

ONCOLOGÍA

VIRUS DE PAPILOMA HUMANO Y CÁNCER DE CUELLO DE ÚTERO

Libia Rivas Suárez, MD, MPH*

SUMMARY

Human papillomavirus (HPV) is the sexual transmitted agent necessary for the development of cervical cancer. The infection by HPV is very common and it is acquired very early after sexual debut. Although the infection is very common, not all of them progress to cancer, there are 3 groups of cofactors that facilitate the progression of the lesions. The specific type of virus and the time of persistence of the infection are 2 of the most important determinants in the risk of development of cancer, however for the occurrence of the different steps, a relative long period of time must pass, this is the reason for which this

disease is highly preventable.

INTRODUCCIÓN

El cáncer del cuello uterino es considerado un problema de salud pública a nivel mundial, debido a que constituye la segunda causa más común de cáncer entre las mujeres. Afecta especialmente a los países en vías de desarrollo, donde se presentan el 80% de todos los casos a nivel mundial (9), siendo una enfermedad de gran impacto médico y socioeconómico en las poblaciones. Es una patología prevenible mediante la detección temprana de las lesiones precancerosas causadas

por el Virus de Papiloma Humano (VPH), infección de transmisión sexual responsable de los cambios morfológicos en las células epiteliales del cuello uterino, que desembocan en cáncer.

VIRUS DE PAPILOMA HUMANO

Se han identificado más de 100 tipos de VPH. De los cuales por lo menos 40 son de transmisión sexual e infectan el tracto anogenital. De estos 40, al menos 15 son oncogénicos, o sea, tienen la capacidad de producir los cambios en el cuello del útero que evolucionan a lesiones

* Dirección: 125 metros sur de Pinturas Protecto, Barrio Condega, Liberia, Guanacaste. Costa Rica
Número telefónico: (506) 2665-0554 / Fax: (506) 2665-0554
Dirección electrónica: rivaslibia@gmail.com

precancerosas y posteriormente a cáncer de cérvix (2). La infección por el VPH es muy común, especialmente en mujeres jóvenes después de su debut sexual. Las tasas de infección más altas se han encontrado en mujeres menores de 25 años (5). Se calcula que más de $\frac{3}{4}$ de los adultos (hombres y mujeres) sexualmente activos habrán sido infectados al menos por 1 tipo de VPH a lo largo de su vida (3). Además, la incidencia de infección por tipos de VPH oncogénicos es más común que la infección por los tipos de VPH no oncogénicos (2). Los tipos de VPH 16 y 18 son los tipos más carcinogénicos y son los responsables del 50% y el 20% de los casos de cáncer de cérvix, respectivamente y de cerca del 50% de las neoplasias cervicales intraepiteliales grado 3 (NIC 3); por otro lado, los tipos no oncogénicos 6 y 11 causan el 90% de las verrugas genitales (8).

COFACTORES INFLUYENTES EN LA INFECCIÓN POR VPH

El comportamiento sexual se encuentra estrechamente relacionado con la posibilidad de adquirir una infección por VPH. El número de compañeros sexuales a lo largo de la vida es un importante factor de riesgo y el número de relaciones extramaritales del compañero también se asocia

con la positividad de la prueba de VPH; sin embargo, el inicio temprano de las relaciones sexuales no aumenta el riesgo de infección y el condón no tiene un efecto protector tan claro como en el caso de otras enfermedades de transmisión sexual (1).

COFACTORES INFLUYENTES EN LA PROGRESIÓN DE LA INFECCIÓN POR VPH A LESIONES PRECANCEROSAS Y CÁNCER

Aunque muchas mujeres tienen la infección por el VPH, la mayoría no progresan a cáncer de cérvix: otros cofactores están involucrados en el proceso de la enfermedad. Se pueden dividir en tres grupos de cofactores: (4)

1. Ambientales o exógenos: anticonceptivos orales, fumado, paridad, co-infección con otras enfermedades de transmisión sexual, como Clamidia Trachomatis.
2. Virales: tipo específico del virus que está causando la infección, co-infección con otros tipos de VPH, variantes de VPH, carga viral e integración viral.
3. Factores relacionados con el huésped: hormonas endógenas, factores genéticos y otros relacionados con la respuesta inmune.

ETAPAS EN LA PROGRESIÓN DEL CÁNCER DE CÉRVIX

Comúnmente la infección por el VPH (con o sin anormalidades citológicas) es autolimitada o transitoria, la infección es eliminada o suprimida por inmunidad mediada por células. El tiempo promedio que dura la infección va de 4-6 meses a 1-2 años desde la exposición, dependiendo de la definición de persistencia y las estrategias de seguimiento que usen los diferentes estudios, sin embargo, aunque el tiempo de duración de la infección varíe entre los estudios, en el 90% de los casos la infección ha desaparecido a los 2 años. Se señala que cuando se encuentra un tipo específico de VPH en forma consecutiva es probable que se trate de una infección persistente (presencia del mismo tipo de virus en 2 ocasiones consecutivas) más que de una reinfección (3). Incluso se ha visto que algunos tipos de VPH no oncogénicos pueden producir cambios que en la citología se diagnostican como neoplasia intraepitelial cervical grado 2 (NIC 2), pero es la persistencia de uno de los tipos oncogénicos de VPH la que se asocia a la aparición del cáncer (3). La literatura sugiere, que entre $\frac{1}{3}$ y $\frac{2}{3}$ de las mujeres con lesiones intraepiteliales cervicales de alto

grado desarrollarán cáncer cervical si no se tratan. La edad promedio de las mujeres con cáncer cervical es aproximadamente 50 años, mientras que la edad promedio de las mujeres con lesiones de alto grado es de 28 años, lo cual sugiere un largo estadio precanceroso (1). Existen muchas más lesiones precancerosas que cáncer; esto sugiere que solo una minoría invade. Estudios señalan, para cualquier tipo de VPH oncogénico, un riesgo de invasión de las lesiones precancerosas de 1.44% durante un periodo de 2 años, (10) mientras que ese riesgo aumenta al 20%-30% en un periodo de entre 5 y 10 años (9), lo cual demuestra una vez más la relevancia de la persistencia de la infección. Según Moscicki y otros (3) se calcula que el tiempo transcurrido entre la infección por el VPH y la neoplasia intraepitelial cervical grado 3 (NIC 3) es de 7 a 15 años, Sankaranayanan y otros (7) sugieren que este periodo es de 10 a 15 años, sin embargo, también se ha visto que este tiempo puede ser tan corto como 5 años. De hecho, Schiffman y otros (9) señalan que se han diagnosticado NIC 3, 2 años después del debut sexual. Cabe aclarar que el tipo específico de VPH influye tanto en la persistencia como en el riesgo de progresión; por ejemplo, el tipo 16 tiene un alto potencial carcinogénico, con un riesgo absoluto de desarrollar NIC 3

del 40%, después de 3 a 5 años de persistencia, en comparación con otros, cuyo riesgo es muchas veces menor. En general, el riesgo aumenta cuando hay una infección persistente por más de 2 años por VPH 16, siendo este tiempo mayor para los otros tipos de VPH (3, 6). Por otro lado, el riesgo de desarrollar una lesión precancerosa es mayor para una mujer infectada con varios tipos de VPH, pero no está claro si su riesgo es mayor que la suma de los riesgos de cada uno de los tipos (9).

CONCLUSIÓN

El VPH es una infección de transmisión sexual, muy frecuente, especialmente al inicio de la actividad sexual en mujeres jóvenes, sin embargo, la mayoría de las infecciones resuelven espontáneamente, solo un pequeño porcentaje de mujeres presentan infecciones persistentes. En la mayoría de los casos, el cáncer ocurre en mujeres alrededor de los 50 años, después de varios años de haber tenido una infección persistente por el VPH. Grandes avances en investigación han permitido entender la historia natural de la infección y la larga evolución de las lesiones precancerosas desde sus estadios iniciales hasta el carcinoma. Conocimiento que ya se está empezando a utilizar en la prevención primaria de la

infección mediante la vacunación y en la prevención secundaria a través de los programas de tamizaje.

RESUMEN

El Virus del Papiloma Humano (VPH) es el agente de transmisión sexual necesario para el desarrollo del cáncer de cérvix. La infección por el VPH es muy común y se adquiere pocos años después de haber iniciado la actividad sexual. Aunque la infección es muy común, no todas progresan a cáncer, existen 3 grupos de cofactores que facilitan la progresión de las lesiones. El tipo específico de virus y el tiempo de persistencia de la infección son 2 de los determinantes más importantes en el riesgo de desarrollar cáncer, sin embargo para que las diferentes etapas se presenten, debe pasar un periodo de tiempo relativamente largo, ésta es la razón por la cual dicha enfermedad es altamente prevenible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baseman, J. y Koutsky, L. (2005). The epidemiology of human papillomavirus infections. *Journal of Clinical Virology*, 32S, S16-S24.
2. Herrero, R. y otros. (2005). Epidemiologic profile of type-specific Human Papillomavirus infection and cervical neoplasia in Guanacaste, Costa Rica. *Journal of Infectious Diseases*, 191 (11), 1796-1807.
3. Muñoz, N. y otros. (2002). Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-

- control study. *The Lancet*, 359, 1093-1101.
4. Rodríguez, A. y otros. (2007). The natural history of Human Papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia among young women in the Guanacaste cohort shortly after initiation of sexual life. *Sexually transmitted diseases*, 34 (1), 1-9.
 5. Rodríguez, A. y otros. (2008). Rapid clearance of Human Papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *Journal of National Cancer Institute*, 100: 513-517
 6. Sankaranarayanan, R. y otros. (2005). A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 89 (S2), S4-S12.
 7. Schiffman, M. y otros (2005). The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology*, 337 (1), 76-84.
 8. Schiffman, M. y otros. (2007). Human papillomavirus and cervical cancer. *The Lancet*, 370 (9590), 890-907.
 9. Spitzer, M (2006). Human Papillomavirus: Epidemiology, Natural History, and Clinical Sequelae. *Obstetrics and Gynecology Management*, 18 (S2), S5-S10.
 10. Vaccarella, S. y otros. (2006). Sexual Behavior, Condom use, and Human Papillomavirus: Pooled Analysis of the IARC Human Papillomavirus Prevalence Surveys. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 15 (2), 326-333.