

2ª EDICIÓN

FORMACIÓN PRÁCTICA

---

---

# VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

## CASOS PRÁCTICOS

---

---

### MÓDULO 1.

# HISTORIA NATURAL DEL VPH

Dr. Luis Serrano Cogollor  
Dr. Andrés Carlos López Díaz  
Dr. Javier Cortés Bordoy





© Saned 2020

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada, o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia, de registro o de otro tipo sin el permiso de los Editores.

**Sanidad y Ediciones, S.L.**  
gruposaned@gruposaned.com

Poeta Joan Maragall, 60, 1ª. Planta. 28020 Madrid.  
Tel.: 91 749 95 00 - Fax: 91 749 95 01

Carrer Frederic Mompou, 4A, 2º, 2ª. 08960 Sant Just Desvern. Barcelona.  
Tel.: 93 320 93 30 - Fax: 93 473 75 41

# ◀ ÍNDICE ▶

<b>AUTORES</b> .....	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>2</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>3</b>
<b>1. EPIDEMIOLOGÍA</b> .....	<b>4</b>
<b>2. TRANSMISIÓN</b> .....	<b>6</b>
2.1. Aspectos del contagio por contacto íntimo .....	<b>6</b>
2.2. Transmisión vertical .....	<b>7</b>
2.3. Contagio iatrogénico .....	<b>8</b>
2.4. Contagio por inhalación .....	<b>8</b>
<b>3. INFECCIÓN</b> .....	<b>9</b>
3.1. Bases moleculares .....	<b>11</b>
3.2. Cofactores .....	<b>12</b>
<b>4. CONCLUSIONES</b> .....	<b>14</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>15</b>



## AUTORES

### **Dr. Luis Serrano Cogollor**

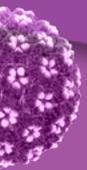
Director de la Unidad de Patología del tracto genital inferior (TGI). HM Hospitales Gabinete Velázquez. Madrid.

### **Dr. Andrés Carlos López Díaz**

Jefe del Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Quirónsalud. Málaga.

### **Dr. Javier Cortés Bordoy**

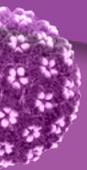
Expresidente de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. Palma.





## INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus de doble cadena circular de ADN protegida por una cápside icosaédrica proteica, de unos 50 nm de diámetro, que tiene unos 8.000 pares de bases que se pueden dividir en tres regiones diferentes: una que codifica proteínas de expresión temprana (de E1 a E8, siendo E6 y E7 las más importantes a la hora de inducir la transformación celular), otra que las codifica de expresión tardía (L1 y L2, encargadas de la síntesis de la cápside), y una región de control no codificante que contiene elementos reguladores.



## OBJETIVOS

Está bien establecido que el VPH es la causa principal del cáncer de cérvix uterino. También tiene un importante papel etiológico en el cáncer anal, de vulva, vagina, escroto y pene, estando también involucrado en un número creciente de tumores de cabeza y cuello, así como en la aparición de verrugas genitales y de otras localizaciones. Su carga de enfermedad, no solo en las mujeres sino en la población general, es lo suficientemente relevante como para tener que conocer bien su epidemiología, sus vías de transmisión y cómo interactúa con las células epiteliales.



# 1. EPIDEMIOLOGÍA

La infección por VPH es la transmisión sexual más prevalente conocida en el ser humano. En EEUU un estudio de prevalencia en 2014 reveló una presencia del VPH de alto riesgo en mujeres entre los 18 y los 69 años de un 20 %. Prácticamente toda la población sexualmente activa habrá estado en algún momento de sus vidas en contacto con el virus<sup>1</sup>.

En España se estima que aproximadamente 2 millones de mujeres son VPH positivas, de las cuales 300.000 pueden presentar anomalías citológicas de menor o mayor gravedad, con un diagnóstico aproximado de unos 2.500 casos nuevos de cáncer invasivo al año.

Existen unos 35-40 serotipos distintos del VPH capaces de infectar el aparato genital, que se clasifican en virus de alto riesgo (AR), bajo riesgo (BR) y de probable alto riesgo (PAR). Mostramos aquí la clasificación de Bouvard<sup>2</sup>:

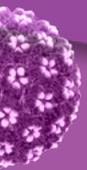
Riesgo	Serotipos de VPH
AR	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68
PAR	26, 53, 73, 82
BR	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 70, 71, 72, 81, 83, 84, 85, 89

No obstante, creemos interesante mencionar la clasificación propuesta recientemente por Cuzick<sup>3</sup>, según la cual los tipos 16, 31 y 33 deben ser considerados de muy alto riesgo, mientras que los tipos 39, 56, 59, 66 y 68 deben ser considerados de riesgo intermedio.

Los tipos 18 y 45 no tienen para Cuzick un valor predictivo muy alto para CIN2 positivo y están más relacionados con el cáncer invasivo y las lesiones en el canal endocervical.

Los serotipos de alto riesgo son los habitualmente más relacionados con la patología invasiva, siendo responsables de prácticamente todos los cánceres cervicales, de entre el 70 y el 90 % de los cánceres de vagina y ano, del 40 % de los de vulva y del 20 % de los de orofaringe<sup>4</sup>. Solamente el 16 y el 18, los más importantes, están relacionados con el 70 % de todos los cánceres cervicales.

Los serotipos de bajo riesgo rara vez se ven involucrados en patología maligna, aunque se ven comúnmente relacionados con las verrugas genitales y con la papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) en niños y adolescentes.



El riesgo de infección por el VPH:

- » Aumenta con el número de parejas, tanto de la mujer como de su(s) pareja(s) respectiva(s). Es, probablemente, el principal factor de riesgo para una mayor prevalencia viral.
- » Es inversamente proporcional a la edad, siendo la prevalencia mayor en las mujeres jóvenes, de casi un 30 % hacia los 20 años. La incidencia va en descenso y alcanza una meseta de alrededor de un 12 % a los 30 años, siendo a partir de ahí el descenso mucho más suave. Hacia los 65 años se observa un ligero repunte de la incidencia, probablemente en relación a la adquisición de nuevas parejas; no obstante, algunos autores hablan de reactivación de infecciones latentes.
- » Se incrementa con el tabaquismo.
- » Se reduce con el uso del preservativo, aunque no se elimina.
- » Se reduce en el caso de parejas masculinas circuncidadas, ante la menor prevalencia viral en ellos.
- » Aumenta con la práctica de sexo anal, tanto en varones homosexuales como en parejas heterosexuales.
- » Se incrementa en presencia de otras enfermedades de transmisión sexual (ETS), especialmente por *Chlamydia trachomatis*.

## 2. TRANSMISIÓN

El VPH se adquiere por contacto directo entre la piel y/o las mucosas. Se trata de un virus celular y su capacidad de supervivencia fuera del organismo es muy limitada. No está documentado que pueda adquirirse por contacto con superficies inertes, en baños públicos, etc., si bien los juguetes sexuales utilizados directamente durante las relaciones íntimas sí pueden contaminarse y actuar como vehículos de transmisión.

Así pues, los encuentros sexuales son la principal causa de infección por VPH. Se ha documentado transmisión por sexo oral, aunque de un modo bastante más infrecuente que con el sexo por vía vaginal o anal.

### 2.1. Aspectos del contagio por contacto íntimo

Según un estudio de Hernández *et al.*, es más frecuente el contagio de mujer a varón que el de varón a mujer, y así, se encontró una tasa global de contagio del pene al cérvix de apenas un 5 % por persona y mes, mientras que la tasa global de contagio del cérvix al pene llegó hasta el 17,5 % por persona y mes. La mayor incidencia de contagio, no obstante, se produce de la mujer al hombre por vía anal (47 % persona/mes), siendo superior incluso a la incidencia de contagio desde el cérvix por coito vaginal (28 % persona/mes), en todo el aparato genital masculino (pene y escroto). Asimismo, se documentó una mayor incidencia de contagio del varón a la mujer con el sexo anal que con el coito vaginal. Se encontró también contagio bidireccional del virus por contacto mano/pene, más frecuente en el sentido mujer-hombre. No se observaron en este trabajo contagios vía semen. Y de manera interesante, se evidenció un episodio de aclaramiento viral en el ano de la mujer, con reinfección posterior tras otro coito anal, lo cual demuestra la capacidad viral de volver a infectar de nuevo el mismo epitelio tras su aclaramiento. Hernández en cambio no encontró ninguna evidencia de contagio por sexo oral, aunque sí de autoinfección de unas zonas a otras dentro del propio individuo<sup>5</sup>.

El uso del preservativo ofrece, como ya se mencionó con anterioridad, una protección muy limitada, por el simple hecho de que no cubre totalmente el área genital de ninguno de los dos sexos, dejando siempre al descubierto el ano, la vulva, la base del pene y el escroto, epitelios cuyo roce puede transmitir el virus. Según los hallazgos de Hernández, la incidencia del contagio exclusivo desde el cérvix al escroto es solo un 50 % inferior a la que se contabiliza en el pene.

Según Gayón, el uso del preservativo reduce al 70 % el riesgo de infección por VPH en la mujer, riesgo que cae al 50 % si se usa solamente en la mitad de los encuentros sexuales<sup>6</sup>.

En un trabajo más reciente basado en una revisión sistemática de otros estudios longitudinales, encontraron que en al menos la mitad de los mismos el empleo del preservativo ofrecía una protección estadísticamente significativa frente al contagio por VPH<sup>7</sup>.

Así pues, el preservativo continúa siendo útil para reducir el riesgo de contagio, así como el riesgo de progresión de las lesiones causadas por el VPH. Ello, unido a su capacidad para evitar el contagio de otras ETS y su papel como contraceptivo, hace que siga jugando un papel fundamental en cualquier relación sexual casual o en parejas cuyos componentes tienen a su vez otras parejas sexuales.

## 2.2. Transmisión vertical

La transmisión vertical materno-fetal es muy controvertida, tanto por el nivel de riesgo real que provocaría en el feto, como a la hora de discutir cuál es la vía de transmisión principal.

Tradicionalmente se ha venido considerando que el paso por el canal del parto es la vía de contagio materno-fetal por el VPH, pero diversos estudios ponen en tela de juicio esa vía como única responsable de la transmisión, ya que se ha detectado el virus, no solo en secreciones orofaríngeas del neonato, sino también en sangre del cordón y en la propia placenta. Además, algunos trabajos apuntan a que la cesárea electiva no protege contra dicha transmisión, no habiendo diferencias significativas a la hora de detectar el VPH en neonatos de pacientes que han parido por vía vaginal o a las que se ha practicado una cesárea.

En un trabajo de Lee *et al.* de 2013 se observa que los virus detectados en el neonato coinciden el 75 % de las veces con cepas localizadas en la madre durante el primer trimestre, aunque se hayan aclarado más adelante en la gestación, lo cual indica que probablemente la transmisión se haya producido tempranamente<sup>8</sup>. Incluso en otro trabajo se evidenció presencia del VPH en el líquido amniótico de mujeres embarazadas con citologías alteradas<sup>9</sup>.

Tampoco está nada claro el significado de la detección de la presencia viral en los neonatos y las consecuencias que puede tener a largo plazo, ya que la misma puede sobredimensionar la posibilidad de patología; como bien sabemos, la simple presencia viral no implica infección activa.

Y si bien existen trabajos que apuntan a que esa presencia se negativiza entre los 6 y los 12 meses después del parto<sup>10</sup>, otros autores son capaces de detectar VPH en neonatos meses y años después del mismo<sup>11</sup>. Teniendo en cuenta que algunas neoplasias orofaríngeas son debidas al VPH, no se puede descartar, si la presencia viral persiste y la infección se hace latente, que la transmisión vertical no tenga un papel bien definido en la patogenia de estos tumores, por lo que son necesarios nuevos estudios en tal sentido.

Mención especial en el epígrafe de la transmisión vertical merece la PRR, que se presenta en la infancia o, como mucho, en la adolescencia, cuadro benigno que consiste en la aparición de papilomas especialmente laríngeos, que tienen una enorme tendencia a la recidiva a pesar de los tratamientos destructivos. Se comporta como un cuadro crónico de manejo frustrante. Suele aparecer casi siempre antes de los 5 años de edad, aunque su incidencia, por suerte, es bastante baja, de unos 4 nuevos casos al año por 100.000 habitantes. En un

90 % de los casos se debe a los genotipos 6 y 11 de bajo riesgo, si bien en un 5 % de los mismos podemos encontrar al serotipo 16.

La cesárea electiva en la eventualidad de papilomatosis vulvovaginal durante el embarazo parece mejorar las posibilidades de evitar su aparición pero no la previene completamente. La PRR es 4,6 veces más frecuente en hijos con parto vaginal. La incidencia es también 2,5 veces mayor en hijos de gestantes de menos de 20 años<sup>12</sup>.

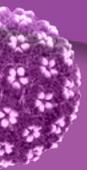
El consenso actual general es el de no utilizar la cesárea como método electivo de terminación de la gestación en caso de condilomatosis vulvo-vaginal. Primero, porque la incidencia de la PRR es muy baja y las complicaciones de la propia cesárea serían mayores en frecuencia; y segundo, porque como hemos visto, la protección ofrecida por la misma es muy limitada.

### 2.3. Contagio iatrogénico

Si bien se ha publicado algún trabajo que ha revelado la posible contaminación nosocomial por VPH de las sondas endovaginales hasta en un 25 % de los casos, incluso de un 3 % hasta después de emplear desinfectantes a base de compuestos de amonio cuaternario, no existe evidencia de contagio nosocomial por parte de este u otro tipo de instrumental de exploración ginecológica<sup>13</sup>.

### 2.4. Contagio por inhalación

La exposición de los cirujanos y personal auxiliar al VPH por inhalación de humos procedentes del láser o del cauterio en conizaciones y vaporizaciones ha sido una preocupación de la profesión quirúrgica desde hace algún tiempo. Si bien no hay estudios randomizados al respecto, sí se hizo una revisión sistemática de la literatura por parte del Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) americano, revisándose 25 trabajos relacionados con dicha exposición, de los cuales 7 revelaban la presencia de ADN-VPH en el humo del láser y uno en el del cauterio, si bien era imposible valorar si ese material era viable y capaz de producir infección. Sí se reportaron tres casos, dos en cirujanos y uno en personal auxiliar, involucrados en la vaporización láser de condilomas anogenitales y lesiones rectales, que desarrollaron papilomatosis laríngea, si bien no hay evidencia de aumento de dichas patologías entre dicho personal con respecto a la población general. En cualquier caso, para reducir la posible exposición, se recomienda siempre una buena ventilación en quirófano, el uso de respiradores quirúrgicos y de equipos de extracción y aspiración de humos<sup>14</sup>.



### 3. INFECCIÓN

El VPH es factor necesario para la aparición del cáncer de cérvix. El hecho de que de que sea precisamente en esta localización donde su acción acarrea alteraciones, atipias celulares y eventualmente patología invasora con más frecuencia, nos hace pensar que algo debe ocurrir en ella que la haga especialmente sensible a los cambios inducidos por el VPH. Esa peculiaridad es la existencia de la llamada “zona de transición”, la frontera entre dos epitelios, el pavimentoso poliestratificado de la vagina, especialmente resistente, y el cilíndrico glandular del endocérvix, monoestratificado y mucho más delicado. Se trata de una zona muy inestable y con alta actividad mitótica relacionada con los mecanismos de metaplasia y reepitelización, en cuyas células el VPH tiene mayor facilidad para integrarse en el genoma. Asimismo, es una localización con gran cantidad de pequeñas soluciones de continuidad en forma de erosiones que hacen mucho más probable que el virus pueda contactar con las células basales.

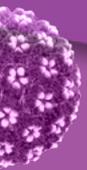
Durante el coito anal se producen también traumatismos y pequeñas soluciones de continuidad y, por ello, el virus tiene una especial tendencia también a provocar alteraciones celulares en este epitelio.

En cualquier caso, el VPH penetra hasta la capa basal y allí contacta con las células de la misma provocando la infección, la cual tiene unas muy altas posibilidades de regresión y una capacidad de progresión limitada. Se estima que un 70 % de las infecciones por VPH se eliminan durante los primeros doce meses y un 90 % a lo largo de los primeros dos años.

Cuando el virus persiste durante 18-24 meses o más, las posibilidades de regresión se reducen drásticamente, especialmente en las pacientes de más edad (perimenopáusicas), pasando a ser de un 20 a un 35 %.

Tanto a nivel clínico como epidemiológico, la tendencia actual nos lleva a dividir las etapas de la alteración celular promovida por el VPH en 4 partes:

- 1. Célula normal.** Previa a la infección o con la infección aclarada.
- 2. Alteración de bajo grado.** Con una alta capacidad de regresión y que no debe ser considerada como premaligna. En personas jóvenes podemos esperar una tasa de regresión del 90 %, y del 55-60 % en mayores de 30 años.
- 3. Alteración de alto grado.** Con una capacidad de regresión sensiblemente menor, del 30-50 % según edad y que se debe considerar ya como un proceso premaligno.
- 4. Carcinoma invasivo.**



El aclaramiento del virus en las alteraciones celulares se relaciona con la regresión de las lesiones y viceversa, la persistencia viral es necesaria para la progresión hacia el alto grado y el cáncer invasor.

### El VPH y su impacto con respecto al huésped

- Inducción de bajos títulos de anticuerpos
- Baja activación macrofágica por la cápside viral
- Inducción de escasa memoria inmunológica
- Escasa inducción de la inflamación
- Débil estimulación del sistema inmune adaptativo



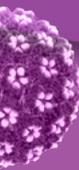
Existen nuevos indicios de que el aumento en la diversidad de la microbiota vaginal (MV), combinado con una menor abundancia relativa de *Lactobacillus*, interviene la persistencia del VPH, así como en el desarrollo de lesiones precancerosas cervicales.

La MV se clasifica en base a cinco tipos: Los tipos I, II, III y V están caracterizados por el predominio de *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* y *L. jensenii*, respectivamente. El tipo IV normalmente no incluye *Lactobacillus* y es rico en anaerobios estrictos, entre los que se incluyen *Gardnerella*, *Megasphaera*, *Sneathia* y *Prevotella*. Esta es la base microbiana de la vaginosis bacteriana, que se ha relacionado con una mayor incidencia, prevalencia y persistencia de la infección por VPH, así como con el desarrollo de las lesiones intraepiteliales de cérvix<sup>15</sup>.

Recientemente, un estudio ha estudiado las alteraciones de la MV en la génesis de las lesiones intraepiteliales y ha propuesto que estas alteraciones podrían ser usadas como marcador evolutivo de las lesiones intraepiteliales hacia cáncer cervical<sup>16</sup>.

Es interesante resaltar que, si bien la inmunidad del huésped termina por aclarar el virus casi siempre, el VPH es casi “silente” para el sistema inmunitario: se trata de un organismo exclusivamente intraepitelial que además no destruye las células huésped, por lo que es capaz de evadir la respuesta inmune innata.

Es interesante notar que, cuando existe una infección por VPH en el aparato genital, es posible encontrar diferentes lesiones en distintas fases de evolución, teniendo en cuenta que cada una es independiente y tiene un desarrollo propio. El esquema es el de una lesión/ un virus, y aunque exista una infección con múltiples cepas, en cada lesión somos capaces de encontrar un único tipo viral. Incluso es posible que una única cepa sea responsable de todas las lesiones en diferentes estadios y las demás estén presentes, pero sin causar infección activa.



### 3.1. Bases moleculares

La amplificación del ADN viral se produce principalmente en las células más superficiales del epitelio. La transcripción de las oncoproteínas tempranas E6 y E7 en estas células es muy elevada; sin embargo, al ser células muy diferenciadas han perdido la capacidad de dividirse, por lo que no se produce la transformación oncogénica. Enseguida se produce la transcripción de proteínas tardías L1 y L2 de la cápside y los virus se liberan con rapidez. Este es, principalmente, el modelo infeccioso de los virus de bajo riesgo que provocan la aparición de verrugas genitales y condilomas.

En las células basales, la amplificación del ADN viral es menor, lo cual hace que la tasa de aparición de mutaciones en las mismas sea muy baja, pero la expresión, aún lenta, de las oncoproteínas E6 y E7 aumenta de manera importante la inestabilidad genómica.

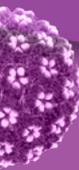
Aparece pues la hipótesis que nos hace contemplar un escenario en el que los VPH de alto riesgo son capaces de mantener su célula infectada en un estado cuasi de “célula madre”, integrándose en su genoma con el fin de establecer esa peligrosa persistencia en células de alta capacidad mitótica, mientras que los de bajo riesgo se afanan en la rápida producción de descendencia viral para maximizar su transmisión en grandes lesiones productivas formadas por células maduras<sup>17</sup>.

La integración del genoma del VPH de alto riesgo en el ADN del huésped se cree que se debe a la inestabilidad en el mismo propiciada por E6 y E7, y son estos dos mismos genes los que se integran en dicho ADN: el resto de los genes del virus son desechados o, simplemente, no se transcriben.

En el caso de las proteínas E6 y E7, las principales inductoras de la oncogénesis, su acción es complementaria: se necesitan mutuamente para inducir la aparición de las alteraciones que conducirán eventualmente al cáncer.

En la célula no infectada, la proteína del retinoblastoma (pRB) se une a los factores de transcripción de la familia E2F, controlando así la replicación celular. Pero la oncoproteína E7 es capaz de unirse a pRB, lo cual deja libre a E2F y la célula entra en fase S de replicación. Ello desencadena la producción de p16 en un intento vano por inhibir de nuevo el proceso, por lo que las tinciones inmunohistoquímicas de p16 son un buen indicador en la proliferación en las lesiones causadas por VPH.

Pero no es la única acción de E7, que también altera el metabolismo celular, retrasa la diferenciación de la célula basal convirtiéndola en una suerte de “célula madre” reservorio, hecho que conserva un *poo/* estable de células infectadas, y es un potente mutágeno que induce anomalías en el centrosoma de los cromosomas durante la mitosis, provocando aberraciones en los mismos, deleciones y pérdidas de material genético.



La inducción de la replicación y la aparición de aberraciones genéticas ponen en marcha una respuesta trófica centinela, que puede provocar diferenciación celular, senescencia y apoptosis. Esta respuesta viene mediada por p53<sup>18</sup>. Pero E6 es capaz de unirse a E6-AP, una proteína celular, formando un complejo que estimula la degradación rápida de p53. También puede interferir en la transcripción de p53 uniéndose a otras proteínas.

Cada vez que una célula se divide, puede producirse erosión de los telómeros cromosómicos terminales. Para evitarlo, existen unas proteínas, las telomerasas, que actúan sobre ellos y que están incrementadas en los tumores. La sobreexpresión de la subunidad hTERT de la telomerasa indica aumento de la esperanza de vida celular y acerca la célula a la inmortalidad. E6 es capaz de interactuar con terminales c-myc, capaces de estimular a dichas subunidades hTERT<sup>19</sup> (Fig. 1).

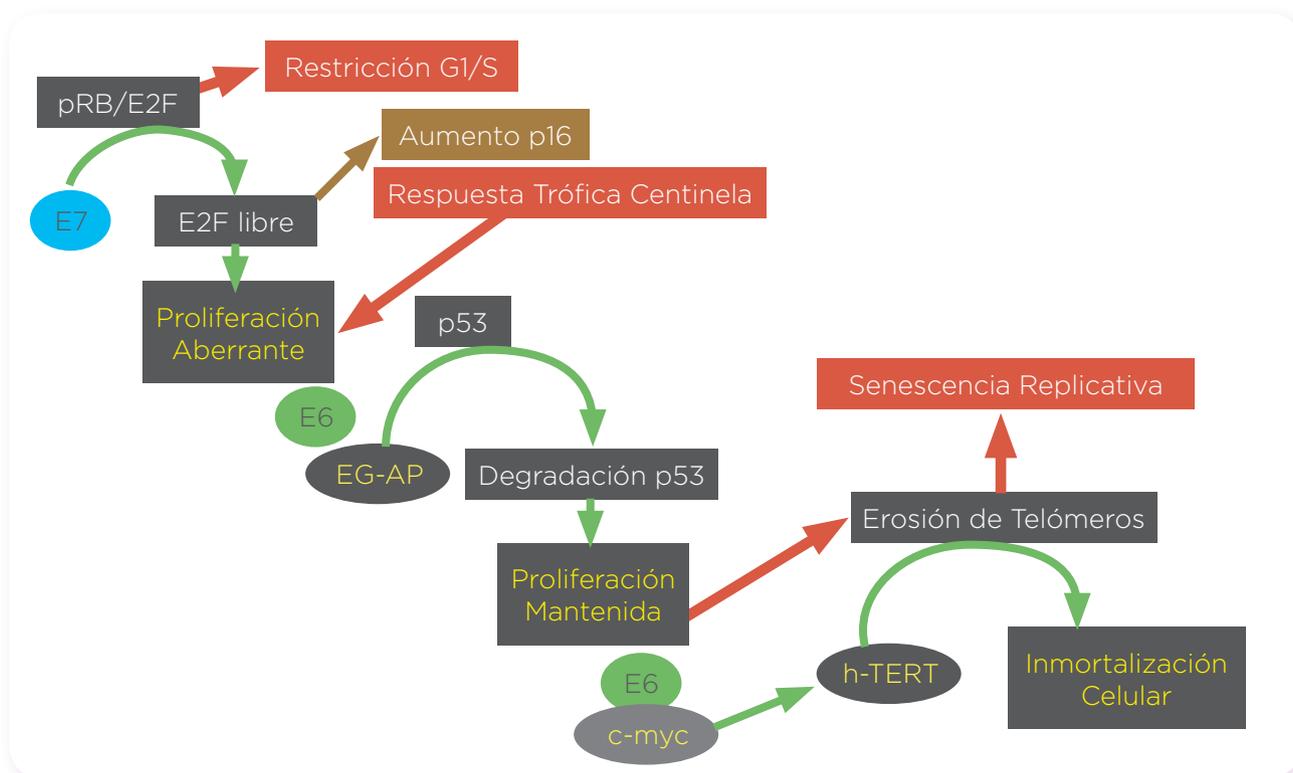


Figura 1. Esquema de los pasos críticos de la carcinogénesis provocada por VPH. *Modificada de Münger et al.*

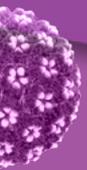
### 3.2. Cofactores

El VPH es factor necesario para el cáncer de cérvix, pero existen algunos cofactores capaces de incrementar el riesgo de progresión:

- » **Tabaco.** El papel mutagénico del tabaco y su presencia en el moco cervical son bien conocidos. Existe una asociación bien probada entre el tabaquismo y el riesgo de progresión<sup>20</sup>.



- » **Empleo del preservativo.** El uso del preservativo disminuye la duración de la infección por VPH y sus probabilidades de progresión.
- » **Empleo de anticonceptivos hormonales (ACH).** Se aconseja discontinuar su uso, salvo que el riesgo/beneficio justifique su empleo. Probablemente es el cofactor que ha sido más controvertido a lo largo de los años y, de los tres expuestos, el menos influyente.





## 4. CONCLUSIONES

El VPH es una infección de una altísima prevalencia y que afecta en algún momento a casi toda la población con relaciones sexuales, por lo que su carga de enfermedad es alta, incluso en varones, siendo los serotipos 16/18 los más involucrados en patología severa.

La vía principal de contagio es la sexual, aunque no específicamente el coito, sino el contacto entre epitelios contaminados, no brindando el uso de preservativo protección completa. La transmisión vertical está bien documentada, aunque su significado a largo plazo es controvertido y sus manifestaciones raras. Otros tipos de transmisión como la inhalación de gases o la contaminación iatrogénica deben investigarse más a fondo.

La mayoría de las infecciones y manifestaciones menores se aclaran espontáneamente. El tipo viral y modificaciones en la microbiota vaginal pueden influir en el proceso. El virus tiene una alta capacidad para evitar la respuesta inmunitaria innata. Las oncoproteínas E6 y E7 son las responsables de procesos de persistencia e inmortalización celular, siendo el tabaquismo el cofactor más importante que colabora en la aparición de lesiones severas.

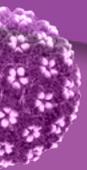




## BIBLIOGRAFÍA

1. McQuillan G, Kruszon-Moran D, Markowitz LE, Unger ER, Paulose-Ram R. Prevalence of HPV in adults aged 18–69: United States, 2011–2014. NCHS data brief, no 280. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 2017.
2. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens -- Part B: biological agents. *Lancet Oncol*. 2009;10(4):321-2.
3. Cuzick J. MSS 03-04. Molecular Triage as part of cervical screening. Eurogin [Internet]. 2017. Disponible en: <http://eurogin.com/2017/images/doc/eurogin-2017-abstracts-part-1.pdf>
4. Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de Gonzales A, Gismann L. El VPH en la etiología del cáncer humano. *Vaccine* 2006;24(S3):1-10.
5. Hernandez BY, Wilkens LR, Zhu X, Thompson P, McDuffie K, Shvetsov YB, et al. Transmission of human papillomavirus in heterosexual couples. *Emerg Infect Dis* [serial on the Internet]. 2008 Jun [date cited]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/EID/content/14/6/888.htm>
6. Gayón E, Hernández H, Sam S, Lombardo E. Efectividad del preservativo para prevenir el contagio de infecciones de transmisión sexual. *Ginecol Obstet Mex*. 2008;76(2):88-96.
7. Lam JU, Rebolj M, Dugué PA, Bonde J, von Euler-Chelpin M, Lynge E. Condom use in prevention of Human Papillomavirus infections and cervical neoplasia: systematic review of longitudinal studies. *J Med Screen*. 2014;21(1):38-50.
8. Lee SM, Park JS, Norwitz ER, Koo JN, Oh IH, Park JW, et al. Risk of Vertical Transmission of Human Papillomavirus throughout Pregnancy: A Prospective Study. *PLoS ONE* 8 [Internet]. 2013(6). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066368>
9. Armbruster-Moraes E, Ioshimoto LM, Leao E, Zugaib M. Presence of human papillomavirus DNA in amniotic fluids of pregnant women with cervical lesions. *Gynecol Oncol*. 1994; 54(2):152-8.
10. Park H, Lee SW, Lee IH, Ryu HM, Cho AR, Kang YS, et al. Rate of vertical transmission of human papillomavirus from mothers to infants: relationship between infection rate and mode of delivery. *Virol J* [Internet]. 2012; 9:80. Disponible en: <http://doi.org/10.1186/1743-422X-9-80>

11. Rintala MA, Grenman SE, Jarvenkyla ME, Syrjanen KJ, Syrjanen SM. High-risk types of human papillomavirus (HPV) DNA in oral and genital mucosa of infants during their first 3 years of life: experience from the Finnish HPV Family Study. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(12):1728-33.
12. Shah KV, Stern WF, Shah FK, Bishai D, Kashima HK. Risk factors for juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 17(5):372-6.
13. Casalegno JS, Le Bail Carval K , Eibach D, Valdeyron ML , Lamblin G, Jacquemoud H, et al. High Risk HPV Contamination of Endocavity Vaginal Ultrasound Probes: An Underestimated Route of Nosocomial Infection? *PLoS ONE* [Internet]. 7(10). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048137>
14. Kuhar DT. Respiratory protection to prevent potential transmission of Human Papillomavirus during surgical procedures that generate smoke. *Medical Epidemiologist HICPAC Meeting* November 6, 2013.
15. Kyrgiou M. I Curso On-Line Virus del Papiloma Humano. Formación para la Práctica Clínica. Módulo 2: El papel del microbioma y de la inmunidad en el VPH. Saned Ediciones. 2018 - 2019.
16. Curty G, de Carvalho PS, Soares MA. The Role of the Cervicovaginal Microbiome on the Genesis and as a Biomarker of Premalignant Cervical Intraepithelial Neoplasia and Invasive Cervical Cancer. *Int J Mol Sci.* 2019 Dec 28; 21(1). pii: E222. doi: 10.3390/ijms21010222
17. Münger K, Baldwin A, Edwards KM, Hayakawa H, Nguyen CL, Owens M, et al. Mechanisms of Human Papillomavirus-Induced Oncogenesis. *J Virol.* 2004; 78(21): 11451-60.
18. Talis AL, Huibregtse JM, Howley PM. The role of E6AP in the regulation of p53 protein levels in human papillomavirus (HPV)-positive and HPV-negative cells. *J Biol Chem.* 1998; 273: 6439-45.
19. Veldman T, Liu X, Yuan H, Schlegel R. Human papillomavirus E6 and Myc proteins associate in vivo and bind to and cooperatively activate the telomerase reverse transcriptase promoter. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003; 100(14):8211-16.
20. Tolstrup J, Munk C, Lykke B, Svare E, Adriaan JC, van den Brule, et al. The role of smoking and alcohol intake in the development of high-grade squamous intraepithelial lesions among high-risk HPV-positive women. *Acta Obstet Scand.* 2006; 85(9):1114-19.





Patrocinado por



[www.papilocare.com](http://www.papilocare.com)

