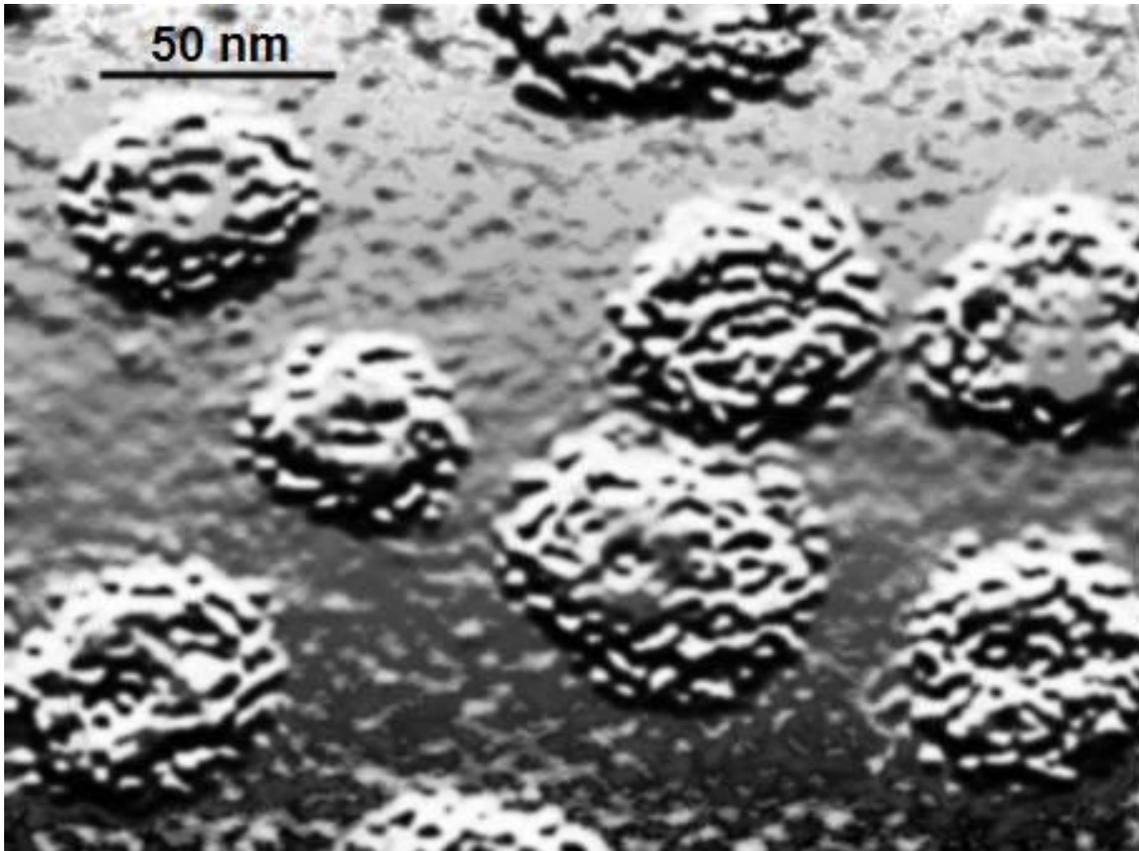


VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Los **virus del papiloma humanos (VPH)** son un grupo diverso de virus ADN que infectan la piel y membranas mucosas de humanos así como de variedad de animales. Se han identificado más de 100 diferentes tipos de VPH. Algunos tipos de VPH pueden causar condilomas mientras otros infecciones subclínicas, resultando en lesiones precancerosas. Todos los VPH se transmiten por contacto piel a piel.

Entre 30 y 40 VPH se transmiten típicamente por contacto sexual, infectando la región anogenital. Algunos tipos de transmisión sexual de VPH (tipos 6 y 11), pueden causar verrugas genitales. Sin embargo, otros tipos de VPH que pueden infectar los genitales no causan ningunos signos apreciables de infección.



Una persistente infección con un subgrupo de cerca de 13 VPH sexualmente transmitidos, llamados «de alto riesgo», incluyendo a los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 —que son diferentes de los que causan verrugas— pueden favorecer el desarrollo de:

- CIN (neoplasia cervical intraepitelial),
- VIN (neoplasia vulvar intraepitelial),
- PIN (neoplasia peneana intraepitelial), o
- AIN (neoplasia anal intraepitelial).

Esas son lesiones precancerosas y pueden progresar a cáncer invasivo. Una infección de VPH es un factor necesario en el desarrollo de casi todos los casos de cáncer cervical.

Un papanicolaou (Pap) cervical con pruebas de ADN de VPH, se usa para detectar anomalías celulares y la presencia de VPH. Esto permite la remoción localizada quirúrgica de condilomas y/o lesiones precancerosas antes del desarrollo de cáncer cervical invasivo. Aunque el amplísimo uso del Pap ha reducido la incidencia y letalidad del cáncer cervical en países en desarrollo, aún la enfermedad mata varios centenares de mujeres por año mundialmente.

Gardasil, una vacuna VPH recientemente aprobada, bloquea la infección inicial contra varios de los tipos más comunes de VPH sexualmente transmitidos, lo que puede hacer decrecer la incidencia del HPV en generar cáncer.

Ciclo de vida del VPH

El ciclo de vida del VPH sigue estrictamente el programa de diferenciación de la célula huésped queratinocito. Se piensa que el virión HPV infecta tejidos epiteliales por microabrasiones, donde, el virión se asocia con receptores putativos como son las alfa integrinas y las lamininas, entrando los viriones dentro de células epiteliales basales a través de endocitosis mediada por clatrina y/o con endocitosis mediada por caveolina, dependiendo del tipo de HPV. En ese punto, el genoma viral es transportado al núcleo por mecanismos desconocidos y se establece con un número de copias entre 10-200 genomas virales por célula.

Luego ocurre un complejo mecanismo de transcripción en cascada, al dividirse el queratinocito huésped e incrementarse la diferenciación en las capas superiores del epitelio. Se piensa que los oncogenes virales E6 y E7 modifican el ciclo celular, consiguiendo mantener el queratinocito diferenciado en un estado amigable a la amplificación de la replicación del genoma viral y consecuente expresión tardía del gen. En las capas superiores del epitelio del hospedante, los últimos genes L1 y L2 se transcriben/traducen y sirven como proteínas estructurales que se encapsulan para los genomas virales amplificados. Los viriones pueden luego descamarse en las escamas muertas del epitelio del huésped y el ciclo de vida viral continúa.

Enfermedades inducidas por el VPH

Enfermedad	Tipo VPH
Verruga común	2, 7
Verruga plantar	1, 2, 4
Verruga cutánea chata	3, 10
Verruga genital anal	6, 11, 42, 43, 44, 55 y otras
Malignidades genitales	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51
Epidermodisplasia verruciforme	más de 15 tipos
Hiperplasia focal epitelial (oral)	13, 32
Papilomas orales	6, 7, 11, 16, 32

Verrugas cutáneas

- Verrugas comunes: algunos tipos "cutáneos" de VPH, como las HPV-1 y HPV-2, causan verrugas comunes; encontradas con frecuencia en manos y pies, pero pueden aparecer en otras áreas, como rodilla y codo. Estas verrugas tienen una superficie característica de coliflor, y típicamente elevada ligeramente por encima de la piel circundante. Los tipos cutáneos de HPV no suele causar usualmente verrugas genitales y no se asocian con el desarrollo de cáncer.
- Verrugas plantares se encuentran en la base del pie; y crecen hacia adentro, generalmente causando dolor al caminar.
- Verrugas subunguales o periunguales se forman debajo de la uña (subungual), alrededor de la uña o en la cutícula (periungual). Pueden ser más difícil de tratar que otras verrugas de diferentes lugares.
- Verrugas planas: se ubican comúnmente en los brazos, cara o nuca. Como las verrugas comunes, estas planas se presentan más en niños y adolescentes. En personas con la función inmune normal, estas verrugas planas no se asocian con el desarrollo de cáncer.

Verrugas genitales

Las Verrugas genitales o anales (condilomata acuminata o verrugas venéreas) son el más fácil signo reconocido de infección de VPH genital. Aunque hay una amplia variedad de tipos de VPH que pueden causar verrugas genitales, los tipos 6 y 11 dan cerca del 90% de todos los casos.

Mucha gente que adquiere verrugas genitales asociadas con tipos de VPH, resuelve la infección rápidamente sin siquiera desarrollar verrugas u otros síntomas. Se puede transmitir el virus a otros aún si no se han desplegado ningunos de los síntomas de infección. Sin embargo, en la vasta mayoría de casos, esta no es causa de no hacerse adecuados tests rutinariamente administrados.

Los tipos de VPH que tienden a causar verrugas genitales **no** son los mismos que causan cáncer cervical. Sin embargo, desde que un individuo puede infectarse con múltiples tipos de HPV, la presencia de verrugas no es regla de que esté ausente la posibilidad de la presencia de tipos de alto riesgo del virus.

Cáncer

Cerca de una docena de tipos de VPH (incluyendo los tipos 16, 18, 31, 45) se llaman tipos de "alto riesgo" debido a que pueden disparar un cáncer cervical, o también cáncer anal, cáncer vulvar, cáncer de pene. Varios tipos de HPV, particularmente el tipo 16, han sido hallados asociados con carcinoma orofaríngeo de células escamosas, una forma de cáncer de cabeza y cuello, (en inglés). Los cánceres inducidos por HPV con frecuencia tienen secuencias virales integradas en el ADN celular. Algunos de los genes "tempranos" de HPV, como E6 y E7, se conocen de actuar como oncógenos promoviendo el crecimiento tumoral y la transformación a maligno.

La proteína p53 previene el crecimiento celular en presencia de ADN dañado primariamente a través del dominio de la proteína X asociada con BCL-2 (BAX) (que bloquea los efectos de la antiapoptosis del receptor BCL-2, (en inglés) mitocondrial. En adición, el p53 también sobrerregula la proteína p21, bloqueando la formación del complejo ciclina D/Cdk4, y así previniendo la fosforilación de RB y, a su vez, haciendo titubear la progresión del ciclo celular por prevenir la activación de E2F. Abreviando, p53 es un gen supresor tumoral que arresta el ciclo celular, cuando hay ADN dañado. Las proteínas E6 y E7 trabajan inhibiendo los genes supresores de tumores, en tal proceso: E6 inhibe p53, mientras E7 inhibe a p53, p21, y a RB.

Una historia de infección con uno o más tipos de VPH de alto riesgo, se cree ser un prerrequisito para el desarrollo de cáncer cervical (y la vasta mayoría de las infecciones HPV no son de alto riesgo); de acuerdo a la "Sociedad Estadounidense de Cáncer, ACS", las mujeres sin historia de virus no desarrollan ese tipo de cáncer. Y, la mayoría de las infecciones de VPH son resueltas rápidamente por el sistema inmune y no progresan a cáncer cervical. Debido a que el proceso de transformar células cervicales normales en cancerosas es lento, el cáncer ocurre en gente que han sido infectadas con HPV por un largo tiempo, usualmente una década o más.

Los VPH sexualmente transmitidos también pueden causar la mayor fracción de cáncer anales y aproximadamente el 25% de cáncer de boca y garganta (orofaringe). Este último comúnmente presente en el área de las amígdalas, y el VPH se enlaza con el incremento de cáncer oral en no fumadores.

Papilomatosis respiratorias

Los tipos de VPH 6 y 11 pueden causar una rara condición conocida como papilomatosis laríngea recurrente (una papilomatosis respiratoria), en donde las verrugas se forman en la laringue u en otras áreas del tracto respiratorio.

Esas verrugas pueden recurrir frecuentemente, y requerir cirugías repetitivas, interferir con la respiración, y en casos extremadamente raros progresar hacia cáncer.

Epidemiología

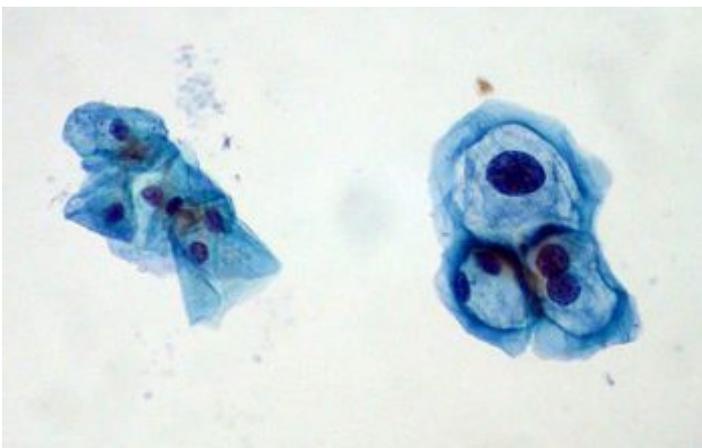
Un factor primordial que puede ser causa asociada con las heridas provocadas en zonas poco salubres.

Detección de cáncer cervical y prevención

Mucha gente se infecta con varios tipos cutáneos de HPV durante su niñez. Los virus del Papiloma tienen una cubierta protectora proteica o "cápside", que luego puede ser capaz de sobrevivir en el ambiente por largos periodos de tiempo. Debe evitarse el contacto con superficies contaminadas, tales como pisos de duchas comunales o de líneas aéreas, reduciendo el riesgo de infección por HPV cutáneo. También tratando las verrugas comunes bien pronto, puede reducir la expansión de la infección a sitios adicionales.

Las infecciones genitales de HPV pueden distribuirse ampliamente sobre piel genital y superficies mucosas, y la transmisión puede ocurrir aunque no se tengan síntomas visibles. Varias estrategias deberían emplearse para minimizar el riesgo de desarrollar enfermedades causadas por HPV genitales:

Campaña de PAP





Preparado delgado con grupo de células normales cervicales a izq., y células infectadas con HPV a der. Éstas con HPV muestran formas típicas de coilocitos: núcleos aumentados x2 o x3, e hiperchromasia

Ciertos tipos de HPV sexualmente transmitidos pueden causar cáncer cervical. Una persistente infección con uno o más de cerca de una docena de esos tipos de HPV de "alto riesgo" es un factor importante en la mayoría de todos los casos de cáncer cervical. El desarrollo del cáncer cervical inducido por HPV es un proceso lento que generalmente toma muchos años. Durante la fase de desarrollo, células precancerosas pueden ser detectadas por una citología anual o semianual de Papanicolaou, coloquialmente "Pap". El Pap es una efectiva estrategia para reducir el riesgo de cáncer cervical. El test de Pap involucra tomar tejido del cérvix, colocarlo en una platina de vidrio, y examinar bajo microscopio para detectar células anormales. Es un método 70% a 80% efectivo en detectar anomalías celulares por HPV. Un más sensible método es el "Preparado Delgado," en donde el tejido del cérvix se pone en una solución líquida, y es 85% a 95% efectivo en detectar anomalías celulares causadas por HPV. Este último test Pap se usa mayormente en mujeres de más de 30. Es una combinación de test Pap-ADN HPV. Si este test viene negativo, puede esperarse tres años antes de hacérselo nuevamente. Se puede indicar una inspección detallada del cérvix por colposcopia si células anormales se detectan por test rutinario Pap. Un ejemplo frecuente de ocurrencia de células anormales que se encuentran en asociación con el HPV son los coilocitos (ver figura.)

Pruebas de HPV

Una prueba HPV detecta ciertos tipos de papilomavirus humano (HPVs), dependiendo de la prueba. Un método para detectar el ADN de los HPVs de alto peligro ha sido recientemente agregado al rango de opciones clínicas para la detección de cáncer cervical.

En marzo de 2003, la organización estadounidense FDA (Administración Federal de Medicinas y Alimentos) aprobó una prueba de una captura híbrida, comercializada por Digene, como un utensilio de captura primario para la detección de infecciones HPV de alto riesgo que pueden llegar al cáncer cérvico. Esta prueba fue aprobada también para usarla en conjunto con la prueba Pap y debería ser realizada de manera rutinaria en una revisión ginecológica.

Añadir la prueba de HPV a todas las mujeres de más de 30 años mejora la sensibilidad sobre la citología aislada hasta casi el 100% y da la opción al facultativo de aumentar el intervalo entre citologías hasta 3 años.

El estudio experimental de las distintas vías moleculares implicadas en el desarrollo del cáncer de cérvix ha permitido el desarrollo de nuevos marcadores biológicos que podrían mejorar considerablemente el diagnóstico citológico e histológico de las lesiones cervicales. La detección del ARN mensajero de E6 y E7 (HPV OncoTect) y el estudio de la proteína del ciclo celular p16 son dos de estos nuevos marcadores. Los primeros resultados publicados sugieren que estos marcadores son altamente

sensibles y específicos permitiendo identificar las células en proceso de transformación cancerosa, lo que conlleva un gran avance desde el punto de vista clínico.

En el caso de los hombres, de acuerdo con la CDC, no existe una prueba para determinar la infección por HPV. Las "anormalidades" genitales son el único signo visible de HPV en hombres, y puede ser identificado con un chequeo visual del área genital. Estas "anormalidades" visibles, sin embargo, son el resultado de tipos de HPV no cancerígenos. Soluciones de vinagre han sido útiles para indentificar "anormalidades" haciéndolas más notorias, pero estas pruebas han resultado ser más favorables en áreas húmedas, como el tracto genital femenino.

Referencias

1. ↑ Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al (1999). "El papilomavirus humano es una causa necesaria para propagar el cáncer cervical invasivo, mundialmente". *J. Pathol.* **189** (1): 12-9. DOI: <12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F 10.1002/(SICI)1096-9896(199909)189:1<12::AID-PATH431>3.0.CO;2-F.
2. ↑ Lowy DR, Schiller JT (2006). "Prophylactic human papillomavirus vaccines". *J. Clin. Invest.* **116** (5): 1167-73. DOI:10.1172/JCI28607.
3. ↑ Revzina NV, Diclemente RJ (2005). "Prevalencia e incidencia de la infección por papilomavirus humano en mujeres en EE. UU.: una revisión sistemática". *International journal of STD & AIDS* **16** (8): 528-37. DOI:10.1258/0956462054679214."The prevalence of HPV reported in the assessed studies ranged from 14% to more than 90%".
4. ↑ McCullough, Marie. «Razas de virus de cáncer más raras que las primeras estimaciones», *The Philadelphia Inquirer*, 28 de febrero 2007. Consultado el 2 de marzo 2007.
5. ↑ Brown, David. «Los estudios encuentran a más mujeres de lo esperado con HPV», *San Francisco Chronicle*, 28 de febrero 2007. Consultado el 2 de marzo 2007. (publicado originalmente en el *Washington Post* como "More American Women Have HPV Than Previously Thought")
6. ↑ Frisch M, Smith E, Grulich A, Johansen C (2003). "Cáncer en una cohorte poblacional de hombres y mujeres con parejas registradas homosexuales". *Am. J. Epidemiol.* **157** (11): 966-72.
7. ↑ Dunne EF, Nielson CM, Stone KM, Markowitz LE, Giuliano AR (2006). "Prevalencia de la infección por HPV entre hombres: revisión sistemática de la literatura". *J. Infect. Dis.* **194** (8): 1044-57. DOI:10.1086/507432.
8. ↑ Qué necesita saber el hombre del HPV (2006). Consultado el 4 de abril 2007. "No hay ningún test de detección de HPV en hombres aprobado por la FDA. Esto es debido a que no se ha desarrollado aún una manera efectiva y fácil de colectar una muestra de células masculinas genitales de la piel, que detectaría el HPV."
9. ↑ { {cite book Buck HW (2005). Genital warts. Online version of Clinical Evidence (14): 1–13. Author Robin Parks, MS Editor Kathleen M. Ariss, MS Associate Editor Pat Truman Primary Medical Reviewer Joy Melnikow, MD, MPH - Family Medicine Specialist Medical Reviewer Jeanne Marrazzo, MD, MPH - Infectious Disease Última actualización 17 agosto 2006} }
10. ↑ Parkin DM (2006). "The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002". *Int. J. Cancer* **118** (12): 3030-44. DOI:10.1002/ijc.21731.
11. ↑ Greenblatt R.J. 2005. Virus del papiloma humano: enfermedades, diagnosis, y posible vacuna. *Clinical Microbiology Newsletter*, 27(18), 139-145. Resumen disponible.
12. ↑ ^{a b c d} Sinal SH, Woods CR (2005). "Infecciones de papilomavirus humano en tracto genital y respiratorio de jóvenes". *Seminars in pediatric infectious diseases* **16** (4): 306-16. DOI:10.1053/j.spid.2005.06.010.
13. ↑ Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al (2000). "Evidencia de una asociación causal entre el virus del papiloma humano y los cánceres de cabeza y cuello". *J. Natl. Cancer Inst.* **92** (9): 709-20.

14. ↑ Gillison ML (2006). "Virus del papiloma humano y prognosis de carcinoma orofaríngeo de células escamosas: implicaciones en estudios clínicos de cánceres de cabeza y cuello". *J. Clin. Oncol.* **24** (36): 5623-5. DOI:10.1200/JCO.2006.07.1829.
15. ↑ Wu R, Sun S, Steinberg BM (2003). "Requerimiento de la activación de STAT3 para la diferenciación de epitelio mucoso estratificado escamoso". *Mol. Med.* (3-4): 77-84.
16. ↑ Moore CE, Wiatrak BJ, McClatchey KD, et al (1999). "Tipos de alto riesgo del papilomavirus humano y carcinoma de células escamosas en pacientes con papilomas respiratorias". *Otolaryngology—head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* **120** (5): 698-705. DOI:10.1053/hn.1999.v120.a91773.
17. ↑ Antonsson A, Forslund O, Ekberg H, Sterner G, Hansson BG (2000). "La ubicuidad e imprecisa diversidad genómica de los papilomavirus humanos cutáneos sugieren un comensalismo natural de esos virus". *J. Virol.* **74** (24): 11636-41.

Tomado de: "http://es.wikipedia.org/wiki/Virus_del_papiloma_humano"