



Comité
Asesor de
Vacunas

Publicado en *Comité Asesor de Vacunas de la AEP* (<https://vacunasaep.org>)

Virus del Papiloma Humano

Agosto 2018

1. INTRODUCCIÓN

- La infección por el virus del papiloma humano (VPH) constituye la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en ambos sexos.
- La relación existente entre el VPH y el cáncer de cuello uterino ha quedado completamente establecida a través de publicaciones científicas durante los últimos 30 años. Evidencias epidemiológicas, virológicas, anatomopatológicas y estudios de biología molecular confirman esta relación.
- El VPH es causa necesaria, aunque no suficiente, para la producción del cáncer de cuello uterino, así como de otras neoplasias del área genital y la esfera otorrinolaringológica. Deben existir otros factores adicionales para llegar a esta producción de patología oncológica.

2. EL PATÓGENO

- Los VPH forman parte de un grupo de virus de la familia de los *Papillomaviridae*, siendo pequeños, con ADN de doble cadena circular y envueltos en una cubierta compuesta de 2 moléculas proteínicas, L1 y L2.
- Se han identificado más de 200 tipos diferentes de VPH con tropismo diferente. Unos son cutáneomucosos, causantes de lesiones en la piel y otros son mucosos típicos o mucosales, con capacidad de infectar el tracto genital.
- Entre los mucosales existen unos de alto riesgo (u oncogénicos), relacionados con las neoplasias anogenitales y ORL, y los de bajo riesgo, responsables de los condilomas acuminados o verrugas genitales.
- Se han detectado 15 tipos oncogénicos confirmados, siendo los tipos 16 y 18 los responsables del 70 % de todos los cánceres de cérvix. Globalmente, los tipos 16, 18, 45, 31, 33 y 52 son responsables de más del 85 % de los casos.
- Dentro de los VPH mucosales de bajo riesgo, los tipos 6 y 11 son responsables del 90 % de las

verrugas genitales.

- Las lesiones neoplásicas intraepiteliales cervicales (CIN), tanto vulvares (VIN), vaginales (VAIN), anales (AIN) y peneanas (PIN) se asocian a los VPH benignos o de bajo riesgo, como son el VPH 6 y el VPH 11, pero, más comúnmente, a los VPH típicamente de alto riesgo oncogénico 16, 18, 31 y 45 con una frecuencia entre el 5-90 %.
- El VPH 16 está especialmente implicado en el desarrollo de un conjunto de carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello, sobre todo en la cavidad oral, orofaringe y laringe. Los VPH de bajo riesgo 6 y 11 son los causantes de la papilomatosis recurrente infantil y del adulto.

3. EPIDEMIOLOGÍA Y TRANSMISIÓN

- El VPH se transmite por vía sexual a través de los contactos con las superficies mucosas y cutáneas de sujetos previamente infectados por los distintos genotipos del VPH. Este es el mecanismo de contagio más frecuente de todos (40-80 %), tras una relación sexual sin protección. De todos modos, se ha observado, que el uso de preservativos no elimina con garantías la posibilidad de transmisión viral durante el acto sexual.
- Existen otros mecanismos de transmisión vertical, como es el caso de la papilomatosis laríngea recurrente, en la que el recién nacido, al pasar por el canal durante el parto, se contagia de la madre infectada por el VPH.
- La conducta sexual es un factor que determina el riesgo de infección. Así, la edad precoz de las relaciones sexuales se asocia a mayor prevalencia.
- El número de compañeros sexuales es otro de los factores correlacionados con el mayor riesgo de infección, estimándose un incremento del 3-5 % por cada compañero sexual, para la infección por los VPH 16 y 18.

EPIDEMIOLOGÍA

- Tanto el hombre como la mujer pueden ser portadores asintomáticos y vehículos de infección por el VPH. Aunque la prevalencia de la infección varía en las distintas zonas geográficas, se concluye que, al menos, el 80 % de las mujeres se habrán infectado por lo menos con un tipo de VPH a lo largo de toda su vida.
- En España, la prevalencia actual de la infección en mujeres es del 14 %. Es variable entre comunidades, siendo más alta en La Rioja, Murcia, Baleares, Navarra (superior al 15 %), y más baja en Cantabria, Asturias, Castilla y León y Castilla-La Mancha (inferior al 10 %).
- La prevalencia media en Europa de infección por VPH en mujeres con citología normal es del 8,2 %.
- La prevalencia es mayor en las mujeres jóvenes y a los 25 años de edad se sitúa en torno al 25 %. Más allá de los 30 años la tasa de infección se reduce al 5-10 %.
- La prevalencia en varones está menos estudiada, pero en aquellos de mediana edad se sitúa entre el 30 y el 50 % en nuestro medio, aumentando de forma notable a partir de los 50 años en el caso del cáncer de ano y de pene.
- En cuanto a la incidencia de cáncer de cérvix invasor es de 15 casos/100 000 (tasa cruda) mujeres por año. En España, la tasa de incidencia ajustada de cáncer cervical se estima en 7,8 casos por 100 000 mujeres. A escala mundial, la neoplasia de cuello de útero es el segundo cáncer más frecuente

de 15-45 años de edad, después del de mama.

- En España ocurren unos 2000 casos de cáncer de cuello uterino por año. Se producen entre 700 y 800 muertes, lo que viene a significar un mínimo promedio de 2 muertes diarias.
- Respecto a las verrugas genitales, en nuestro país se estima una prevalencia global de 182 casos por cada 100 000 personas, con una prevalencia mayor (203 casos) en varones.

4. CLÍNICA Y COMPLICACIONES

Los VPH son capaces de producir distintas formas clínicas de expresión:

- Verrugas genitales o condilomas acuminados. Casi el 95 % están producidos por los VPH 6 y 11. Conllevan problemas estéticos y psicológicos y unos elevados costes para el sistema sanitario.
- Papilomatosis laríngea recurrente. Frecuencia 4/100 000, existiendo dos formas clínicas: la infantil, de comienzo a los (3-4 años), adquirida durante el parto, en la que aparecen en la laringe y el tracto respiratorio superior papilomas de difícil tratamiento con cirugía complicada y recidivas frecuentes, y la forma adulta, que se transmite por vía sexual y su clínica es más leve.
- Lesiones precancerosas de cuello uterino: neoplasia intraepitelial cervical (CIN 1) o lesión escamosa intraepitelial de bajo riesgo o grado (LSIL), que afecta a menos de 1/3 del grosor epitelial. Desaparece con el tiempo y progresa en muy pocos casos a lesiones de medio o alto grado. No requieren tratamiento.
- Neoplasia intraepitelial de grado medio (CIN 2) o lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL)*. Lesiones de cérvix que aparecen tras una infección persistente, aunque a veces pueden aparecer directamente sin pasar por CIN 1. El epitelio está engrosado. Aproximadamente 2/3 requieren tratamiento, aunque a veces pueden regresar.
- Carcinoma in situ (CIN 3) o (HLIL). Todo el epitelio está afectado. Es difícil diferenciar (CIN 3) y carcinoma in situ o adenocarcinoma in situ (AIS). El tratamiento habrá de ser adaptado según cada caso.
- Cáncer de cérvix. El 85 % son de células escamosas, encontrado el VPH 16 con más frecuencia y el 15 % son adenocarcinomas (AIS), predominando los VPH 18, 16 y 45, representando estos tres el 94 % de todos los casos.
- Neoplasias de cabeza y cuello en ambos sexos. El VPH 16 es el más prevalente en estos casos y está implicado en el desarrollo de estos carcinomas de células escamosas. Tiene mejor pronóstico que los tumores no relacionados con el VPH.

*.- Esta lesión incluye la lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL) con sus dos variantes CIN 2 y CIN 3 (CIN 2+), cambios por displasia moderada o grave (carcinoma in situ). Clasificación de Bethesda.

MÉTODOS UTILIZADOS PARA LA DETECCIÓN DE LA INFECCIÓN POR VPH

- Todos se basan en la detección del genoma del VPH y analizan las secuencias de ADN viral. El primero de ellos es el de la “captura de híbridos”, una técnica de amplificación de la señal, con muy buena relación entre la especificidad y sensibilidad.
- PCR (reacción en cadena de polimerasa), con alta sensibilidad; es capaz de detectar hasta un

mínimo de 10 copias de ADN viral entre un millón de células. Es el sistema más utilizado para detectar VPH.

- Anticuerpos frente al VPH: poca utilización actualmente y no disponible en muchos laboratorios.

5. PREVENCIÓN

- Dentro de las estrategias preventivas frente al VPH, una de las más importantes es la utilización del preservativo, ya que reduce el riesgo de contagio, aunque solo lo evita en el 60-70 % de los casos, dado que la transmisión puede ocurrir también en zonas no cubiertas por el preservativo o previamente a su colocación.
- La citología mediante Papanicolaou (cribado estandarizado) reduce la morbilidad y la mortalidad por cáncer de cérvix en el 75 % de los casos. La incorporación de la detección de ADN viral en los virus oncogénicos ha optimizado la técnica del cribado. Desafortunadamente, en España el cribado del cáncer cervical es, en su mayoría, oportunista y con estrategias diferentes en función de la comunidad autónoma, no superando el 60 % de cobertura en los últimos 5 años.
- Las vacunas frente al VPH han demostrado una alta eficacia y efectividad en la prevención de la infección por el VPH, así como de las lesiones benignas y premalignas relacionadas con este virus. En nuestro país disponemos ya de datos de efectividad vacunal frente a verrugas genitales con la vacuna tetravalente. Con una cobertura de vacunación del 44 % se observa una disminución de un 50 % de las verrugas genitales en la cohorte de mujeres vacunadas.
- Estas vacunas, tras más de 300 millones de dosis administradas en el mundo, han demostrado ser seguras, con un balance beneficio/riesgo muy favorable, por lo que las principales instituciones sanitarias internacionales continúan apoyando la vacunación sin reticencias. Los datos derivados de las revisiones de los ensayos clínicos concluyen que son vacunas muy seguras en ambos sexos.
- A pesar de que hay menos estudios sobre la epidemiología del VPH en los varones, la evidencia indica claramente que el VPH se asocia con cánceres que afectan a ambos sexos. Los factores de riesgo para la infección (es decir, comportamientos sexuales, juventud, etc.), la prevalencia de la infección genital por VPH y las tasas de diagnóstico de verrugas genitales son comparables entre hombres y mujeres. Por ello, y en términos de equidad, algunos países han incluido ya la vacunación universal de varones adolescentes en sus calendarios sistemáticos.

Para ampliar información, se recomienda la lectura del [capítulo sobre la vacuna del papilomavirus humano en el Manual de Vacunas en línea de la AEP](#) .

6. TRATAMIENTO

- La infección por VPH no se trata. El tratamiento irá dirigido a las lesiones asociadas al VPH. Las opciones de tratamiento para las verrugas genitales y los precursores del cáncer de cérvix, vaginal y vulvar, y en el caso de los varones, cáncer de ano y pene, incluyen diversos enfoques locales que eliminan la lesión, por ejemplo, la crioterapia, la electrocoagulación, el láser o la escisión quirúrgica.
- Las verrugas genitales se tratan también con agentes farmacológicos tópicos. No existe ningún tratamiento específico para evitar la recidiva.

- El tratamiento de elección dependerá de la forma, estructura y alcance de las verrugas y la elección del paciente.
- No hay evidencia de que las vacunas actuales frente al VPH tengan algún efecto terapéutico para la curación de la infección o de la patología relacionada con el VPH.

7. BIBLIOGRAFÍA

- Álvarez-Argüelles ME, Melón S, Junquera ML, Boga JA, Villa L, Pérez-Castro S, *et al.* Human papillomavirus infection in a male population attending a sexually transmitted infection service. *PLoS One.* 2013;8:e54375.
- Castellsagué X, Iftner T, Roura E, Vidart JA, Kjaer SK, Bosch FX, CLEOPATRE Spain Study Group. Prevalence and genotype distribution of human papillomavirus infection of the cervix in Spain: the CLEOPATRE study. *J Med Virol.* 2012;84:947-56.
- Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Fichas técnicas de vacunas comercializadas en España. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/fichas-tecnica-vacunasa>
- Garland SM. The Australian experience with the human papillomavirus vaccine. *Clin Ther.* 2014;36:17-23.
- Joint Committee on Vaccination and Immunisation JCVI. Statement on HPV vaccination. July 2018. Disponible en: <https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploa...>
- Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2 dose schedule for human papillomavirus vaccination. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb WKly Rep.* 2016;65:1405-8.
- Moreno Pérez, D. Álvarez García F, Arístegui Fernández J, Cilleruelo Ortega MJ, Garcés Sánchez M, García Sánchez N, *et al.* Calendario de vacunaciones de la AEP. Recomendaciones del 2018. *An Pediatr (Barc).* 2018;88:53.e1-9.
- Navarro-Illana E, López-Lacort M, Navarro-Illana P, Vilata JJ, Díez-Domingo J. Effectiveness of HPV vaccines against genital warts in women from Valencia, Spain. *Vaccine.* 2017;35:3342-6.
- Stokley S, Jeyarajah J, Yankey D, Cano M, Gee J, Roark J; Immunization Services Division, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, CDC. Human papillomavirus vaccination coverage among adolescents, 2007-2013, and postlicensure vaccine safety monitoring, 2006-2014 - United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2014;63:620-4.
- World Health Organization (WHO). Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017 - Recommendations. *Weekly Epidemiol Record.* 2017;92:241-68.