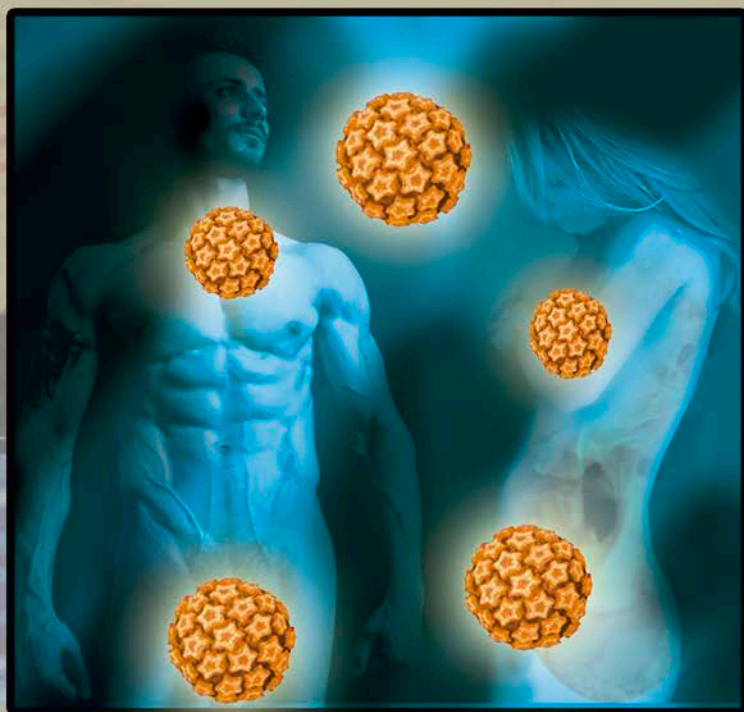


Virus del papiloma humano

Víctor Manuel Vargas Hernández
Christine Bergeron
Montserrat Cararach Tur
Santiago Dexeus i Trias de Bes
José Antonio Ruiz Moreno



VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Virus del papiloma humano

Víctor Manuel Vargas Hernández

Médico Cirujano por la Facultad de Medicina, UNAM. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Ginecología Oncológica y Colposcopia. Fundador y Ex-presidente del Colegio Mexicano de Ginecólogos Dedicados a la Colposcopia.

Christine Bergeron

Doctor of Medicine, Specialist in Anatomical Pathology, University Pierre & Marie Curie, París Francia. Head of Pathology Department, Laboratory Cerba. Société Française de Colposcopie et de Pathologie Cervico-Vaginale. President Elect 2017–2020. Directora, Institut de Brux, Private School for Cytotechnicians.

Montserrat Cararach Tur

Doctora en Medicina y Cirugía, Universidad de Barcelona. Especialista en Patología del Tracto Genital Inferior, Colposcopia y Láser del Institut Riera Bartra de Barcelona. Expresidenta de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia–AEPCC. Miembro del Comité de Acreditación.

Santiago Dexeus i Trias de Bes

Fundador y Vicepresidente de la Fundación SOMDEX en Barcelona. Egresado de la Facultad de Medicina de Barcelona. Miembro de la Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears.

José Antonio Ruiz Moreno

Expresidente de la Asociación Mexicana de Colposcopia y Patología Cervical. Presidente 2004–2006. Expresidente del Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia. Profesor Emérito de la Escuela Médico Militar.



**Editorial
Alfíl**

Virus del papiloma humano

Todos los derechos reservados por:

© 2017 Editorial Alfíl, S. A. de C. V.

Insurgentes Centro 51–A, Col. San Rafael

06470 México, D. F.

Tels. 55 66 96 76 / 57 05 48 45 / 55 46 93 57

e–mail: alfil@editalfil.com

www.editalfil.com

ISBN 978–607–741–203–8

Dirección editorial:

José Paiz Tejada

Revisión editorial:

Berenice Flores, Irene Paiz

Ilustración:

Alejandro Rentería

Diseño de portada:

Arturo Delgado

Impreso por:

Solar, Servicios Editoriales, S. A. de C. V.

Calle 2 No. 21, Col. San Pedro de los Pinos

03800 México, D. F.

20 de septiembre de 2017

Esta obra no puede ser reproducida total o parcialmente sin autorización por escrito de los editores.

Los autores y la Editorial de esta obra han tenido el cuidado de comprobar que las dosis y esquemas terapéuticos sean correctos y compatibles con los estándares de aceptación general de la fecha de la publicación. Sin embargo, es difícil estar por completo seguros de que toda la información proporcionada es totalmente adecuada en todas las circunstancias. Se aconseja al lector consultar cuidadosamente el material de instrucciones e información incluido en el inserto del empaque de cada agente o fármaco terapéutico antes de administrarlo. Es importante, en especial, cuando se utilizan medicamentos nuevos o de uso poco frecuente. La Editorial no se responsabiliza por cualquier alteración, pérdida o daño que pudiera ocurrir como consecuencia, directa o indirecta, por el uso y aplicación de cualquier parte del contenido de la presente obra.

Autores y colaboradores

AUTORES

Acad. Dr. Víctor Manuel Vargas Hernández

Médico Cirujano por la Facultad de Medicina, UNAM. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Ginecología Oncológica y Colposcopia. Fundador del actual Colegio Mexicano de Ginecólogos Dedicados a la Colposcopia, y Presidente 2011–2013. Fundador y Editor de la *Revista de Enfermedades de Tracto Genital Inferior*. Académico Titular de la Academia Mexicana de Cirugía. Certificado en Ginecología y Obstetricia y Biología de la Reproducción Humana por el CMGO. *Fellow, American College of Gynecologists and Obstetrics*. Miembro Colegiado Titular Emérito del Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia. Miembro Emérito de la Asociación Mexicana de Medicina de la Reproducción. Miembro del Consejo Directivo del Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia. Miembro del Comité Internacional de SGO.

Capítulos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 13, 14, 15

Dra. Christine Bergeron

Doctor of Medicine, Specialist in Anatomical Pathology, University Pierre & Marie Curie, París Francia. Head of Pathology Department, Laboratory Cerba. Société Française de Colposcopie et de Pathologie Cérnico-Vaginale. President Elect 2017–2020. Directora, Institut de Brux, Private School for Cytotechnicians.

Dra. Montserrat Cararach Tur

Doctora en Medicina y Cirugía, Universidad de Barcelona. Especialista en Obstetricia y Ginecología, Institut Universitari Dexeus, Barcelona. Especialista en Patología del Tracto Genital Inferior, Colposcopia y Láser del Institut Riera Bartra de Barcelona. Expresidenta de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia–AEPCC. Miembro del Comité de Acreditación.

Prof. Santiago Dexeus i Trias de Bes

Fundador y Vicepresidente de la Fundación SOMDEX en Barcelona. Egresado de la Facultad de Medicina de Barcelona. Doctorado por la Facultad de Medicina de Madrid. Miembro de la Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears.

Dr. José Antonio Ruiz Moreno

Expresidente de la Asociación Mexicana de Colposcopia y Patología Cervical, actualmente Colegio Mexicano de Ginecólogos Dedicados a la Colposcopia, A. C. Presidente 2004–2006. Expresidente del Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia. Profesor Emérito de la Escuela Médico Militar.

Capítulo 4

COLABORADORES**Dr. Gustavo Acosta Altamirano**

Doctor en Ciencias, área de Inmunología. Director de Investigación, Hospital de Ixtapaluca, Secretaría de Salud.

Capítulo 11

Dr. Germán Barrientos Vargas

Ginecólogo Colposcopista. Segundo Secretario Propietario de COMEGIC.

Capítulo 3

Dr. David Cantú de León

Ginecólogo Oncólogo, Instituto Nacional de Cancerología, INCAN.

Capítulo 5

Dr. Jean René Clemenceau Valdivia

Cirujano Oncólogo, Hospital Ángeles Pedregal. Comisión de Asuntos Internacionales COMEAIC.

Capítulo 6

Dra. Lorena Patricia Ferrer Arreola

Especialista en Ginecología y Obstetricia. Colposcopista. Directora de Salud Reproductiva a nivel nacional, IMSS.

Capítulo 9

Dra. Elsa Aída Gay de Pereyra

Médica Assistente Doutora do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Capítulo 10

Dr. Javier Gómez Pedroso Rea

Especialidad en Ginecología y Obstetricia. Ginecología Oncológica. Expresidente del Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia (COMEGO).

Capítulo 5

Dr. Eduardo César Lazcano Ponce

Director del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP).

Capítulo 13

Dr. Carlos Juan Liceaga Escalera

Cirujano Maxilofacial. Vicepresidente de la Sociedad Médico-Quirúrgica del HJM.

Capítulo 7

Dr. Fernando Mainero Ratchelous

Cirujano Oncólogo. Jefe de Clínica de Mama, UMAE N° 4, LCA, IMSS.

Capítulo 5

Dra. Franciele Norma Minotto

Professora Assistente Mestre da Faculdade de Medicina Campus Rondonópolis da Universidade Federal do Mato Grosso.

Capítulo 10

Dr. Mario Adán Moreno Eutimio

Doctor en Ciencias, área de Inmunología. Jefe de Investigación Clínica, Hospital Juárez de México.

Capítulo 11

Dr. Jorge Rivera Corona

Especialidad en Ginecología y Obstetricia, Colposcopista. Exdirector de la Clínica de la Mujer, PEMEX.

Capítulo 1

Dr. Mauricio Salcedo Vargas

Doctor en Ciencias, Área de Investigación, Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, IMSS.

Capítulo 2

Dr. Drusso Vera Gaspar

Especialista en Ginecología y Obstetricia. Presidente del Colegio Nacional de Docencia e Investigación (CONADICO). Expresidente de COMEGO y de AMPCPC, hoy COMEAIC.

Capítulo 1

Contenido

Prólogo	XI
<i>José de Jesús Curiel Valdés</i>	
1. Infección por el virus del papiloma humano. Epidemiología	1
<i>Víctor Manuel Vargas Hernández, Jorge Rivera Corona, Drusso Vera Gaspar</i>	
2. Infección por el virus del papiloma humano. Carcinogénesis . .	19
<i>Víctor Manuel Vargas Hernández, Mauricio Salcedo Vargas</i>	
3. Historia natural de la enfermedad por virus del papiloma humano	27
<i>Víctor Manuel Vargas Hernández, Germán Barrientos Vargas</i>	
4. Condiloma acuminado	37
<i>Víctor Manuel Vargas Hernández, José Antonio Ruiz Moreno</i>	
5. Virus del papiloma humano en patología mamaria	67
<i>Víctor Manuel Vargas Hernández, Javier Gómez Pedroso Rea, Fernando Mainero Ratchelous, David Cantú de León</i>	
6. Cánceres de cabeza y cuello asociados al virus del papiloma humano	79
<i>Víctor Manuel Vargas Hernández, Jean René Clemenceau Valdivia</i>	
7. Infección por virus del papiloma humano asociada a patología oral	87
<i>Víctor Manuel Vargas Hernández, Carlos Juan Liceaga Escalera</i>	

8. Otras enfermedades no genitales asociadas al virus del papiloma humano	119
<i>Víctor Manuel Vargas Hernández</i>	
9. Anticonceptivos orales, virus del papiloma humano, neoplasia intraepitelial cervical y cáncer cervicouterino ...	127
<i>Víctor Manuel Vargas Hernández,</i> <i>Lorena Patricia Ferrer Arreola</i>	
10. Virus del papiloma humano y sexualidad	137
<i>Elsa Aída Gay de Pereyra, Franciele Norma Minotto</i>	
11. Virus del papiloma humano y coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana	155
<i>Víctor Manuel Vargas Hernández, Mario Adán Moreno Eutimio,</i> <i>Gustavo Acosta Altamirano</i>	
12. Vacunas contra el virus del papiloma humano	171
<i>Víctor Manuel Vargas Hernández</i>	
13. Nuevos esquemas de vacunación	185
<i>Víctor Manuel Vargas Hernández,</i> <i>Eduardo César Lazcano Ponce</i>	
14. Vacuna nonavalente	189
<i>Víctor Manuel Vargas Hernández</i>	
15. Virus del papiloma humano en el hombre	197
<i>Víctor Manuel Vargas Hernández</i>	
Índice alfabético	203

Prólogo

Acad. Dr. José de Jesús Curiel Valdés

Virus del papiloma humano es el segundo libro de una colección sobre patología ginecológica. El texto consta de 15 capítulos, la mayor parte de ellos escritos por prestigiados autores. En su conjunto el libro describe los aspectos más importantes sobre el virus del papiloma humano y los aspectos epidemiológicos, así como las diversas técnicas para su detección, diagnóstico y tratamiento. El libro está dirigido a especialistas en el tema, ya que los conceptos y la redacción contienen aspectos técnicos en lenguaje médico. El médico no especialista requiere leerlo con cuidado y apoyarse en la amplia bibliografía utilizada.

En varios capítulos se incluyen la historia natural, la epidemiología y aspectos clínicos en hombres y mujeres, resaltando en varios sitios la trascendencia de la persistencia de la infección y los tipos virales que más se relacionan con el cáncer.

En el aspecto epidemiológico, referido en diversos capítulos, se evidencia la variación de las cifras según el área geográfica y la época en la que se realizaron los estudios; sin embargo, todos reflejan la misma problemática enfocada en la relación entre la persistencia de virus del papiloma humano de alto riesgo y el cáncer del cuello uterino. Es también ampliamente mencionado que casi todos los adultos con vida sexual lo hemos tenido una vez cuando menos en nuestra vida. Las verrugas, que aparentemente han tenido un aumento notable en su frecuencia y, como se comenta, son poco riesgosas, pero muy molestas por lo importante de su contagio, han sido mencionadas a lo largo de varios capítulos tanto en los hombres como en las mujeres, y el abordaje de diagnóstico y tratamiento es amplio y bien descrito. Por lo importante del autocontagio de las verrugas y su transmisión a otras personas es que debe conocerse bien este problema.

Los mecanismos de interacción del virus del papiloma humano con el genoma de la células son abordados en varios sitios, y esto ayuda a reforzar al lector su comprensión. Se menciona también la utilidad de métodos de diagnóstico de presencia de virus; sin embargo, habría que resaltar que no es lo mismo tener presencia de virus que tener la enfermedad, ya sea de verrugas o en forma plana.

La relación con la patología mamaria es un punto de interés, y lleva a la reflexión de cómo puede llegar un virus que no tiene fase de viremia cuando en la piel de la mama y el pezón no existe manifestación de lesiones por virus del papiloma humano, como verrugas planas o acuminadas. Sin embargo, están las cifras de su asociación, y debe dársele seguimiento; se requieren estudios muy cuidadosos en metodología para descartar contaminación. Es también controvertido si realmente los anticonceptivos orales juegan un papel preponderante, de lo cual se mencionan los aspectos más relevantes.

La presencia del virus en la vulva está descrita de forma didáctica, abordando todos los pormenores de diagnóstico y tratamiento.

La sexualidad tiene una parte significativa en la transmisión del virus del papiloma humano, y desde luego el diagnóstico de esta enfermedad afecta a las parejas en forma importante; el capítulo respectivo menciona varios aspectos más relacionados con la funcionalidad sexual que con la infección, que, sin embargo, complementan este aspecto de la enfermedad.

Es importante la relación primordialmente con la positividad del VIH y con el número de linfocitos CD4 presentes, sobre todo en hombres que tienen sexo con hombres y en el área anal.

Por último, la vacunación es ya parte de nuestro armamento, y está siendo adoptada en forma importante en México; será interesante estar atentos a lo que sucederá en los próximos años cuando disminuya la frecuencia de virus del papiloma humano de alto riesgo 16 y 18 y del de bajo riesgo 6 y 11, y ver qué virus toman su lugar.

Infección por el virus del papiloma humano. Epidemiología

*Víctor Manuel Vargas Hernández, Jorge Rivera Corona,
Drusso Vera Gaspar*

RESUMEN

Los papilomavirus humanos son virus de DNA bicatenario que sólo infectan a los seres humanos; los diferentes genotipos del virus del papiloma humano (VPH) tienen un riesgo de infectar diferentes sitios del cuerpo; los genotipos de VPH-1, 2 y 4 tienen predilección por el epitelio cutáneo, mientras que los genotipos de VPH-6, 11, 16 y 18 se inclinan por la infección de las membranas mucosas. La infección cutánea con genotipos de VPH-1 y 2 se asocia a verrugas plantares o de las manos comunes. La infección mucocutánea con genotipos VPH-6, 11, 16 y 18 se asocia a menudo a verrugas genitales (VG), lesiones precancerosas y cáncer cervicouterino (CaCu), de vulva, de vagina, de pene, de ano y de orofaringe. La evidencia que relaciona el VPH con el CaCu es amplia; de este modo, el VPH-16 representa 60% de los casos y el VPH-18 constituye 10%. El contacto personal es de importancia para la transmisión de verrugas cutáneas, pero las infecciones anogenital y cervical se transmiten principalmente por contacto sexual. Ambas representan la transmisión de una superficie epitelial a otra. Igual que ocurre con otras infecciones de transmisión sexual (ITS), las personas con múltiples parejas sexuales corren mayor riesgo de infección por VPH que los individuos con una relación monógama, y los individuos con nueva pareja sexual están en mayor riesgo que los que tienen una pareja sexual a largo plazo. La prevalencia mundial de infección por VPH en las mujeres es de 10%, con una mayor prevalencia regional en África, donde 22% de las mujeres tienen evidencia de infección por VPH. A nivel mundial las infecciones más graves de VPH son causadas

por genotipos de VPH de alto riesgo (VPH–ar), VPH–16 y 18, los cuales se previenen mediante la vacunación. Las tasas de cáncer anal están aumentando en los hombres y las mujeres, así como en los hombres que tienen sexo con hombres (HSH) y en los hombres heterosexuales, en los que la infección por VPH es principalmente por VPH–16. La circuncisión masculina se asocia a menores tasas de infección por VPH que la ausencia de ella. Por fortuna, se dispone de vacunas para la prevención de la infección por VPH en mujeres y hombres, lo cual disminuye la prevalencia de VPH y la incidencia de enfermedades asociadas con él. La detección de VPH es más común en los hombres y las mujeres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que sin VIH; en los hombres y las mujeres no infectados por VIH la infección por VPH se asocia a un mayor riesgo de adquirir VIH, en comparación con aquellos sin infección por VPH.

INTRODUCCIÓN

Los virus del papiloma son virus de DNA bicatenario que constituyen el género de la familia de *Papillomaviridae*, y son virus específicos de especie. El virus del papiloma humano infecta sólo a los seres humanos; existen más de 130 genotipos, que pueden subdividirse en dos categorías: la piel y las mucosas, con base en su tropismo tisular.^{1–3} Los diferentes genotipos de VPH tienden a infectar a diferentes sitios del cuerpo^{1–3} (cuadro 1–1).

GENOTIPOS DE LA PIEL

Algunos genotipos de VPH tienen predilección por el epitelio cutáneo y se encuentran en las verrugas plantares, comunes, planas y del carnicero. Los genotipos de VPH asociados a verrugas plantares y comunes incluyen los genotipos 1, 2 y 4, respectivamente. Las verrugas planas son principalmente causadas por los genotipos 3 y 10, pero las verrugas del carnicero (verrugas comunes que tienden a ocurrir en los manipuladores de carne, aves y pescado) están asociadas a los genotipos 2 y 7. La enfermedad de Bowen, una forma de neoplasia intraepitelial de alto grado, se presenta de forma genital y extragenital, en los dedos y las palmas de las manos y los pies, así como en la mucosa genital. Hay múltiples genotipos de VPH que se han aislado de estas lesiones, incluyendo los genotipos 16, 18, 31, 32, 34 y otros. La epidermodisplasia verruciforme es una condición recesiva rara, probablemente autosómica, que se caracteriza por la aparición de lesiones, como verrugas, inducidas por VPH en la primera infancia, con transformación maligna

Cuadro 1–1. Enfermedades asociadas a los genotipos de virus del papiloma humano

Enfermedad	Genotipos de VPH asociados con frecuencia
Verrugas cutáneas	
Verruga plantar	1, 2
Verruga común	2, 1
Verruga plana	3, 10
Verruga del carnicero	7, 2
Enfermedad de Bowen	
Genital	16
Extragenital	2, 3, 4, 16
Epidermodisplasia verruciforme	2, 3, 5, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 17
Condilomas acuminados	6, 11
Lesiones intraepiteliales escamosas*	
De bajo grado	6, 11
De alto grado	16, 31, 52, 18
Cáncer de orofaringe	16
Cáncer anal	16
Papilomatosis respiratoria	6, 11

VPH: virus del papiloma humano. Aquí se muestran los genotipos de VPH más comunes reportados asociados a varias condiciones; los genotipos de VPH más comunes asociados a lesiones en particular varían geográfica y demográficamente en la población estudiada. * Incluyen lesiones intraepiteliales escamosas y cáncer del cuello del útero, de vagina, de vulva, de ano y de pene.

en la mitad de los pacientes durante la edad adulta, a menudo en superficies de la piel con exposición al sol. Múltiples genotipos de VPH se han aislado de estas lesiones, pero los genotipos 5 y 8 tienen el mayor potencial maligno en estos individuos.^{2,3}

También existen genotipos de VPH con predilección anogenital de la piel queratinizada e infecciones del epitelio mucoso anogenital. Los sitios comunes de infección incluyen el pene, el escroto, el perineo, el conducto anal, la región perianal, el introito vaginal, la vulva y el cuello uterino.

Las principales manifestaciones de VPH anogenital incluyen las VG o condiloma acuminado, también conocido como verrugas venéreas o genitales, que consisten en verrugas anogenitales benignas, causadas con mayor frecuencia por los genotipos de VPH–6 y 11. Las lesiones intraepiteliales escamosas (SIL) y el carcinoma de vagina, de vulva, del cuello uterino, de ano o de pene también son una consecuencia; la infección por VPH ha sido claramente vinculada con la totalidad de lesiones intraepiteliales y cáncer del cuello uterino y de ano, la mayoría escamosos, así como de pene, vulva y vagina. De los 14 genotipos de VPH–ar u oncogénicos comunes asociados a cáncer con estos genotipos, el VPH–16 es el más común y se asocia a un mayor riesgo de progresión a cáncer.² La presencia de zona de transformación cervical no es necesaria para que el VPH–ar infecte

el tracto genital inferior, y la prevalencia de subtipos oncogénicos de VPH en la vagina es similar en las mujeres con o sin histerectomía. El VPH puede infectar no sólo el canal anal en la zona de transformación anal, sino también sitios más distales, incluyendo la piel queratinizada del margen anal y la región perianal.³ En otras superficies de la mucosa las evidencias sugieren una relación entre infección por VPH, especialmente con el genotipo VPH-16, y carcinoma de células escamosas de la cavidad oral, sobre todo en los pacientes menores de 50 años de edad. La infección de la mucosa respiratoria con genotipos de VPH-6 y 11 se presenta principal, pero no exclusivamente, en los niños pequeños y lactantes.^{2,3}

DETECCIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

La infección por VPH se detecta con pruebas moleculares, pero sólo la citología o la biopsia cervical están clínicamente disponibles. Se realiza la tinción en muestras histopatológicas para antígenos de VPH, tales como las oncoproteínas de la cápside o las proteínas de la región temprana E6 o E7 (en la resección tumoral); su utilidad clínica es incierta y no está fácilmente disponible. No existen pruebas aprobadas por la *Food and Drug Administration* disponibles clínicamente para detectar la infección por VPH de orofaringe, de ano o de los genitales de los hombres, ni pruebas serológicas o de sangre para detectar la infección por VPH; sólo se cuenta con muestras cervicales.^{2,3}

Enfermedades asociadas al virus del papiloma humano

Verrugas no genitales

El VPH cutáneo está extendido en la población general. Las verrugas se producen en 10% de los niños, con un pico de incidencia entre las edades de 12 y 16 años. Las verrugas no genitales no se limitan a la población pediátrica; 3.5% de los adultos tienen verrugas no genitales en algún momento de su vida. Las verrugas comunes representan 71% de todas las verrugas cutáneas, seguidas de las verrugas plantares y planas (34 y 4%, respectivamente). Las verrugas cutáneas se presentan entre los 2 y los 80 años de edad, de ellas 16% en los mayores de 35 años de edad a razón de 11 por cada 1 000 pacientes al año.^{2,3}

Verrugas genitales

La carga de verrugas genitales es alta, con una prevalencia de 1 a 10%, principalmente en las personas de 17 a 33 años de edad, con un pico de incidencia de 20

a 24 años de edad. Se ha informado que 3% desarrollan verrugas genitales durante cuatro años, 3% en hombres sanos, y 4.5% las desarrollan en una media de 18 meses. Los factores de riesgo (FR) para verrugas genitales en hombres y mujeres incluyen la infección con genotipos VPH-6 y 11, nuevas parejas y un mayor número de parejas sexuales. Los hombres y las mujeres con verrugas anogenitales experimentan angustia psicológica e interrupción de las relaciones sexuales.⁴⁻⁷

Cáncer cervicouterino

A nivel mundial se diagnostican 500 000 casos de CaCu invasivo cada año y representaba la neoplasia más frecuente en las mujeres de los países en desarrollo hasta que fue superada por el cáncer de mama en 1990.^{2,3} Las evidencias de que el VPH-ar causa CaCu es extensa: el VPH-16 representa 50% de los casos y 20% el VPH-18. La epidemiología del VPH-ar demostró que los genotipos de VPH-ar más comunes son VPH-16, 18, 31, 33, 35, 45, 52 y 58; los genotipos de VPH-16 y 18 representa 71% de los casos en general; se encontró DNA de VPH en 90% de las mujeres con CaCu; 15 genotipos fueron clasificados como VPH-ar (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82).^{2,3,8}

El VPH-16 es el genotipo más comúnmente identificado, con seroprevalencia en 19% de los hombres y 30% de las mujeres. La mayor frecuencia de infección por VPH-ar impone la importancia de la vacunación contra VPH.^{2,3,8}

Cáncer anal

El cáncer anal es poco frecuente, pero la incidencia ha aumentado en las últimas tres décadas,^{9,10} y la mayoría es atribuible a VPH-ar, similar al CaCu, especialmente por VPH-16 y 18.

Cánceres de genitales externos

El VPH también está relacionado con cáncer de pene, de vulva y de vagina. A diferencia del cáncer cervical y anal, no todos los cánceres de genitales externos están asociados a infección por VPH; los cánceres VPH negativos están relacionados con inflamación crónica o liquen escleroso, y los cánceres asociados al VPH de pene y vulva ocurren a edades más tempranas, son de patología basaloide en lugar de queratinizante, no tienen mutaciones de p53 ni están asociados con factores de riesgo (FR) sexual.^{2,3,11}

Cáncer orofaríngeo

La infección por VPH también desempeña un papel en la patogénesis del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; no existen pruebas clínicamente dis-

ponibles para la detección de infección por VPH orofaríngeo, por lo que es incierto el riesgo real para cáncer y si la detección sería clínicamente útil. La infección por VPH orofaríngea se asocia con FR sexuales, y no es tan común como la infección genital por VPH. La detección de la infección orofaríngea por VPH quizá tenga poco valor en la evaluación del riesgo de desarrollar cáncer. De manera similar al cáncer de pene y de vulva, el cáncer orofaríngeo comprende dos categorías: asociado a VPH y no asociado a VPH; los cánceres de orofaringe asociados a VPH se encuentran principalmente en la orofaringe, la base de la lengua, las amígdalas y la laringe, y se producen en población más joven que los cánceres no asociados al VPH.¹²⁻¹⁴ Por el contrario, los cánceres no asociados al VPH se asocian principalmente al consumo de alcohol y tabaco, con frecuencia con mutaciones en p53. La incidencia de cánceres asociados a VPH ha aumentado y se ha apreciado una disminución de la incidencia de cánceres no asociados a VPH;¹⁴ los pacientes con reciente diagnóstico de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello y orofaringe se asociaron a comportamientos sexuales de alto riesgo, infección por VPH, y el orofaríngeo con VPH-16 positivo. La prevalencia de infección por VPH en la orofaringe es menor que en la zona anogenital.^{12,15-17} En muestras orales el DNA de VPH fue de 6.9%, con VPH-16 de 1%, tres veces más común en los hombres que en las mujeres (10.1 vs. 3.6%); se asocia con un mayor número de parejas que se besan (incluyendo sexo oral) con la boca abierta, tanto en hombres como en mujeres, así como con la edad y el tabaquismo;^{12,15,18,19} 88% de los hombres que son heterosexuales sin antecedentes de enfermedad asociada a VPH y seguimiento de 13 meses, 4.4% adquirieron la infección orofaríngea con cualquier genotipo de VPH y 1.7% con VPH-ar.²⁰ La incidencia de infección por VPH orofaríngea fue de 5.6 y 2.5 casos por cada 1 000 personas al mes para cualquiera de los VPH-ar, en todos los grupos etarios; la adquisición de una nueva infección por VPH-ar orofaríngea se asoció a tabaquismo actual o anterior y estado civil soltero, divorciado, separado o viudo, pero no con el número de parejas sexuales o parejas sexuales orales; en el seguimiento de 56% de las infecciones orales con cualquier genotipo y 75% con infecciones por VPH-ar se depuraron de forma espontánea, en un promedio de seis a siete meses. Existen datos de que la vacunación contra VPH protege contra la infección por VPH orofaríngea.²¹

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) es el tumor benigno más común de la laringe en los niños causado por VPH adquirido durante el paso por el canal del parto de la madre infectada. El VPH-6 y el 11 son los genotipos más comunes, con una incidencia de 4.5 por cada 100 000 niños y de 1.8 por cada 100 000 adultos. Aunque benigna, tiene una elevada morbilidad por obstrucción de la laringe por verrugas, que requieren múltiples tratamientos; las lesiones papilomatosas rara vez crecen agresivamente hacia los pulmones o sufren transformación maligna.^{2,3,22}

Factores de riesgo de infección

El VPH se extiende a la superficie de la piel. El contacto personal cercano se supone que es de importancia para la transmisión de verrugas cutáneas, mientras que las verrugas anogenitales y la infección por VPH en el cuello uterino se transmiten principalmente por contactos genital–genital, oral–genital, anal–genital u oral–anal; los genotipos de VPH aislados de verrugas comunes (genotipos 1 y 2) se han aislado de verrugas anogenitales en niños. El factor predictor más consistente de infección genital por VPH es la actividad sexual. El riesgo de infección por VPH en las mujeres y los hombres está directamente relacionado con el número de parejas sexuales; similar a lo que ocurre con otras ITS, en las relaciones sexuales con nueva pareja el FR es más fuerte que el sexo con una pareja estable, con riesgo relativo (RR) de 10.1 por cada nuevo socio al mes. Tanto el coito vaginal como el anal son los principales FR para la infección por VPH; la penetración o el coito vaginal no son necesarios para la transmisión; la prevalencia de infección por VPH es menor en las mujeres vírgenes (4 vs. 22% en las mujeres sexualmente activas).^{2–4} En los adolescentes sin antecedentes de vida sexual la infección genital por VPH fue de 8% y se asoció a limpieza intravaginal; esta observación refleja la actividad sexual no declarada o sin penetración.^{23,24} El coito anal es un medio eficaz de transmisión de VPH al canal anal; tampoco es necesario para la transmisión, pues otros tipos de contacto desempeñan un papel en la transmisión y propagación a través de los dedos o juguetes o de otros órganos genitales infectados con VPH.^{25,26}

Parejas heterosexuales

En las parejas infectadas con el mismo genotipo de VPH es común (25%); la transmisión de mujer a hombre es mayor que de hombre a mujer, pero la transmisión es asintomática; en la mujer la presencia de anticuerpos anti–VPH es indicativa de una infección anterior, y se asocia a disminución del riesgo posterior a una infección por el mismo genotipo de VPH, en particular VPH–16, que sugiere la posibilidad de protección de la inmunidad tras la infección natural, aunque la duración de la protección es desconocida, y muchas mujeres no desarrollan anticuerpos después de la infección.^{27–33}

Epidemiología en las mujeres

En mujeres con citología o prueba de Papanicolaou (Pap) cervical normal se demostró que la prevalencia mundial de VPH es de 10%, la cual es más alta en África, con 22% de infección por VPH. Los genotipos más comunes en todo el mundo fueron VPH–16 y 18, los cuales se previenen con la vacunación. La infección cer-

vical por VPH disminuye en las mujeres después de los 30 años de edad. La infección persistente es el mayor riesgo de desarrollar de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL) o CaCu invasivo, incluso la infección cervical por VPH predice la adquisición de la infección por VPH anal. La prevalencia estimada de infecciones del tracto anogenital por VPH en EUA es de 20 millones, y es común en las mujeres jóvenes sexualmente activas. La introducción de la vacunación contra el VPH se ha asociado con disminución de la prevalencia y la incidencia del VPH; antes de la vacunación la prevalencia de infección por VPH fue 27% mayor en las mujeres de 20 y 24 años de edad (45%). La prevalencia de genotipos específicos contenidos en la vacuna tetravalente contra VPH genotipos 6, 11, 16 y 18 fue de 17, 7, 16 y 7%, respectivamente; de las mujeres de 14 y 59 años de edad 30% tenían evidencia serológica de infección previa con uno de los siete genotipos de VPH–ar incluidos en la vacuna nonavalente. Esta proporción se piensa que es una subestimación de la verdadera carga de la exposición, ya que la infección natural no siempre implica niveles detectables de anticuerpos, que además pueden disminuir con la edad. En los adolescentes (media de 16 años) con dos años de actividad sexual y cuatro parejas sexuales de por vida se detectó VPH cervical en 64%; la incidencia anual de infección por VPH fue de 29% después de su primera relación sexual; 43% adquirieron el VPH durante los tres años de seguimiento, con una nueva adquisición de 32% en dos años. A largo plazo de seguimiento la persistencia del mismo genotipo de VPH se apreció en 4.8%. Estos datos reflejan la prevalencia global de infección por VPH; muchas jóvenes sexualmente activas tienen infecciones secuenciales con diferentes VPH–ar, las cuales se detectan transitoriamente, a pesar de los cambios citológicos variables; existen diferencias raciales del genotipo y la permanencia de la infección por VPH en mujeres.^{34–37} La incidencia de la infección por VPH es similar en las mujeres blancas y negras, pero en las mujeres negras la incidencia es mayor por VPH–ar. Dos años después de la infección por VPH–ar la incidencia es mayor en las mujeres de raza negra que tuvieron infección persistente (56 vs. 24% de mujeres blancas); esto se asocia a una mayor incidencia de CaCu en las mujeres de raza negra de EUA.^{2–4}

En las mujeres de más edad la prevalencia de la detección del VPH está más relacionada con la reactivación de la infección adquirida previamente que con nuevas infecciones. En las mujeres de 35 a 60 años de edad el riesgo para la detección de VPH–ar asociado a antecedentes de más de cinco parejas sexuales en su vida fue mayor que el asociado a una nueva pareja sexual en las mujeres mayores de 50 años de edad (87 vs. 8%);³⁸ los riesgos de VPH reflejan la reactivación de la infección; su importancia^{39,40} radica en que es una fuente importante de infección recién detectada de VPH en estas mujeres; más de la mitad de las mujeres VIH+ con infección por VPH cervical recién detectada habían reportado nuevas parejas sexuales. La infección anal por VPH en las mujeres es más común de lo

que se pensaba originalmente.^{41,42} En las mujeres de alto riesgo, incluidas las mujeres VIH+, las trabajadoras sexuales y las consumidoras de drogas inyectables, la infección anal por VPH es más común que la infección cervical por VPH. En las mujeres de bajo riesgo la prevalencia y la incidencia de infección anal por VPH es similar a la infección cervical por VPH.⁴¹ Las mujeres con antecedentes de HSIL de vulva o CaCu también tienen mayor riesgo de infección por VPH anal y enfermedades asociadas a VPH. De las mujeres con HSIL cervicales o de vulva 12% tenían una SIL anal y 9% una HSIL anal,⁴³ y el coito anal no era un FR constante, sea para infección por VPH anal o SIL anales. A pesar de la frecuencia de infecciones por VPH anal en mujeres, a menudo se detectan de manera transitoria.⁴⁴ En las mujeres sexualmente activas, de las cuales la mitad tienen infecciones por VPH anal, en más de 58% la prueba de VPH fue negativa durante 15 meses de seguimiento, lo cual se relaciona con que la incidencia de cáncer anal es menor que la de CaCu. Existe variación geográfica mundial en la distribución de genotipos de VPH en 13 áreas de 11 países (Nigeria, India, Vietnam, Tailandia, Corea, Colombia, Argentina, Chile, Holanda, Italia y España). Las mujeres VPH+ en Europa tienen más probabilidad de infectarse con VPH-16 que las de África subsahariana (OR 2.6); en Uganda, en las mujeres sexualmente activas de 12 a 24 años de edad, la prevalencia de infecciones por VPH y VIH fue 75 y 9%, respectivamente; los VPH-ar más frecuentes fueron VPH-52 (13%), VPH-51 (12%), VPH-18 (11%) y VPH-16 (11%); en las mujeres sexualmente activas de Reino Unido la prevalencia de infección por VPH-ar fue de 19% y el VPH-16 fue el genotipo más común. La mayoría de las mujeres se infectaron con al menos un genotipo de VPH no incluido en las vacunas.^{2-4,45}

Epidemiología en los hombres

Los factores asociados a la prevalencia del VPH en los hombres incluyen infección por VIH, comportamiento sexual en el pasado, número de parejas sexuales, falta de uso de preservativos, antecedentes de ITS, raza, etnia y estado de circuncisión;⁴⁶⁻⁵⁰ los hombres no circuncidados tienen tasas más lentas de eliminación del VPH que los hombres circuncidados.⁵¹ De 1990 a 2006 la prevalencia de VPH en hombres fue de 1 a 73%; este gran rango se atribuyó a factores como sitios anatómicos de la muestra, número de muestras procesadas y métodos de detección utilizados; la más consistente es la asociación de la actividad sexual y los genotipos de VPH-ar. En los HSH la carga de infección anogenital por VPH es alta, incluyendo los HSH adolescentes y menores de 30 años de edad; la prevalencia de infección anal con cualquier genotipo de VPH y cualquier genotipo de VPH-ar en HSH sin VIH fue 64 y 37%, respectivamente. En los HSH no infectados por VIH de 18 a 89 años de edad la prevalencia de la infección anal por VPH fue de 57%, y no varía en los diferentes grupos etarios; el genotipo de VPH más