



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**PREVALENCIA DE INFECCIÓN CLÍNICA
POR VIRUS PAPILOMA HUMANO**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

SANDRA CRUZ CRUZ

Alba Hortensia Herrera Speziale

DIRECTORA: MTRA. ALBA HORTENSIA HERRERA SPEZIALE

MÉXICO, D. F.

2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Biblioteca Central

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

CON GRATITUD, ADMIRACIÓN Y RESPETO, DEDICO ESTE TRABAJO:

A mis padres Francisco Cruz Ojeda y Clara Cruz Clemente. Porque de ellos aprendí a luchar en la vida ya que siempre me alentaron a seguir adelante y a esforzarme para alcanzar mis objetivos, porque me enseñaron el valor del trabajo y la constancia; por el cariño y apoyo que me han brindado ya que sin su ayuda esto no hubiera sido posible.

A mi abuelita Soledad Ojeda Mateos. Por su apoyo incondicional, por la confianza que en mi ha depositado, por sus palabras de motivación que siempre tengo presentes y por ser una persona admirable.

A mis tíos y tías Sergio, Sigfrido, Irma, Uriel, Mauri, Priscila y Cristy. Por su apoyo incondicional con mi familia y por ser un ejemplo de nobleza e inteligencia a seguir y de las personas que mas admiro.

A mis hermanas a Nadia por ser mi ejemplo a seguir a **Heidi, Wendy, Erika, Verónica, y Xóchitl** por su apoyo moral en estos años que hemos estado juntas y espero que también lleguen hasta donde he llegado o más.

A la Doctora Alba Herrera Speziale y a Rodolfo Arreola por brindarme su ayuda y dedicarme un poco de tiempo para terminar mi tesina.

**GRACIAS A LA UNAM Y A TODOS LOS MAESTROS QUE
CONTRIBUYERON A MI FORMACIÓN PROFESIONAL**

INDICE

	Página
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	3
CAPITULO I	6
ETIOLOGÍA, PATOGENIA Y ONCOGÉNESIS	6
1.1 Estructura del Virus Papiloma Humano	6
1.2 Clasificación del Virus Papiloma Humano	7
1.3 Biología del VPH. Infección latente. Infección productiva.	11
1.4 Interacción virus huésped. Inmunidad de la infección VPH	13
1.5 Mecanismos de oncogénesis. Regulación del ciclo celular.	16
CAPITULO II	
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	20
2.1 Formas de expresión de la infección VPH	20
2.2 Lesiones clínicas	23
2.3 Lesiones subclínicas.	27
2.4 Inmunosupresión. VIH	32
2.5 Embarazadas	33

CAPITULO III

EPIDEMIOLOGÍA E HISTORIA NATURAL 34

3.1 Impacto de la infección por VPH y lesiones asociadas	35
3.2 Transmisión de la infección por VPH	37
3.3 VPH y cáncer	39
3.4 Co-factores en la carcinogénesis cervical	41

CAPITULO IV

CRIBADO Y DIAGNOSTICO 45

4.1 Cribado del cáncer de cuello	45
4.2 Cribado Poblacional	49
4.3 Cribado Oportunista	50
4.4 Citología	50
4.5 Clasificación citológica, Bethesda 2001	52
4.6 Análisis de VPH	55
4.7 Técnicas de detección de VPH	56
4.8 Colposcopia	61
4.9 Estudio de la pareja	65

CAPITULO V

TRATAMIENTO 66

5.1 Tratamiento de los condilomas 66

5.2 Tratamiento de las lesiones intraepiteliales 69

5.3 Nuevos tratamientos y vacunas 74

5.4 Prevención de la infección por VPH y educación sanitaria 75

CONCLUSIONES 77

ABREVIATURAS 80

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS 82

INTRODUCCIÓN

En los últimos 30 años se ha observado un notable incremento en la prevalencia de la infección por el virus papiloma humano, tanto en sus formas clínicas o condilomas, como en sus formas de expresión subclínica, identificables por los cambios en la citología y o la colposcopia. Los estudios epidemiológicos apoyados por las técnicas moleculares han confirmado el papel causal de ciertos tipos de virus papiloma humano en el desarrollo del cáncer cervical y se ha definido un modelo molecular para la carcinogénesis inducida por el virus papiloma humano. (1) (2)

El papiloma humano es un grupo de más de 100 tipos de virus, que se diferencian por la estructura de su ADN. El tipo de ADN del VPH determina sus propiedades genéticas y es responsable de la distinta patología que ocasionan.(2)

Mediante biología molecular se ha evidenciado, la presencia de ADN de virus papiloma humano en la mayoría de lesiones intraepiteliales del tracto genital inferior y en más del 99% de los cánceres cervicales, esta neoplasia ocupa el primer lugar entre las causas de mortalidad por cáncer en México representando la mayor tasa mundial de mortalidad 14.7 por 100,000 por lo que es evidente que los programas de detección implantados en nuestro país no han tenido el impacto esperado. (3) (4)

Los estudios sobre historia natural de la infección por virus papiloma humano han evidenciado que un número importante de mujeres jóvenes se infecta en las edades de mayor actividad sexual (20 a 25 años). La mayor parte de estas infecciones se resuelve de forma espontánea y sin consecuencias. La persistencia del virus ocurre en un 5% de las mujeres

después de los 30-45 años y este grupo constituye el de mayor riesgo para desarrollar lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado y cáncer cervical. La infección puede presentarse de forma clínica, subclínica o latente. Las lesiones clínicas o condilomas suelen ser evidentes. Para identificar lesiones subclínicas es necesaria la colposcopia, o evidenciar los cambios citopáticos producidos por el virus. La infección latente únicamente se puede diagnosticar mediante pruebas de identificación del ADN del VPH.

(1)

Aunque actualmente no existe una cura médica para eliminar una infección de virus papiloma humano, las lesiones intraepiteliales escamosas y las verrugas causadas por estos virus se pueden tratar mediante métodos químicos y quirúrgicos.(2)

ANTECEDENTES

La literatura médica menciona por primera vez a los papilomavirus en el año de 1809, en relación con la verruga plantar. Los primeros estudios realizados para demostrar que el agente causal de las verrugas era el VPH fueron hechos por Variot en 1894, este investigador demostró la naturaleza contagiosa de las verrugas por medio de la inoculación de material de las verrugas de su hermano.(5) (6)

En 1907 Ciuffo fue el primero en sugerir que el agente infeccioso de las verrugas era un virus, esto lo comprobó utilizando un filtrado de material verrugoso, el cual se inoculó en la mano, después de un periodo de incubación de 5 meses, le aparecieron lesiones papilomatosas en el sitio de la inoculación, de esta manera concluyó que el virus podía ser transmitido de individuo a individuo.(5) (6) (7)

En 1919 Wile y Kingery confirmaron el experimento de Ciuffo, inoculando en la piel de algunos voluntarios un filtrado de material verrugoso estéril y exento de células, estos pacientes desarrollaron después de un periodo de tres semanas a seis meses lesiones papilomatosas en el sitio de la inoculación.(5)

El doctor Ullman en 1921 extirpó varias lesiones papilomatosas que se presentaban en la laringe y en la traquea de un paciente, los fragmentos retirados los colocó de nuevo en solución salina, creando así una suspensión celular, la cual se inoculó en el brazo, después de tres meses parecieron en el sitio de la inoculación unas elevaciones en la superficie

de la piel, más adelante se retiró estas lesiones y las colocó de nuevo en solución salina, pero en esta ocasión la suspensión celular fue pasada a través de un filtro retirando de este modo las células, este filtrado fue inoculado de nuevo en la piel del doctor, después de 5 semanas se presentó de nuevo una lesión papilomatosa.(5)

En 1930 Findlay estableció que el agente es un virus filtrable que atraviesa los filtros de Berkefeld de cualquier grado de porosidad e induce la producción de lesiones papilomatosas en la piel de los seres humanos, también estableció que este virus se puede conservar en el refrigerador en glicerina al 50% y resiste 30 minutos a 50° centígrados.(8)

El primer papilomavirus fue aislado por Shope en 1933, en el instituto Rockefeller, este tipo de papilomavirus afectaba solamente a los conejos. (9)

En 1950 Strauss y sus colaboradores indicaron haber visto al microscopio electrónico unas partículas que tenían unos 52 nm de diámetro y creyeron que se trataba del virus causal de las lesiones papilomatosas de donde se aislaron. En 1969 se descubre el virus al microscopio electrónico de transmisión.(8)(10)

El virus del papiloma humano comenzó a ser estudiado con mayor profundidad en la década de los 70's. El médico alemán Harald Zur Hausen observó, en 1975, uno de los tipos del VPH que afectaban la piel, y desarrolló la teoría de que el virus podía ser oncogénico.(5)

Años más tarde, en 1977, dos grupos de investigación científica- uno de Canadá y otro de un grupo de universidades de los países escandinavos determinaron que algunas células que se veían en el Papanicolao eran

producto de virus papiloma humano, es entonces que a partir de ahí se comenzó a vincular la displasia del cérvix con este virus.(5)(10)

No fue sino hasta a partir de la década de 1980 cuando varios investigadores motivados por descubrir su asociación con el cáncer han incrementado la producción de publicaciones relacionadas con el virus del papiloma humano.(5)(10)

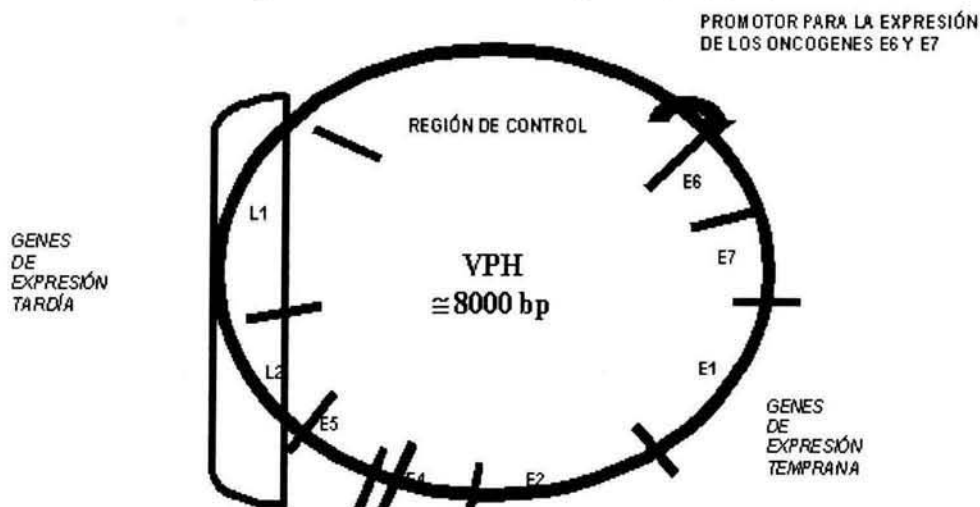
A pesar de estas observaciones, el virus papiloma humano no se ha estudiado utilizando técnicas virológicas convencionales porque no ha sido propagado con éxito en cultivo tisular o en animales de laboratorio. Por esta razón, la gran parte de los conocimientos de la biología del virus del papiloma humano, así como las enfermedades con las que se asocia, han dependido del uso de técnicas de biología molecular.(7)

CAPITULO I

ETIOLOGÍA, PATOGENIA Y ONCOGÉNESIS

1.1 Estructura del Virus Papiloma Humano

El virus papiloma humano, miembro de la familia Papovaviridae, es un pequeño virus de ADN circular encapsidado de escasamente 8.000 pares de bases. Su estructura esquematizada en la figura es compartida por los más de 100 tipos secuenciados hasta la fecha y consta de varios genes u "open reading frames" (ORF) de dos tipos diferentes; hasta 8 genes de expresión temprana o "early" (E1-E8), cuya expresión se traduce en proteínas implicadas en la regulación y replicación viral, y 2 genes de expresión tardía o "late" (L1-L2) cuya expresión genera las proteínas para el ensamblaje de la cubierta viral, la cápside. Una región de control, denominada "long control región" (LCR), es la encargada de controlar la expresión de los genes tempranos E6 y E7. (15) (11)



<http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/librovir/papiloma.html>

Mientras que los genes de expresión temprana difieren notablemente en su secuencia entre los diferentes tipos de VPHs, los genes de expresión tardía presentan notables similitudes entre ellos. (15) (11)

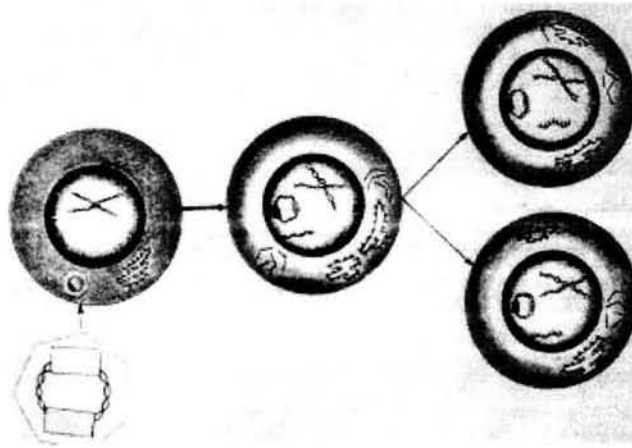
1.2 Clasificación del Virus Papiloma Humano.

El virus papiloma humano presenta un molde común de organización genética, en lo que los diferentes tipos han mostrado áreas equivalentes de potencial de codificación de proteínas (conocidos como marcos de lectura abierta o "ORFs"). (15)

La secuencia real de los nucleótidos en estos ORFs o genes virales es muy diferente. Así, el VPH se nombra de acuerdo a las especies y se subclasifica en tipos de acuerdo a la secuencia de los nucleótidos. En la misma especie, cada nuevo virus que muestra menos de 50 % de homología (por hibridación) con los miembros ya existentes, es decir que tiene menos de 50 % de su secuencia de los nucleótidos igual a otro VPH conocido, se designa como un tipo nuevo y se numera en el orden de su descubrimiento. (15) (11)

Hasta el momento han sido secuenciados total o parcialmente más de 100 tipos y subtipos de VPHs. De todos ellos aproximadamente 40 tipos se han aislado en lesiones del TGI y entre el 15 y 20, según diferentes estudios en carcinomas. Según su riesgo oncogénico, se clasifican en tipos de VPH de bajo riesgo (VPH-BR) y VPH de alto riesgo (VPH-AR). Ciertos tipos virales pueden aparecer en lesiones cancerosas como resultado de una coinfección y no ser los agentes etiológicos causales de la transformación tumoral. Los estudios epidemiológicos atribuyen variaciones poblacionales importantes en la prevalencia y relación causa- efecto de los diferentes tipos virales, sin embargo es indudable la gran prevalencia o

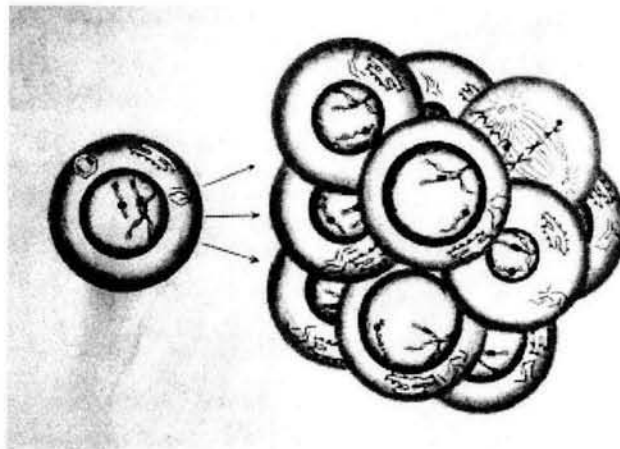
implicación de las patologías de alto grado y carcinomas que en nuestra población tienen los tipos 16 y 18 y la que los tipos 6 y 11 tienen en las patologías de tipo condilomatoso. (16)(14)



<http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/librovir/papiloma.html>
Esquema que muestra el mecanismo de replicación de los papilomavirus relacionados con las lesiones de "bajo riesgo", según Bethesda (VPH 6 y 11).

Los tipos de VPH 6 y 11 son fundamentalmente responsables de dos tipos de enfermedad: 1) Condiloma acuminado exofítico del tracto genital, benigno, en ambos sexos particularmente en los genitales externos, el tercio inferior de la vagina, la región perianal y el canal anal, 2) papilomas del tracto respiratorio superior en niños. 3) Los tipos VPH 6 y 11 también se detectan en lesiones menores de la zona de transformación, es decir la infección subclínica por VPH solamente (condiloma plano) o en la Neoplasia Cervical Intraepitelial de grado 1 (NIC 1 – displasia leve). Esta distribución ha llevado a la creencia de que estos tipos de VPH son responsables de la mayoría de las atípías cervicales menores. Sabiendo que “infecciones mixtas” con varios tipos de VPH ocurren, es posible que los tipos 6 y 11 causen solo cerca de 30 % de estas lesiones subclínicas menores. (16)(14)

El VPH tipo 16 es un tipo viral detectado universalmente con mayor frecuencia en las Neoplasias Intra epiteliales de alto grado y cáncer invasor. También se le encuentra en al menos 15 % de las lesiones cervicales de bajo grado. Recientemente se ha encontrado que el ADN del VPH 16 es detectado en mayor proporción en las lesiones de bajo grado, en el orden del 30 % por lo menos. Además el VPH tipo 16 se detecta en hasta un 40 % de las lesiones subclínicas inducida por VPH en la vulva, en el pene y en 10 % de los condilomas acuminados, particularmente los recurrentes. Las lesiones papulares pigmentadas y no pigmentadas (también llamadas "papulosis bowenoides") de la vulva y de la piel del pene también representan un reservorio importante del HPV 16.(16)



<http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/librovir/papiloma.html>

Esquema que muestra el mecanismo de replicación de los Papilomavirus relacionados con las lesiones de "alto riesgo" según Bethesda (VPH 16 y 18).

El VPH tipo 18 muestra una distribución bimodal estando presente en aproximadamente en un 5% de los cánceres cervicales invasores, especialmente de adenocarcinomas agresivos en mujeres jóvenes, y en alrededor de 5 % de las lesiones de bajo grado. El VPH tipo 18 es escaso en

mujeres con NIC, quizás sugiriendo que el virus produce lesiones que progresan muy rápidamente para ser detectado por los métodos comúnmente empleados en la detección. (14)

La disponibilidad de técnicas de biología molecular ha permitido la secuenciación de grandes series de muestras infectadas revelando diferencias polimórficas en los genes de expresión temprana E6 y en la región de control LCR. Estas diferencias parecen revelar prometedoras expectativas en cuanto a ciertas variantes parecen implicarse de forma diferencial en la progresión de la patología. (11)

TABLA I Tipos de VPH
Bajo riesgo oncogénico (VPH-BR) 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81
Alto riesgo oncogénico (VPH-AR) 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82

Lesiones asociadas a diferentes tipos de Virus del Papiloma Humano (VPH).

TIPO DE VPH	LESIÓN ASOCIADA
<u>Cutáneos</u>	
1,4	Verruca plantaris
2,4	Verruca vulgaris
3,10	Verruca plana
5,8,14,17,20	Epidermodisplasia verruciformis
7	Verrugas del carnicero
9,12,15,19,21-25,36,46,47	Epidermodisplasia verruciformis
41	Carcinoma de células escamosas cutáneas
<u>Mucosos</u>	
6	Condiloma acuminado
11	Papiloma laríngeo
13,32	Hiperplasia epitelial focal
16,18,31,33,35,45,51,52,56	NIC, Carcinoma de cérvix
30	NIC, Carcinoma laríngeo
39	NIC, Carcinoma de cérvix y pene
34,58	NIC
40	NIC, NIP
42	NIC, papiloma vulvar
43	NIC, hiperplasia vulvar
44	NIC, condiloma vulvar
54	Condiloma acuminado
55	Papulosis Bowenoide
57	NIC
59	NIV

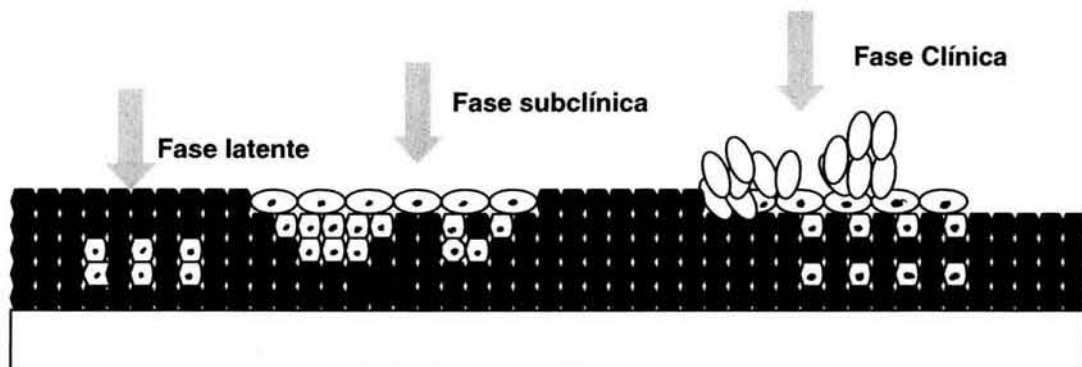
<http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/librovir/papiloma.html>

1.3 Biología del VPH. Infección latente. Infección productiva.

El virus del papiloma humano, al igual que otros virus, aprovechan la maquinaria celular para replicarse; son epiteliotróficos y una vez que alcanzan las células basales pueden permanecer en forma episomal, en estado latente o abandonar esa latencia y aprovechar la diferenciación

celular propia del epitelio cervical. De este modo paralelamente a la maduración del epitelio cervical los VPHs expresan sus genes de forma secuencial; en primer lugar genes tempranos (E1...E8), en las capas basales y posteriormente en capas superficiales del epitelio más diferenciado, expresan sus proteínas tardías (L1 y L2) que forman la cápside y permiten el ensamblaje de nuevas partículas virales que repetirán el ciclo. En determinadas circunstancias fisiológicas de "permisividad inmunológica" y tras un periodo de persistencia de la infección, generalmente largo, las partículas de ADN viral que se encuentran en forma episomal, sufren un proceso de integración dentro del genoma celular y con ello una serie de acontecimientos que conducen a un proceso de bloqueo de proteínas con funciones importantes en el ciclo celular (p53 y Rb) y, como consecuencia, alteraciones en el crecimiento normal y diferenciación del epitelio cervical seguidas de un acumulo de errores genéticos (clastogénesis) que son la base de la transformación tumoral. (14)

Evolución de la infección genital



De Palo Giuseppe M.D. y Vecchione A. Infección por el Virus del Papiloma y Neoplasia Intraepitelial del cuello uterino. En Colposcopia y Patología del Tracto Genital Inferior.

1.4 Interacción virus huésped. Inmunidad de la infección VPH

La interrelación entre el VPH y huésped es compleja y variada. En el caso del VPH, no se ha encontrado un receptor celular específico que permita atajar la infección por bloqueo del mismo, además diferentes estudios han demostrado que la molécula de superficie que sirve de unión a los VPH esta muy conservada y parece tener otra serie de funciones celulares vitales que hace imposible su utilización como diana para el bloque de la infección. Al contrario de lo que ocurre con otras especies virales, no parece que los receptores de superficie estén implicados en la especificidad de tejido y especie ni en el tropismo de los VPHs. (15)

Tanto el reconocimiento de la infección viral por la célula huésped como el tropismo específico de cada subtipo viral van a determinar los efectos citopáticos en los tejidos específicos. (14) (15)

Inmunidad celular e inmunidad humoral

La inmunidad celular está representada principalmente por los linfocitos T que actúan a nivel del tejido local mediante íntimo contacto célula a célula. La respuesta humoral, por el contrario, viene mediada por las células B bajo la inducción de las células T "helper". Los productos biológicamente activados de los linfocitos B son los anticuerpos (Ac) quienes serán los efectores de la respuesta inmune. Tanto las células T como los anticuerpos tienen en común su actividad frente a los focos donde un antígeno extraño está presente, las diferencias radican en que, mientras las células T reconocen este antígeno asociado a moléculas de la superficie como frente

a antígenos en forma soluble, en este último caso con mayor especificidad.(11)

Tras la primera infección de las células del epitelio cervical por VPH se desencadenan una serie de respuestas inespecíficas acompañadas de procesos inflamatorios, quimioatracción de neutrófilos, activación de macrófagos, intervención de células “natural killer” (NK) de anticuerpos naturales, e incluso del sistema del complemento, que formará una primera barrera defensiva de inmunidad inespecífica. La prolongación de la respuesta en el tiempo y la protección frente a futuras infecciones requiere, sin duda mecanismos de inmunidad específica.(11)

En el epitelio cervical existen células específicas con capacidad de actuar como presentadoras de antígenos, son las células reticulares de Langerhans, aunque algunos queratinocitos también desarrollan esta capacidad. Estas células fagocitan las partículas virales para digerirlas en endosomas y comenzar un proceso de activación que incluye la presentación en superficie de cadenas polipéptidicas del antígeno junto con la HLA de clase II CD40 y B7 mediante CD28. los linfocitos T CD4+ activados, evolucionarán hacia linfocitos “helper” (Th) en el contexto local de expresión de ciertas interleuquinas (IL) de modo que si predomina la de tipo IL-12, se promoverá la diferenciación hacia una vía Th1 que inducirá la activación y proliferación de los linfocitos T CD8+ citotóxicos específicos (CTL+8) y la producción de IL-2 se promoverá la vía Th2 que inducirá la activación y expansión de linfocitos B, los cuales evolucionarán, diferenciándose, hacia células plasmáticas productoras de Ac frente a las proteínas virales; por otra parte, se inducirá expresión de interleuquinas de tipo IL4, IL5, IL6, IL10.... Una vez activados, los linfocitos T y B deberán reconocer a las células infectadas, ahora en el contexto del HLA de clase I,

de lo contrario no se producirá el proceso de expansión clonal necesario para la elaboración de una respuesta inmunológica eficaz. (11)(14)

Los CTL+8 tendrán la capacidad de actuar frente a la infección viral establecida mientras que las células B plasmáticas producirán anticuerpos que actuarán frente a los antígenos virales de origen externo que sean expuestos durante ésta y las sucesivas infecciones por VPH.(14)

Mecanismo de evasión tumoral, persistencia de la infección viral.

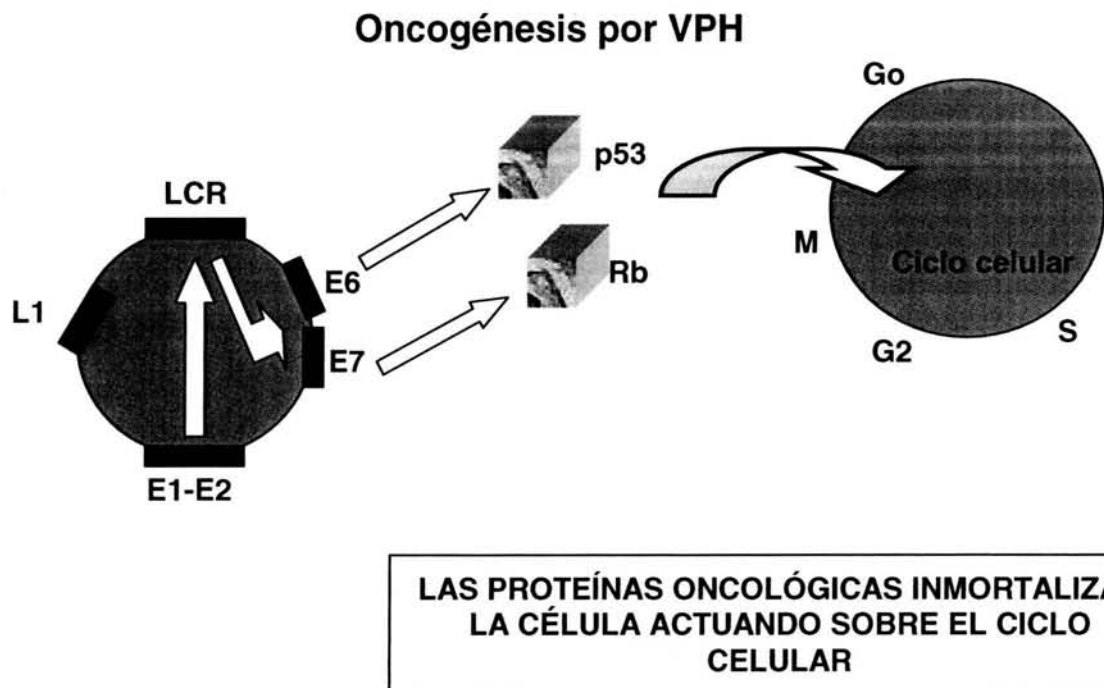
Muchos virus son capaces de mantener infecciones a largo plazo sin efectos citopáticos, aunque con producción de viriones, bien de forma crónica o bien con reactivaciones productivas intermitentes. El patrón de infección, crónica o latente, y la aparición de brotes con efectos citopáticos, va a ser totalmente dependiente de las condiciones celulares del huésped. La persistencia de la infección viral requiere la evasión de la detección y eliminación de las células virales por el sistema inmune. Estos procesos de evasión pueden ocurrir por diferentes vías; en cierto caso los virus presentan antígenos de superficie muy variables que conducen a la síntesis de un exceso de anticuerpos, no neutralizantes, que pueden llegar a interferir con los que si tienen esta capacidad de neutralización. Otro mecanismo de evasión se ha observado en ciertos tumores en los que la respuesta inmunitaria se evita mediante la depleción de la expresión de moléculas del MHC. Este mecanismo de evasión se evidencia, fundamentalmente, en aquellos tumores en los que no es posible mimetizar la presencia de antígenos de superficie por ser necesarios para el mantenimiento del fenotipo tumoral. (11) (14)

Muchas infecciones víricas toman como diana a células inmunocompetentes como TCD4+ y células de Langerhans, comprometiendo así la eliminación de la infección por alteración de los mediadores en el montaje de la respuesta inmune. En verrugas genitales se ha observado una disminución notable del número de células de Langehans, con la consiguiente disminución de la capacidad de presentación antigénica. También se han constatado importantes disminuciones en la actividad de las células NK, con funciones de inmunidad específica, en lesiones premalignas y malignas. (11)(14)

1.5 Mecanismos de oncogénesis. Regulación del ciclo celular

Los VPHs, infectan las células basales del epitelio cervical y aprovechan el proceso de diferenciación del epitelio para sintetizar las proteínas que le permitirán ensamblar nuevas partículas víricas. Las células epiteliales infectadas activan su mecanismo de defensa celular consisten en una revisión de la secuencia del ADN antes de dividirse. Este proceso ocurre durante una fase del ciclo celular y ésta dirigido por una cascada de proteínas entre las que destacan la p53 y la proteína Rb. Cuando la célula localiza el ADN viral, en un proceso perfectamente regulado, intenta reparar el error y dado que este ADN es excesivamente grande como para ser eliminado, p53 y Rb dirigen a la célula infectada a una "muerte celular programada" (apoptosis), evitando así que esta célula sirva de propagadora de la infección. Los tipos de VPH-AR, se protegen de este mecanismo celular. Los genes E6 y E7, transcriben un producto cuya tradición resultará en la producción de las proteínas E6 y E7 que respectivamente serán capaces de bloquear a p53 y Rb del ciclo celular y protegerse de la muerte

celular por apoptosis, pudiendo de este modo seguir utilizándola como centro de producción de partículas virales. Por esto E6 y E7 deben considerarse, a todos los efectos, oncogenes virales.(11)(14)



<http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/librovir/papiloma.html>

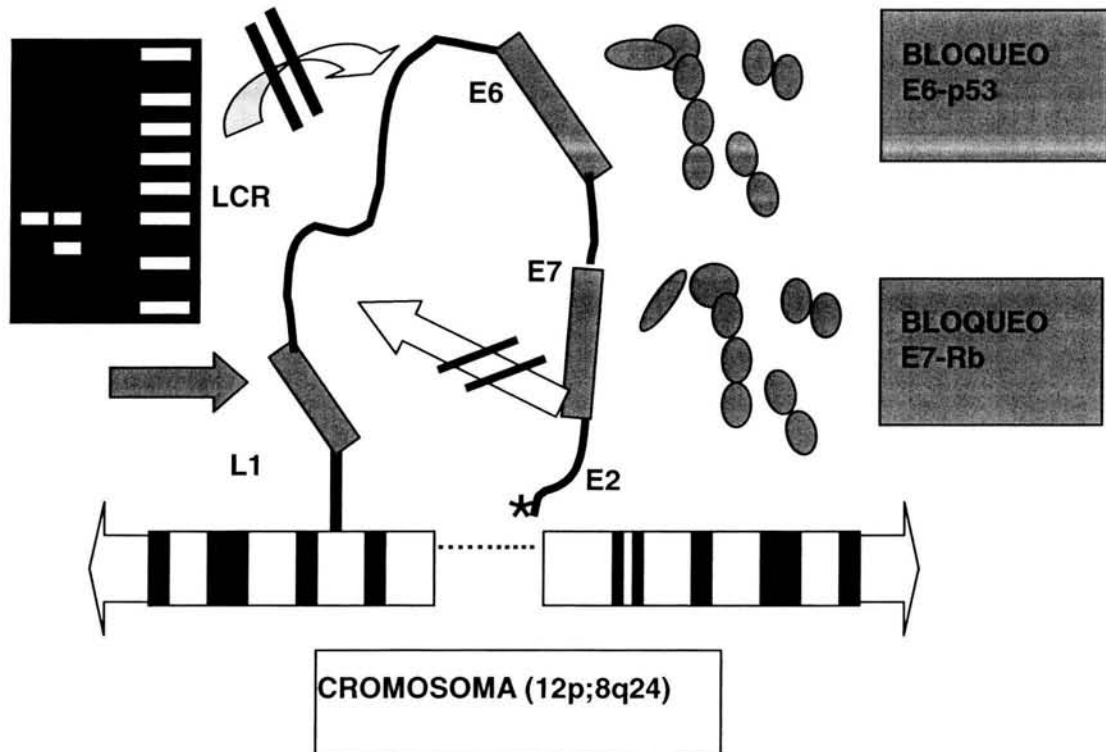
El proceso de bloqueo de p53 y Rb por las proteínas E6 y E7 no tendría mayor problema si no resultase en una immortalización celular. Como consecuencia del bloqueo del sistema de reparación de errores, la célula no solamente es incapaz de eliminar el ADN viral, sino que también se ve imposibilitada para arreglar errores intrínsecos al ADN celular, de modo

que se va acumulando alteraciones genéticas y además, como el proceso de apoptosis también se ha bloqueado, se convertirá en una célula inmortalizada con ADN en progresiva decadencia, es decir, en una célula con fenotipo neoplásico. (15) (11)

Parece claro, que el mecanismo de oncogénesis por VPH comienza con la expresión de E6 y E7 que bloquean a p53 y Rb y que inmortalizan a la célula comprometiendo, con ello la funcionalidad de su ADN; sin embargo, ciertos experimentos han demostrado que la expresión basal de E6 y E7 en los VPHs es muy baja ya que la proteína E2 por medio de la región reguladora URR mantiene prácticamente silenciada la expresión de las mismas. Ante esto, únicamente una infección con gran cantidad de virus sería capaz de producir las suficientes unidades de E6 y E7 como para iniciar este proceso. Efectivamente las infecciones con alta carga viral, en las que el sistema inmune no es competente para eliminar la infección tiene un riesgo más alto de transformación neoplásica. Sin embargo se ha demostrado que ciertas infecciones persistentes con baja carga viral, generan un fenotipo tumoral efectivo. La demostración de que en la mayoría de los carcinomas el ADN viral estaba fragmentado e integrado en el genoma celular permitió revelar el mecanismo de inmortalización con tan baja carga viral. (15) (11)

En la mayoría de los casos una porción del ADN viral, se fragmentaba por la región E2 perdiendo esta su capacidad de actuar sobre URR y dar la orden de que ésta se mantenga reprimida la expresión de E6 y E7, de este modo, una pequeña cantidad de virus estará desregulada y producirá grandes cantidades de proteína E6 y E7 que iniciarán el proceso de bloqueo de p53 y Rb de modo altamente efectivo. (15) (11)

Oncogénesis por VPH



<http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/librovir/papiloma.html>

CAPITULO II

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

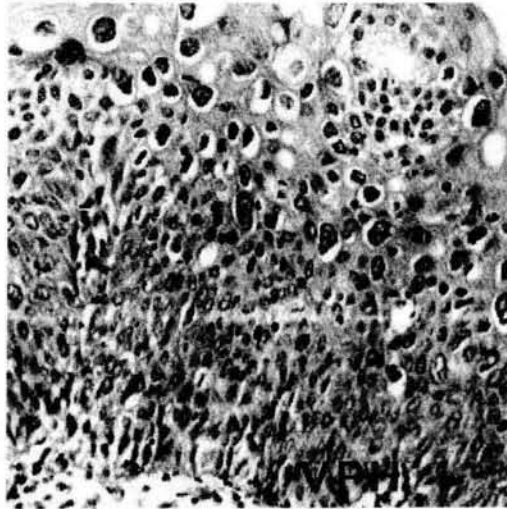
2.1 Formas de expresión de la infección VPH

La infección por VPH se puede expresar en forma clínica, subclínica o latente. La manifestación clínica habitual de la infección son los condilomas acuminados (CA), verrugas genitales, papilomas venéreos o verrugas veneréas. El estudio histológico muestra acantosis, elongación de las papilas dérmicas, presencia de células vacuoladas con núcleos densos y arrugados y con cuerpos de inclusión basófilos compuestos por partículas virales e inclusiones eosinofílicas, de queratina anormal en las capas superficiales de la epidermis (coilocitos).

Los datos histológicos, aceptados Internacionalmente, para diagnosticar la presencia del IVPH son:

- Coilocitosis
- Acantosis
- Papilomatosis
- Núcleos Gigantes
- Multinucleación
- Queratinización Unicelular
- Hipergranulación
- Paraqueratosis Superficial
- Infiltrados Inflamatorios Escasos

El coilocito se define como una célula epitelial discariótica, con núcleo hiper cromático a menudo angulado por citoplasma hinchado que muestra un halo perinuclear claro y un engrosamiento de la membrana citoplasmática, carente de glicógeno en su citoplasma.(38)



<http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/librovir/papiloma.html>

Corte histológico (teñido con H-E) de un condiloma atípico. Existe discariosis, coilocitos y mitosis provocada por VPH (Objetivo de 40X).

La infección **subclínica** por VPH es de gran importancia, ya que al no ser aparentes las lesiones, se facilita el contagio. Las lesiones pueden objetivarse mediante visión colposcópica tras aplicación de ácido acético, siendo en general aplanadas y múltiples.

La infección latente, sin evidencia clínica ni histológica, solo es posible detectarla con métodos de determinación del ADN. Se desconoce el tiempo y las condiciones para que una lesión latente evolucione a subclínica o clínica. Los estados de inmunodeficiencia pueden activar una infección latente. Cualquier infección previa puede evidenciarse mediante el estudio de anticuerpos.(17)(18)

TABLA
Infección Genital por VPH

Tipo de Infección	Diagnóstico	Prevalencia(%) (USA,1997)
Infección clínica	Clínico	1
Infección subclínica	Citología - Colposcopia	4
Infección latente	Sondas ADN-VPH	10
Infección previa	Anticuerpos	60
Sin infección actual ni previa	-	25

Koutsky, Am J Med. 1997;102:3

Las formas clínicas, generalmente causadas por tipos de VPH de bajo riesgo oncogénico (6 y 11), suelen ser benignas. Las formas subclínicas pueden incluir tanto lesiones benignas como lesiones con potencial premaligno, y suelen estar causadas por tipos de VPH de alto riesgo oncogénico (16 y 18).

2.2 Lesiones clínicas

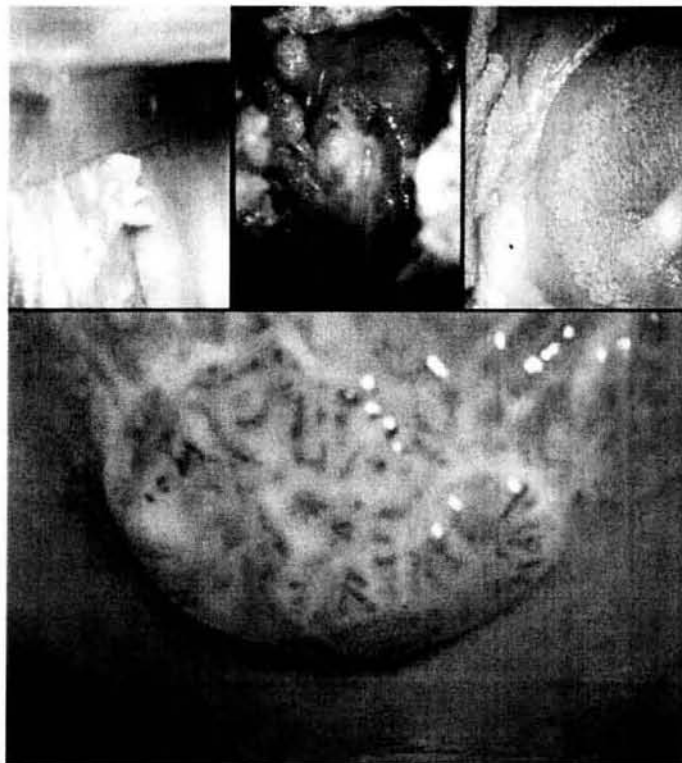
Condilomas

En una mujer los CA aparecen en la mucosa o piel donde se ha producido el contagio. La localización primaria se observa en las zonas de mayor fricción durante el coito, (horquilla vulvar, labios mayores y menores), pero las condiciones de humedad del aparato genital femenino y las posibles infecciones asociadas favorecen la propagación al resto de la vulva, periné y área perianal. El cuello uterino, es la localización menos frecuente de los CA.(17)(18)

Los condilomas acuminados se caracterizan por la presencia de excrecencias carnosas. En la piel de la vulva y periné suelen ser exofíticos, en general pediculados y papulares, como masas blandas rosadas y vascularizadas, o blanquecinas, secas e hiperqueratósicas o como pápulas pigmentadas. En ocasiones pueden ser sesiles con múltiples proliferaciones finas y digitiformes, o incluso aplanados. En las mucosas suelen tener aspecto de lesión hiperplásica, carnosas y húmedas, de coloración rosa o blanca, por la maceración, por las secreciones vecinas o por una infección secundaria concomitante. En su evolución los CA pueden permanecer indefinidamente con las características anteriores, involucionar o extenderse de forma progresiva. En este último caso pueden formar grandes placas infiltradas de aspecto tumoral y mamelonado que llegan incluso a desfigurar la anatomía de la región sobre la que asientan (condilomatosis gigante). (17) (18)

Los condilomas iniciales que aparecen en el introito y cara interna de labios menores, deben diferenciarse de la micropapilomatosis vestibular, no relacionada con el VPH. El aspecto de esta última es el de pequeñas papilas en forma de digitaciones independientes, con un vaso central regular, superficie lisa y con tendencia a confluir. Este aspecto difiere de los CA, cuyas papilas están agrupadas de forma y tamaño variables y con vasos irregulares en tamaño, forma y dirección. (17)(18)

Condilomas Exofíticos y Micropapilares Vaginales



<http://www.ginecolaser.com/colposcopia.htm>

Los condilomas acuminados de cérvix se reconocen por su proliferación epitelial papilar, frecuentemente con asas vasculares que se translucen en

la superficie del epitelio. Pueden ser únicos o múltiples, aislados o confluentes. Colposcópicamente pueden semejar un carcinoma invasivo, diferenciándose por sus vasos de tamaño y distribución regular. En ocasiones el test de Schiller puede ser útil ya que los CA captan el lugol de manera irregular, mientras que los carcinomas exofíticos son yodo negativos. En cuanto a la localización los CA suelen ocupar la zona de transformación pero con frecuencia también se observan lesiones satélites en el epitelio escamoso de la portio(porción intravaginal de el cérvix) . Los CA no siempre están relacionados con el coito anal ya que pueden propagarse a través de las secreciones vulvares. Es impredecible la exploración anal sistemática para su detección.(17)(18)

Condiloma gigante

Conocido también como tumor de Busche y Lowestein, que lo describieron en 1925, se caracteriza por un crecimiento simultáneo endofítico y exofítico, con penetración profunda en los tejidos, simulando invasión. Es muy poco frecuente. Se localiza en el área genito-anal y también en el pene. Por PCR se identifica fundamentalmente ADN de tipo 6. La infección ocupa una relación incierta con la enfermedad maligna. La mayoría de estudios confirman que puede malignizarse, sin embargo, sus similitudes con el carcinoma verrucoso hacen difícil su diferenciación. Las metástasis son raras pero su naturaleza infiltrativa y recidivante hace difícil su manejo. El tratamiento de elección es quirúrgico pero se han descrito también la crioterapia, bleomicina e interferón alfa. La radioterapia puede precipitar su malignización. (17)(18)

Condiloma acuminado gigante o tumor de Buschke-Lowestein



<http://uroatlas.net/misc/fotos2/mvc-429f.jpg>

Condiloma acuminado gigante (tumor de Buschke-Lowenstein)



<http://uroatlas.net/misc/fotos2/mvc-428f.jpg>

2.3 Lesiones subclínicas.

Lesiones escamosas intraepiteliales (SIL) de cuello uterino

El concepto y la terminología de las alteraciones premalignas del epitelio cervical, han evolucionado paralelamente al avance del conocimiento de su biología e historia natural. Inicialmente se describió el carcinoma in situ, y en la década de los cincuenta se denominó displasia a los cambios epiteliales menos acusados. La demostración de cambios histológicos similares en algunas displasias y el carcinoma in situ condujo, a principios de los setenta, a la introducción del concepto de neoplasia cervical intraepitelial (CIN), que los unificaba clasificando las lesiones en tres grados. Esta terminología sigue empleándose en la actualidad en el diagnóstico histológico. En 1989 se propuso el sistema Bethesda para describir las alteraciones citológicas incluyendo nuevos conceptos sobre infección por el VPH. En el año 2001 se ha revisado y modificado ligeramente dicha clasificación.(17)

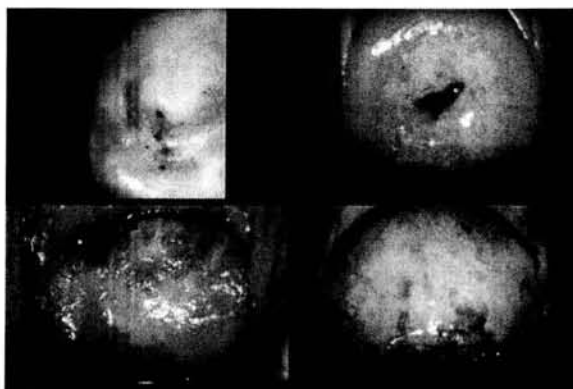
En el sistema Bethesda se sustituye el término neoplasia por el de lesión escamosa intraepitelial (SIL), con dos categorías: bajo grado (LSIL) y alto grado (HSIL). Esta división en dos grupos se justifica por la evidencia de que las LSIL corresponden básicamente a infecciones víricas, en general, autolimitadas y que sólo excepcionalmente progresan a carcinoma, mientras que las HSIL corresponden a verdaderos cambios premalignos.(17)

La determinación del tipo de VPH, mediante PCR, en lesiones intraepiteliales ha demostrado que en las LSIL se identifican tipos muy

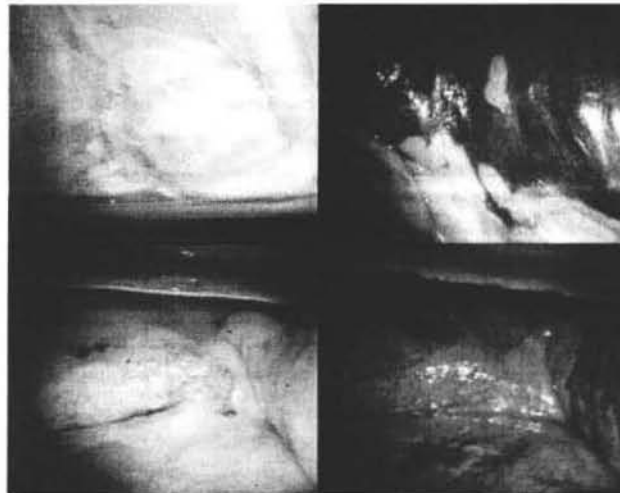
heterogéneos, de alto y bajo riesgo oncogénico, mientras que en la gran mayoría de HSIL se hallan tipos de alto riesgo.(17)

TABLA V Clasificación de las lesiones premalignas del cuello		
Años 1950-69 (Richart)	Años 1970-89 (Reagan)	Años 1990-actualidad (Bethesda)
Leve Displasia Moderada Grave Carcinoma in situ	CIN 1 CIN 2 CIN 3	SIL Bajo Grado (LSIL) Infección VPH SIL Alto Grado (HSIL)

Epitelio Acetoblanco en Cuello Uterino
(NIC I y lesiones subclínicas por VPH)
<http://www.ginecolaser.com/colposcopia.htm>



Epitelio Acetoblanco sospechoso de Neoplasia Intraepitelial Vaginal



Cáncer Invasor en Vulva



<http://www.ginecolaser.com/colposcopia.htm>

Adenocarcinoma in situ (AIS)

En la última décadas se ha observado un aumento del AIS, así como del adenocarcinoma invasivo y de los carcinomas adeno-escamosos. Se ha evidenciado la presencia de VPH en el 90% de esta lesiones. La asociación AIS /VPH es muy fuerte, con un aumento del riesgo de 68.7 veces (95% IC 36.2 a 130.5). A diferencia de los cánceres escamosos, en los que el VPH-16 u otros tipos relacionados filogenéticamente (VPH 39,45 y 59). Aunque se desconocen las razones de esta especificidad, los carcinomas glandulares comparten los mismos factores de riesgo que los escamosos. (17)(18)

El AIS se localiza en la zona de transformación y esta asociado en dos tercios de los casos con SIL, habitualmente HSIL. Con mucha frecuencia es el estudio diagnóstico de una citología con células escamosas anormales el que permite llegar al diagnóstico del adenocarcinoma in situ. En la mujeres con citología de atípia de células glandulares (AGC) el riesgo de una lesión escamosa o glandular de alto grado es superior al 30%. (18)

Neoplasia vulvar intraepitelial

La VIN se ha clasificado en tres grados, a semejanza de la CIN, pero el mejor conocimiento de su patología e historia natural aconsejan clasificarla por su histología y su relación con el VPH. La VIN muestra tres aspectos histológicos característicos: 1) Condilomatoso, 2) Basaloide y 3) Diferenciado. Los dos primeros se consideran relacionados con el VPH y el

último no. Los estudios de hibridación molecular han demostrado la presencia de ADN de VPH en el 60-90% de las VIN II-III: El VPH se halla con más frecuencia en los cánceres de tipo condilomatoso o basaloide (50-85%) y es muy raro en los de tipo diferenciado queratinizante (4-22%). El tipo de VPH que con más frecuencia se asocia a neoplasias de vulva es el 16.(18)

Actualmente se aceptan dos tipos etiológicos distintos de cáncer de vulva. Uno en las mujeres jóvenes, de tipo condilomatoso o basaloide y asociado a VPH, en el que la VIN sería su lesión precursora que le precede unos 10 años. Otro, en mujeres 10 o 20 años mayores, de tipo diferenciado y asociado a alteraciones epiteliales del tipo liquen escleroso o hiperplasia de células escamosas. (18)

Se ha cuantificado el riesgo de padecer una neoplasia vulvar en relación al VPH. En pacientes con CA el riesgo de VIN aumenta 6 veces y el de carcinoma basaloide o condilomatoso 10, no observándose aumento del carcinoma diferenciado. La presencia de VPH-16 aumenta asimismo el riesgo de padecer VIN III de 3.6 a 13,4 veces. (18)

Neoplasia anal intraepitelial (AIN)

En las neoplasias del ano la presencia de VPH de alto riesgo es muy frecuente. El ano incluye una región de transición epitelial semejante a la observada en el cuello uterino. Algunas comparaciones basadas en registros de tumores han estimado que la incidencia de cáncer del canal anal, en varones homosexuales, es semejante a la incidencia de cáncer de cérvix en poblaciones sin programas de cribado. (18)

2.4 Inmunosupresión. VIH

Las mujeres inmunodeprimidas, ya sea por la infección VIH, o por tratamientos inmunosupresores, tienen un riesgo más elevado de desarrollar una infección por VPH, tanto en sus formas clínicas como subclínicas, o de que la infección sea más extensa y evolucione más rápidamente. El condiloma gigante de Busche-Lowenstein suelen observarse con mas frecuencia en estas mujeres.(19)

Las lesiones precursoras, especialmente en el cuello uterino, son más frecuentes y avanzadas y progresan más rápidamente y los fracasos de tratamiento son más numerosos, con un alto índice de recurrencias. Las pacientes de más alto riesgo son aquellas con niveles más bajos de CD4 (menos de 200) y las que presentan una alta carga viral del VIH. Desde que se realizan tratamientos anti-VIH altamente activos, existe una disminución o mejoría de las lesiones precursoras, aunque todavía no se haya comprobado un descenso significativo en la incidencia de cáncer cervical.(19)

La valoración de las mujeres VIH positivas debe incluir un examen ginecológico completo con citología y colposcopia que se repetirá a los seis meses. Si no se detecta ninguna alteración se pueden hacer controles anuales, aunque, dependiendo de las condiciones inmunológicas del caso y de las posibilidades diagnósticas, es preferible un seguimiento cito-colposcópico semestral. En presencia de anormalidad citológica, cualquiera que sea su grado, se remitirá a la paciente para realizar un estudio colposcópico sin demora.(19)

2.5 Embarazadas

En la primera visita del embarazo se efectuará citología a todas las gestantes sin revisión en el año anterior. La citología de SIL requiere un estudio diagnóstico con colposcopia, semejante al practicado en la no embarazada. El resultado en la detección durante el embarazo de ADN de VPH en cuello o vagina no debe modificar la conducta de control evolutivo y propuesta de parto realizadas. Durante los dos primeros trimestres de la gestación hay una respuesta inmune baja contra el VPH, que explica la mayor frecuencia de persistencia durante el embarazo. Pero esta pobre respuesta se recupera de forma intensa al principio del tercer trimestre y se acentúa en el post-parto, con un aclaramiento muy alto de la infección. El riesgo de transmisión vertical o de infección persistente en el recién nacido son muy bajas.(19)

La pequeña biopsia dirigida no se realizará rutinariamente pero sí cuando sea necesario descartar invasión. Puede realizarse en cualquier momento de la gestación, adoptando las debidas precauciones para una correcta hemostasia. No es aconsejable la conización durante el embarazo por la morbilidad hemorrágica asociada. En ausencia de cáncer invasor, debe recomendarse el parto vaginal, con control cito-colposcópico posterior. El tratamiento de la CIN se pospondrá después del parto.(19)

CAPITULO III

EPIDEMIOLOGÍA E HISTORIA NATURAL

El desarrollo de las técnicas de biología molecular y su amplio uso en estudios epidemiológicos ha permitido estimar que entre un 2 y un 20% de la población femenina mundial es portadora oculta del VPH en el cuello uterino. Además bajo ciertas condiciones estas infecciones por VPH pueden convertirse en persistentes con capacidad de inducir o aumentar el riesgo de cáncer de cérvix.(1)

En la última década se ha confirmado la relación etiológica entre la infección por ciertos genotipos del VPH y el cáncer de cuello uterino. Esta relación ha sido clasificada como causal y necesaria para el desarrollo del cáncer de cérvix y de su precursor inmediato, HSIL. Dicho descubrimiento afecta directamente a los protocolos de prevención primaria y secundaria de cáncer de cérvix así como a los protocolos de diagnóstico, seguimiento y tratamiento tanto de mujeres (y hombres) infectadas por VPH como en aquellas con neoplasia cervical. Existen grandes expectativas de que en un plazo de tiempo relativamente corto se desarrollen vacunas anti-VPH y de cáncer de cuello uterino. En el campo de la investigación, este hallazgo constituye un nuevo modelo para estudiar el mecanismo viral de la oncogénesis. En el terreno de la epidemiología, la carcinogénesis viral es de gran trascendencia dados los indicios crecientes que indican que los mismos tipos virales que afectan al cuello de útero están asociados etiológicamente a una fracción de otros tumores genitales en ambos sexos (pene, vulva, vagina y ano), así como algunas neoplasias presentes en la cavidad oral, orofaringe y piel.(1)

3.1 Impacto de la infección por VPH y lesiones asociadas

La infección por el Virus Papiloma Humano (VPH), es la enfermedad de transmisión sexual mas común en el mundo; al menos el 60% de las mujeres con vida sexual activa menores de 35 años han tenido infección genital por VPH.(20)

La prevalencia mundial de esta infección de transmisión sexual (ITS), (aunque se describen otras formas de transmisión) oscila entre el 5% y el 40%, dependiendo del tipo de población estudiada y los métodos de detección.(15)

Tabla 1. Prevalencia de PVH	
País	%
Estados Unidos	10 – 55
México	44
Colombia	34
Argentina	32

La incidencia global anual en México es mayor a 25 casos por 100 000 mujeres, incrementándose en el periodo de edad entre 20 y 39 años a más de 1 por 1000 mujeres. (15)

En un estudio que se hizo en la Clínica de Enfermedades de Transmisión Sexual del Instituto Nacional de Perinatología la condilomatosis ocupó el segundo lugar en la tabla de infecciones genitales de tres años; de 1267 pacientes estudiadas, 263 (20.7%) tuvieron infección por VPH. (15)(23)

En varios estudios se ha mostrado que la población obstétrica alcanza una prevalencia hasta del 30%, lo que significa que la mujer gestante manifiesta las lesiones por VPH más fácilmente que la mujer no embarazada; algunos autores atribuyen este fenómeno a la disminución de la actividad del linfocito "T" durante el embarazo; también es atribuido a factores inhibidores plasmáticos y efecto de las hormonas esteroideas propias de la gestación. Al término del embarazo, varias pacientes experimentan la desaparición total o parcial de los condilomas. (15)(23)

A través de numerosos estudios epidemiológicos se ha logrado identificar a grupos de población que son más afectados por la infección del VPH. El grupo de alto riesgo tiene las siguientes características: a) Inicio de relaciones sexuales a temprana edad, b) Malos hábitos higiénicos, c) Múltiples parejas sexuales, d) Multiparidad y e) Tabaquismo. (15)(23)

En los países desarrollados la incidencia de la infección por VPH es elevada, sin embargo el cáncer cervical asociado ha dejado de ser un problema grave de salud pública. Desafortunadamente en países pobres este tipo de cáncer continúa siendo una causa mayor de mortalidad en la población económicamente activa. La gran diferencia radica en el control y prevención del cáncer, que los países ricos han logrado al implementar programas de detección oportuna, tratamiento y seguimiento clínico de la población afectada. En países como el nuestro, la efectividad de este tipo de programas se ha visto limitada por problemas técnicos. México tiene implementado un programa de detección oportuna del cáncer cervical, basado en la prueba del Papanicolaou, desde hace más de 30 años, sin embargo la incidencia de esta clase de cáncer no ha disminuido. Los problemas a los que nos enfrentamos son de diversa índole, por ejemplo, se

sabe que el 40% de las laminillas analizadas no contienen células cervicales, por lo que el diagnóstico resulta imposible. El nivel de falsos negativos encontrados en el diagnóstico de la infección por VPH es alarmante. Además la cobertura es deficiente y el seguimiento de las pacientes atendidas es casi nulo. (15)(23)

Todos estos factores han permitido que el cáncer cervical siga siendo un grave problema de salud en nuestro país y en otros países pobres. (15)

A nivel mundial, los tumores genitales femeninos (sin incluir el cáncer de mama) representan, una quinta parte de los tumores de la mujer, siendo el más frecuente el de cérvix (12%). Aproximadamente la mitad de los casos fallecen a consecuencia de la enfermedad. (23)

3.2 Transmisión de la infección por VPH

Los tipos de VPH que afectan a mucosas se transmiten predominantemente por vía sexual. Ha pesar de que se han descrito otras formas alternativas de transmisión (vertical o materno-fetal y horizontal o por fomites), el impacto potencial en el número de infecciones por VPH o en su patología asociada es probablemente muy pequeño.(16)

Factores de riesgo para infección por VPH

Edad: La prevalencia de la infección, en la población general, disminuye con la edad reflejando el carácter de ETS de la infección por VPH. (15)(16)

Conducta sexual: Estudios prospectivos en mujeres vírgenes indican que el contacto sexual es un requisito necesario para adquirir el VPH en el tracto genital. El mayor riesgo de infección por VPH se relaciona con el inicio temprano de las relaciones, el elevado número de compañeros sexuales a lo largo de la vida, el cambio reciente de compañero sexual, o el contacto con un varón de alto riesgo (con historia sexual promiscua o frecuentes contactos con mujeres que ejercen la prostitución)(15)(16)

Un estudio reciente indica que la circuncisión masculina disminuye substancialmente el riesgo de infección por VPH. Otros estudios indican que el uso sistemático de métodos de barrera puede disminuir el riesgo de infección, aunque otros estudios no confirman este supuesto efecto protector. Aunque se ha sugerido que una pobre higiene genital se asocia con un mayor riesgo de infección por VPH, la evidencia epidemiológica no lo confirma.(21)

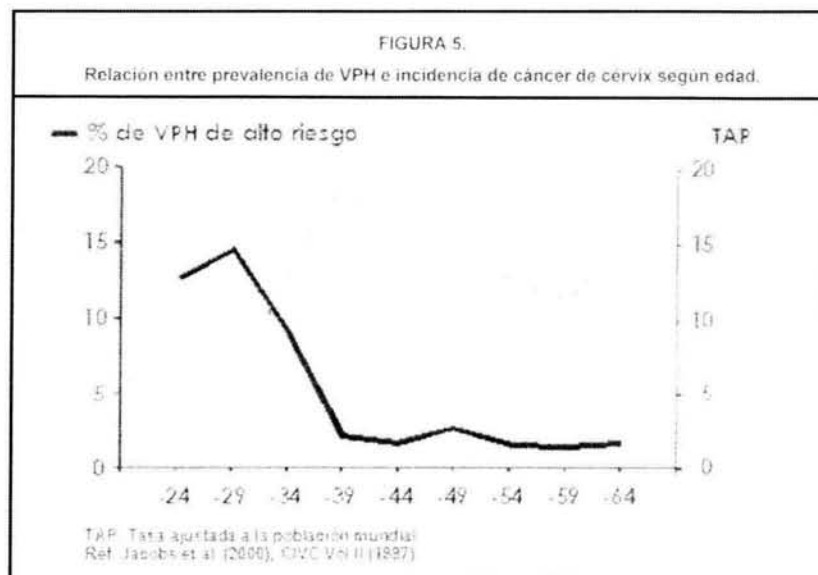
Regresión y persistencia

La prevalencia de infección subclínica por VPH estimada en una población de estudiantes en Estados Unidos, en la edad de mayor actividad sexual, fue del 40% con una tasa de infección anual de 10-15%. En mujeres mayores de 30 años, la prevalencia se reduce al 5-10%. La duración media de la infección por VPH se estima entre 8 y 10 meses. La resolución de la

infección parece ofrecer cierto grado de protección frente a re-infecciones por el mismo genotipo viral. Los casos con infección persistente constituyen el grupo de alto riesgo para la progresión neoplásica. (23)

3.3 VPH y cáncer

La grafica muestra la relación entre edad y prevalencia de la infección por VPH (alta en edades jóvenes y baja en edades adultas) y la tasa de incidencia de cáncer de cérvix (baja en edades jóvenes y creciente a partir de los 30-35 años de edad) Este patrón de prevalencia de VPH / incidencia de cáncer sugiere que , a nivel poblacional, el periodo de inducción entre la exposición al VPH y el cáncer de cérvix es de aproximadamente unos 10 o 15 años, y que son las portadoras crónicas de una infección por VPH (adquirida probablemente en la juventud) las que constituyen el grupo de alto riesgo para desarrollar el cáncer.(23)



VPH en otros tumores

La tecnología para detectar marcadores de exposición a VPH y la descripción de nuevas familias de VPH ha permitido estudiar la presencia viral en muestras de tejido neoplásico de otras localizaciones anatómicas.(23)

Entre dichas localizaciones cabe destacar 1) Los **tumores de canal anal**, en los cuales la presencia de VPH de alto riesgo es muy importante; 2) Los **cánceres de vulva**, cuya fracción de casos atribuible al VPH está entre el 30 y el 70%; 3) Cáncer de vagina, muestra marcadores virales en un 40-50% de los casos; 4) el **cáncer de pene** en un 70-80% de los casos (aunque las estimaciones para vagina y pene están en general basadas en pocos casos, con la tecnología de detección viral variable y sin controles adecuados en muchos casos) 5) los cánceres de la cavidad oral y orofaringe, dado que el VPH está también implicado en la etiología de un 25% de sus casos; y 6) Los cánceres de piel, puesto que los VPH dermatotrópicos están claramente implicados en los casos diagnosticados en pacientes con Epidermodisplasia Verruciforme (EV).(22)

De este modo, la naturaleza causal de esta asociación se basa en: 1) la detección regular de ADN viral en las células neoplásicas de los tumores; 2) La demostración de la expresión oncogénica viral (genes E6 y E7) en tejido tumoral pero no en tejido sano; 3) Las propiedades de transformación de los genes E6 y E7; 4) El requerimiento de la expresión de E6 y E7 para mantener el fenotipo maligno de las líneas celulares de carcinoma cervical; 5) La interacción de las oncoproteínas virales con las proteínas reguladoras del crecimiento de las células huésped; y 6) Los resultados de múltiples

estudios epidemiológicos realizados en distintas poblaciones, con distintos diseños, demuestran de forma coherente e inequívoca que las infecciones por ciertos tipos de VPH son, sin excepción alguna, el principal factor de riesgo para el desarrollo del cáncer cervical. (22)

Estudios más potentes, en los que se han utilizado técnicas de amplificación, indican que la prevalencia de ADN de VPH en el cáncer de cérvix es sistemáticamente superior al 90% con varias series que encuentran secuencias virales en la totalidad de los casos, mientras que la detección en controles es sumamente menor. (22)

Según los estudios multicéntricos coordinados por la Agencia de Investigación sobre el Cáncer, existe suficientemente evidencia epidemiológica para clasificar 15 tipos de VPH como oncogénicos (tipos 16, 18, 31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,73 y 82), y 3 VPH (tipos 26,53 y 66) como “probablemente oncogénicos.”(12)

Dada toda esta evidencia virológica, clínica, epidemiológica y molecular acumulada existe un consenso multidisciplinario de la comunidad científica que considera la infección por ciertos tipos oncogénicos de VPH como la causa etiológica necesaria del cáncer del cuello uterino.(12)

3.4 Co-factores en la carcinogénesis cervical

A pesar de que se considere al VPH como la causa necesaria de virtualmente todos los casos de cáncer de cérvix, no todas las mujeres infectadas por VPH de alto riesgo desarrollan HSIL o carcinoma invasor. De hecho , es bien conocido- clínica y epidemiológicamente que la gran

mayoría de las mujeres infectadas resuelven espontáneamente su infección siendo sólo una pequeña fracción las que experimentan una persistencia –frecuentemente subclínica- que las pondrá en un riesgo elevado de progresión neoplásica. Por lo tanto, a pesar de ser la causa necesaria del cáncer de cérvix, la infección por VPH no es de ninguna manera una causa suficiente para el desarrollo de esta enfermedad. Consecuentemente, si sólo algunas mujeres infectadas progresan a HSIL/ cáncer probablemente existen otros factores o co-factores- que interaccionando con el VPH modulan el riesgo de progresión. (22)

Se han descrito co-factores virales, genéticos y relacionados con la conducta de la mujer o medioambientales. Los determinantes virales de progresión incluyen: el tipo viral, la carga viral por unidad celular, las variantes filogenéticas, y la integración con el DNA celular. Los posibles cofactores genéticos incluyen los marcadores de susceptibilidad genética, los factores que regulan la respuesta inmunitaria celular y humoral a la infección por el VPH, HLA, y el p53 entre otros muchos. (22)

En las mujeres infectadas por VPH, los principales co-factores de progresión medioambientales identificados en sus estudios epidemiológicos son : el tabaco, el uso prolongado de contraceptivos orales y una alta paridad. El tabaco tiene una acción moderada multiplicando aproximadamente por 2 el riesgo de progresión neoplásica en la mujer infectada. Asimismo, la utilización prolongada de los contraceptivos orales puede resultar un factor favorecedor de la persistencia de VPH y de la progresión a neoplasia. Este hallazgo, sumado al efecto de paridad, observado en algunos de los estudios epidemiológicos, sugiere que el ambiente hormonal endógeno y exógeno puede modular el riesgo de progresión desde infección viral hasta HSIL y carcinoma invasor. Estas observaciones concuerdan con observaciones clínicas que describen una

exacerbación de las infecciones por VPH durante el embarazo y estudios experimentales que evidencian la hormono-dependencia in vitro de las regiones E6 y E7 del VPH 16. (22)

Otros cofactores descritos son la infección por Chlamydia Trachomatis y HSV-2, probablemente debido a la cervicitis crónica. La inmunodepresión inherente a la co-infección por VIH es un factor determinante de progresión neoplásica. (22)

Del conjunto de riesgos resultantes de estos co-factores probablemente depende el riesgo global de persistencia del VPH, requisito necesario en la carcinogénesis cervical, y por lo tanto del riesgo real para que una mujer infectada desarrolle HSIL y eventualmente cáncer. (22)(16)

En conjunto, se considera que un 80-90% de las infecciones se resuelven espontáneamente y entre un 10 y 20% persisten. La relación temporal entre la evolución de la infección por VPH y los cambios citopáticos detectados por citología explica las aparentes discrepancias que pueden observarse en la práctica clínica. (22)(16)

CO-FACTORES

De Adquisición:

1. Conducta sexual de riesgo: Edad del primer coito. Promiscuidad. No preservativo.
2. Varones de riesgo elevado: Promiscuos. No circuncidados. Falta de higiene.

De Progresión / Regresión:

1. Virales: Genotipos y variantes. Integración. Carga viral.
2. Genéticos: Respuesta inmunitaria. Susceptibilidad genética.
3. Medio-ambientales: Edad. Tabaco. Contraceptivos orales. Paridad.
Inmunosupresión y VIH. Otras ETS: Chlamydia, Herpes.

De Invasión: Factores angiogénicos

CAPITULO IV

CRIBADO Y DIAGNÓSTICO

4.1 Cribado del cáncer de cuello

La prevención del cáncer cervical o sus lesiones precursoras es un aspecto importante de la ginecología preventiva. En la adolescencia se debe informar a las jóvenes de los diversos riesgos que amenazan su salud, con especial énfasis en un conocimiento detallado de las enfermedades de transmisión sexual y de los métodos contraceptivos.(28)

Para prevenir con eficacia el cáncer cervical invasivo, se requiere el cumplimiento estricto del protocolo de prevención secundaria que incluye 1) cribado 2) diagnóstico, 3) tratamiento y 4) seguimiento, tanto de las lesiones intraepiteliales de alto grado con potencial de progresar a cáncer como del carcinoma microinvasivo. El objetivo no ha de ser, en absoluto, las LSIL, pues aunque sean expresión de infección por VPH, la inmensa mayoría de ellas son transitorias y carecen de potencial maligno.(28)

Pautas de cribado citológico

Inicio del cribado

Considerando que el riesgo de lesión cervical significativa (HSIL o cáncer) en los primeros años después del inicio de la exposición al VPH es bajo, se aconseja iniciar el cribado a los tres años después del primer coito vaginal o la edad de 25 años.(28)

Intervalo del cribado

El intervalo de repetición de la citología depende de la calidad de la citología previa, la edad y el nivel de riesgo. En mujeres menores de 30 años, se aconseja una citología anual. Tras tres citologías anuales satisfactorias y negativas puede considerarse su repetición cada tres años. En mujeres con conducta sexual de riesgo, con cambios en las circunstancias personales o de pareja o inmunosuprimidas se aconseja seguir tres controles anuales. Asimismo si en la citología no hay células endocervicales o metaplásicas o hay otros factores limitantes se debe considerar su repetición anual.(28)

Terminación del cribado

En las mujeres cribadas regularmente y con citologías repetidas, satisfactorias y negativas, se ha aconsejado terminar el cribado a los 65 años, algunos informes recientes aconsejan prolongarlo hasta los 70 años.(28)

Cribado después de histerectomía

No se aconseja seguir el cribado después de histerectomía por un proceso benigno, siempre que haya evidencia de la extirpación total del útero. Las mujeres con histerectomía subtotal deben seguir el cribado igual que las no operadas. Después de histerectomía por CIN se debe continuar el cribado por el riesgo de neoplasia intraepitelial de vagina(VaIN), en especial a nivel de la cúpula vaginal.(28)

Conducta diagnóstica ante una citología anormal

Atípicia de células escamosas, de significado indeterminado (ASC-US)

En mujeres con ASC-US si no se dispone de colposcopia con facilidad, existen dos opciones:

Control con 3 citologías repetidas, cada 4-6 meses, hasta obtener dos citologías negativas en cuyo caso se devuelve a la mujer al programa de cribado. En presencia de una nueva citología de ASC-US o SIL se remitirá a colposcopia. (28)(29)

Selección mediante determinación de VPH-AR, remitiendo a colposcopia los casos positivos. Esta opción es la más adecuada por su buena relación costo-beneficio. (28)(29)

La ASC-US en las embarazadas y en pacientes inmunosuprimidas requiere siempre estudio colposcópico. En la menopausia con evidencia de atrofia se indicará tratamiento estrogénico previo, antes de repetir la citología. (28)(29)

Lesión escamosa de bajo grado (LSIL)

En las mujeres con citología de LSIL se prefiere realizar siempre una colposcopia, no sólo para descartar una posible lesión más avanzada, lo que ocurre en un 20-25% de los casos, sino también para orientar acerca de la patología asociada al VPH y eventualmente tratarla. En las mujeres mayores de 35 años, si no es fácil la realización de la colposcopia y dado el elevado valor predictivo negativo de la determinación de VPH, se ha sugerido la utilización de este test para discriminar los falsos positivos de la citología. (28)(29)

Lesión escamosa de alto grado (HSIL), ASC sin poder descartar HSIL (ASC-H)

Las mujeres con citología de HSIL o carcinoma deben ser remitidas sin demoras para estudio con colposcopia / biopsia. Se enviarán también a colposcopia las mujeres incluidas dentro de la nueva categoría Bethesda de atípia de células escamosas sin poder excluir una lesión de alto grado (ASC-H). Se calcula que pueden representar de un 5 a un 10 % de las pacientes con ASC, pero en ellas más del 10% corresponderán a lesiones de alto grado.(38)

Atíпия de células glandulares (AGC) Adenocarcinoma in situ (AIS)

En las mujeres con atípia de células glandulares (AGC) el riesgo de una lesión escamosa o glandular de alto grado es superior al 30%. Todas ellas, así como las mujeres con citología de adenocarcinoma in situ endocervical (AIS) se deben estudiar a colposcopia, incluyendo un legrado endocervical y endometrial.(38)

4.2 Cribado poblacional

Es un trabajo de salud Pública que pretende modificar la mortalidad que una determinada enfermedad, muy prevalente, provoca en la comunidad, mediante la aplicación sistemática de una técnica de cribado previamente validada. Una técnica de cribado no es una técnica diagnóstica. El test de cribado ideal debe ser fiable, sencillo reproducible, cómodo y barato. Para conseguir un impacto sobre la mortalidad debe conseguir una cobertura mínima del 70% sobre la población a cribar.(29)

La técnica validada para cribado poblacional del cáncer de cérvix es la citología. Su eficacia y su eficiencia han sido corroboradas ampliamente en los países en los que se ha aplicado de una forma programada, sistemática y continuada. El test de detección de ADN de VPH no ha sido validado como técnica de cribado y su utilización como tal esta pendiente de trabajos en curso. Sus características hacen que, probablemente, sea de aplicabilidad en países no desarrollados con alta prevalencia de cáncer de cérvix.(29)

4.3 Cribado oportunista

Es la cobertura de la demanda que plantea una persona que solicita una revisión preventiva. En la revisión preventiva del cáncer de cérvix la citología, que no es una técnica diagnóstica, deberá ser implementada con la colposcopia para mejorar su sensibilidad. Ambas simultáneas, ofrecen un valor predictivo negativo cercano al 100% para la neoplasia de cérvix, por lo que su práctica conjunta debe ser recomendada en asistencia.(29)

La primera causa de fallo en cribado, poblacional u oportunista, es la inasistencia. La mayoría de casos de cáncer de cérvix ocurren en mujeres no cribadas. Captar a estas mujeres es un objetivo prioritario del programa de cribado. El cribado oportunista tiene sesgos de acceso y es frecuente que se reiteren exploraciones a mujeres sin riesgo ya muy revisadas.(29)

4.4 Citología

Citología Técnica

Para obtener buenos resultados con la citología es requisito fundamental que la toma sea correcta, obteniendo el material directamente del endocervix y del exocervix. Para mejorar la toma endocervical se usa un cepillo, que introducido en el interior del endocervix se adapta bien a sus paredes y al rotarlo raspa su superficie. Para la toma de ectocervix se usa

una espátula de madera. La toma vaginal carece de utilidad para el cribado de las lesiones cervicales y únicamente en caso de estenosis vaginal que impida la visualización del cuello o después de la histerectomía, se hará una sola toma del fondo vaginal, haciéndolo constar así en la petición al laboratorio. También ha demostrado su utilidad la toma cervical única, endocervical y exocervical, mediante un cepillo de amplia base.(29)

Aún siendo una técnica sencilla, la citología cervical requiere numerosos pasos desde que se practica la toma hasta que se recibe el informe. En cada uno de ellos puede ocurrir un error que sea la causa de un falso resultado. La mayoría de los errores (2/3) ocurren al practicar la toma. Bien por ser esta inadecuada, si no se toma directamente la muestra del exocérvix y endocérvix o por características propias de la lesión, como ocurre en pequeñas lesiones que descaman pocas células o las que están queratinizadas en superficie o localizadas lejos del orificio cervical externo, en la parte alta del canal cervical o en la periferia del cuello. Puede sospecharse que la toma no es adecuada en ausencia de células endocervicales o metaplásicas. Asimismo, la presencia de la inflamación o sangre puede dificultar la visualización de las células. El resto de los errores (1/3) ocurren en el laboratorio, bien en el proceso de lectura, al no identificar células atípicas presentes en el frotis, o al observar células atípicas pero interpretarlas mal.(29)

Interpretación en el laboratorio

La primera lectura, de rastreo o cribado la debe realizar el citotecnólogo experto formado específicamente para tal fin. Todos los casos positivos para lesiones malignas o sus precursoras incluidas las atípias de origen indeterminado, deben ser revisadas por el citopatólogo. El control de calidad

básicamente reside en dos pasos: el primero consiste en la lectura “rápida” realizada por otro citotecnólogo, y el segundo en la comprobación de que los porcentajes obtenidos no se apartan significativamente de los aceptados por los grupos de consenso.(25)

Citología líquida

La citología líquida o en capa fina parece ofrecer una serie de ventajas sobre la citología convencional, especialmente al mejorar la lectura de los frotis al eliminar los grumos, sangre y otros artefactos. No está claro que con este método se diagnostiquen más lesiones de bajo y alto grado, y desde luego que disminuya el número de ASC-US a expensas de un aumento de lesiones de bajo grado.(26)

Clasificación citológica, Bethesda 2001

I DONEIDAD DE LA MUESTRA

Satisfactoria para evaluación (señalar la presencia o ausencia de células endocervicales o Insatisfactoria para valoración ... (especificar el motivo)

Muestra rechazada o no procesada ... (especificar el motivo)

Muestra procesada y examinada, pero insatisfactoria para valoración de anomalías epiteliales debido a ... (especificar el motivo)

CATEGORIZACIÓN GENERAL (opcional)

Negativa para lesión intraepitelial o malignidad

Células epiteliales anormales

INTERPRETACION / RESULTADO

Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad

Trichomonas vaginalis

Hongos morfológicamente compatibles con *Cándidas*

Flora sugestiva de vaginosis bacteriana

Bacterias morfológicamente compatibles con *Actinomyces*

Cambios celulares compatibles con virus del herpes simple

Otros hallazgos no neoplásicos (Opcional)

Cambios celulares reactivos asociados a inflamación (incluye reparación típica) radiación dispositivo intrauterino

Células glandulares post histerectomía

Células epiteliales anormales

Células escamosas

Células escamosas atípicas (ASC) de significado indeterminado (ASC-US) no puede excluir lesión escamosa intraepitelial de alto grado (ASC-H)

Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL) incluye: cambios por virus del papiloma humano / displasia leve / neoplasia cervical intraepitelial (CIN) 1

Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL) incluye: cambios por displasia moderada y severa, carcinoma in situ; CIN 2 y CIN 3

Carcinoma escamoso

Células glandulares

Células glandulares atípicas (AGC) (*especificar endocervical, endometrial o sin especificar*)

Células glandulares atípicas, posible neoplasia (*especificar endocervical o sin especificar*)

Adenocarcinoma in situ endocervical (AIS)

Adenocarcinoma

Otros

Células endometriales en mujer ≥ 40 años

LECTURA AUTOMATIZADA Y TÉCNICAS AUXILIARES (Incluir si precisa)
NOTAS DIDÁCTICAS Y SUGERENCIAS (Opcional) (25)

4.5 Análisis del VPH

La dificultad de desarrollar métodos a gran escala para la detección de la presencia de VPH radica, fundamentalmente, en que la tecnología necesaria se basa en el análisis de secuencias de ADN viral. Estos análisis, estaban hasta hace muy poco restringidos a centros especializados con personal entrenado. La progresiva implantación de esta tecnología ha puesto a disposición de los clínicos métodos fiables, reproducibles y disponibles comercialmente, como la captura de híbridos que, si bien no tienen la sensibilidad de la PCR, arrojan buenos resultados aún cuando no se disponga de un laboratorio especializado en biología molecular.(26)

Independientemente del método utilizado, todas las técnicas de detección de antígeno se basan en la especificidad de la complementariedad entre los ácidos nucleicos. Una secuencia de ADN tiene la capacidad de hibridar específicamente con otros ADNs o ARNs de modo tan específico que a una determinada temperatura solamente se formarán híbridos si el 100% de las bases son complementarias. El modo de detección de estos híbridos, la composición de las sondas de ADN y la existencia o no de amplificación de la señal marcarán las diferencias entre diferentes técnicas. (26)

4.6 Técnicas de detección de VPH

Hibridación en solución: Captura de Híbridos

Este método utiliza sondas de ARN que tienen la capacidad de hibridar con el ADN viral en solución. Los híbridos formados podrán ser detectados por unión de anticuerpos específicos marcados con sustancias luminiscentes. Los modernos métodos comerciales como el denominado Hybrid Capture II , a diferencia de las versiones anteriores que estaban consideradas como sub-óptimas, tienen una adecuada relación entre sensibilidad y especificidad si se establecen límites de señal lumínica adecuados (1 pg de ADN; equivalentes a 100.000 copias del genoma viral). La utilización de un “cocktail” de sondas de alto riesgo, que en la última versión incluye 13 tipos (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 y 68) y otro para el grupo de bajo riesgo que incluye 5 tipos (6,11,42,43 y 44), permite la detección de cualquiera de estos tipos en dos únicas reacciones. Tiene como ventaja la posibilidad de semi-cuantificar la carga viral, aunque esta cuantificación solamente indica número de copias virales y no puede ser corregida en función del número de células obtenidas en la toma. El inconveniente principal es que no permite distinguir entre los diferentes tipos virales ni la presencia de infecciones múltiples y varios estudios refieren inespecificidades debidas a reacción cruzada entre las sondas de alto riesgo y ciertos tipos virales de bajo riesgo que pueden superar el 10% de los casos.(34)

Sistemas basados en la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)

Al igual que la captura de híbridos, la PCR utiliza pequeñas sondas de ADN que localizarán específicamente secuencias de ADN viral y se denominan cebadores o "primers". La diferencia fundamental con otras técnicas, radica en que estas sondas son dobles y flanquean la región viral de interés y tras una serie en cadena de reacciones de desnaturalización y copia de esa región de ADN, se va a producir una amplificación en cadena de la región de interés que luego puede ser visualizada por diferentes técnicas (ELISA, electroforesis, detección láser, etc). En este método se combinan, por una parte la especificidad de la unión de los dos "primers" y, por otra parte, la sensibilidad que resulta del proceso de amplificación. (para regiones consenso de orden de picogramos de ADN viral y para regiones específicas de femtogramos de ADN. Detección real de 10 copias de ADN viral entre 1 millón de células. (35)

PCR consenso y PCR específica

Existen dos alternativas fundamentales para detección de VPH basadas en la PCR convencional. En primer lugar, y como método más utilizado, disponemos de la PCR de regiones consenso, en la cuál se amplifica una región con secuencia muy similar entre todos los VPHs para, posteriormente, por métodos de hibridación específica, enzimáticos o de secuenciación de ADN, realizar la tipificación específica del virus. El primero de estos métodos consenso en ser popularizado fue el que usa como diana de amplificación la región común L1, utilizando los "primers" MY09 y MY11. El amplificado generado es de aproximadamente 450 pares de bases y tiene ciertos inconvenientes como no permitir la detección del tipo 35 y limitar su sensibilidad, no solo por utilizar primers que no pueden ser idénticos a la

secuencia “primers consenso degenerados”, sino que dado su relativo gran tamaño de amplificado, en casos de ADNs de mala calidad la amplificación se ve muy limitada. Por este motivo, y en base a la misma diana de ADN viral, la región L1, se realizaron sucesivas modificaciones de la técnica que fundamentalmente radican en el diseño de nuevos “primers”, así se diseñaron variantes como PGMY09/11 en las que un cocktail de cebadores sustituye a los degenerados MY09/11 con un relativo aumento de sensibilidad y espectro de detección viral, y otros como los GP5/GP6 o su variante mejorada GP5+/GP6+, cuya sensibilidad respecto a otros primers consenso está notablemente mejorada. La PCR específica está basada en el diseño específico de “primers” para regiones diferenciales entre los diferentes VPHs, y en ella hay que destacar su extremada sensibilidad ya que se pueden amplificar específicamente, por ejemplo los oncogenes virales (E6 y E7) de un determinado tipo, subtipo o variante viral. El uso de estos “primers específicos” permite ajustar las condiciones de la reacción a sensibilidades de femtogramo con especificidades que rondan el 100%. Por otra parte permite la realización de análisis de integración viral, detección de variantes, cuantificación normalizada frente a genes constitucionales, etc. (carga viral relativa al número de células).(35)

A pesar de su gran sensibilidad y especificidad, que la hacen método de referencia, el problema fundamental de la PCR, a parte de su relativo elevado costo, radica en la necesidad de disponer de laboratorios y personal especializados, ya que su extremada sensibilidad puede plantear problemas de contaminación cruzada e incluso de interpretación diagnóstica si no se dispone del material y entrenamiento adecuados.(35)

La aplicación de la conocida hibridación inversa en fase sólida a la detección y tipificación, de VPH, se presenta como un interesante método, sobretodo por su simplicidad de interpretación. Esta técnica consiste en la amplificación, mediante PCR, de una región muy pequeña de la región L1 común a VPHs, lo que le confiere gran sensibilidad especialmente en ADNs archivados o

muy degradados, y su posterior enfrentamiento a una tira reactiva con múltiples tipos de ADN viral fijados. Una vez revelado, mediante colorimetría, se obtiene una distribución de bandas que se puede comparar con un patrón establecido y así determinar el tipo o tipos virales presentes. Si bien es un método eficaz, a priori, debe considerarse el extremado riesgo de contaminación que supone utilizar amplificadores de 64 pares de bases, por ello se están utilizando, para la hibridación inversa, otros amplicones como los generados por GP5+/6+ o MY09/11 con la consiguiente reducción de sensibilidad frente a SPF. La ventaja fundamental de este método radica en la facilidad para detectar infecciones por múltiples tipos virales, sin embargo su elevado costo supone una limitación en su aplicación generalizada.(35)

Secuenciación de ADN

La secuenciación de ADN, es decir la obtención de la secuencia de nucleótidos que conforma una determinada región del ADN viral, constituye, sin duda, el patrón de referencia para cualquiera de las técnicas anteriores. Mediante este método se puede amplificar o clonar cualquier fragmento del ADN viral y determinar su composición nucleotídica, de este modo enfrentándola a la base de datos que contiene todas las secuencias conocidas de VPHs determinar ante que tipo, subtipo o variante nos encontramos. Su principal inconveniente es el costo y la necesidad de contar con laboratorios de alto nivel que dispongan de esta metodología. La ventaja, aparte de suponer una tipificación directa e inequívoca, es que permite distinguir variantes y polimorfismos virales, que en este momento se están considerando una variables de riesgo de transformación neoplásica de gran importancia además de la presencia de nuevos tipos virales.(35)

Sensibilidad y especificidad. Comparación de las distintas técnicas.

Numerosos estudios han establecido los límites de sensibilidad y especificidad de cada una de las técnicas y variantes descritas. Al igual que ocurre con la citología, la calidad del análisis de ADN está condicionado por una serie de factores técnicos y de conservación de la muestra que en ocasiones son determinantes para el resultado. Cada una de las técnicas descritas detecta un rango diferente de VPHs y para el grupo común de VPHs detectados por todas las técnicas, las diferencias en sensibilidad y especificidad son variables aunque equiparables a nivel clínico. La técnica de Captura de Híbridos requiere la utilización de una solución conservante específica y en aquellos casos en los que la muestra está degradada la reacción no tiene la especificidad adecuada. Del mismo modo la técnica de PCR consenso disminuye su sensibilidad en muestras con ADNs de baja calidad. La PCR específica o la PCR consenso con “primers” SPF es menos dependiente de la calidad del ADN y permite el análisis de muestras archivadas en parafina. La mejor relación entre sensibilidad y especificidad en captura de híbridos se obtiene aplicando un nivel de corte de 1pg de ADN, sin embargo para que la sensibilidad sea comparable a nivel clínico con la PCR, debe establecerse el nivel de corte de positividad en 0,2 pg de ADN (concordancia: Kappa=0,7 frente a Kappa=0,58 para un nivel de corte de 1 pg), aún cuando este nivel de corte produce falsos positivos, especialmente en muestras con VPHs de bajo riesgo y carga viral elevada.(35)

En lo que respecta a los métodos basados en PCR las técnicas consenso MY09/11 y GP5+/6+ consiguen una buena correlación en lo que respecta a los tipos detectados por ambas técnicas (Kappa=0,79), sin embargo ciertos

tipos virales solamente son detectados únicamente por una de las dos técnicas. Las modificaciones aportadas por la técnica PGMY09/11 parecen ser las que suponen mejor capacidad de detección global de VPH sin el inconveniente de las contaminaciones cruzadas que pueden aparecer con el uso de los, también muy sensibles, cebadores SPF. Sin duda, la combinación de alguna de estas técnicas con la detección específica de los tipos más implicados en carcinogénesis como VPH16 y VPH18, genera unos niveles de sensibilidad y especificidad suficientes para la caracterización molecular de las patologías asociadas a VPH. La progresiva reducción de costos de la biología molecular permitirá, en breve, disponer a nivel de rutina clínica, de métodos adicionales que informen de la presencia de infecciones múltiples, carga viral e incluso secuenciación de tipos, subtipos y variantes que en un futuro establezcan nuevos grupos de riesgo de transformación neoplásica.(35)

4.7 Colposcopia

El estudio colposcópico permite la identificación de características sutiles de los epitelios, inapreciables a simple vista, que son la expresión de cambios patológicos. La colposcopia se ha consolidado como parte fundamental del protocolo para el diagnóstico de las lesiones intraepiteliales y el cáncer inicialmente invasivo del TGI.(38)

Bases histológicas

Para entender el significado de las imágenes colposcópicas es imprescindible conocer la histología del TGI, tanto normal como patológica, ya que constituye el substrato de las imágenes observadas. La luz que incide sobre el epitelio penetra hasta el estroma. La coloración reflejada está en relación con la vascularización del estroma y el grosor del epitelio,

que actúa como un filtro al paso de la luz. La observación de un color blanco se debe a la existencia de cambios epiteliales que impiden el paso de la luz hasta el estroma. Es un signo poco específico ya que pueden originarlo: 1) Paraqueratosis o hiperqueratosis, 2) Acantosis, 3) Aumento de densidad nuclear; o 4) Infiltración inflamatoria del estroma. Sin embargo, es muy útil puesto que permite delimitar con toda precisión el área anormal.(38)

En la historia natural de los tumores epiteliales malignos hay dos fases bien diferenciadas. En la primera fase o intraepitelial, las células neoplásicas muestran un aumento de densidad nuclear. El crecimiento es lento, lineal, ya que la tasa de proliferación se equilibra con la tasa de muerte celular o apoptosis, pudiendo persistir así durante meses o años y careciendo de potencial metastático.(37)(38)

La segunda fase, angiogénica, se origina por la expresión aumentada de factores de crecimiento del endotelio vascular, y se caracteriza por un crecimiento celular rápido, exponencial y la capacidad de invadir y producir metástasis. La colposcopia permite diferenciar estas dos fases. La fase intraepitelial que corresponde con la observación de lesiones de color blanco, con imágenes de mosaico y/o punteado si los cambios epiteliales se acompañan de papilas vascularizadas del estroma. Si se afectan las glándulas se observan orificios glandulares con aros o gotas blancas. La segunda fase angiogénica, que corresponde con la observación de una vascularización irregular o atípica que constituye un signo colposcópico de agravación bien conocido. (37) (38)

Indicaciones de la colposcopia

La colposcopia está indicada en : 1) Diagnóstico de la citología anormal 2) Mujeres VPH-AR positivas mayores de 30 años; 3) Exploración ginecológica en cribado a la demanda; 4) Cuello clínicamente sospechoso, incluso si la citología es normal; 5) Evaluación de lesiones de vagina, vulva y ano; 6) Seguimiento sin tratamiento, de mujeres seleccionadas con un diagnóstico de LSIL ; 7) Seguimiento después del tratamiento de SIL o cáncer ; y 8) No tiene indicación en el cribado poblacional.(37)

Terminología colposcópica, Barcelona 2002

Comité de Nomenclatura de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia.

I. Hallazgos colposcópicos normales

- A. Epitelio escamoso original
- B. Epitelio Columnar
- C. Zona de transformación
 - a. Tipo 1, localizada en el ectocervix, totalmente visible (pequeña o grande)
 - b. Tipo 2, con un componente endocervical, totalmente visible (pequeña o grande)
 - c. Tipo 3, con un componente endocervical, no totalmente visible (pequeña o grande)

II. Hallazgos colposcópicos anormales

- A. Epitelio Acetoblanco
- B. Punteado

- C. Mosaico
- D. Negatividad al yodo
- E. Vasos atípicos

III. Características colposcópicas sugestivas de lesión de bajo grado (cambios menores)

- A. Superficie lisa con borde externo irregular.
- B. Cambio acetoblanco mínimo, que aparece lentamente y desaparece con rapidez.
- C. Positividad leve al yodo, a menudo parcialmente moteada.
- D. Punteado fino y mosaico fino y regular.

IV. Características colposcópicas sugestivas de lesión de alto grado (cambios mayores)

- A. Superficie generalmente lisa con un borde exterior bien definido.
- B. Cambio acetoblanco denso, que aparece pronto y desaparece lentamente (blanco de ostra).
- C. Color acetoblanco denso en los orificios glandulares.
- D. Negatividad al yodo, de aspecto amarillento en un epitelio intensamente blanco.
- E. Punteado grosero y mosaico extenso e irregular con losetas de diferentes tamaños.(37)
- F. Un cambio acetoblanco denso en el epitelio columnar puede indicar enfermedad glandular.

V. Características colposcópicas sugestivas de cáncer invasivo

- A. Superficie irregular, erosiva o ulcerada.
- B. Cambio acetoblanco denso.
- C. Punteado y mosaico extenso e irregular.

D. Vasos atípicos.

VI. Colposcopia insatisfactoria

- A. Unión escamoso-columnar no visible
- B. Asociación con trauma, inflamación o atrofia que impida valorar
- C. No se visualiza el cuello

VII. Hallazgos misceláneos

- A. Condilomas
- B. Queratosis
- C. Erosión
- D. Inflamación
- E. Atrofia
- F. Deciduosidad
- G. Pólipos (37)

4.8 Estudio de la pareja

A las parejas de pacientes con lesiones clínicas se les debe explorar para descartar la presencia de condiloma, lo que ocurre en dos tercios de las mismas.

Las lesiones subclínicas del pene por VPH se encuentran con frecuencia en compañeros de mujeres con CIN. Habitualmente sólo son visibles después de aplicar acético, y se asocian con VPH-AR, siendo este grupo un reservorio de la infección. (39)

CAPITULO V

TRATAMIENTO

5.1 Tratamiento de los condilomas

El tratamiento vendrá determinado por una serie de factores, como son: 1) el cuadro clínico de la infección (tamaño y distribución anatómica de las lesiones, extensión de la enfermedad, grado de queratinización de las mismas, tiempo de evolución y resistencia a otros tratamientos), 2) el estado inmunitario del huésped 3) eficacia, disponibilidad y facilidad de aplicación; 4) la toxicidad, 5) El costo; 6) el potencial progresivo de ciertos tipos virales.(40)

Aunque puede existir una regresión espontánea, la tendencia generalizada es tratar los condilomas con el objetivo de controlar la enfermedad, aliviar la ansiedad de la paciente y mejorar su autoestima. Otro motivo de tratamiento es la posibilidad de que contengan virus oncogénicos, aunque sea poco frecuente. En general, en lesiones iniciales, pequeñas y poco extensas, debe efectuarse un tratamiento médico, mientras que en lesiones antiguas, extensas y recidivantes deben emplearse tratamientos quirúrgicos. En lesiones muy extensas y recalcitrantes puede realizarse un tratamiento mixto, quirúrgico y médico.(40)

Métodos terapéuticos administrados por el paciente

Sólo para lesiones genitales externas. **Podofilotoxina** al 0.5 % local dos veces al día durante tres días consecutivos, seguido de cuatro días sin tratamiento, pudiendo repetirse hasta cuatro ciclos (cuatro semanas). Eficaz en lesiones cutáneas vulvares de extensión limitada. El riesgo de toxicidad sistémica es bajo y puede provocar irritación local leve. Está contraindicada en lesiones mucosas y durante la gestación. Podofilotoxina al 0.15% en crema es eficaz en condilomas anales. En general presenta recurrencias frecuentes.(40)(41)

Imiquimod. No destruye las lesiones, sino que induce la secreción local de citoquinas, especialmente interferón alfa, que contribuyen a la eliminación de las lesiones al potenciar la inmunidad local. Se aplica sobre las lesiones, en forma de crema al 5%, en el momento de acostarse, tres veces por semana y durante un periodo máximo de 16 semanas. Debe lavarse con agua y jabón al día siguiente. Suelen desaparecer los CA tras 8-10 semanas de tratamiento o incluso antes. Los efectos adversos son leves y bien tolerados, si bien en algún caso se ha descrito dolor local. Al mantener un estado de inmunidad favorable, las recurrencias son menores que con la Podofilotoxina.(40)(41)

Métodos terapéuticos administrados por el médico

Los métodos terapéuticos recomendados por los CDC para ser administrados por el médico, como la crioterapia con nitrógeno líquido, la resina de podofilino al 10-25 % o la extirpación quirúrgica con bisturí frío o

electrocoagulación, deben ser aplicados por un especialista con experiencia en estos métodos, y disponer de equipos que suelen estar ubicados en centros de especialidades u hospitalarios.(42)

De los tratamientos mencionados, la resina de podofilino se encuentra en desuso por su toxicidad y efectos secundarios. Los ácidos bi y tricloroacético, son poco utilizados en nuestro medio. La crioterapia con nitrógeno líquido es eficaz y muy utilizada. El tratamiento con láser de CO2 permite un control preciso de la profundidad y consigue buenos resultados.(40)(42)

Seguimiento de las pacientes tratadas y su(s) pareja(s)

Tras el tratamiento y desaparición de los CA debe controlarse a la paciente periódicamente, con un primer control a los tres meses que es cuando se presentan más recidivas. No obstante su control debe ser más extenso, recomendando a la paciente su propia vigilancia y educándola y asesorándola sobre cualquier duda acerca de su contagiosidad, recidivas tardías y ayudarle en ocasiones en los aspectos psicológicos.

Respecto a su pareja(s), se debe aconsejar la exploración de genitales externos y ano por el especialista en ETS. A la mujer, pareja de un paciente con CA, se la debe enviar al ginecólogo que realizará una exploración vulvar y cérvico-vaginal, no sólo para la detección de CA sino de cualquier otra ETS asociada, y realizar una toma citológica. Tras el tratamiento de ambos y la desaparición de las lesiones visibles, se les debe explicar que el VPH no se ha eliminado y que la utilización de preservativos puede disminuir, aunque no eliminar, el riesgo de transmisión a compañeros no infectados.(40)

5.2 Tratamiento de las lesiones intraepiteliales

Toda lesión de alto grado diagnosticada por biopsia debe ser tratada para evitar su progresión. Sin embargo, no hay acuerdo sobre cual es la mejor conducta, observación o tratamiento, en las mujeres jóvenes con diagnóstico histológico de LSIL. Los tratamientos pueden ser excisionales (asa diatérmica o conización), o destructivos (vaporización con láser, crioterapia o electrocoagulación).(40)(41)

En las mujeres diagnosticadas de CIN por biopsia que reúnen estrictos criterios de selección como colposcopia satisfactoria y legrado endocervical negativo, los resultados del tratamiento son semejantes con cualquiera de las técnicas: crioterapia, vaporización con láser o excisión con asa. Sin embargo, hay algunas razones que justifican elegir uno u otro método en un caso concreto. En general, en las mujeres con HSIL se aconseja tratamiento excisional, preferentemente mediante asa, para descartar así una eventual microinvasión inesperada, presente en el 1% de los casos. Por otra parte, el riesgo de enfermedad persistente se relaciona con el tamaño de la lesión y no con su grado, por ello las lesiones que afectan más de dos cuadrantes del exocérnix deben de ser tratadas con asa y seguirlas adecuadamente.(40)(41)

No está justificado el tratamiento inmediato sistemático, con exéresis de la zona de transformación, a todas las mujeres con cualquier citología anormal ("see and treat"), dado el elevado número de tratamientos innecesarios que resulta de aplicar este proceder. Previamente de debe realizar un estudio con colposcopia - biopsia. Sólo en una mujer con citología de HSIL y colposcopia con cambios mayores, podría omitirse la pequeña biopsia y realizar de entrada una exéresis con asa. Asimismo, la histerectomía no está, en

absoluto, justificada como tratamiento primario de las lesiones intraepiteliales. Sólo se indicaría cuando hay patología asociada, en general miomas o prolapso uterino. Una indicación poco frecuente en la posmenopausia es la atrofia vaginal con útero pequeño, en la que puede ser muy difícil realizar una conización, descartado a ser posible un eventual carcinoma invasor por legrado. Menos justificadas serían las indicaciones por esterilización o ante la actitud psicológica de la paciente. (40)(41)

Conducta terapéutica en mujeres diagnosticadas de LSIL

Dada la posible regresión espontánea de la LSIL, el problema se plantea porque sólo un 10-20% de estas lesiones progresan. Entre los factores conocidos de progresión lesional están: el grado histológico, la aneuploidía, el estado inmunitario, el tipo de VPH y el tamaño lesional. El tratamiento sistemático representa, en muchos casos, un sobretratamiento y por todo ello la abstención terapéutica y control puede ser una opción válida. En este contexto, un cambio de conducta de la paciente dirigida a modificar los cofactores de riesgo medioambientales puede mejorar el estado inmunológico. Esto incluye suprimir el hábito tabáquico, el alcohol y hacer ejercicio físico.(42)

La observación sin tratamiento puede estar indicada en las pacientes con diagnóstico de LSIL por biopsia, que reúnan las condiciones indicadas en la tabla XI. Un enfoque de conducta conservador sería especialmente recomendable en pacientes que no han completado su descendencia.(42)

El control de las pacientes se realiza mediante monitorización seriada de VPH-AR, para detectar la persistencia de la infección, y la utilización de colposcopia digital que permite el registro gráfico de las lesiones y facilita su seguimiento. Los controles se hacen cada 6 meses durante dos años. Si la

lesión aumenta de tamaño o muestra signos de agravación (cambios mayores), se practica una nueva biopsia. Las pacientes con persistencia de la infección requieren una valoración individualizada. Ante la imposibilidad de asegurar un adecuado seguimiento es preferible el tratamiento.(42)

El láser de CO2 es útil cuando se tratan mujeres con LSIL asociado a lesiones clínicas por VPH que se extiendan a la vagina y/o la vulva. En estas mujeres un examen bajo anestesia permite una exploración minuciosa de todo el tracto genital, seguida de una vaporización completa de todas las lesiones.(41)

Conducta terapéutica en mujeres diagnosticadas de HSIL

En estas lesiones es preferible el tratamiento excisional mediante asa diatérmica, o la conización clásica con bisturí, ya que permite el estudio histológico y descartar un inesperado carcinoma inicialmente invasivo en un 1% de los casos.(40)

Con el asa puede practicarse una exéresis simple de la zona de transformación (LLETZ) o una doble exéresis cónica, que incluya exocérvis y endocérvis. Las técnicas destructivas sólo tienen indicación en lesiones pequeñas, después de un completo estudio pre-terapéutico, que incluya el estudio del canal endocervical mediante legrado o citología con escobillón, y una valoración individualizada que asegure su seguimiento.(40)

Una conización diagnóstica se considerará terapéutica si reúne las siguientes condiciones:

- 1) tamaño suficiente, en relación con el tamaño del cuello; 2) márgenes exocervical, endocervical y profundos libres de lesión; 3) legrado de la parte alta del canal, practicado después del cono, negativo; 4)

colposcopia, citología y determinación de VPH-AR negativas en el control posterior.(41)

Seguimiento pos tratamiento de las lesiones cervicales intraepiteliales

El seguimiento pos tratamiento es, probablemente, la parte del protocolo a la que se presta menos atención, por la falsa creencia de que una vez tratada la lesión intraepitelial se ha eliminado el riesgo de cáncer invasivo. Sin embargo, este riesgo esta aumentado hasta 20 veces con relación a las mujeres con citología siempre negativa.(42)

Entre un 5 y un 10% de las pacientes tratadas presentarán persistencia o recidiva lesionales. En el seguimiento pos tratamiento los mejores resultados para detectar la persistencia o recurrencia de la neoplasia se consiguen mediante el empleo conjunto de la citología y colposcopia. Como mínimo el primer control se hará con ambas y si son normales pueden seguirse los controles con citología.(42)

Recientemente se ha propuesto determinar VPH-AR, a los seis meses del tratamiento, pues se ha evidenciado la ausencia de virus en las lesiones extirpadas completamente, mientras que en presencia del VPH las lesiones persisten.(42)

El seguimiento pos tratamiento excisional de la SIL depende del estado de los márgenes de resección. Un margen afectado no es equivalente a lesión residual, pues solo un 15 a 20% de las pacientes con un margen de exéresis afecto presenta lesión residual en la histerectomía posterior. Un margen exocervical afectado es fácilmente controlable con citología y colposcopia. Sin embargo, la afectación del margen superior, a nivel de la parte alta del canal endocervical, o del margen profundo, a nivel de los fondos glandulares, plantea una mayor dificultad en el seguimiento, por la posibilidad de que en el proceso de curación quede enterrado tejido neoplásico, que se escape a las técnicas de detección pero pueda progresar a cáncer. (42)

Existe indicación de re-conización o histerectomía cuando los márgenes superior y/o profundo de la pieza de conización están afectados y persisten las citologías de SIL. Esta conducta se debe individualizar, valorando el análisis de VPH-AR, si la paciente no ha completado su descendencia.(42)

Seguimiento pos Tratamiento de la CIN

- Control clínico al mes
- Citología, Colposcopia y eventual Biopsia, cada 4 meses
- Margen endocervical afectado: Legrado endocervical
- Dos controles negativos: Determinar VPH-AR
 - VPH-AR Positivo : seguir controles cada 6 meses
 - VPH-AR Negativo : devolver al programa de cribado y seguir con revisiones anuales(40)

Tratamiento de la VIN

La elección del tratamiento de la VIN requiere experiencia clínica para descartar con seguridad una enfermedad invasiva que pueda pasar inadvertida o insuficientemente tratada, especialmente si se realizan tratamientos destructivos (crioterapia o láser). Los tratamientos de elección son: 1) extirpación local simple, 2) vulvectomía cutánea parcial o total, 3) destrucción con crioterapia o láser y 4) técnicas combinadas de escisión y ablación. El seguimiento pos tratamiento se realizará mediante exploración clínico-vulvos cópica y eventual biopsia de áreas anormales, cada 4-6 meses durante al menos dos años.(41)

5.3 Nuevos tratamientos y vacunas

Con la intención de mejorar el tratamiento de las distintas formas de expresión de la infección por VPH, se están investigando nuevas terapéuticas, como la terapia fotodinámica, las terapias génicas y el desarrollo de nuevos medicamentos inmuno-moduladores derivados del Imiquimod. Pero el objetivo prioritario, y uno de los principales beneficios que cabe esperar de la investigación sobre el virus papiloma humano, es el desarrollo de vacunas que sean eficaces y eficientes frente al VPH. El objetivo de la vacuna es doble, uno profiláctico para evitar la infección y otro terapéutico para impedir la progresión de lesiones precursoras existentes.(43)

El desarrollo de vacunas profilácticas ha sido posible a partir del ensamblaje, por ingeniería genética, de las VLP o partículas semejantes al virus, conformadas por las proteínas L1 de la cápsula del VPH pero que carecen de ADN, por lo que no son contagiosas. Las VLP tienen una intensa capacidad antigénica que produce una elevada respuesta de anticuerpos neutralizantes. En noviembre de 2002, Koutsky y Cols. han publicado el primer ensayo doble ciego con una vacuna profiláctica. La administración de una vacuna L1 VLP de VPH-16 en mujeres jóvenes redujo la incidencia de la infección por VPH-16 y de la neoplasia cervical intraepitelial relacionada, con una eficacia del 100%.(44)

Este trabajo abre la esperanza de que la inmunización de todas las mujeres jóvenes, VPH negativas, pueda reducir la incidencia o incluso erradicar el cáncer cervical.(44)

Las vacunas terapéuticas se investigan a partir de las propiedades inmunogénicas de las proteínas de los genes precoces, E6 y E7, que

persisten después de la integración viral y son un elemento necesario para la oncogénesis.(44)

5.4 Prevención de la infección por VPH y educación sanitaria

Cuando hablamos de la infección por VPH nos referimos a un amplio campo de las enfermedades de transmisión sexual. Cualquier estrategia de prevención debe englobarse dentro de las medidas universalmente aceptadas como efectivas en la prevención de las ETS. La modificación de los comportamientos de riesgo, de las conductas y actividades sexuales potencialmente más peligrosas para adquirir una ETS es, sin duda, la clave de cualquier programa de intervención cuyo objetivo sea disminuir la prevalencia de cualquier ETS. (45)

La educación de la población y de los profesionales sanitarios resulta una medida fundamental. La información sobre estas enfermedades debe sustentarse en una adecuada formación sobre la sexualidad. La OMS considera los siguientes puntos clave en el desarrollo de cualquier política de prevención de las ETS:

- 1.- Integración de la educación sexual en las escuelas de manera seria y responsable.
- 2.-Utilizar un lenguaje “claro” en temas de sexo, especialmente accesible y asequible para los colectivos en mayor riesgo de exposición: adolescentes, homosexuales, prostitución y toxicómanos.
- 3.- Facilitar a los potenciales usuarios todos los elementos que proporcionen una mayor seguridad durante las relaciones sexuales:
preservativos de látex, preservativos para sexo anal y oral, preservativos femeninos de poliuretano, lubricantes compatibles con los preservativos etc.

4. La conjunción de estas actividades con otras de carácter más sanitario: diagnóstico y tratamiento correcto, declaración y control epidemiológico, prevención de la transmisión por fomites mediante esterilización adecuada y uso de material fungible en las exploraciones ginecológicas, seguimiento de los contactos e investigación. (45)

Esta metodología permitirá obtener resultados eficaces y reducir la morbilidad y mortalidad derivada de estos procesos. (45)

CONCLUSIONES

1. El VPH es la causa necesaria, pero no suficiente, del cáncer cervical y de sus lesiones precursoras, así como de una fracción de otros cánceres del tracto genital inferior.
2. La infección por VPH es primordialmente una enfermedad de transmisión sexual y es la ETS más prevalente en personas sexualmente activas. La mayor parte de las infecciones por VPH se resuelven de forma espontánea y sin consecuencias.
3. La presencia de VPH, aunque sea de alto riesgo oncogénico, no supone necesariamente un proceso de transformación neoplásica. Deben tener lugar una serie de eventos biológicos asociados, como la persistencia de la infección, para que se desarrollen lesiones intraepiteliales de alto grado y cáncer cervical.
4. Otros co-factores, tabaco o uso prolongado de contraceptivos orales, interaccionan con el VPH y modulan el riesgo de progresión. El tabaco multiplica aproximadamente por 2 el riesgo de progresión neoplásica en la mujer infectada por VPH.
5. Las mujeres inmunodeprimidas, por infección VIH o tratamientos inmunosupresores, tienen un riesgo más elevado de desarrollar una infección por VPH, tanto clínica como subclínica y de que las lesiones sean más extensas y evolucionen más rápidamente.

6. Las técnicas mas exactas para la tipificación de VPH son la secuenciación y la PCR, siempre y cuando se realicen en un laboratorio "experto". Sin embargo como técnicas clínicas de rutina, son poco asequibles y tienen un costo elevado. Por ello, la Captura de Híbridos, si bien no permite una tipificación individualizada, es el método de elección actual para la detección rutinaria del VPH.

7. Para el informe citológico se recomienda el uso del Sistema Bethesda 2001. No hay evidencia suficiente para abandonar la citología convencional a favor de la citología en fase líquida.

8. Tanto la citología como la prueba de detección de VPH identifican un exceso de mujeres que en realidad no tienen lesiones cervicales significativas o que regresarán espontáneamente. Para mejorar la especificidad y el valor predictivo positivo, se están investigando nuevos marcadores moleculares que sean indicadores de enfermedad significativa o con potencial de progresión.

9. La colposcopia y biopsia son imprescindibles para diagnosticar lesiones intraepiteliales y cáncer en mujeres con un resultado anormal de la citología (ASC-US, ASC-H, AGC, LSIL, HSIL o cáncer). Sin embargo, en las mujeres con ASC-US, está justificada una selección previa con análisis de VPH y remitir a colposcopia sólo las positivas para tipos de alto riesgo oncogénico.

10. La citología es una técnica de cribado del cáncer cervical, no de diagnóstico. Para mejora su sensibilidad, en la revisión ginecológica a la demanda, se debe complementar con la colposcopia.

11. El tratamiento de los condilomas iniciales, pequeños y poco extensos, debe ser médico, de preferencia con Imiquimod. En lesiones condilomatosas antiguas, extensas y/o recidivantes, así como en la embarazada, deben emplearse métodos quirúrgicos. En ocasiones puede estar indicado un tratamiento médico previo al quirúrgico.

12. Toda lesión histológica de alto grado, debe tratarse para evitar su progresión.

13. El seguimiento pos tratamiento de las lesiones intraepiteliales es imprescindible. Los mejores resultados para detectar la persistencia o recurrencia se consiguen con el empleo conjunto de citología y colposcopia. El resultado negativo del VPH-AR, a los seis meses del tratamiento, es útil para confirmar la extirpación completa de las lesiones.

14. La reciente publicación de los primeros resultados de una vacuna del VPH en humanos puede considerarse, sin duda, el principio del fin del cáncer cervical. A partir de aquí empieza una nueva era en la que un programa de vacunación eficiente, conjuntamente con el cribado, deben conseguir hacer realidad la erradicación de esta enfermedad.

ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AEPCC	Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia
AGC	Atipia de células glandulares
AIN	Neoplasia anal intraepitelial Adenocarcinoma in situ
ARN	Ácido ribonucleico
ASC	Atipia de células escamosas
ASC-H	Atipia de células escamosas, no se puede excluir una lesión de alto grado
ASC-US	Atipia de células escamosas, de significado no determinado
B7	Antígeno de superficie de células presentadoras complementario a CD28
CA	Condiloma acuminado
CD4+T	Linfocito T CD4
CD28	Antígeno de reconocimiento linfocitario complementario a B7
CTL+8	Linfocito T CD8 citotóxico
E1 ... E8	Regiones de expresión temprana comunes a los VPHs (Early (E))
ETS	Enfermedad de transmisión sexual
HC2	Captura de híbridos de segunda generación
HLA	Antígenos de histocompatibilidad (Human Leucocyte Antigen)
HSIL	Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (CIN2 y CIN3)
HSV	Virus del herpes simple
IARC	Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer
IC	Intervalo de confianza
IL	Interleucinas

L1, L2	Regiones de expresión tardía comunes a los VPHs (Late (L))
LCR	+Región de control de la expresión de genes de VPH (Long Control Region)
LLETZ	Exéresis de la zona de transformación con asa de corte grande
LSIL	Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (cambios por VPH y CIN1)
MHC	Antígeno Mayor de Histocompatibilidad
NK	Natural Killer
OR	Odds ratio
ORF	Pauta de lectura abierta (Open Reading Frame)
p53	Proteína Tumor Supresora p53
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
Rb	Gen Tumor Supresor descubierto en Retinoblastoma
SPF	Tipo de <i>primer</i> o cebador
SIL	Lesión escamosa intraepitelial
TCR	Receptor de Células T
TGI	Tracto genital inferior
URR	Región reguladora de expresión génica viral (Upper Regulatory Region)
VaIN	Neoplasia vaginal intraepitelial
VIN	Neoplasia vulvar intraepitelial
VLP	Partículas semejantes a virus
VPH	Virus del papiloma humano
VPH-AR	Virus del papiloma humano de alto riesgo oncogénico
VPH-BR	Virus del papiloma humano de bajo riesgo oncogénico.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Bosch FX, Rohan T, Schneider A, Frazer I, Pfister H, Castellsaguè X, De Sanjosé S, Moreno V, Puig-Tintore LM, Smith PG, Muñoz N, Zur Hausen H. Papillomavirus research update: highlights of the Barcelona HPV 2000 international papillomavirus conference. J Clin Pathol 2001;54:0-12.
- 2.- Weissenbacher ER, Schneider A, Gissmann L, Gross G, Hillemanns P, Link M, Petry U, Schneede P, Schneider V, Spitzbart H. Directrices para el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones genitales femeninas por el VPH. <http://www.cervical-cancer.de/HPVspanish.html>
- 3.-<http://www.imbiomed.com.mx/Patol/Ptv45n1/espanol/Wpt81-01.html>
- 4.- <http://www.amcpc.org.mx/diplomado.html>
- 5.-Gross L. Oncogenic viruses vol.II. Edit.Pergamon Press.Oxford 1961,pp.38-40
- 6.-Schaechter M. Microbiología, Mecanismos de las enfermedades virales. Edit. Panamericana. Buenos Aires 1994, pp.527-534.
- 7.-Douglas M. Enfermedades infecciosas principio y práctica. Edit. Panamericana, 4ª edición. Argentina 1997, pp 1556-1564.
- 8.-Blank H. Enfermedades por virus y rickettsias de la piel, ojos y mucosas del hombre. Edit. Little Brown, 1ª ed. USA 1995,pp.171-196.
- 9.-Tooze J. The molecular biology of tumor viruses. Edit. Cold Spring USA. 1973, pp.36, 37, 271, 293-298.
- 10.-Smith K. Biología de los virus. Edit. Fondo de cultura económica 1ª ed. México 1965, pp139-150.
- 11.-zur Hausen H. Papillomaviruses Causing Cancer: Evasion From Host-Cell Control in Early Events in Carcinogenesis [Review]. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 690-8.
- 12.-Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJF, Meijer CJLM, for the IARC Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. N Engl J Med 2003;95:518-27.
- 13.-Hildesheim A, Schiffman M, Bromley C, Wacholder S, Herrero R, Rodríguez AC, Bratti MC, Sherman ME, Scarpidis U, Lin QQ, Terai M, Bromley RL, Buetow K, Apple RJ, Burk RD.

Human Papillomavirus Type 16 Variants and Risk of Cervical Cancer. J Natl Cancer Inst 2001; 93(4): 315-8.

14.-Stanley MA. Human papillomavirus and cervical carcinogenesis. Bailliere Clin Obstet Gynaecol 2001;15(5):663-676.

15.- <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/librovir/papiloma.html>

16.-<http://www.cealgin.com/articulos/biologiainfeccion.doc>

17.-Eifel PJ, Levenback Ch. Cancer of the Female Lower Genital Tract. Atlas of Clinical Oncology. American Cancer Society. BC Decker Inc, Hamilton-London, 2001.

18.-Gastrell FH, McConnell DT. Human papillomavirus and vulval intra-epithelial neoplasia. Bailliere Clin Obstet Gynaecol 2001; 15(5): 769-782.

19.- Robinson WR, Hamilton CA, Michaels SH, Kissinger P. Effect of excisional therapy and highly active antiretroviral therapy on cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus. Am J Obstet Gynecol 2001;184:538-43.

20.-Muñoz, N. Human Papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. Journal of Clinical Virology 2000; 19: 1-5.

21.-Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. Virus Research 2002;89: 191-9.

22.-Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, de Sanjose S, Eluf-Neto J, Ngelangel CA, Chichareon S, Smith JS, Herrero R, Moreno V, Franceschi S. Male Circumcision, Penile Human Papillomavirus Infection, and Cervical Cancer in Female Partners. N Engl J Med 2002; 346: 1105-12.

23.- http://www.drscope.com/pac/gineobs/g4/g4_pag36.htm

24.-<http://www.imbiomed.com.mx/Patol/Ptv45n1/espanol/Wpt81-01.html>

25.-<http://www.aepcc.org/Bethesda.htm>

26.-<http://www.pgmacline.es/revpatologia/volumen36/vol36-num1/pdf%20patologia%2036-1/36-1-03.pdf>

27.- <http://www.microbiologiaclinica.com/papilomavirus.htm>

28.-Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, Cohen C. ACS Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer. CA Cancer J Clin 2002; 52: 342-62

29.-Wright T Jr, Cox T, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ, for the 2001 ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the Management of Women With Cervical Cytological Abnormalities. JAMA 2002;287:2120-2129.

30.-Solomon D, Schiffman M, Tarone R, For the ALTS Group. Comparison of Three Management Strategies for Patients With Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance: Baseline Results From a Randomized Trial. J Natl Cancer Inst 2001;93:293-299.

31.-<http://www.aepcc.org/Bethesda.htm>

32.-<http://www.pgmacline.es/revpatologia/volumen36/vol36-num1/pdf%20patologia%2036-1/36-1-03.pdf>

33.-<http://www.tocogineconet.com.ar/nomenclaturacolpo.htm#nomenclaturainternacional>

34.-<http://www.gineconet.com/articulos/439.htm>

35.-<http://www.ucm.es/info/genetica/AVG/practicas/secuencia/Secuencia.htm>

37 <http://www.tocogineconet.com.ar/nomenclaturacolpo.htm#nomenclaturainternacional>

38.-De Palo Giuseppe M.D. y Vecchione A. Infección por el Virus del Papiloma y Neoplasia Intraepitelial del cuello uterino. En Colposcopia y Patología del Tracto Genital Inferior. 1996, Edit. Panamericana. 9,5: 135-207 y 285-334.

39.- Bleeker MCG, Hogewoning CJA, van den Brule AJC, Voorhorst FJ, van Andel RE, Risse EKJ, Starink TM, Meijer CJL. Penile lesions and human papillomavirus in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. J Am Acad Dermatol 2002;47:351-7.

40.-Beutner KR, Wiley DJ, Douglas JM, Tying SK, Fife K, Trofatter K, Stone KM. Genital Warts and Their Treatment. Clinical Infectious Diseases 1999;28(Suppl 1):S37-56.

41.-http://www.cealqin.com/vph/vph_trata.htm

42.-Sonnex C, Lacey CJN. The treatment of human papillomavirus lesions of the lower genital tract. Bailliere Clin Obstet Gynaecol 2001; 15(5): 801-816.

43.-Stern PL, Faulkner R, Veranes EC, Davidson EJ. The role of human papillomavirus vaccines in cervical neoplasia. Bailliere Clin Obstet Gynaecol 2001;15(5):783-799.

44.- Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, Chiacchierini LM, Jansen KU. For the proof of principle study investigators. A Controlled Trial of a Human Papillomavirus Type 16 Vaccine. N Engl J Med 2002;347:1645-51.

45.-The Association of Reproductive Health Professionals ARHP. Human Papillomavirus (HPV) and Cervical Cancer. Clinical Proceedings, March 2001 :1-32.
www.arhp.org/healthcareproviders/onlinepublications/clinicalproceedings/cphpv/contents.cfm?ID=92