



Universidad del Sureste

Escuela de Medicina

RESUMEN VIH Y VPH

DOCENTE: QFB. HUGO MIJANGOS NAJERA

ALUMNO: JOSÉ DANIEL ESTRADA MORALES

8. “ÚNICO”

Comitán de Domínguez, Chiapas

27 de Mayo 2020

VPH Y VIH

Las Enfermedades Sexualmente Transmisibles (EST) representan un grave problema de salud pública. Entre las DST más prevalentes en la población sexualmente activa se encuentra la infección por el Papilomavirus humano (HPV). Actualmente hay identificados más de 100 tipos de HPV de los cuales 20 pueden infectar el tracto genital, asumiendo mayor importancia por la probable relación con cáncer. La Inmunodeficiencia Humana (HIV) es la principal causa de la manifestación de la infección por HPV.

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) continúa su propagación global con al menos 40 millones de individuos infectados alrededor del mundo, de los cuales más de la mitad son mujeres. Por otra parte, el virus del papiloma humano (VPH) es la infección viral sexualmente transmisible más común en el ser humano y el principal agente etiológico de cáncer anogenital causante de cerca de 95% de todos los casos de cáncer cervical. Se han identificado más de 200 tipos de VPH, de los cuales aproximadamente 40 pueden infectar al ser humano por vía sexual a través del contacto de lesiones infectadas. El VIH es un retrovirus de la familia de los lentivirus, dentro del núcleo viral se encuentran las proteínas p24, p7/p9, dos copias de ARN genómico viral y las enzimas proteasa, transcriptasa inversa e integrasa que ayudan a mejorar su replicación viral, este virus afecta diferentes células de la respuesta inmunitaria, ya sea como consecuencia directa o indirecta de la infección por múltiples mecanismos que incluyen, entre otros, la inducción de apoptosis mediada por varias proteínas virales solubles (Nef, Tat, Vpu, Vif), la muerte celular secundaria al estado de hiperactivación inmunológica inducido por esta infección, la formación de sincitios y el daño progresivo de los órganos linfoides primarios y secundarios. Es de esperarse entonces que mujeres VIH-positivas estén predispuestas a adquirir otra enfermedad de transmisión sexual, debido a que modifica su presentación clínica, curso, complicaciones y respuesta a los tratamientos convencionales además de la inmunosupresión que produce, predisponiendo a las mujeres a complicaciones ginecológicas. Por otra

parte la organización del genoma de VPH consta de una región temprana E (early), una región tardía L (late) y una región larga de control L (long control region). El L1 codifica la proteína principal de la cápside y el gen L2 codifica una proteína secundaria. Otras proteínas codificadas por los genes del virus son E1 y E2 que regulan la replicación del ADN viral, la propia expresión de los genes y las proteínas E6 y E7, las cuales inactivan el p53 supresor de tumores. El VPH se clasifica por su localización en cutáneo y mucoso o por su riesgo oncogénico en alto, medio o bajo grado. Los considerados de bajo riesgo son los tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81; mientras que los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 son considerados de alto riesgo. Es reconocido que la infección por VIH está relacionada con la persistencia de infecciones por VPH con serotipos de alto riesgo y por lo tanto con lesiones cervicales graves, por lo que padecer VIH con serotipos de alto riesgo de VPH induce a padecer tipos de cáncer cervicales más invasivos. Padecer ambas enfermedades lleva a las pacientes a un cambio radical en su organismo, puesto que podemos referir que desde la fase aguda de la infección por VIH-1 se activa una respuesta específica de LTh contra este virus; no obstante, esta respuesta no es efectiva para controlar la infección y se va perdiendo gradualmente a medida que va dándose la eliminación de estas células; sin embargo, hay evidencias clínicas que sugieren que la respuesta dependiente de las células T CD4+ puede ser eficiente para controlar la infección o la replicación de VIH-1 en algunos individuos. Cursar con ambas enfermedades ha demostrado que afecta la inmunidad de cierta manera, ya que el conteo de las células CD4 puede afectar la asociación entre VPH y VIH, pues en mujeres VIH positivas con severa inmunosupresión (cuenta de CD4 por debajo de $200 \times 10^6/L$) se observa una mayor proporción de casos positivos para algún tipo de VPH en comparación con aquellas pacientes que presentan conteos de células CD4 más altos. A su vez la patogenicidad mostrada por VPH también se ve modificada por la supresión inmunológica causada por VIH, pues la inmunosupresión podría permitir un aumento en la replicación viral, por lo que en las pacientes que padecen ambas enfermedades no sólo su inmunidad se ve afectada sino que también son cinco veces más propensas a padecer neoplasias del tracto genital

inferior. Un aspecto importante en las mujeres que presentan la coinfección de VIH con VPH es que la progresión de la infección por VIH está marcada por un decremento de las células CD4 incrementando la carga viral de VIH muy asociada a la persistencia de VPH y a las lesiones escamosas intraepiteliales (SIL). Otros cambios en la población general a nivel de la inmunidad que pueden presentarse al padecer ambas enfermedades son los asociados a un infiltrado leucocitario asociado a una función disminuida de los linfocitos T citotóxicos y una baja en la regulación de CD25 activados (a nivel de la cadena α del receptor IL-2R α para IL2) además de un decremento en la proporción de células CD4 con una proporción de CD4/CD8 preservada. Por otro lado la respuesta inmunitaria a VPH no se conoce del todo, aunque una vez establecida la infección se sabe que la respuesta inmunitaria es mediada por células, la infección puede erradicarse o mantenerse en un estado de latencia. Con la pérdida de la respuesta inmunitaria debido a la infección por VIH, la inmunidad específica a VPH se ve disminuida, activando la replicación de VPH. La información obtenida también sugiere que los mecanismos para el incremento en los niveles de anticuerpos para VPH son diferentes en mujeres VIH positivas respecto a las VIH negativas. Otro aspecto relevante es la capacidad de VPH para evadir la vigilancia inmunitaria cambiando la polarización de las células Th, disminuyendo la expresión del complejo principal de histocompatibilidad clase I y reduciendo la función de las células presentadoras de antígeno intraepiteliales, lo cual puede causar una falta de polarización de Th1 desde el inicio de la infección por VPH. Esto provoca un cambio en la producción de IL 4, IL-6 e IL-10. De forma similar, la progresión de la infección por VIH al desarrollo de SIDA se ha asociado a la polarización del análisis de Th2 en las secreciones cérvico-vaginales, las cuales podrían contribuir a la persistencia de la infección por VPH. En cuanto al tratamiento se sabe que cuando existen ambas enfermedades, el tratamiento y las recurrencias de VPH están relacionados con la cuenta de CD4, pues restaurar la inmunocompetencia podría elevar la cuenta de los mismos. La terapia antirretroviral también se le ha asociado a regresión de lesiones de VPH.

Las infecciones por HIV y por HPV están relacionadas con factores predisponentes semejantes, lo que facilita su concomitancia. Ambas están asociadas a bajo nivel socioeconómico, multiplicidad de parejas, primera relación sexual precoz, relación sexual desprotegida, multiparidad, entre otros factores.

Aplicación clínica de las pruebas de detección del VPH

Las aplicaciones clínicas de las pruebas de detección del VPH incluyen las siguientes situaciones:

1. El tamizaje primario solo o asociado con la citología cervical en las mujeres a partir de los 30 años de edad. Los estudios longitudinales revelan que la prueba del DNA del VPH tiene una mayor sensibilidad en el pronóstico de la displasia prevalente o que puede evolucionar más tarde hacia displasia de alto grado. Además, el valor pronóstico de un resultado negativo es extremadamente alto y superior al de la citología. Por consiguiente, se propone que en las personas con un resultado negativo al DNA del VPH en dos ocasiones, se prolongue el intervalo de la detección sistemática. Esta observación hace que la asociación del frotis de Papanicolaou y la prueba del DNA del VPH sea una estrategia con un costo eficaz.
2. La selección de las mujeres con anomalías mínimas en la citología (no concluyentes, dudosas o limítrofes), con el fin de discriminar los cambios que se relacionan verdaderamente con el VPH y precisan seguimiento.
3. El tratamiento posresección de las displasias de alto grado y la vigilancia de las mujeres en busca de signos de enfermedad persistente o recurrente y como una prueba de curación

En este momento se está evaluando el uso del VPH como medio primario de detección del cáncer cervicouterino . En la actualidad, si bien la prueba del VPH constituye un excelente factor pronóstico negativo de la enfermedad, el examen carece de la especificidad exigida con fines de tratamiento directo. La citología cervical es una opción para una

segunda prueba. Otras pruebas moleculares están en curso de evaluación, como el factor p16INK4a del huésped (p16), que es un inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina. Una alta concentración de p16 está en favor de la supresión del control por retroalimentación negativa que ejerce el gen pRB del retinoblastoma. Cuando las proteínas oncógenas E7 del VPH se fijan al pRB, se sobreexpresa el gen p16 y aumenta el p16, lo cual corresponde a una expresión activa de los oncogenes del VPH. Además, la sobreexpresión de p16, aunada a una mayor expresión de otros factores del huésped como el Ki67, se correlaciona bien con las infecciones virales que inducen transformaciones.

Métodos de detección del DNA del VPH

Los métodos clásicos de detección del DNA del VPH fueron las pruebas directas de hibridación como la inmunotransferencia por puntos y la transferencia de Southern. Estas técnicas exigen mano de obra intensa, son lentas, presentan una baja sensibilidad y requieren grandes cantidades de DNA en las muestras clínicas. Las aplicaciones clínicas actuales consisten en pruebas muy bien normalizadas que simplifican la manipulación de las muestras, cuyo método se basa en alguna forma de amplificación. La prueba de captura de híbridos (HC2), elaborada por Digene (Qiagen), se utilizaba ampliamente en los primeros estudios y fue la primera prueba autorizada por la FDA. La prueba HC2 consiste en un ensayo semicuantitativo que ofrece muy buena comparabilidad entre los laboratorios y un alto valor pronóstico de un resultado negativo con respecto a las NIC2 y 3.

Diagnóstico serológico de la infección por el VIH

El diagnóstico serológico de la infección por el VIH se obtiene habitualmente mediante la detección de anticuerpos contra el virus en la sangre o en otros humores orgánicos. Los anticuerpos se producen en

promedio entre 4 y 6 semanas después de la infección, aunque en algunos casos la presencia de anticuerpos detectables puede tardar hasta 3 a 6 meses después de la exposición. Por lo tanto, la infección por el VIH no se puede descartar con base en una prueba negativa entre 4 y 6 semanas después de una exposición documentada. Durante el período inicial de duplicación del virus, no existen anticuerpos y no se puede establecer con exactitud el diagnóstico de la infección mediante las pruebas de detección basadas exclusivamente en los anticuerpos. El período silente agudo se puede acortar con métodos que detecten directamente uno o varios componentes del VIH (el antígeno p24 o el RNA). La duplicación del virus genera en el cuerpo respuestas inmunitarias humorales y también mediadas por células, que estabilizan la carga viral. La presencia de virus detectables en la mayoría de las personas que no reciben tratamiento continúa estimulando la respuesta de las células B y las concentraciones de anticuerpos permanecen altas durante todo el período ulterior, a menos que el paciente presente una inmunodepresión grave, como se observa en las etapas avanzadas de la enfermedad. Por consiguiente, la detección de anticuerpos específicos contra el virus representa un marcador muy fiable en el diagnóstico de la infección por el VIH. Existen tres usos principales de las pruebas de detección del VIH:

1. Inmunoensayos enzimáticos: Los inmunoensayos enzimáticos de tercera generación utilizan una modalidad en sándwich, que comparte antígenos marcados con enzimas y pueden detectar respuestas tempranas del tipo IgM, y acortan con ello el período silente. En los últimos años, se han desarrollado nuevos inmunoensayos enzimáticos de cuarta generación que reducen aún más el período silente, al combinar la detección del antígeno viral (p24) y los anticuerpos contra el VIH. Estos ensayos que asocian

antígenos y anticuerpos son muy sensibles en la detección de la infección aguda por el VIH antes de la producción de anticuerpos.

2. Pruebas rápidas: aplican principalmente dos técnicas diferentes, que son los dispositivos de inmunoconcentración y las tiras o cartuchos de inmunocromatografía. Dado que las pruebas rápidas se diseñan con el fin de detectar anticuerpos contra el VIH en unos pocos minutos (1 a 15 minutos), en comparación con los inmunoensayos enzimáticos que pueden tardar entre 2 y 4 horas, los dispositivos se optimizan de manera que se acelere la interacción entre el antígeno y el anticuerpo. Esta característica exige el uso de una alta concentración de antígeno y la detección de los complejos de antígeno y anticuerpo con colorantes reactivos sensibles como el oro coloidal. Las pruebas rápidas suministran los resultados en el mismo día y, por ello, son ideales en una diversidad de situaciones como las poblaciones de difícil acceso, la orientación y las pruebas en el hogar, las pruebas por iniciativa del profesional de salud, las pruebas a embarazadas y las unidades móviles de diagnóstico. Las pruebas rápidas de detección del VIH con frecuencia se usan en entornos con un bajo volumen de muestras, a fin de prestar una atención más costo-eficiente. Estas pruebas se pueden practicar con muestras de suero, plasma o sangre, lo cual facilita el uso de muestras obtenidas por punción digital.
3. Pruebas de confirmación: se basan en diferentes formatos y técnicas como las pruebas de inmunofluorescencia, la inmunoelectrotransferencia (Western blot) y los inmunoensayos lineales. La inmunofluorescencia comporta la utilización de portaobjetos con células fijadas infectadas por el VIH. Los anticuerpos contra el VIH, cuando están presentes, se detectan mediante anticuerpos secundarios marcados con fluoresceína y se observan con un microscopio de fluorescencia. La inmunofluorescencia ya no se usa de manera generalizada, y se ha

reemplazado con otros métodos como la inmunoelectrotransferencia y los inmunoensayos lineales. Estas técnicas comportan el uso de tiras de membrana que contienen de manera aislada proteínas o proteínas y péptidos recombinados, específicos del VIH. Las muestras séricas se ponen en contacto con estas tiras. Los anticuerpos específicos de VIH que se fijan, se detectan mediante anticuerpos secundarios que se conjugan con una enzima y este complejo se pone en evidencia con un sustrato que genera un producto de color.