

## Virus del papiloma humano, el cáncer cérvico uterino y su comportamiento en la región del Caribe

KERVIN FRANCIS<sup>1</sup>, RASHAD PROSPERE<sup>1</sup>, DR. C. MIGUEL MANUEL ÁLVAREZ GONZÁLEZ<sup>2</sup>, DRA. IDALIA MARÍA AYALA RODRÍGUEZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Estudiante de Medicina, Escuela Latinoamericana de Medicina, La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Escuela Latinoamericana de Medicina, La Habana, Cuba.

### RESUMEN

Se realizó una revisión bibliográfica que tiene como objetivo, describir las manifestaciones clínicas del virus del Papiloma Humano (VPH), las características de la partícula viral, la patogenia del virus, la muestra y el método útil en el diagnóstico de este virus, así como su prevención y control. Además, se hizo un análisis breve del comportamiento de este virus en las islas caribeñas, analizando los factores que contribuyen a su propagación.

**Palabras clave:** Papilomavirus, cáncer cérvico uterino, Caribe.

### INTRODUCCIÓN

Los virus son los agentes infecciosos más pequeños y son tan pequeños, que la mayoría no son visibles con un microscopio regular (20 a 300nm).<sup>1</sup> Son formados por un tipo de ácido nucleico (ARN o ADN) y proteínas. Ellos no pueden vivir y reproducirse solo, y por eso, ellos necesitan entrar a una célula viva y utilizar su ácido nucleico para tomar control de sus orgánulos para poder reproducirse. Los virus pueden entrar al cuerpo humano por muchas vías diferentes, como las membranas mucosas como la nariz, los ojos, la boca y los genitales. También pueden infiltrar al cuerpo humano por el sistema digestivo (estómago e intestino), por picaduras de insectos y por rupturas de la piel. Después de entrar al cuerpo humano, el virus encuentra su célula hospedera a la cual tiene tropismo, siendo diferente dependiendo del virus. Por ejemplo, el Papilomavirus humano infecta a células epiteliales escamosas estratificadas que cubren la superficie de la piel y las membranas mucosas.

“El virus del papiloma humano es el agente causal del cáncer cérvico uterino, una de las causas más prominentes de cáncer ginecológico en los países en desarrollo. El cáncer cérvico uterino en estos países es una causa muy significativa de morbilidad y mortalidad. En el mundo entero, existe alrededor de 500 000 casos nuevos cada año, con alrededor de 270 000 muertos.”<sup>2</sup> Sin embargo, muchas personas no conocen la relación existente entre este virus y el cáncer cérvico uterino, y mucho menos que es la enfermedad de transmisión sexual más popular en el mundo. Además ha sido probado que este virus puede causar numerosos cánceres además de este y también unas condiciones no cancerosas.

La incidencia de este virus es más alta en países en desarrollo que en los países subdesarrollados, y mucho más en la región caribeña. Por eso, existe una incidencia bien alta de cáncer cérvico uterino en el Caribe en las mujeres, a pesar de que es muy fácil detectar el virus a través del análisis histológico por la técnica de Papanicolaou para detectar células precancerosas<sup>2</sup> juntos con la prueba de VPH que detecta el virus y puede ser hecho con la misma muestra que la prueba de Papanicolaou.<sup>3</sup> Muchos investigadores han concluido que esta gran incidencia del virus en el Caribe es por la falta de conocimiento sobre el virus, porque muchas mujeres no asisten al médico para hacer la prueba, y también porque los hombres más que las mujeres muchas veces pueden ser portadores del virus sin tener las manifestaciones clínicas. En muchos casos, una persona afectada puede durar años después de contraer el virus antes de manifestarse los síntomas, y el virus puede en algunos casos desaparecer espontáneamente sin ningún tratamiento, dependiendo del individuo.<sup>4</sup> Por estas características del comportamiento de este virus, es mucho más fácil su propagación de persona a persona. Sin embargo, en los casos en que el virus no desaparece por su propia cuenta, puede tener manifestaciones diferentes, dependiendo de la cepa del virus que contrae la persona. Puede manifestarse en un cáncer, o en verrugas anogenitales.

Como este virus puede comportarse de esta manera tan difícil y a la vez puede causar tantos problemas de salud, aún más en las mujeres que en los hombres, y además porque su incidencia en la región del Caribe es tan alta, pareció necesario hacer el estudio de este virus.

### DESARROLLO

El VPH es un virus ADN de la familia Papillomaviridae capaz de infectar a los seres humanos. EL género

de este virus es Papilomavirus humano (VPH) y en la actualidad, se reconocen más de 200 tipos diferentes del virus, con un número mayor de 40 que se transmiten por el contacto sexual. Es un virus desnudo (no envuelto) que tiene un cápside con simetría cúbica y su ácido nucleico es ADN de doble tira (1).

### **PATOGENIA**

El VPH tiene diferentes vías de transmisión. La vía de transmisión más común es la sexual, pero también puede ser transmitido por contacto directo y por paso por el canal de parto. Por estas vías, el virus entra al cuerpo (puerta de entrada) por la piel y por las mucosas lesionadas.

El virus entra a la lámina basal y los viriones se adhieren a las células de la lámina basal mediante la ayuda de sulfatos de heparina. El virus después entra a la célula. Como estas células son células que están constantemente dividiéndose para servir como reservorio para las láminas de células suprabasales, la infección de estas células por el virus resulta en una expresión aún más proliferativa del genoma del virus, más que lo que provocaría normalmente el virus. Es decir, el virus estimulará su replicación como normal, pero el hecho de que las células basales normalmente se replican a un nivel más alto que otras células, el virus es capaz de reproducirse aún más efectivamente. Normalmente, cuando las células de la lámina basal se diferencian para formar células hijas, esas no son capaces de multiplicarse más y generalmente pierden sus núcleos. Sin embargo, las células infectadas por el virus salen de la capa basal y migran hacia el estrato granuloso, donde permanecen activas por la acción de las oncoproteínas E6 y E7 y se quedan con sus núcleos.<sup>5</sup> Estas células entran de nuevo en la fase S del ciclo de vida y el virus se replica. Las proteínas E6 y E7 entonces pueden inactivar unas proteínas supresoras de tumores resultando en la proliferación no deseada que causa la neoplasia aumentando la probabilidad de malignidad.

### **TIPOS DE VPH**

Por esos mecanismos, el virus causa diferentes manifestaciones clínicas, dependiendo de la cepa del virus; hay más que 200 tipos de VPH.

Las lesiones en la piel como verrugas plantares, comunes y planas en las manos, brazos, pies, pecho, etc pueden ser causadas por los tipos 1, 2, 4, 7, 27 y 57 entre otros.

Los papilomas laríngeos, orales y conjuntivales pueden ser causados por los tipos 6, 11, 13 y 32 entre otros.

La epidermodisplasia verruciforme causada por susceptibilidad anormal al VPH que manifiesta en un proceso infeccioso no controlado puede ser causada por los tipos 5, 8, 17, y 20 entre otros.

Los tipos del virus que causan afecciones del tracto genital pueden ser divididos en 2 grupos; los de alto riesgo que causan cánceres anogenitales incluyendo los del cérvix, cánceres del orofaringe, laringe y esófago, y también los de bajo riesgo que causan condilomas anogenitales benignas.

Los de bajo riesgo incluyen principalmente el VPH-6 y el VPH-11 entre otros mientras que los de alto riesgo incluyen el VPH-16, el VPH-18, el VPH-31, el VPH-33 y el VPH-45.5 Una de las manifestaciones de mayor importancia en el mundo es la neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Este es causado principalmente por los tipos de VPH de alto riesgo.

### **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de este virus es diferente dependiendo de las manifestaciones clínicas que se manifiestan en los individuos. La manifestación de mayor importancia, NIC no es difícil de diagnosticar. Comprende de dos pruebas separadas que pueden estar hechas a la vez.

Primeramente, el médico puede realizar el análisis histológico por la técnica de Papanicolaou. Para hacer esto, el médico realiza la citología de las células cervicales a través del raspado gentil del cérvix para utilizar como muestra. Estas células se mandan al laboratorio para ser observadas al microscopio para observar posibles cambios en ellas. Cuando son alteradas por este virus, se observan coilocitos, que son células epiteliales escamosas que han padecido unos cambios, como el aumento del tamaño de los núcleos, irregularidades de la membrana nuclear, hiperchromatismo de los núcleos y la aparición del halo perinuclear que es un área clara rodeando al núcleo. Esta técnica, aunque es muy útil en detectar a las células cancerosas y pre cancerosas, y así servir como un indicador temprano del desarrollo de un cáncer, no es suficiente en la detección del VPH (3).

Para detectar el virus, hay que implementar la prueba del VPH que no busca evidencias de los cambios celulares, sino que busca el virus mismo utilizando la PCR. Convenientemente, esta prueba puede ser hecha con la misma muestra utilizada para la prueba de Papanicolaou.

Para concluir, el mejor y más eficiente diagnóstico precoz del cáncer cérvico uterino sería la prueba unida de Papanicolaou con la prueba de VPH.

### **TRATAMIENTO**

Para el VPH mismo como virus, todavía no existe ningún tratamiento médico que funciona 100% de las veces en que se emplea. Sin embargo, se sabe que en 90% de los casos, el virus desaparece a niveles no detectables dentro de 2 años.<sup>3</sup> Al otro lado, existe tratamiento por pacientes en los cuales el virus ha provocado una neoplasia o cambios pre cancerosos.

Cuando el virus provoca condilomas anogenitales y epidermodisplasias verruciformes, el tratamiento involucra la cirugía excisional, la criocirugía, la electrocirugía, la cirugía con láser y la aplicación de drogas y químicos tóxicos.

Cuando el virus logra causar las transformaciones de células cervicales en células precancerosas (coilocitos), se trata principalmente por la criocirugía. La criocirugía es el proceso en el cual se congela el tejido para destruirlo. También se puede hacer la conización quirúrgica donde se quita el tejido afectado en forma de un cono utilizando un escálapo, un láser, o los dos. Existe también la conización

de vaporización del láser que implica el uso de un láser para destruir el tejido cervical.

Cuando el virus causa otros cánceres como el cáncer orofaríngeo, se trata de la misma manera que los cánceres causados por otras causas, a veces recibiendo tratamiento aún menos intenso.

### **PREVENCIÓN Y CONTROL**

La prevención de esta condición es muy similar a las otras infecciones de transmisión sexual (ITS). Incluye:

1. La práctica de actividad sexual protegida.
2. Evitación de múltiples parejas sexuales.
3. Abstinencia de la actividad sexual.
4. Evitación de la actividad sexual precoz (menor de 17 años)

También existen métodos de prevención más propios para esta infección:

1. La prueba de Papanicolaou y de VPH cada 3 años.
2. La vacunación: Actualmente, la Dirección de Alimentos y Medicina ha aprobado 3 vacunas para prevenir la infección de VPH que son Gardasil®, Gardasil®9 y Cervarix. Estas vacunas son capaces de proteger de infecciones nuevas pero no son efectivos contra las infecciones ya establecidas, y las infecciones de VPH 15 y 16. Las vacunas actúan contra los tipos 16 y 18 que causan la mayoría de los cánceres. Gardasil® también protege contra los tipos 6 y 11 que causan las condilomas anogenitales y papilomas laríngeo, oral y conjuntival. Es recomendado que la vacunación se empieza en personas de 11 a 12 años de edad (6).

### **COMPORTAMIENTO**

El VPH es un virus que tiene una epidemiología mundial. De hecho, un gran 30 millones de casos nuevos son detectados cada año en el mundo. Ha sido detectado que existe una mayor incidencia del cáncer cérvico uterino causado por el VPH en países subdesarrollados que en los más desarrollados posiblemente por el hecho de que en estos países, hay una falta de la infraestructura necesaria para organizar suficientes pruebas en todo el país. Por eso, en países más desarrollados como en los Estados Unidos y en Canadá, la incidencia de esta enfermedad ha sido disminuida considerablemente. Al otro lado, en el Caribe, la incidencia del Cáncer por este virus es muy alta. Aún en las regiones donde es posible hacer la prueba citológica uterina, muchas mujeres todavía no lo aprovechan. Eso puede ser porque muchas mujeres todavía no entienden la verdadera importancia de esta prueba y por eso no lo hacen. Según muchas investigaciones, la mayoría de la población femenina en el Caribe todavía no está informada suficientemente sobre el tema.

Se hizo una investigación de la prevalencia del virus en mujeres caribeñas, principalmente de las islas de Tobago y Jamaica donde había una prevalencia del virus del 35% y 81%, respectivamente. Además, en comparación con las caucásicas en los Estados Unidos, había un porcentaje más alto en las caribeñas del VPH de alto riesgo (5).

En otro estudio hecho por el Centro de Información sobre el VPH y el Cáncer, se encontraron muchos datos de interés en cuanto al virus y sus efectos en la región caribeña (7).

En el Caribe, más que 5 000 personas se diagnostican con cáncer cérvico uterino cada año. Esta cifra es bastante alta y por eso, es necesario investigar los factores que influyen. Por ello, consideramos necesario identificar los países dentro del Caribe donde la incidencia es más alta.

República Dominicana tiene una incidencia mayor que todos los países con 30,7 por cada mil mujeres. Países con alta incidencia también son Jamaica, Barbados, Haití, Trinidad y Tobago y las Bahamas. Países de menor incidencia incluyen Cuba y Martinica. No había datos para países como Santa Lucía y Granada. Estos datos indican que para controlar la prevalencia de esta enfermedad, puede ser muy útil empezar el estudio en los países como la República Dominicana y Jamaica.

Además, se hizo una investigación de las edades de las mujeres que más padecen de este cáncer.

La incidencia más grande de este neoplasia ocurre entre las edades de 45 - 49 años. También existen cifras altas en las edades de 35- 39, 40- 44 y 50-59. Es decir que para poder mejorar la prevalencia de esta neoplasia, hay que enfocarse más a las edades de 35 hasta 59 años. Es importante anotar también que hay una incidencia alta de la enfermedad en las personas mayores de 75 años de edad.

La enfermedad es causada principalmente por el VPH transmitido por vía sexual, pero también esta enfermedad tiene otros orígenes y factores de riesgo, principalmente los factores genéticos, factores inmunológicos, el tabaquismo y otras infecciones cérvico uterinas.

Un estudio fue hecho después, de los países caribeños para saber los países que tienen una tasa de mortalidad más alta del cáncer cérvico uterino.

El VPH tipo 16 es el causante más popular de las lesiones anales precancerosas en todo el mundo. Este tipo de VPH es seguido por el tipo 11 y el 6 en las Américas por un nivel igual mientras que en el resto del mundo, hay un poco más incidencia por el VPH tipo 6. Al concluir, los tipos 16, 6 y 11 son los que influyen más en la incidencia del cáncer del ano, seguidos por el tipo 18.

Para los cánceres del vulva, vemos que otra vez que el VPH tipo 16 es causa de la mayoría de los casos, seguido por los tipos 33, 18 y 45 en este orden. También hay pocos casos causados por el tipo 6.

Para los intraepiteliales causantes de neoplasias vulvares y vaginales, hay casi el mismo comportamiento. Otra vez predomina el tipo 16 seguidos por los tipos como 18, 31 y 33.

El virus también causa neoplasias en los hombres, afectando sobre todo al pene.

En este estudio el VPH tipo 16 es el agente causal de la mayoría de las neoplasias, causando 22% de los cánceres del pene en el hombre. Este tipo es seguido por el 6 y el 11 en el Caribe, y en una prevalencia más pequeña por los tipos 33, 35 y 45. El tipo 11 no es tan frecuente para los cánceres del pene en el resto del mundo.

Es también conocido que el VPH es causa de otras neoplasias como la de orofaringe. Para estas neoplasias, predominan los VPH 6 y 11 para los benignos y 16, 18 y 31 para los malignos.

### CONCLUSIONES

El Papilomavirus Humano (VPH) es un microorganismo causante de diferentes neoplasias en el ser humano, algunas de las cuales son benignas y curables a través de cirugía y otros son malignas que resultan más difíciles para tratar.

En la región del Caribe, existe una elevada incidencia de este virus y sus diferentes evoluciones, apareciendo más frecuentemente, según estudios, en las mujeres de la República Dominicana y Jamaica.

En muchos países caribeños existe falta de recursos para llevar a cabo las pruebas necesarias para la detección temprana del virus.

El virus es más frecuente en las mujeres entre 35 a 59 años de edad.

Haití es el país donde más muertes ocurren por las patologías causadas por el VPH.

En las naciones caribeñas los tipos más dominantes y virulentos del virus en la mujer son los VPH 16, 33 y 18, y en el hombre los VPH 16, 6 y 11. Los tipos que afectan a los dos sexos de manera más igual y son asociados menos a las neoplasias de los órganos sexuales son los tipos 1, 2, 3, 4, 6, 7 y 11.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Llop Hernández A, Valdés-Dapena Vivanco M, Zuazo Silva JL et al. *Microbiología y Parasitología Médicas Tomo II*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2001.
2. Bambury I. HPV and HPV vaccine awareness: where are we? *West Indian Medical Journal [Internet]*. 2013 [citado 18 abr 2017]; 62(8). Disponible en: [http://caribbean.scielo.org/scielo.php?pid=S0043-31442013000800001&script=sci\\_arttext](http://caribbean.scielo.org/scielo.php?pid=S0043-31442013000800001&script=sci_arttext)
3. Cancer.org [internet]. Atlanta, Georgia: The American Cancer Society.; c1913 [actualizado 12 abr 2016; citado 18 abr 2017]. Disponible en: <http://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/infectious-agents/hpv/hpv-andhpv-testing.html>
4. CDC [internet]. Georgia: Centers for Disease Control and Prevention.; [actualizado 3 ene 2017]; citado 18 abr 2017]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv.htm>
5. Longworth SM, Laimins LA. Pathogenesis of Human Papillomaviruses in Differentiating Epithelia. *Microbiology and Molecular Biology Reviews [internet]*. 2004 [citado 18 abr 2017]; 68(2): 362- 372. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC419925/>
6. Cancer.gov [internet]. Atlanta, Georgia: Centers for Disease Control and Prevention.; [actualizado 19 feb 2015; citado 18 abr 2017]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/infectious-agents/hpv-fact-sheet>
7. Hpvcentre.net [internet]. Barcelona, Spain: Information Centre on HPV and Cancer.; [actualizado 19 abr 2017; citado 30 abr 2017]. Disponible en: <http://hpvcentre.net>
- 1trial. *Jama*. 2007; 297(15):1675-82

### Human papillomavirus, cervical cancer and its behavior in the Caribbean region

#### ABSTRACT

A literature review was carried out that aims to describe the clinical manifestations of the Human Papillomavirus (HPV), the characteristics of the viral particle, the pathogenesis of the virus, the sample and the method useful in the diagnosis of this virus, as well as its prevention and control. In addition, a brief analysis of the behavior of this virus in the Caribbean islands was made, analyzing the factors that contribute to its spread.

**Keywords:** Papillomavirus, cervical cancer, Caribbean.