

Virus del Papiloma Humano

Giovana F. Osorio

RESUMEN

SE HAN identificado más de noventa genotipos del virus del papiloma humano (VPH). La prevalencia de infección por estos virus que afectan múltiples tejidos humanos es bastante elevada. Presenta un variado espectro de manifestaciones clínicas, que incluyen desde proliferaciones benignas hasta tumores malignos. El desarrollo de la biología molecular nos indica que algunos de los genes virales se comportan como oncogenes, cuya expresión es necesaria pero no suficiente para la transformación maligna. El tratamiento durante muchos años estuvo enfocado en eliminar la lesión clínicamente evidente, pero a medida que se conoce más acerca de la respuesta inmune a la infección por el VPH se crean aproximaciones terapéuticas novedosas como los inmunomoduladores, y también surge la posibilidad de vacunación.

Palabras clave: papilomavirus, VPH, carcinogénesis, inmunoterapia.

DISTRIBUCIÓN

Incluso los tipos de VPH que rara vez se encuentran tienen una distribución amplia en el mundo. Con el inicio de la actividad sexual se presenta una prevalencia alta de infecciones anogenitales por VPH; cerca del 15% al 35% de las personas en el grupo de edad de 15 a 40 años tienen cantidades detectables de ADN del VPH.¹

El ADN del VPH se encuentra en casi el 10% de todos los cánceres; entre ellos los genitales, anales, de vías respiratorias superiores, periungueales y probablemente está relacionado con la etiología de estos tumores. En el cáncer

de cérvix se ha demostrada su presencia en el 90% de los casos; al reportarse este tipo de cáncer como el más frecuente en mujeres y el sexto de todos los cánceres en el mundo, hace que el VPH se considere como un factor de riesgo mayor para los cánceres humanos, junto con el virus de la hepatitis, el de Epstein Barr y el HTLV-1.²

VIROLOGÍA

Los virus del papiloma humano pertenecen a la familia *papoviridae*. Son virus no encapsulados de 55 nm de diámetro; constan de una cápside icosaédrica de 72 capsómeros, compuesta por dos proteínas: la menor y la mayor. Esta última representa el 80% del peso del virión. El virus posee un ADN circular de doble cadena, compuesto por 7900 pares de bases. Las secuencias codificantes ORF (Open Reading Frame) están en una de las dos cadenas del ADN.

El genoma está dividido en tres regiones; cada gen o grupo de genes codifica proteínas que reciben el mismo nombre (Figura 1).

- Región regulatoria (LCR)
- Región temprana (E1 – E7) → importante en la replicación, transcripción, y transformación celular
- Región tardía (L1 – L2) → codificadora de las proteínas de la cápside.³

El material genético del VPH no codifica ADN polimerasa ni otras enzimas involucradas en la replicación, y debe usar para ello la maquinaria replicativa del huésped.

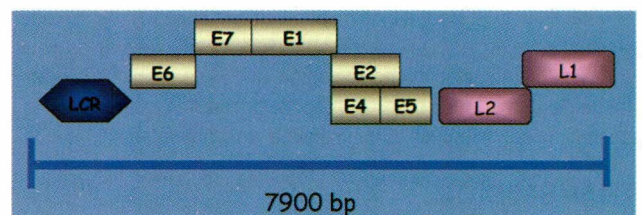


Figura 1. Genoma viral. E: genes tempranos. L: genes tardíos. LCR: región regulatoria. Modificado de: Tying SK. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: S 18-26.

Giovana F. Osorio, *RII Dermatología, Universidad del Valle, Cali*

Correspondencia:

Giovanna Osorio, *Hospital Universitario, 4° piso Cali, Colombia*

Virus del Papiloma Humano

El gen E1 codifica por la proteína más grande esencial para la replicación. Se une con gran afinidad al origen de la replicación (ori) localizado dentro de la región regulatoria. Su función está asociada con la replicación y consiste en actividad ATP helicasa e interacción física con la maquinaria replicativa del huésped.

E2 regula la transcripción y replicación a través de la interacción con regiones parcialmente palindrómicas dentro de la región regulatoria.

E4 forma una red filamentosa citoplasmática, asociada con colapso de la citoqueratina para permitir la liberación del virus de la célula infectada.

E5 previene la acidificación de los endosomas. Estimula y modifica las vías del factor de crecimiento epidérmico y su receptor; además, se une al factor de crecimiento derivado de plaquetas, por lo que se le ha atribuido cierta actividad transformante.

No se ha establecido el papel de E6 en la transcripción; se conoce que interacciona con la proteína p53 y la ubiquitina.

La proteína E7 se une a la proteína del retinoblastoma (pRb) y proteínas asociadas.³⁻⁶

El ARNm de E6 y E7 se expresa en una sola cadena, por lo cual se ha convertido en un blanco para las terapias de inhibición génica, utilizando secuencias de oligonucleótidos antisentido. La importancia de E6 y E7 consiste en su capacidad de modificar las proteínas del huésped para frenar el proceso de diferenciación del queratinocito y mantener activa la proliferación celular y así proveer las enzimas y nucleótidos necesarios para la replicación viral.

E3 y E8 sólo están presentes en algunos VPH y no se conoce aún su función.³⁻⁶

L1, que sintetiza la proteína mayor de la cápside, es la proteína viral más antigénica. Se encuentra relativamente bien conservada a través de los diferentes papilomavirus.

L2 codifica la proteína menor de la cápside.

LCR o URR (upstream regulatory region) es el gen menos conservado en todos los VPH; contiene varios promotores tempranos como la región ori, y los motivos reguladores de la transcripción como proteína activadora-1, Ying-yang 1, factor nuclear-1 y proteína estimulante-1.⁴

TRANSMISIÓN

El contagio se establece por contacto directo y depende de varios factores como localización de la lesión, canti-

dad de virus, naturaleza del contacto y estado inmunológico del individuo expuesto.

El reservorio lo constituyen individuos tanto con infección clínica como subclínica. Además, se ha encontrado virus presente en el ambiente.⁷

En casos de carcinoma escamocelular digital asociado con VPH se sugiere la posibilidad de diseminación genito-digital del virus como mecanismo de génesis tumoral, puesto que hay reportes de personas con la neoplasia digital y antecedentes personales, o en sus parejas sexuales, de carcinoma escamocelular genital causado por el mismo tipo de papilomavirus.⁸

PATOGÉNESIS

El VPH ingresa a través de un epitelio traumatizado pues sólo infecta los queratinocitos basales.⁷ Como receptor celular se sugiere la integrina $\alpha 6 \beta 4$, una molécula de adhesión celular encontrada en la superficie de los queratinocitos basales, cuya expresión aumenta durante el proceso de cicatrización. Además, sufre continuamente endocitosis y recambio, y es posible que durante este proceso arrastre el virus dentro de la célula.⁹ Una vez el virus entra a la célula existen tres posibilidades:

1. Infección latente, en la que no hay evidencia microscópica ni macroscópica de enfermedad.
2. Enfermedad subclínica: ya microscópicamente es posible detectar infección. Se aprecian coilocitos, que son células poligonales, grandes, de núcleo compacto dentro de una gran vacuola citoplasmática.
3. Enfermedad clínica: aparecen las manifestaciones de la enfermedad; puede tardar hasta dos años luego de la exposición inicial.

Luego de la entrada a la célula, una copia del ADN viral se mantiene como un plásmido extracromosómico en el queratinocito basal y se expresan los genes tempranos. La tasa de replicación permanece baja, alrededor de 20 copias/célula, hasta que el virus alcanza la capa espinosa, donde aumenta la replicación viral (100 copias/cel), se inicia la síntesis de proteínas tardías y el ensamblaje de viriones. Un híbrido proteico, E1-E4, interviene en la liberación del virus desde la capa córnea sin inducir lisis celular.

Proteína E2

La proteína E2 tiene la capacidad de reprimir o activar la transcripción de genes tempranos, dependiendo de la

Virus del Papiloma Humano

distancia entre sus sitios de unión y la caja TATA.¹⁰ La caja TATA dirige la ARN polimerasa II al sitio de iniciación de la transcripción en el ADN. En la mayoría de VPH mucosos o genitales hay dos sitios de unión a la proteína E2, localizados muy próximos al promotor temprano caja TATA, desplazando los factores de transcripción basales y, por consiguiente, inhibiendo la iniciación. En contraste, los VPH cutáneos tienen los sitios de unión a E2 muy lejanos, de tal forma que E2 es capaz de activar la transcripción. Esta es la razón por la cual, en general, la presencia de VPH de bajo riesgo está relacionada con hiperproliferación y disminución de la diferenciación y de las señales inhibitorias del crecimiento (Figura 2).

En los VPH de alto riesgo existen cuatro sitios de unión para la proteína E2. El arreglo específico de estos sitios de unión dentro de la región reguladora es más importante que solamente el número.¹⁰ La proteína E2 transregula los genes del huésped.⁵

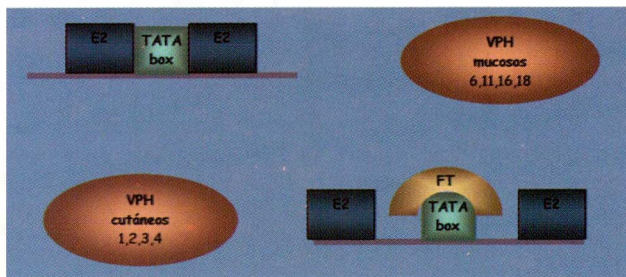


Figura 2. Relación entre los sitios de unión de la proteína E2 dentro del LCR y la caja TATA. FT: factores de transcripción

El genoma viral permanece de manera episómica en las lesiones benignas ocasionadas por el papilomavirus, a diferencia de los cánceres, en los cuales la integración del material genético viral al genoma del huésped parece ser un paso fundamental en su patogénesis. A pesar que la integración en el cromosoma hospedero se realiza al azar, se ha visto con mayor frecuencia cerca de la región ras y presenta un patrón clonal.¹¹ Con respecto al ADN viral, casi siempre se fragmenta al interior del marco de lectura abierto E1/E2. Debido a que la función de la región E2 es inhibir la transcripción de E6 y E7, su interrupción acarrea una sobreexpresión de las proteínas de E6 y E7. Éstas son capaces de perturbar la acción de dos importantes proteínas que regulan el ciclo celular.⁶ La afinidad con la que se unen E6 y E7 de los VPH de alto riesgo es mucho mayor.¹² Hay

estudios que demuestran que, al añadir E2 en su forma activa a los cánceres de cérvix, éstos detienen su crecimiento celular.⁹

Proteína E6

La proteína p53 actúa como guardián esencial frente a la formación de cáncer, impidiendo la propagación de células genéticamente dañadas. Se encuentra en el núcleo y actúa activando la transcripción de otros genes que median los dos efectos principales de esta proteína: detención del ciclo celular y apoptosis.

En condiciones fisiológicas su vida media es corta, alrededor de 20 minutos, puesto que sufre proteólisis mediada por ubiquitina, por tanto, no controla el ciclo celular normal. Funciona entonces en situaciones de emergencia cuando se daña el material genético.¹³

La E6 se une directamente a p53, o a través de una proteína llamada proteína asociada con E6 o E6AP. La unión de estas tres proteínas resulta en la unión de la ubiquitina al p53 y la degradación de éste. Se describió un alelo concreto de P53 que posee en determinada posición una arginina en lugar de una prolina, que lo hace mucho más sensible a la degradación por parte de E6. Las personas que presentan esta variación tienen un riesgo siete veces mayor de desarrollar cáncer en presencia de VPH¹² (Figura 3).

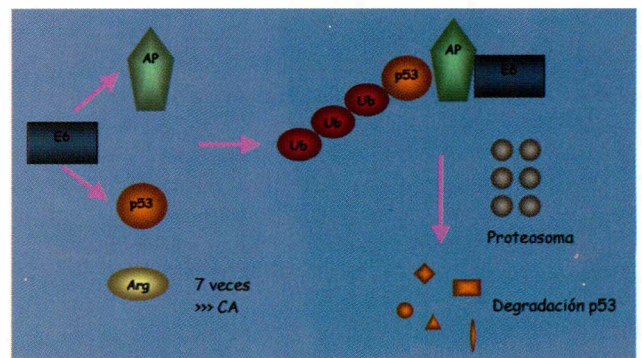


Figura 3. Interacción entre la proteína E6 viral y la proteína p53. AP: proteína asociada con el p53. Ub: ubiquitina

La E6 tiene una forma de acción diferente a la simple degradación de p53. El factor de necrosis tumoral (FNT), entre sus múltiples funciones, dispara la apoptosis en las células que lo requieren. Sin embargo, la E6 se puede unir al FNT y proteger a las células de sufrir apoptosis.¹⁴

Proteína E7

Las células en reposo contienen la pRb hipofosforilada (activa). Ésta forma un complejo con los factores de transcripción E2F y, al unirse al ADN, inhibe la transcripción de los genes, cuyos productos son necesarios para la fase S del ciclo celular.

Cuando se reciben los estímulos de los factores de crecimiento, los complejos ciclina/cinasas dependientes de ciclinas (enzimas encargadas de la progresión ordenada de las células a través del ciclo celular) fosforilan a pRb. Éste se separa de E2F y, a su vez, E2F activa la transcripción de los genes de la fase S.

La proteína E7 se une a la proteína del retinoblastoma, desplazando a E2F, el cual queda libre para permitir el paso de las células de la fase G1 a la fase S.

Existen mecanismos de oncogénesis adicionales que incluyen:

- Inducción de inestabilidad cromosómica
- Cooperación con oncogenes activados
- Metilación del ADN viral y celular
- Activación de la telomerasa, enzima que evita el acortamiento de los telómeros. Ellos son los responsables de guiar el material genético durante la división celular; una vez se acortan con un número determinado de divisiones celulares, la célula sufre apoptosis; pero el papilomavirus, al estimular la telomerasa, interfiere con este proceso supresor del cáncer.

Estudios *in vitro* con ADN de VPH demuestran que, si bien los queratinocitos se hacen inmortales, no forman tumores en animales en experimentación, lo que sugiere que la infección por VPH es necesaria pero no suficiente para la transformación maligna. Deben producirse mutaciones somáticas adicionales. Favorecen dichas mutaciones el consumo de cigarrillo, infecciones microbianas asociadas, carencias nutricionales y estados hormonales.

RESPUESTA INMUNE

Las observaciones clínicas indican que se requiere un sistema inmune intacto para la resolución de la infección por papilomavirus. Es así como en pacientes con inmunodeficiencias primarias y secundarias la infección por VPH es más frecuente y grave; además, presentan un mayor riesgo de malignización. Los pacientes inmunosuprimidos presentan un reto terapéutico, pues la respuesta a tratamientos convencionales es menor.¹⁵

Mecanismos evasores

1. Una vez el VPH establece la infección en los queratinocitos basales permanece relativamente quiescente sin alterar estas células; sólo sintetiza escasas cantidades de proteínas virales y ninguna es liberada o visible al sistema inmune.¹⁶
2. Hasta ahora no se ha logrado demostrar que el VPH infecte las células de Langerhans, a pesar de que éstas se encuentran estratégicamente situadas para disparar la respuesta inmune.
3. No se presenta viremia.
4. Por último, los viriones están protegidos del sistema inmune dérmico por la gran capa de células infectadas pero inactivas inmunológicamente.¹⁷

La infección por VPH está asociada con una inmunodeficiencia local demostrada por la disminución de las células de Langerhans, linfocitos T CD4+, cambios en la relación CD4/CD8 y disminución de HLA; esta disminución se explica en parte por la interferencia que las proteínas virales E5 y E7 realizan sobre el sistema de presentación de antígenos, así como por el efecto negativo del VPH sobre la liberación de citoquinas y linfocinas.⁵

El huésped inicialmente depende de la respuesta innata para combatir la infección por VPH. Los interferones confieren un estado antiviral a las células infectadas y sus vecinas; sin embargo, los papilomavirus no inducen a los queratinocitos a producir interferón (IFN) adicional.

Otro frente de la inmunidad innata son las células *natural killer*, que lisan las células infectadas en las que los virus han inhibido la producción de HLA I (esto lo hacen los virus para disminuir la presentación de antígenos virales), pues su ausencia libera a los *natural killer* de un estado de inhibición fisiológico. Aunque esta línea de defensa ayuda a limitar la infección por VPH, la inmunidad mediada por células es necesaria para la cura y prevención.¹⁶

En las infecciones virales las proteínas del virus son liberadas desde las células infectadas. Posteriormente son procesadas y exhibidas por las células presentadoras de antígeno para que se induzcan linfocitos T citotóxicos. Este proceso se debilita en el caso de los papilomavirus puesto que el virus es no lítico, mantiene una producción proteica muy baja y no produce viremia.

Los anticuerpos tardan mucho tiempo en producirse, y aunque son específicos para cada tipo de VPH, no son útiles en resolver la infección. Tienen valor en el diagnóstico y

Virus del Papiloma Humano

podrían proteger contra una nueva infección por el mismo genotipo;¹⁸ los más abundantes están dirigidos contra las proteínas más tardías, aunque todas las proteínas del virus son potencialmente inmunogénicas.¹⁷ Los anticuerpos tienden a desaparecer con la resolución de la enfermedad, pero en pacientes asintomáticos pueden persistir por largo tiempo.

Luego de que el sistema inmune reconoce el VPH se induce la expresión de HLA- DR+ en los queratinocitos, que se correlaciona directamente con la expresión de la molécula de adhesión intercelular ICAM1 y con el antígeno-1 asociado con linfocitos (un ligando natural para ICAM1 que dirige los linfocitos hacia la epidermis). Todo esto conlleva infiltración linfocítica de la piel, favorece la presentación de antígenos a las CD4+ infiltrantes y podría llevar a la resolución de la infección.

Durante este despertar del sistema inmune los queratinocitos infectados pueden liberar FNT α . Esta citoquina tiene un efecto inhibitorio sobre la replicación del virus, atrae células T y estimula la producción de ICAM1 por los queratinocitos. Adicionalmente, los linfocitos producen citoquinas con patrón predominante Th1, importantes para inducir y mantener una respuesta inmune.¹⁷

En resumen, el control de la infección por VPH está mediado principalmente por linfocitos CD4+ y macrófagos. Se han involucrado reacciones de hipersensibilidad retardada, respuestas citotóxicas y linfoproliferativas, sin que se hayan dilucidado por completo los procesos específicos.⁵

CLASIFICACIÓN Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los virus del papiloma humano se clasifican de acuerdo con su potencial oncogénico. El grupo de alto riesgo incluye los genotipos 16 y 18 principalmente³, aunque existen reportes donde además se involucran los virus del papiloma humano 45 y 56.¹⁷ En el grupo de riesgo intermedio encontramos los tipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52. Finalmente, al grupo de menor riesgo pertenecen los tipos 6, 11, 42, 43 y 44.^{3,17}

Además, los diferentes papilomavirus se relacionan con manifestaciones clínicas específicas, así:^{5,7, 11, 15}

- Verrugas comunes 1, 2, 3, 4, 27, 28, 29, 49
- Verrugas plantares 1, 63
- Verrugas planas 3, 10, 28, 49

- Quiste epidérmico (región plantar) 60
- Verrugas de carnicero 7
- Hiperplasia epitelial focal 13, 32, 57
- Condilomas 6, 11 (Buschke-Lowenstein)
- Queratoacantoma 37
- Displasia /carcinoma 16, 18, 26, 27, 30, 31, 33 - 35, 39, 40, 42- 45, 51-59, 61, 62, 64, 66-69, 71-74
- Epidermodisplasia Verruciforme 3, 5, 8, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 19, 20-25, 36, 47, 50
- Papiloma oral en infección por VIH 72, 73
- Trasplante renal 75- 77

Existen tres tipos de lesiones cutáneas que con frecuencia se producen por los papilomavirus:

1. Las verrugas vulgares o comunes son pápulas con bordes bien definidos, exofíticas, hiperqueratóticas. Representan el 71% de todas las verrugas cutáneas causadas por VPH. Son más frecuentes en niños con una prevalencia estimada del 4% al 20%. (Figura 4).



Figura 4. Múltiples verrugas de predomino acral, confirmadas mediante histopatología.

Virus del Papiloma Humano

2. Las verrugas palmoplantares, también conocidas como verrugas de inclusión, papilomas plantares o mirme-cias (del griego que significa hormiguero), aparecen principalmente, aunque no de forma exclusiva, en las plantas. Las verrugas plantares observadas en adolescentes y adultos jóvenes representan el 34% de las verrugas cutáneas. Son muy dolorosas.
3. Las verrugas planas, consideradas una variante de las comunes, son las menos frecuentes de las tres y representan el 4% del total. Aparecen principalmente en niños y con menor frecuencia en mujeres jóvenes. Son pápulas levemente elevadas con superficie suave; afectan principalmente la cara y dorso de las manos; tienden a ser numerosas y confluentes.^{3,11}

Con respecto a las lesiones mucosas, los condilomas acuminados son pápulas exofíticas, mamelonadas y en ocasiones filiformes que se producen en respuesta a la infección por VPH 6 y 11. Pueden ser del color de la piel del paciente o grisáceas, con un pedículo ancho y corto. En los hombres predominan en el glande y el prepucio.^{3,11} En las mujeres se distribuyen principalmente en el introito posterior y en menor grado en los labios mayores y el clítoris.

El condiloma acuminado es la enfermedad de transmisión sexual más común, con una incidencia máxima entre los 15 y los 24 años. En los países donde se ha evaluado, la prevalencia se estima en 1% de la población sexualmente activa.¹⁹ Los condilomas genitales en niños pueden ser el resultado de transmisión vertical durante el parto o inoculación accidental de otras verrugas cutáneas. Estas lesiones en niños son causadas por genotipos diferentes a los causantes de los condilomas en adultos. Es importante descartar la posibilidad de abuso sexual.²⁰

Algunos condilomas pueden tener evolución desfavorable y convertirse en carcinomas verrucosos, grupo al cual pertenece el condiloma gigante de Buschke-Löwenstein. Se trata de un tumor epidermoide, con capacidad de invasión local destructiva, generalmente sin metástasis. Aparte de la localización genital, aparece en el pie, donde se denomina epiteloma *cuniculatum*; en la cavidad oral, conocido como papilomatosis oral florida, y con menos frecuencia en los dedos y las muñecas.

La displasia queratinocítica bowenoide genital se define como la presencia de atipia celular en todo el espesor del epitelio, asociada con la infección por VPH 16 y 18. Incluye varias formas clínicas:

1. Eritroplasia de Queyrat o enfermedad de Bowen genital, localizada en el pene o la vulva de personas mayores. Se caracteriza por placas grandes, eritematosas, de bordes irregulares y bien definidos.
2. Papulosis bowenoide. Son pápulas pequeñas, múltiples, eritematosas o hiperpigmentadas que tienden a la regresión espontánea. Se presentan en varones jóvenes.

Mención especial merece la infección cervical por VPH mucosos, cuya mayor incidencia se encuentra en mujeres entre los 15 y los 19 años. El factor de riesgo asociado más importante es el número de parejas sexuales.^{21,22} Un gran número de mujeres presentan resolución de la infección en los dos años siguientes, lo cual explica por qué, a pesar de la gran prevalencia de infección por VPH, la incidencia de cáncer de cérvix es relativamente baja. Si la infección por VPH persiste, el cigarrillo se convierte en un factor de riesgo para desarrollar neoplasia intraepitelial cervical.

La infección por VPH carcinogénicos es mucho menos frecuente después de los 29 años, y parece que las mujeres que son positivas luego de esta edad tienen una infección persistente.²²

Dentro del espectro clínico de la infección por VPH se encuentra la epidermodisplasia verruciforme. Ésta consiste en un defecto genético, de herencia autosómica dominante, que condiciona una susceptibilidad aumentada de sufrir infecciones por VPH, habitualmente por genotipos diferentes a los de los pacientes que no padecen la enfermedad.^{23,24} Se manifiesta por la aparición de múltiples verrugas, generalmente en la primera década de la vida, ampliamente diseminadas, que pueden tener la apariencia de verrugas planas o ser máculas descamativas eritemato-parduzcas similares a la pitiriasis rosada o la tiña versicolor. A pesar del tratamiento, tienen una recurrencia alta, lo que sugiere una alteración inmune celular; sin embargo, no hay aumento en la susceptibilidad a otras infecciones.

Hasta en un 50% de los casos las lesiones pueden sufrir transformación maligna hacia un carcinoma escamoce-lular.⁷ Estos tumores se desarrollan en lesiones de áreas fotoexpuestas, aunque cualquier lesión tiene el potencial para sufrir transformación maligna. El riesgo es mayor cuando es causada por VPH-5 y 8.

La enfermedad de Heck, o hiperplasia epitelial focal, es una entidad relativamente rara, benigna y autolimitada, de predominio en niños. Se caracteriza por placas y pápulas pequeñas, asintomáticas, sin aspecto papilomatoso macros-

Virus del Papiloma Humano

cópico, localizadas en la superficie mucosa de los labios, la mucosa bucal y la lengua, con el mismo color de la superficie mucosa. Se le atribuye una predisposición genética, debido a que la enfermedad predomina en ciertos grupos étnicos como los indígenas americanos y los esquimales, pero que también podría explicarse por la exposición a un factor ambiental común²³ (Figura 5).



Figura 5. Presentación clínica de la hiperplasia epitelial focal en un niño.

TRATAMIENTO

Entre el 10% y el 30% de las verrugas pueden regresar espontáneamente sin tratamiento.²⁵ La mayoría de los tratamientos disponibles se enfocan en erradicar la verruga más que en curar la infección por el virus.⁷

Se han empleado agentes destructivos químicos como el ácido salicílico, que actúa en forma lenta como queratolítico, destruye la epidermis infectada por el virus y, como resultado de la inflamación leve, puede estimular el sistema inmune.

El ácido tricloroacético actúa al inducir destrucción epidérmica y descamación de las células infectadas.

La cantaridina y la crioterapia producen necrosis focal y ampollamiento. La crioterapia tiene un valor adicional al estimular el sistema inmune.²⁶ También se ha usado la oclusión con cinta adhesiva industrial.²⁷

La tretinoína tópica modifica el crecimiento y la diferenciación epidérmica. Se emplea principalmente en verrugas planas.

El 5-fluoruracilo disminuye la síntesis de ADN y ARN al inhibir la timidilato ciclasa y, por tanto, la síntesis de pirimidinas.²⁸ Se aplica en crema al 1%.

La bleomicina, derivada del *Streptomyces verticillus*, produce fragmentación del ADN y detención del ciclo celular en G2. La escisión del ADN ocurre gracias a su actividad ferrosoxidasa, que transfiere electrones del hierro al oxígeno y genera radicales libres. Se degrada mediante una hidrolasa presente en todos los tejidos, pero con actividad baja en pulmón y piel.²⁸ Su aplicación intralesional es útil para tratar verrugas en las que han fallado otros tratamientos. Los principales efectos secundarios son necrosis tisular, hipopigmentación, pérdida de la uña, fenómeno de Raynaud y, en casos excepcionales, fibrosis pulmonar.

La inmunoterapia empezó hace 25 años con la aplicación de sensibilizantes primarios como el dinitroclorobenceno, la difenciprona, y el dibutil-éster de ácido escuárico, que causan regresión de las verrugas en los individuos sensibilizados.^{29,30} El dinitroclorobenceno es mutagénico y rara vez se emplea. Estos agentes actúan a través de una respuesta de hipersensibilidad retardada tipo 4, donde los linfocitos T sensibilizados liberan citoquinas y activan los fagocitos; además se favorece la citotoxicidad mediada por células.

Con base en dicha teoría se han utilizado inyecciones intralesionales con antisuero para candida y paramixovirus como tratamiento para las verrugas, en sujetos previamente sensibilizados con estos microorganismos. Es posible observar, además de la mejoría en el sitio de la inyección, regresión de lesiones distantes. Estadísticamente es comparable a la crioterapia en cuanto al aclaramiento de la lesión, pero se ha dicho que ofrece la ventaja de adquirir inmunidad directa anti-VPH.³¹

Dentro de los nuevos agentes inmunoestimulantes encontramos el imiquimod, una amina heterocíclica que pertenece a la familia de las imidazoquinolonas, junto a su homólogo resiquimod. Ambos tienen propiedades antivirales y antitumorales indirectas al estimular la inmunidad innata y mediada por células. Mediante la unión a los receptores de superficie celular tipo *Toll-7*, las imidazoquinolonas activan macrófagos y monocitos, e inducen la secreción de citoquinas proinflamatorias con un patrón de respuesta tipo TH1, entre ellas IFN α , IFN γ , FNT α , IL-1e IL-12.^{16,30} El imiquimod induce en el queratinocito la producción de IFN α , IL-6 e IL-8. Además, incrementa la presentación antigénica, la maduración y la migración de las células de Langerhans hacia los ganglios linfáticos regionales.^{30,32}

Virus del Papiloma Humano

El resiquimod tiene efectos similares, pero presenta una potencia entre 10 a 100 veces mayor. Además, induce la formación del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, proteína inflamatoria de los macrófagos (MIP-1 α y MIP-1 β) y proteína quimiotáctica de los monocitos.³² También favorece la proliferación y maduración de los linfocitos B, e induce la síntesis de IgM y el cambio de isotipo de IgE a IgG2.³³

La presentación comercial del imiquimod es en crema al 5%. Aunque existen varios esquemas de tratamiento, en general se acepta una aplicación al día, tres veces por semana. Se debe continuar hasta que desaparezcan las lesiones o por un máximo de 16 semanas. Los efectos adversos incluyen: eritema, edema, prurito y, con menos frecuencia, ulceración y ampollamiento. Son más comunes con la aplicación diaria y en los individuos con una diátesis atópica.^{25,30} Los efectos sistémicos son raros y pueden incluir malestar general, fatiga y febrícula.³⁴

La respuesta clínica a la aplicación de imiquimod puede ser mejor en mujeres que en hombres, lo cual se ha atribuido a una menor queratinización de los genitales femeninos. La utilidad en pacientes con infección asociada por VIH es controversial, y se indica su empleo por un tiempo más prolongado.³⁵ Se ha reportado una tasa de recurrencia baja, menor del 10%, lo cual sugiere memoria inmunológica contra el VPH.

El zinc es un oligoelemento que forma complejos enzimáticos fuertes que intervienen, entre muchas otras funciones, en la síntesis y degradación de ácidos nucleicos y proteínas. Su deficiencia altera tanto la inmunidad humoral como la celular. A la dosis terapéutica recomendada de 4 a 12 mg/kg/d, puede ocasionar gastroenteritis, sangrado gastrointestinal, hipocupremia, hipoceruloplasminemia, microcitososis y neutropenia relativa, pues estimula la expansión clonal de los linfocitos.³⁶

Se ha administrado sulfato de zinc a pacientes con infección recalcitrante por VPH y niveles bajos de zinc en suero, a razón de 10 mg/kg/d por dos meses, con lo que se obtuvo mejoría cercana al 87% de los casos y ninguna recurrencia durante el tiempo de observación.

Es probable que durante la regresión de las verrugas los pacientes reporten síntomas como prurito, sensibilidad, y aumento en el número y tamaño de las lesiones. Se desconoce si el déficit de zinc precede la infección por VPH o es una consecuencia. La deficiencia de zinc puede deberse a infección y, a su vez, este déficit puede predisponer a sufrir infecciones.³⁷

PREVENCIÓN

La infección por VPH puede prevenirse mediante la aplicación de vacunas. La inmunogenicidad del VPH involucra la presentación al sistema inmune de epítopes conformacionales de las cápsides. En 1991 se crearon las partículas *papilloma-like*, que consisten en cápsides virales desprovistas de ADN. Estas cápsides vacías, sin ser infecciosas, exhiben una capacidad enorme de estimular el sistema inmune hasta cincuenta veces mayor que la inducida mediante la exposición natural; son eficaces en prevenir la infección por el papilomavirus al producir grandes cantidades de anticuerpos neutralizantes, es decir, por una respuesta de predominio humoral.^{38,39} También se han usado epítopes de las proteínas E6 y E7 de los papilomavirus de alto riesgo, cuya acción es promover una respuesta mediada por células.⁴⁰

Hasta el momento la vacuna más desarrollada es la que emplea la cápside mayor del VPH16 (VPH16-L1), que se aplica en tres dosis: al inicio, a los dos y a los seis meses. Es bien tolerada, excepto por el dolor reportado en el sitio de inyección. Presenta una seroconversión del 99.7%.³⁹ Protege contra la infección transitoria en un 91% y persiste en un 100%, es decir, que no sólo evita la infección sino que también disminuye la transmisión.^{38,41} La duración de la protección aún no se ha establecido.

Está bajo estudio la posibilidad de una vacuna polivalente que cubra los tipos involucrados en la mayoría de cánceres de cervix; éstos son VPH16, 18, 31, 33 y 45, responsables del 80% de todas las neoplasias cervicales. Con dicha vacuna se evitaría el 95% de la mortalidad asociada con esta afección, pues al incluir VPH-16 y 18 se cubren los tipos más agresivos.

Si se realizara una vacuna contra los genotipos 6 y 11 se prevendría la mayoría de las verrugas genitales, y se lograría disminuir la incidencia de la enfermedad de transmisión sexual más común. Para lograr este impacto la vacunación debe realizarse en mujeres jóvenes que no se hayan expuesto al virus, puesto que la vacuna no es efectiva en eliminar una infección ya existente.^{39,40}

SUMMARY

There are more than ninety human papillomavirus genotypes. The prevalence of infection from these viruses that affects multiple human tissues is very high. There is a wide spectrum of clinical manifestations, from benign neoplasm

Virus del Papiloma Humano

to malignant tumors. The development of molecular biology allows us to recognize some viral genes as oncogenes, whose expression is necessary, but not sufficient, for malignant transformation. For many years the treatment was basically focused on the elimination of the clinical apparent

lesion, but nowadays, due to a greater knowledge about immune response, new therapeutic approaches have been created, such as immunomodulators and vaccination.

Key words: papillomavirus, HPV, carcinogenesis, immunotherapy.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schiffman MH. Epidemiology of cervical human papillomavirus infections. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1994; 86:56-81.
2. Zur Hausen H, de Villiers EM. Human papillomavirus infection – a major cause of human cancers. *Biochem Biophys Acta* 1996; 1288: F55-78.
3. Bonnez W, Reichman R. Papillomaviruses. En: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R, ed, *Principles and Practice Infectious Diseases*. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2000: 1630-40.
4. Alvarez LM, López E. Regulación genética de los papillomavirus humanos genitales. *Salud Pública de México*. 1995; 37:240-47.
5. Tyring SK. Human papillomavirus infections: Epidemiology, pathogenesis, and host immune response. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 43:S18-26.
6. Abeloff M. Papovavirus, Cervical Cancer, and Other Neoplastic Diseases. Abeloff: *Clinical Oncology*. New York, Churchill Livingstone. 2000: 304-06.
7. Lowy D, Androphy E. Warts. En: *Fitzpatrick Dermatology in General Medicine*. New York, McGraw-Hill. 1999: 2484 -97.
8. Alam M, Caldwell JB, Eliezri YD. Human papillomavirus – associated digital squamous cell carcinoma. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48:385-93.
9. Alani RM, Münger K. Human papillomavirus. *Science & Medicine*. 1998; May/June: 28-35.
10. Hegde RS. The papillomavirus E2 proteins: Structure, function, and biology. *Ann Rev Biophys Biomol Struct*. 2002; 31:343-60.
11. Contreras F, Robledo MC, Vásquez J. Papilomavirus y manifestaciones cutáneas. *Piel*. 1993; 8: 24-30.
12. Cotran R, Kumar V, Robbins S. Carcinógenos virales y microbianos. En: Cotran: *Robbins Patología Estructural y Funcional*. España, McGraw- Hill Interamericana. 1999: 330-31.
13. Cotran R, Kumar V, Robbins S. Genes supresores del cáncer. En: Cotran: *Robbins Patología Estructural y Funcional*. España, McGraw- Hill Interamericana. 1999: 304-12.
14. Filippova M, Song H, Connolly JL. The human papillomavirus 16 E6 protein binds to tumor necrosis factor and protects cells from TNF-induced apoptosis. *J Biol Chem*. 2002; 277:21730-39.
15. Brentjens M, Yeung-Yue K, Lee P et al. Human papillomavirus: a review. *Dermatol Clin*. 2002, 20: 315-31.
16. Dahl M. Imiquimod: A citokine inducer. *J. Am Acad Dermatol*. 2002; 47:S205-8.
17. Sanclemente G. Aspectos moleculares, inmunológicos y patogénicos de la infección por el virus del papiloma humano. *Revista Asoc Col Dermatol*. 2000; 8:255-65.
18. Galloway DA, Jenison SA. Characterization of the humoral response to human papillomaviruses. *Mol Biol Med*. 1990; 7:59-72.
19. Koustky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med*. 1997; 102:3-8.
20. Obalek S. Anogenital warts in children. *Clin Dermatol*. 1997; 15:369- 72
21. Mao C, Hughes JP, Kiviat N. Clinical findings among young women with genital human papillomavirus infection. *Am J Obstet and Gynecol*. 2003; 188:677-87.
22. Sellors JW, Karwalajtys TL, Chong S et al. Incidence, clearance and predictors of human papillomavirus infection in women. *Can Med Assoc J*. 2003; 168:421-25.
23. Zur Hausen H. Human papillomaviruses. *Ann Rev Microbiol*. 1994; 48: 427-47.

Virus del Papiloma Humano

24. Jablonska S, Majewski S. Epidermodysplasia verruciformis: immunological and clinical aspects. *Curr Top Microbiol Immunol*. 1994; 86: 157-75.
25. Stanley MA. Imiquimod and the imidazoquinolones: Mechanism of action and therapeutic potential. *Clin Exp Dermatol*. 2002; 27:571-77.
26. De Araujo T, Berman B. Cutaneous warts. En : Rakel ed, Conn's Current Therapy. Philadelphia, Elsevier. 2004: 851-53.
27. Focht DR, Spicer C, Fairchok MP. Duct Tape occlusion for common warts: Is effectiveness overestimated? *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003; 157: 491b-92b.
28. Calabresi P, Chabner BA. Agentes antineoplásicos. En: Goodman y Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. México, Editorial Médica Panamericana. 1991: 1188-91.
29. Lewis MH. Topical immunotherapy of refractory warts. *Cutis*. 1973; 12: 863-67.
30. Hengge UR, Benninghoff B, Ruzicka T et al. Topical immunomodulators – progress towards treating inflammation, infection and cancer. *The Lancet Infect Dis*. 2001; 1: 189-98.
31. Johnson SM, Roberson PK. Intralesional injection of mumps or candida skin test antigens- a novel immunotherapy for warts. *Arch Dermatol*. 2001; 137: 451-55.
32. Wagner TL, Ahonen CL. Modulation of TH1 and TH2 cytokine production with the immune response modifiers, R-848 and imiquimod. *Cell Immunol*. 1999; 191: 10-19.
33. Bishop GA, Hsing Y. Molecular mechanisms of B lymphocyte activation by the immune response modifier R-848. *J Immunol*. 2000; 165: 5552-57.
34. Zampogna JC, Flowers FP. Treatment of primary limited extramammary Paget's disease with topical imiquimod therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 47:s229-35.
35. Weisshaar E, Gollnick H. Potentiating effect of imiquimod in the treatment of verrucae vulgares in immunocompromised patients. *Acta Derm Venerol*. 2000; 80: 306-7.
36. Falnuk KH. Disturbance in trace elements. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, McGraw- Hill. 1998: 489-92.
37. Al-Gurairi FT, Al-Waiz M. Oral zinc sulphate in the treatment of recalcitrant viral warts. *Br J Dermatol*. 2002; 146: 423-31.
38. Crum CP, Abbott DW, Quade BJ. Cervical cancer screening: from the Papanicolaou smear to the vaccine era. *J Clin Oncol*. 2003; 21:S224-30.
39. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al. A controlled trial of human Papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med*. 2002; 347:1645-51.
40. Chu NR, Wu HB, Wu T, et al. Immunotherapy of a human papillomavirus type 16 E7- expressing tumor by administration of fusion protein comprising BCG and HPV 16 E7. *Clin Exp Immunol*. 2000; 121:216- 25.
41. Crump CP. The beginning of the end for cervical cancer. *N Engl J Med*. 2002; 347:1703-05.