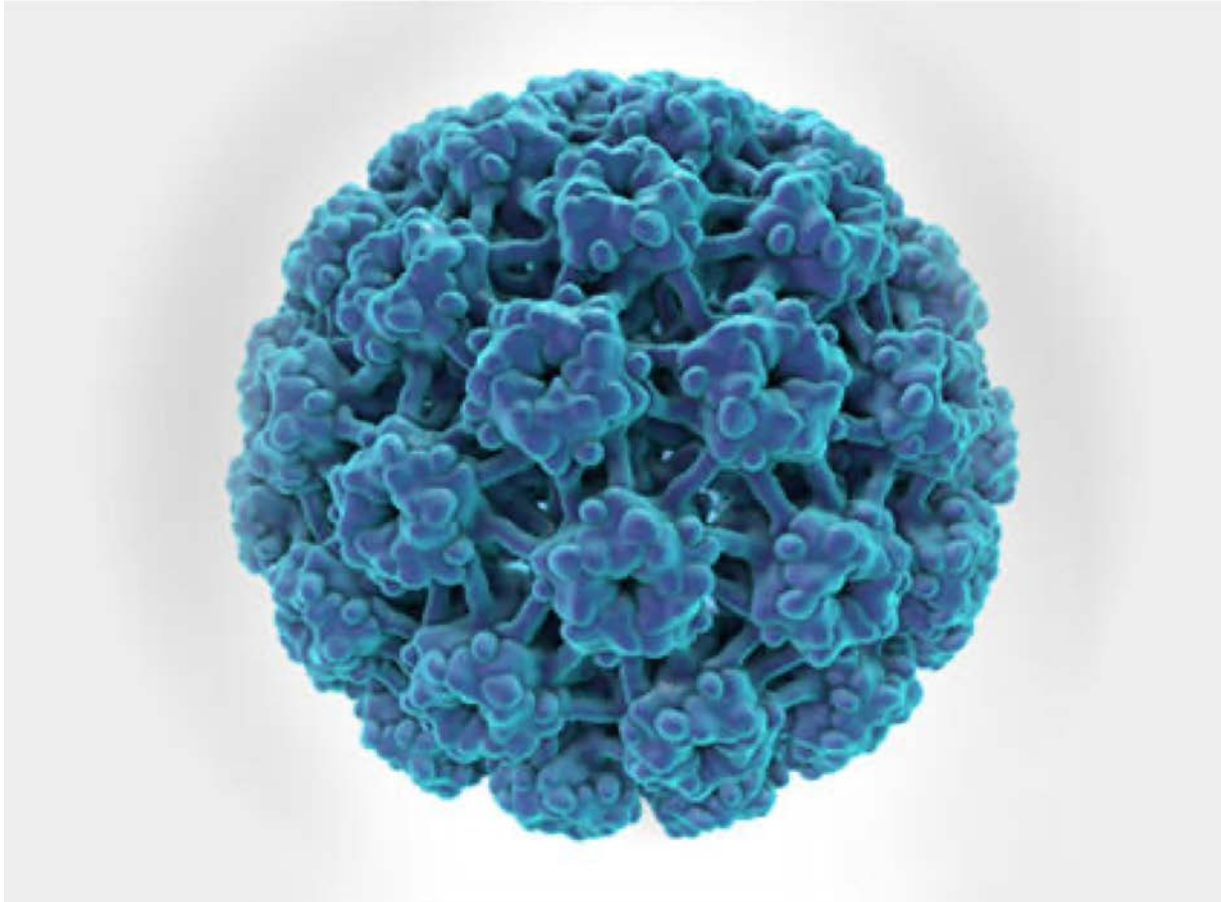


# INFECCIÓN POR VIRUS PAPILOMA HUMANO - HPV

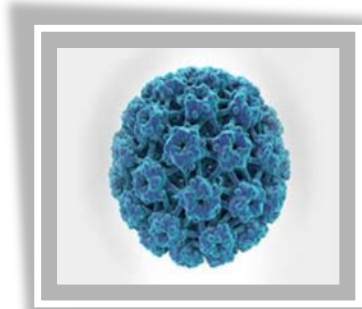


**Post. Dra. Andrea Artegoytia**  
**Post. Dra. Scheilla González**  
**Asist. G2 Dra. Elisa Cabeza**



# INTRODUCCIÓN

## INFECCIÓN POR VIRUS PAPILOMA HUMANO (HPV)



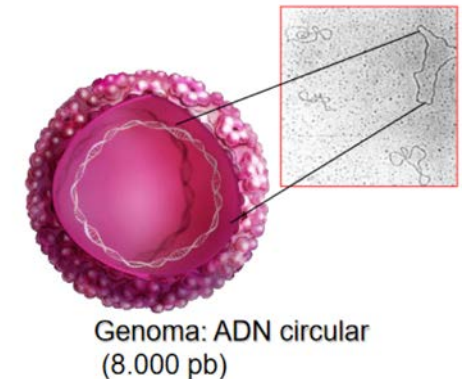
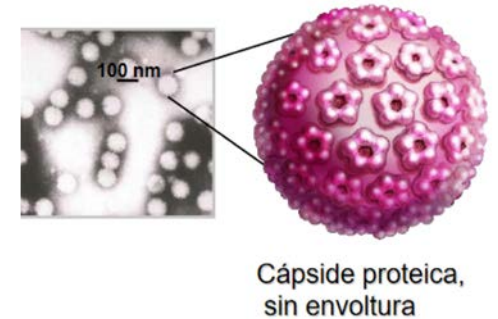
- Es la infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente a nivel mundial.
- Afecta especialmente a mujeres y hombres jóvenes.
- Puede provocar lesiones benignas (condilomas anogenitales), lesiones premalignas y malignas.
- Los papilomavirus constituyen el género papilomavirus perteneciente a la familia *Papillomaviridae*, integrados por (Alpha-, Beta-Gamma-, Nu- y Mupapillomavirus).
- Existen múltiples genotipos de HPV, algunos con capacidad oncogénica.

# VIRUS PAPILOMA HUMANO (HPV)

- **Alphapapillomavirus** genotipos causantes de cáncer.
- **Betapapillomavirus y Gammapapillomavirus** producen infecciones asintomáticas, pero en estados de inmunosupresión (TOS, infección por VIH con menos de 200 CD4/mm<sup>3</sup>) pueden provocar papiloma cutáneo o predisposición al cáncer de piel.

Es un virus sin envoltura lipídica.

Posee un ADN circular bicatenario con más de 200 genotipos distintos que se agrupan en alto y bajo riesgo oncogénico.



# INFECCIÓN POR HPV - GENOMA VIRAL -

El comportamiento biológico del HPV está determinado por las diferencias genómicas que presentan sus diferentes serotipos; discriminando así en HPV de bajo y alto riesgo

<u>Papilomavirus humano</u>	<u>Genotipos de VPH</u>	<u>Enfermedad relacionada</u>
Oncogénico o alto riesgo	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Cáncer cervical, anal, vaginal, vulvas, peniano, orofaríngeo y lesiones precursoras asociadas
Tipos de bajo riesgo	6, 11	Condilomas acuminados, papilomatosis laríngea recurrente
Carcinogénico probable	68	Cáncer cervical
Carcinogénico posible	5, 8	Carcinoma escamo celular de piel en epidermodisplasia verruciforme
Carcinogénico posible	26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97	Asociación a cáncer y lesiones precancerosas no confirmada

HPVs de **Bajo riesgo**: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y CP6108

HPVs de **Alto riesgo**: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59

*Probables*: 26, 53, 66, 68, 73, 82



## EPIDEMIOLOGIA (HPV).

- Su incidencia está directamente relacionada con la actividad sexual, observándose principalmente en la adolescencia y juventud en edades de 15 a 25 años donde existe mayor exposición.
- Se estima que un 68% de las personas se han expuesto al menos una vez al virus durante su vida.
- Los principales grupos de riesgo son pacientes inmunodeprimidas con una mediana de infección de 2 años y personas con mayor número de parejas sexuales.



# EPIDEMIOLOGIA (HPV).

- La infección por HPV está fuertemente relacionada a hombres que mantienen sexo con hombres (HSH).
- En HSH/HIV la prevalencia HPV es del 92,6% (73,5% para los genotipos de alto riesgo). La incidencia de neoplasia aumenta; con aparición significativa de LSIL / HSIL.
- La prevalencia de HPV anogenital es del 63,9% y de 37,2% para los genotipos de alto riesgo.
- En un meta análisis realizado en Latinoamérica la prevalencia en HSIL fue 46,5% y 8,9% para HPV 16 y 18 y en CCU 53,2% y 13,2% para 16 y 18.

Table 3. Results of cytology and anoscopy for cohort inclusion.

	Cohort of MSM-HIV patients (n = 405)
<b>Anal cytology, (n = 397), n (%), 95% CI</b>	
LSIL	190 (47.9), (43–52.7)
HSIL	13 (3.3), (1.8–5.1)
ASCUS	29 (7.3), (5.1–10.2)
Normal	165 (41.6), (37–46)
<b>Anoscopy: Histology (n = 405), n (%), 95% CI</b>	
Normal	189 (46.7), (44.5–54)
LSIL	164 (40.4), (36.6–46)
HSIL	50 (12.3), (9.2–15.9)
ASCC	2 (0.5), (0–0.8)

LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion; ASC, atypical squamous cells of undetermined significance; ASCC, anal squamous cell cancer.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224183.t003>



# HISTORIA CLÍNICA.

28 años. SM

AP:

- Bisexual. No pareja estable actualmente.
- Infección por VIH, diagnóstico en año 2015. Bajo TARV desde 2017: TDF/FTC/EFV. Excelente adherencia, logra indetectabilidad a los 4 meses de iniciada la TARV. CD4 688/mm<sup>3</sup> y CV VIH indetectable. CD4 nadir 223/mm<sup>3</sup>. No internaciones vinculadas a su infección por VIH.

MC: Lesiones en pene a nivel del prepucio distal, escroto, periné, zona interglútea, zona perianal y glútea, de al menos 1 año de evolución, sobreelevadas, no dolorosas, no pruriginosas. Refiere que iniciaron a nivel de zona perianal y en periné, agrega posteriormente en las otras áreas mencionadas.

Se adjuntan imágenes.







# PREGUNTAS

1. ¿Clínicamente, cual es su diagnóstico más probable?
2. ¿Existen diagnósticos diferenciales? Si su respuesta es afirmativa, cuáles? Si su respuesta es negativa, justifique por qué no existen diagnósticos diferenciales.
3. Clínicamente puede existir alguna característica clínica que le haga plantear diagnósticos diferenciales?
4. Solicitaría alguna paraclínica? Justifique por si o por no.
5. Haría alguna interconsulta? Con que especialista/as? Porqué?
6. Cómo continuaría los controles en este paciente?



# 1. ¿Clínicamente, cuál es su diagnóstico más probable?

Condilomatosis anogenital por presentar lesiones múltiples, de color blanco-grisáceo con superficie papilomatosas con tamaños variables, localizadas en la región anogenital (zona de mayor traumatismo durante el acto sexual).

La presentación clínica es variable desde asintomáticos con resolución espontánea hasta procesos cancerígenos.

Genitales:

- Verrugas anogenitales.

Extra Genitales

- Verrugas cutáneas (plantares-vulgares-planas)
- Epidermodisplasia verruciforme.
- Papilomatosis respiratoria recidivante.
- Papiloma epidermoide.



# MANIFESTACIONES CLINICAS HPV

- **Condilomas acuminados** (verrugas genitales - anogenitales).
- Forma clínica mas frecuente.
- Son lesiones proliferativas benignas, múltiples, de color rosado o blanco-grisáceo, a veces pigmentadas, con superficie filiformes o papilomatosas, sésiles o pediculadas. Tamaño variable.
- Pueden crecer, estancarse o desaparecer espontáneamente.
- En zonas de mayor traumatismo durante el acto sexual; también en cavidad oral entre otras.
- Habitualmente son asintomáticas, pueden causar prurito, exudación y ocasionalmente sangrado.
- Los genotipos VPH 6 -11 son responsables del 90%de las verrugas genitales.



Figura 1. Fotografía en decúbito supino mostrando condilomas en ingle derecha y región perianal.

# MANIFESTACIONES CLINICAS HPV

- El HPV es capaz de causar lesiones premalignas y malignas también de cuello uterino en mujeres, así como cancer del canal anal en personas que tienen sexo anal insertivo mayormente.
- El cáncer de cuello uterino (CCU) representa el 4to cancer en mujeres a nivel mundial y el 3ero en Uruguay.
- El Genotipo HPV 16 es responsable de hasta un 50 % de los casos de CCU en la población general.
- Las mujeres con infección por VIH tienen 5 veces mayor riesgo de CCU y de lesiones precursoras. Éste riesgo aumenta a mayor inmunodepresión.



Susana Cabrera (2016) enfermedades infecciosas (140-147)



# MANIFESTACIONES CLINICAS EXTRAGENITALES HPV

- **El papiloma escamoso oral** es la lesión por HPV mas frecuente de la cavidad oral. Generalmente producidas por HPV 6-11-16.
- **Las verrugas vulgares** orales son menos frecuentes y solo pueden diferenciarse mediante estudio histológico, causadas por HPV 2-4-57.
- **Hiperplasia epitelial focal** causada por HPV 3- 13 y resolverse de forma espontánea.



Mandell, GL Bennet J.E (2018) Enfermedades infecciosas principios y practica 8ed Barcelona Elseiver

Perla Cháirez Atienzo et al. 2015; 9(2):233-238



# MANIFESTACIONES CLÍNICAS EXTRAGENITALES

## Infrecuentes por HPV

### **Verrugas cutáneas.**

- Las verrugas cutáneas; (vulgares, plantares y planas). Asintomáticas, predominan en las manos, plantas de pies o en la cara y cuello.
- Más frecuentes en niños y adultos jóvenes.



### **Epidermodisplasia verruciforme.**

- Caracterizada por múltiples lesiones verrugosas en dorso y brazos. Puede evolucionar a carcinomas escamosos invasivos,



### **Papilomatosis respiratoria recidivante.**

- Manifestación infrecuente, de adquisición materno-fetal en el parto, los genotipos de HPV implicados son el 6 y el 11.



## 2. ¿Existen diagnósticos diferenciales?

No. Son lesiones características que no presentan mayores dificultades diagnósticas. Los condilomas acuminados son muy evocadores de HPV.

Sin embargo debemos tener en cuenta que pueden coexistir lesiones malignas dada la co infección con mas de un genotipo o la implantacion de un genotipo oncogénico sobre lesiones condilomatosas previas.

## 3. Clínicamente puede existir alguna característica clínica que le haga plantear diagnósticos diferenciales?

Aquellas lesiones condilomatosas en las que quedan dudas diagnósticas, con la coexistencia de un genotipo oncogénico; por lo que pueden requerir biopsia para despistar el diagnóstico pero no es la situación clínica actual.



# DIAGNÓSTICO HPV

## El diagnóstico de verrugas y condilomas es clínico.

La biopsia si bien confirma el diagnóstico no es necesaria en la mayoría de los casos, se realiza en lesiones de presentación dudosa.

El diagnóstico de lesiones precursoras, carcinoma de cuello uterino y anal:

- Citología con técnica de Papanicolau tanto para cuello uterino como para canal anal.
- Test para detección de genotipos oncogénicos tanto para cuello uterino como canal anal.
- Colposcopia, Anoscopia.

Debe evaluarse la Cavidad oral, en todos los pacientes con verrugas anogenitales. Por la posibilidad de concomitancia de lesiones.

**Tabla 5.11.** Recomendación de cribado de cáncer de cuello uterino en mujeres con VIH de edad menor a 30 años.

Mujeres VIH+ < 30 años:
Estrategia basada en PAP, no se recomienda test de detección de VPH
PAP debe hacerse al inicio del estudio y cada 12 meses
Puede realizarse un PAP a los 6 meses después de la prueba inicial (opinión de expertos)
Si presenta 3 PAP consecutivos normales pasar a seguimiento con PAP cada 3 años
PAP anormal <sup>(*)</sup> referir a colposcopia

**Tabla 5.12.** Recomendación de cribado de cáncer de cuello uterino en mujeres con VIH de edad a partir de los 30 años.

Mujeres VIH+ ≥ 30 años:
<b>Estrategia basada en PAP:</b>
PAP debe hacerse al inicio del estudio y cada 12 meses.
Puede realizarse un PAP a los 6 meses después de la prueba inicial (opinión de expertos).
Si presenta 3 PAP consecutivos normales pasar a seguimiento con PAP cada 3 años.
PAP anormal <sup>(*)</sup> referir a colposcopia.
<b>Estrategia basada en PAP y test de detección de VPH:</b>
PAP normal y VPH negativo, seguimiento con PAP y test de VPH cada 3 años.
PAP normal y VPH positivo, seguimiento con PAP y test de VPH en 1 año. Si PAP anormal o test de VPH positivo al año referir a colposcopia.
PAP anormal <sup>(*)</sup> referir a colposcopia.
(*) PAP anormal: L-SIL, H-SIL, ASC-H. Resultado de PAP con ASC-US con test de VPH positivo referir a colposcopia. Si no está disponible repetir PAP a los 6 a 12 meses





# DIAGNÓSTICO POR INFECCIÓN HPV

La infección por HPV se identifica mediante la detección de ácidos nucleicos virales.

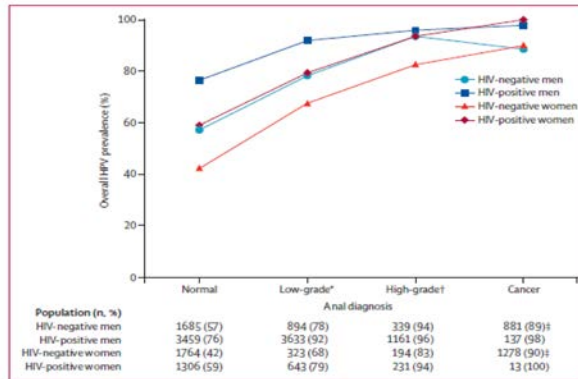
- Cribado para la detección de ADN de virus del papiloma humano de alto riesgo.
- Cribado con genotipado parcial o reflejo.
- Genotipado específico.
- Detección de ARNm de E6/E7 de virus del papiloma humano de alto riesgo.
- Técnicas de detección de virus del papiloma humano in situ.
- Técnicas basadas en la detección de biomarcadores celulares.



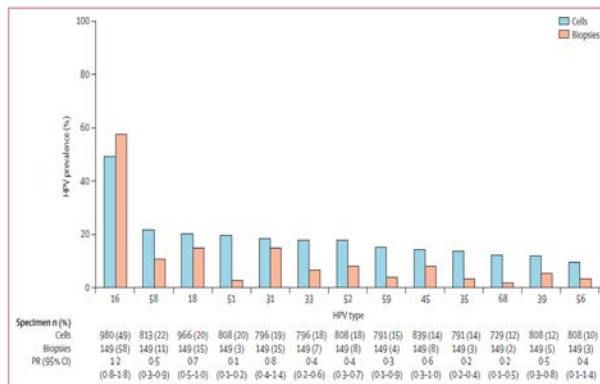
# COINFECCIÓN HIV/HPV

- Mayormente en personas de 30-50 años, mayor riesgo en los HSH, co infección con VIH inmunodeprimidos o en otros pacientes inmunodeprimidos.
- Los genotipos clásicos de HPV en personas con infección por HIV son el 6 y el 11, también otros subtipos de HPV como 16, 18, 31, 33 y 3 se asocian a LEIAG (Lesiones proliferativas malignas).
- Las LEIAG son precursores directos de carcinomas escamosos.
- 2/3 de los pacientes con verrugas perianales tienen también verrugas en canal anal.

# COINFECCIÓN HIV /HPV



**Figure 2: Overall HPV prevalence by sex, anal diagnosis and HIV status**  
 HPV=human papillomavirus. \*Low-grade diagnosis is defined as atypical squamous cells of undetermined significance, low-grade squamous intraepithelial lesion, or anal intraepithelial neoplasia grade 1. †High-grade diagnosis is defined as high-grade squamous intraepithelial lesion, atypical squamous cells but cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion, or anal intraepithelial neoplasia grade 2 or 3. ‡Anal cancers of unknown HIV status are assumed to be HIV negative (see appendix p 15 for sensitivity analysis including known HIV-negative anal cancers only).



**Figure 3: Prevalence of high-risk HPV types by type of sample in HIV-positive men with HPV positive high-grade anal lesions**  
 High-grade diagnosis is defined as high-grade squamous intraepithelial lesion, atypical squamous cells but cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion, or anal intraepithelial neoplasia grade 2 or 3. HPV=human papillomavirus. PR=prevalence ratio.

- Revisión sistemática incluyó estudios publicados desde enero de 1986 hasta julio de 2017 en: (MEDLINE, Embase y la Biblioteca Cochrane)-
- Todos los pacientes con VIH tienen mayor riesgo de neoplasia anal y lesiones precursoras.
- Elevada prevalencia del genotipo HPV 16 en pacientes HIV positivos con lesiones anales de alto grado. .
- Pacientes con L-SIL de alto grado vinculados al HPV 16 tiene mas posibilidades de progresar al cancer que L-SIL de Alto grado sin HPV 16.

#### 4. ¿Solicitaría alguna paraclínica?

Si; solicitaremos la realización de PAP anal y de presentar alteraciones citológicas anoscopía de alta resolución para valorar lesiones y dirigir biopsia de las mismas.

#### 5. ¿Haría alguna interconsulta? Con que especialista/as?

Si. Dermatología para el tratamiento de lesiones. En caso de presentar citología compatible con lesiones precursoras y/o malignas en el PAP se solicitará valoración por cirujano proctólogo.

#### 6. ¿Cómo continuaría los controles en este paciente?

Inicialmente seguimiento clínico estrecho valorando evolución de lesiones. Una vez resueltas control policlínico con examen físico digital anal y PAP anual.



# DIAGNÓSTICO HPV- CANCER ANAL.

- La incidencia del cáncer anal se ha duplicado en las últimas décadas.
- El (HPV) es causante del 90% de los cánceres anales.
- Los programas de cribado de lesiones precursoras son estrategias efectivas en la prevención del cáncer anal, principalmente en HSH/VIH.
- PAP anual y Anoscopia de alta resolución (AAR) con biopsia en aquellos pacientes con citología anormal (ASC –US, L-SIL, H-SIL y ASC-H).
- AAR: Se considera en pacientes con verrugas perianales y sintomatología anal o antecedentes de coito anal receptivo. No se suele indicar la sigmoidoscopia sistemática

**Tabla 2.** Clasificación histológica y citológica (MUCAM, 2013-2014)

Histología	n	(%)
NIA 1	29	48,3
NIA 2	7	11,7
NIA 3	0	0,0
Negativo	24	40,0

PAP	n	(%)
LSIL	36	60,0
HSIL	8	13,3
ASCUS	2	3,4
Negativo	14	23,3

n: frecuencia absoluta.  
(%): frecuencia relativa porcentual

**Tabla 3.** Valores absolutos para la categorización del PAP anal e histología (MUCAM, 2013-2014)

	Lesión intraepitelial	Negativo	Total
Citología positiva	33	13	46
Citología negativa	3	11	14
Total	36	24	60

**Tabla 4.** Sensibilidad y especificidad del PAP anal (MUCAM, 2013-2014)

	Valor	IC (95%)	
Sensibilidad (%)	91,67	81,25	100,00
Especificidad (%)	45,83	23,82	67,85

Publicación realizada en el año 2015 en nuestro país; revela el primer protocolo en búsqueda de neoplasias rectoanales con PAP y AAR con biopsia.



# TRATAMIENTO LESIONES DE PIEL POR HPV

## **Tratamiento de las verrugas anogenitales pueden ser:**

Tópicos y/o ablativos: realizados por el paciente o el profesional de la salud (Dermatólogos/infectólogos).

## **Según el mecanismo de acción:**

- Antimitóticos (5FU, podofilotoxina).
- Antivirales (interferones, cidofovir)
- Inmunomoduladores (imiquimod, sinecatequinas)
- Cáusticos (ácido bi- y tricloroacético)
- Sensibilizadores lumínicos (ácido 5-aminolevulínico).

El paciente debe comprender que el objetivo del tratamiento no es erradicar la infección por HPV sino eliminar las verrugas y mejorar los síntomas cuando los hay.



# TRATAMIENTO LESIONES DE PIEL POR HPV

## Agentes aplicados por el paciente

### **Agentes inmunomoduladores (imiquimod y sinecatequinas)**

- El imiquimod es un fármaco modificador de la respuesta inmune. Se aplica 3 veces por semana, máximo 16 semanas.
- Efectos adversos: inflamación local (eritema, erosiones, ulceración y vesículas).

### **Las sinecatequinas o polifenol E**

- Modificadores de la respuesta inmune. Logra una respuesta del 50 %.

### **La podofilotoxina**

- Fármaco citotóxicos, es el segundo más eficaz pero con mayores efectos adversos locales en las 2 primeras semanas de aplicación.
- Es un fármaco embriotóxico, contraindicado en el embarazo.



# TRATAMIENTO LESIONES DE PIEL POR HPV

## Agentes aplicados por el paciente

### **Crioterapia:**

- Tratamiento ablativo, aplicado en ciclos de congelación-descongelación provocan la destrucción de lesiones.
- Es sencillo y seguro en el embarazo/lactancia. Es muy eficaz logrando una remisión del 44 - 75 %

### **Ácidos tricloroacético y bicloroacético**

- Agentes cáusticos que destruyen las verrugas mediante coagulación química de proteínas.
- Efectos secundarios: dolor urente y alteraciones en la cicatrización.

### **Escisión quirúrgica y electrocoagulación**

- Se realizan en: lesiones grandes y pedunculadas con localizaciones: (meato uretral, intraanal, intravaginal o en el cérvix).
- Presenta altas tasas de curación 89-100%.





# PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR HPV.

## Medidas generales.

**Preservativo de latex:** Está recomendado para la prevención de la infección por HPV, su empleo se asocia con una disminución en la incidencia de genotipos oncogénicos.

**Circuncisión** Se observó reducción en la incidencia de infección por genotipos oncogénicos; no hay evidencia en pacientes con HIV por lo que no se recomienda.

**Vacunación:** Existen 3 vacunas Bivalente (Genotipos 16-18) Cuadrivalente (Genotipos 6-11-16-18) y Nonavalente (Genotipos 16-18-31-33-45-52-58).

- Previenen la infección por HPV y lesiones precursoras de cáncer asociadas.
- Ensayos clínicos aleatorizados muestran que la vacuna cuadrivalente previene infecciones por HPV en el canal anal.
- Las vacunas cuadrivalente y nonavalente previenen además las verrugas causadas por HPV 6-11.
- Se recomienda de rutina la vacuna cuadrivalente o nonavalente para mujeres y varones HIV de 9 a 29 años,



# PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR HPV VACUNACIÓN

## Recomendaciones de la vacuna de VPH

### Recomendaciones ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*)

La ACIP recomienda vacunación rutinaria a los 11-12 años con HPV-4/9 o HPV-2 en mujeres y con HPV-4/9 en varones. En menores de 15 años serían suficientes 2 dosis de vacuna<sup>61-63</sup>. En mayores de 15 años serían necesarias 3 dosis

En pacientes inmunocomprometidos, incluyendo pacientes con infección por VIH, la ACIP recomienda la vacunación sistemática a los 11-12 años con HPV-2 o HPV-4 a las mujeres, y con HPV-4/9 para los varones hasta los 26 años<sup>61,64</sup>. Además, ACIP recomienda la vacunación hasta los 26 años de todos los varones HSH

### Consenso de las sociedades científicas españolas en 2011

En el documento de consenso sobre la vacunación frente al VPH firmado por 9 sociedades científicas españolas se aportan las siguientes recomendaciones:

#### - En mujeres:

- Vacunación sistemática de todas las mujeres preadolescentes o adolescentes entre 9 y 14 años, independientemente de su actividad sexual
- Recomendación de vacunación para todas las mujeres hasta los 26 años, independientemente de su actividad sexual
- Valoración individualizada de vacunación a mujeres de más de 26 años
- Recomendación de vacunación a mujeres después del tratamiento de lesiones intraepiteliales de cuello de útero, vagina y vulva o de verrugas genitales

#### - En varones:

- Valoración individualizada de vacunación con HPV-4/9 de varones de 9 a 26 años de edad para la prevención de verrugas genitales
- Recomendación de vacunación con HPV-4/9 de varones de 9 a 26 años de edad para la prevención de neoplasia anal

### Comité Asesor de Vacunas de la AEP (Asociación Española de Pediatría) 2016

En el calendario de vacunaciones 2018 se mantiene la recomendación de vacunación sistemática de todos los chicos y chicas entre los 11 y los 12 años de edad<sup>38</sup>



# CONCLUSIONES

- ITS mas frecuente a nivel mundial. Puede generar lesiones benignas - premalignas y malignas.
- Afecta ambos sexos, con predominancia en HSH y VIH positivos; causando el 90% de los cánceres anales.
- El seguimiento y cribado de pacientes ha permitido una importante reducción de la incidencia del cáncer cervical en mujeres.
- La vacunación incluye genotipos más frecuentes reduciendo el riesgo de infección y desarrollo tanto de verrugas como lesiones premalignas tanto en mujeres como en HSH.





**Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2021.**

