación existente entre el tabaco y el cáncer de pulmón"²².

Los factores de riesgo asociados al carcinoma infiltrante de cérvix y sus lesiones precursoras (Tabla 1) se conocen desde hace tiempo y han sido demostradas por numerosos estudios²³. Desde siempre este tumor se ha relacionado con la actividad sexual, siendo prácticamente inexistente su incidencia en mujeres que no hayan mantenido relaciones sexuales.

TABLA 1

Clasificación de lesiones precursoras de cáncer de cérvix

1950-69 Reagan	1970-89 Richard	1990 Bethesda	Concepto
Displasia leve	CIN I	SIL de bajo grado	Alteración celular: Limitada al 1/3 basal del epitelio
Displasia moderada	CIN II		Limitada a los 2/3 basales de epitelio
Displasia grave Carcinoma <i>in situ</i> (intraepitelial)	CIN III	SIL de alto grado	Superior a los 2/3 de epitelio

CIN: Neoplasia cervical intraepitelial. SIL: Lesión escamosa intraepitelial.

Hoy sabemos que son factores de riesgo:

- Inicio precoz de relaciones.
- Numero de compañeros sexuales
- Numero de parejas de los compañeros sexuales
- Historia de enfermedad de transmisión sexual (ETS)
- Inmunosupresión
- Bajo nivel socioeconómico
- Su incidencia disminuye de forma paralela a la introducción de los programas de cribado citológico. (Test de Papanicolaou: diagnóstico precoz o prevención secundaria).

La capacidad carcinogénica de la infección por el VPH, depende de varios cofactores asociados a ella: Tipo de VPH, el 16 es el del mayor capacidad oncogénica; persistencia de la infección, coinfección por varios tipos de virus, tabaco, utilización de anticonceptivos? y posible papel de infecciones asociadas (Clamidia trachomatis).

“Lo cierto es que en el momento actual sabemos que la infección por el VPH-AR es causa necesaria pero no suficiente para desarrollar un cáncer de cérvix o una lesión precursora”²⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lowy Dr, Howley PM, Fields virology. In: Knipe DM, Howley, PM. Editors. Papilomaviruses. Philadelphia,USA: Lippincott, Williamsand Wilkins;2001.P.2231-64.
2. Doorbar J. The papilomavirus life cicle.J. Clin. Vlol. 2003;32 (suppl 1): s7 – 15.
3. MungerK,Baldwin A, Edwrads KM,Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M et al. Mechanisms of human papilomavirus- induced oncogénesis. J. <virol 2004: 78: 11451 – 60.
4. Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus: epidemiology and public health. Arch Pathol Lab Med. 2003;127:930-4.
5. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans vol. 90. Human Papillomaviruses Lyon: IARC 2005.
6. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM.GLOBOCAN 2002 cancer incidence.Mortality and prevalence worldwide.IARC CancerBase. Nº 5 version 2.0.Lyon IARC Press 2004.
7. De Sanjosé S, Almirall R, Lloveras B, Font R.Cervical human papillomavirus infection in the female population in Barcelona, Spain. Sex Transm Dis. 2003;30:788-93.
8. Documento de Consenso de las Sociedades Científicas. Vacunas profilácticas frente al VPH.Enero de 2007. [Consultado el 30/04/2007]. Disponible en. www.vacunasaeop.org/pdf/2007/consenso_sociedades_vacuna%20_vph.pdf
9. Helmerhorst TJ, Meijer CJ. Cervical cancer should be considered as a rare complication of oncogenic HPV infection rather than a STD. Int J Gynecol Cancer. 2002;12:235-6.
10. Bovicelli A, Bristow RE, Montz FJ. HPV testing:where are we now? Anticancer Res. 2000;20 (6C):4673-80.
11. McFadden SE, Schumann L. The role of human papillomavirus in screening for cervical cancer. J Am Acad Nurse Pract. 2001;13:116-25.
12. Trottier H, Franco EL. The epidemiology of genital human papillomavirus infection. Vaccine. 2006; 24S1: S1/4-S1/15.
13. Burchell AN, Winer RL, De San José S,Franco EL. Epidemiology and transmission dynamics of genital HIV infection. Vaccine. 2006;24S3:S3/52-S3/61.
14. Frazer IH, Cox JT, Mayeaux EJ, Franco EL, Moscicki AB, Palefsky JM, et al. Advances in prevention of cervical cancer and other human papillomavirus-related diseases. Pediatr Infect Dis J.2006;25:S65-81.
15. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection: incidence and risk factors in a cohort of female university students. Am J Epidemiol. 2003;157:218-26.
16. Wright TC, Van Damme P, Schmitt HJ,Meheus A. HPV vaccine introduction in industrialized countries. Vaccine. 2006;24S3:S3/122- S3/131.
17. Ho YF, Biermen R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med. 1998;338:423-8.
18. Molano M, Van den Brule A, Plummer M,Weiderpass E, Posso H, Aíslan A, et al. Determinants of clearance of human papillomavirus infections in Colombian women with normal cytology: a population-based, 5-year follow-up study. Am J Epidemiol. 2003;158:486-94.
19. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa, LL. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. Vaccine. 2006;24S3:S3/42-S3/51.
20. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of lowgrade intra-pitelial lesions in young women.Lancet. 2004;364:1678-83.
21. Winer RL et al. J.Infect. Dis.2005;191:731-8.
22. Bosch FX, Sanjosé S, Castellsagué X. Understanding the origin of cervical cancer. In: Prendiville W, Davies P. The Health Professional's HPV Handbook.1: human papillomavirus and cervical cancer.London: Taylor & Francis Group; 2004.
23. Hunter MI, Holschneider CH. Cervical intraepithelial neoplasia: etiology, diagnosis, and natural history. UpToDate 2006 [actualizado el 29/08/2006] [consultado el 05/05/2007]. Disponible enwww.uptodate.com
24. Puig-Tintoré LM, Cortés J, Castellsagué X.Prevençió del càncer de collutero ante la vacunació del virus del papiloma humano. ProgObstet Ginecol. 2006;49 (Supl 2):5-6.