

¿Latencia o nueva infección?

Consejería basada en evidencia en la era del cribado de HPV

Patti E. Gravitt, PhD, MS

Professor, Department of Global Health

Milken Institute School of Public Health

George Washington University Washington, DC USA pgravitt@gwu.edu

Rachel L. Winer, PhD, MPH

Associate Professor, Department of Epidemiology School of Public Health University of Washington Seattle, WA USA rlw@uw.edu

El test de HPV de alto riesgo (HR- HPV) está reemplazando rápidamente a la citología como la primera modalidad de screening primario tanto en países de medianos como de altos ingresos. El uso de tests HR-HPV en el examen de rutina está fuertemente respaldado por un modelo bien aceptado de la historia natural del cáncer cervical ([Figura 1](#)) y la evidencia de numerosos estudios observacionales y ensayos aleatorizados.

Sin embargo operamos en un contexto de relativa incertidumbre cuando se trata de nuestra capacidad para proporcionar respuestas basadas en la evidencia ante las preocupaciones de las pacientes frente a los resultados de dichos test.

Todos los programas de detección de cáncer se asocian con ansiedad ante un resultado positivo para el cáncer o precáncer.

Sin embargo, los test para el HPV, que es una infección de transmisión sexual, (ITS), introducen una carga psicosocial enteramente nueva en las mujeres sometidas al cribado del cáncer cervical. En nuestro afán por validar e implementar avances en la detección basados en HR-HPV, hemos quizás descuidado generar un nivel de comprensión completo e individual de la historia natural de la infección por HPV durante la vida de la mujer.

Para ilustrar estas brechas, consideremos una mujer que tenía 35 años cuando se introdujo el test de HPV como parte de su programa de detección de rutina, y completó tres ciclos de test de HPV. El primer test de HPV fue positivo, el segundo negativo, y el tercero nuevamente positivo. Como se ilustra en [Figura 2](#) cada paso de la cadena diagnóstica precipita nuevas inquietudes y preocupaciones sobre lo que los resultados de los test significan, su riesgo de cáncer, su capacidad de intervenir de manera proactiva, y las implicancias en sus relaciones íntimas. Estas preguntas son complejas y las respuestas evasivas debido a la incertidumbre remanente en nuestra comprensión de la historia natural de la infección por HPV en individuos a lo largo de su vida, 1.

La historia natural (en verde) en las transiciones de la [Figura 1](#) ilustran las dos áreas más críticas de incertidumbre en un modelo por demás bien establecido:

Primero, ¿Los anticuerpos desarrollados después de la infección natural confieren protección contra la reinfección con el mismo tipo de VPH? Y en segundo lugar, una vez que hayamos

comprobado el test HPV negativo, ¿ha sido el virus completamente eliminado o se ha vuelto latente?

Mientras los datos existentes no puedan proporcionar respuestas inequívocas, una revisión exhaustiva de los estudios sobre la historia natural del VPH proporciona, de hecho, fuertes "evidencias circunstanciales" de que la historia natural del HPV en un individuo puede seguir una serie de vías no mutuamente excluyentes a lo largo de toda la vida.

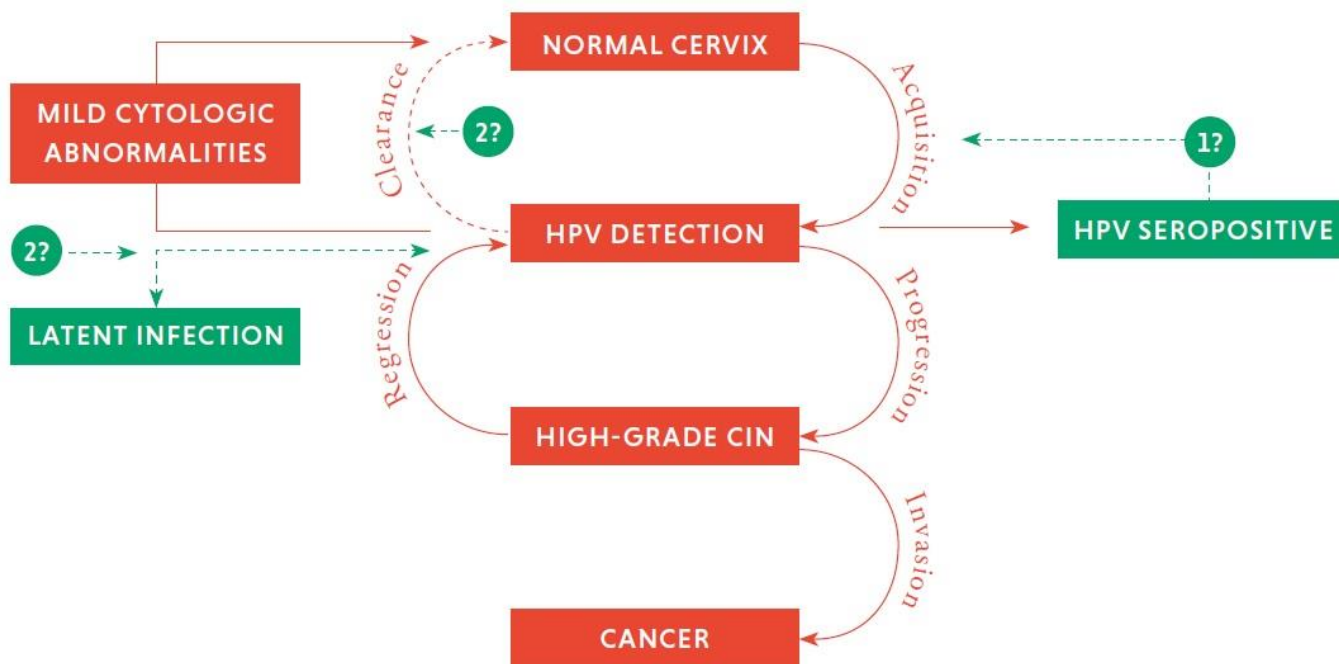


Figura 1

Modelo esquemático de la historia natural de la infección por VPH y el cáncer cervical.

Modelo de historia natural de la infección por HPV y cáncer cervical. Los estados de transición en rojo representan un modelo bien establecido de historia natural del cáncer cervical causado por infección por HPV. Los estados de transición en verde representan los estados de transición en la historia natural de la infección por HPV a lo largo de toda la vida.

Estas transiciones están respaldadas por la literatura, pero no se ha alcanzado consenso sobre la frecuencia de la transición ni de la proporción de todas las infecciones que siguen estas vías. Las líneas discontinuas reflejan la incertidumbre en la historia natural del HPV. Es decir, no está claro si los anticuerpos anti-HPV que se producen después de la infección natural por HPV, protegen contra la reinfección (1) ni si la ausencia en la detección del HPV se debe al aclaramiento virológico (eliminación viral) o a que se establece un estado de latencia viral (2)

Mientras todavía estamos tratando de entender cuál de estas vías predominan en cualquier población o en diferentes edades, la evidencia es lo suficientemente fuerte como para proporcionar respuestas más específicas para abordar las preocupaciones individuales de las pacientes.

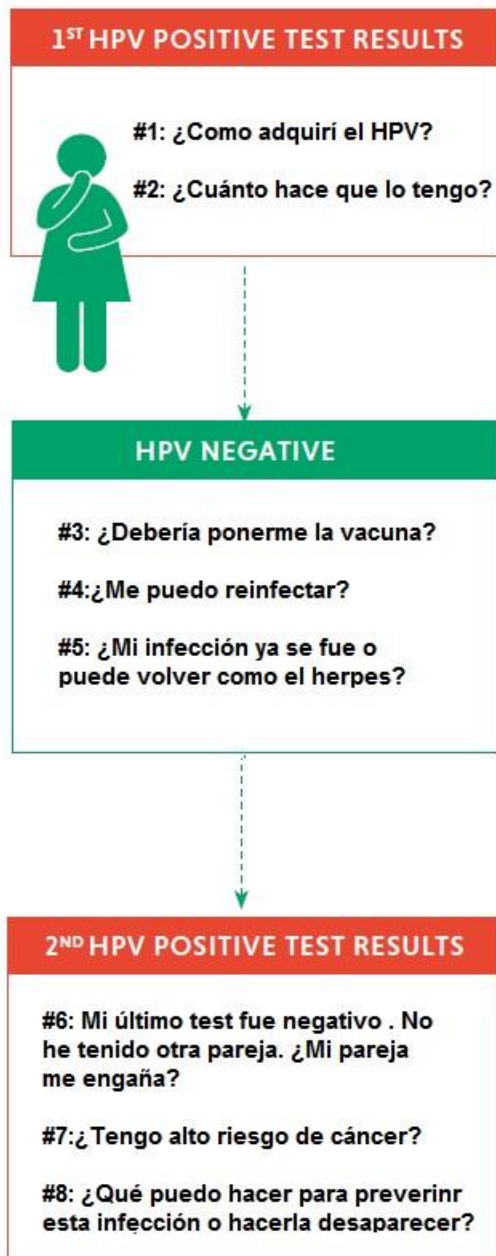


Figura 2

Preocupaciones de las pacientes sobre su historial de test de HPV acumulados a través de su participación en los programas de cribado de HPV

En la **figura 3**, ilustramos en el centro un resultado positivo inicial de la prueba de detección del HPV. La literatura sugiere que la respuesta a la pregunta: “¿Cómo obtuve el HPV?” puede ser razonablemente una de las varias opciones que se muestran en la parte superior de la **Figura 3**. Esta puede ser una infección recientemente adquirida de una nueva pareja sexual o posiblemente una re-infección de una pareja de tiempo atrás. También podría representar un resultado falso positivo debido al depósito de ADN de HPV de un reciente encuentro sexual que solo está presente en el tracto genital pero que no llega a causar una infección. Estas explicaciones son más probables si la mujer es joven y sexualmente activa. Mientras las mujeres más jóvenes tienen nuevas parejas en mayor proporción que las mujeres mayores, observamos que las nuevas parejas aumentan el riesgo de una nueva detección de HPV a cualquier edad.

Sin embargo, a pesar que la tasa de adquisición de nuevas parejas disminuye a medida que las mujeres son mayores, la fracción de HPV detectable que es atribuible a una nueva pareja es sustancialmente más baja en éstas, comparándola con mujeres más jóvenes.^{2,3}

Es también posible que este primer resultado del test de VPH refleje una infección persistente de larga data. Este camino es se correlaciona aún más con la historia sexual previa que con las conductas sexuales actuales.

Finalmente, el resultado positivo podría reflejar la autoinoculación al tracto genital desde el ano u otro sitio epitelial. En general, la falta de un test de HPV previo en una mujer que se enfrenta a su primer resultado de este test nos permite hacer explicaciones generalizadas acerca de “¿de dónde vino esto y cuánto tiempo lo he tenido? Lo mejor que podemos hacer es decir "probablemente de la actividad sexual, ya sea recientemente o en algún momento de su pasado lejano".

Las respuestas a las preguntas que siguen a continuación de un historial de test de HPV acumulados son menos sencillas. En nuestro ejemplo, esta mujer es re-testeada 1 año después y su prueba es negativa. Este es un resultado tranquilizador en el contexto de la preocupación por un diagnóstico de enfermedad ya que es ampliamente aceptado que la detección persistente de HR-HPV es el principal factor de riesgo de progresión a precáncer/cáncer.

Sin embargo, plantea diferentes preocupaciones acerca de qué significa el pasaje de un test positivo a uno negativo para su futuro. ¿Podemos asegurarle que el virus realmente se ha ido o simplemente se está "escondiendo" en algún lado"? (Figura 2 incertidumbre # 5). ¿Puede ella reinfectarse ahora que ha "eliminado" el virus?

Y en caso afirmativo, ¿debería recibir la vacuna para protegerse contra la reinfección? (Figura 2 incertidumbre # 3)

Cuando vuelve a ser examinada en 3 años, vuelve a ser positivo para HR-HPV, generando preguntas sobre infidelidad de pareja y / o si ella está destinada a tener este virus y el riesgo asociado de cáncer para el resto de su vida...

Para responder a estas preguntas, la literatura proporciona evidencia creíble de que un resultado de HPV "eliminado" puede representar al menos dos caminos diferentes naturales de la historia: Puede indicar verdaderamente la erradicación viral; en este caso la mujer ya no está infectada, pudiendo desarrollar inmunidad protectora de re-infección, o no, en cuyo caso está en riesgo continuo de re-infección con el mismo tipo viral de su misma pareja o el de una nueva. Si ocurre la detección recurrente de HPV en este camino de la historia natural, será debido a su actividad sexual actual. Se cree que a una mujer susceptible en este escenario la beneficiaría la vacunación profiláctica contra el HPV.

En un segundo escenario, el HPV "eliminado" no representa la erradicación viral en absoluto, sino simplemente el control de la infección por debajo de los límites de detección. Evidencia convincente de múltiples estudios de personas inmunocomprometidas, sexualmente abstinentes ¹, mayores, poblaciones sexualmente menos activas ^{2, 3}, y adolescentes con un seguimiento a largo plazo apoyan la existencia de esta vía. Este escenario es a veces denominado “latencia del HPV” si bien es todavía poco claro si el HPV establece un estado latente estrictamente definido o persiste en una extremadamente baja carga viral que no es detectable por los estudios. Estas diferencias semánticas son distinciones irrelevantes en el contexto clínico. El hecho importante en este camino es un test negativo en una mujer infectada.

La evidencia es clara: que hay un riesgo definido y poco común de que esa infección “controlada y no detectable” recurra. Los estudios sugieren que la detección recurrente del mismo tipo ocurre en por lo menos el 10-20 % de las infecciones tipo-específicas que parecían eliminadas.¹

Vemos en la figura 3 que un retorno a la positividad a través de este camino está relacionado con la capacidad de retener el control inmune¹ más que con una exposición sexual reciente ², y por

tanto no es necesario sospechar infidelidad en una relación como una explicación indispensable de la transición de un resultado del test de HPV de negativo a positivo. Más bien el camino de latencia es dependiente de la historia sexual acumulada (ej. exposiciones pasadas) como también la probabilidad de albergar una infección latente cuyo potencial de reactivación aumenta de acuerdo al mayor número de parejas sexuales pasadas 5

Y es así que como las mujeres que adquieren mayor número de parejas sexuales con la edad, la fracción de test de HPV positivos que son atribuibles a la vía de la reactivación de un virus latente (o a la detección intermitente de una baja carga viral) es mayor en mujeres mayores que en las jóvenes 2, 3

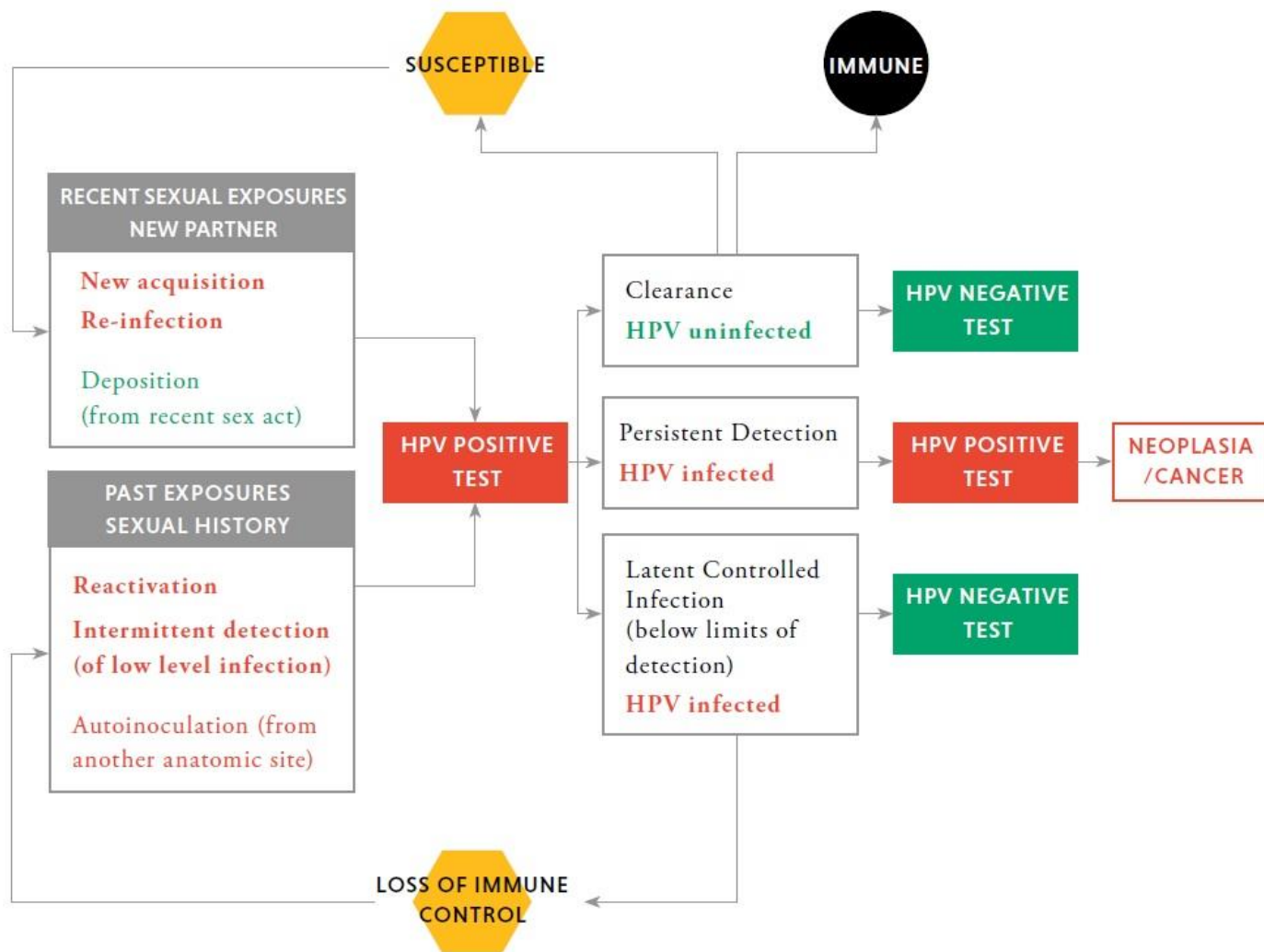


Figura 3

Vías individuales de historia natural del VPH a lo largo de una vida útil

Infección por VPH: rutas de historia natural a lo largo de la vida de una mujer e impacto en la detección basada en el VPH

Resultados de la prueba. Los rectángulos sombreados representan los resultados de las pruebas clínicas de detección del HPV; sombreado rojo indica test de HPV positivo, sombreado verde test HPV negativo. La fuente verde representa escenarios de no infección por HPV no infectado

La fuente roja individual representa una persona infectada por HPV

Con respecto al valor de la inmunización contra el VPH, en este escenario de la historia natural, ha sido durante mucho tiempo asumido que las vacunas profilácticas sólo protegerán contra una nueva infección recientemente adquirida. Sin embargo, los datos de los ensayos de vacunas en mujeres adultas muestran una eficacia muy clara en los subgrupos de mujeres que tienen anticuerpos basales contra el tipo de HPV de la vacuna HPV (sugiriendo una infección pasada) 6. Debido a que la actividad sexual actual no fue incluida en este análisis, no está claro si los anticuerpos inducidos por la vacuna protegieron contra la reinfección (si eran anticuerpos naturales de individuos seropositivos no eran protectores), o si las vacunas redujeron el riesgo de reactivación del VPH, tal vez reduciendo la diseminación lateral o la autoinoculación. La validez de propuestas como HPV-FASTER⁷, que buscan implementar un programa integrado de detección y vacunación en mujeres de hasta 45 años, se beneficiaría enormemente de los estudios diseñados para diferenciar estas dos posibles explicaciones de la efectividad de la vacuna en mujeres con infección previa. Finalmente, un historial de resultados positivos no consecutivos de detección de HPV se hará cada vez más común a medida que las mujeres acumulen un historial de pruebas de HPV.

Si bien sabemos que la detección persistente en pruebas consecutivas representan un riesgo significativamente mayor de progresión, tendremos que seguir controlando si el riesgo de cáncer / precáncer aumenta en mujeres con pruebas positivas no consecutivas en comparación con aquellas que obtienen resultados negativos de forma sistemática

La integración de la prueba HR-HPV en el screening ha permitido el desarrollo de programas más sensibles, viables y rentables para acelerar la reducción global de la carga del cáncer cervical.

A medida que continuamos ampliando estos programas y perfeccionando los algoritmos óptimos de detección y gestión, el desarrollo y entrega de mensajes educativos para abordar las preguntas de las mujeres concernientes a sus preocupaciones sobre los resultados de sus pruebas de HR-HPV siguen siendo críticos.

Además, la investigación continua es necesaria para llenar los vacíos en nuestra comprensión de la historia natural del HPV a nivel individual para guiar la consejería del proveedor de salud a sus pacientes sobre los resultados de los test.



Referencias:

1. Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history. *J Clin Invest* 2011;121(12):4593-9.
2. Fu TC, Carter JJ, Hughes JP, et al. Re-detection vs new acquisition of high-risk human papillomavirus in mid-adult women. *Int J Cancer* 2016;139(10):2201-12.
3. Rositch AF, Burke AE, Viscidi RP, et al. Contributions of recent and past sexual partnerships on incident human papillomavirus detection: acquisition and reactivation in older women. *Cancer Res* 2012;72(23):6183-90.
4. Shew ML, Ermel AC, Tong Y, et al. Episodic detection of human papillomavirus within a longitudinal cohort of young women. *J Med Virol* 2015;87(12):2122-9.
5. Gravitt PE, Rositch AF, Silver MI, et al. A cohort effect of the sexual revolution may be masking an increase in human papillomavirus detection at menopause in the United States. *J Infect Dis* 2013;207(2):272-80.
6. Wheeler CM, Skinner SR, Del Rosario-Raymundo MR, et

al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 7-year follow-up of the phase 3, double-blind, randomized controlled VIVIANE study. *Lancet Infect Dis* 2016;16(10):1154-68.

7. Bosch X, Robles C, Diaz M, et al. HPV FASTER: Broadening the perspectives in the prevention of HPV related cancers. *Nature Rev Clin Oncol* 2015. 13:p.119-122.

Traducción y adaptación: *Dra. Patricia Cingolani*