



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION: "VIRUS PAPILOMA HUMANO (HPV)"

T E S I S
Que para obtener el Título de:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
p r e s e n t a

LILYAN GARDIDA ROSAS



México, D. F.

1994

TESIS CON
FALLA DE COPIEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

JURADO ASIGNADO:

Presidente Prof. M^o LEONILA DE LA O MAESE

Vocal Prof. AIDA NAVAS PEREZ

Secretario Prof. SATURNINO DE LEON CHAPA

1er Suplente Prof. FERNANDO GARCIA TAMAYO

2do Suplente Prof. ROXANA PELAYO CAMACHO



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUIMICA

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

ASESOR DEL TEMA:

QFB AIDA NAVAS PEREZ

Firma

SUSTENTANTE:

LILYAN GARDIDA ROSAS

Firma

A MI FAMILIA:

*Por la paciencia, el apoyo y los consejos
que durante tanto tiempo y a pesar de
todo me siguen dando.*

*Pero entre todos ellos hay una persona que
me da la fuerza, cuando creo caer, que me
muestra la luz cuando parece apagarse y que
en los momentos más difíciles a mi lado está;
el ejemplo más grande en el trabajo y el roble
que aún cansado se mantiene erguido.*

MIL GRACIAS MAMA

TE QUIERO MUCHO

MIL GRACIAS

¡SEÑOR!

A MIS AMIGOS:

*Yoyis, Angie, Normís, Rosy,
Josefina, Pepe, Raúl, a mi gran
e inolvidable amigo...*

ABBI y a una incomparable y
maravillosa amiga ***ELSI***.

*Y a las personas que inexplicablemente
tuvieron que irse, a todas ellas gracias por
el cariño, amistad, confianza, amor,
coraje, valor y fuerza que me
proporcionaron para concluir una meta
que algún día por algún motivo deje de
valorar.*

A aquellas personas que nunca olvidaré.

A MI DIRECTORA DE TESIS:

QFB Aida Navas Pérez

***A LA UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO, y muy en
especial a la Facultad de Química por
todo lo que medio.***

***AL DR. ANTONIO GOMEZ BAUTISTA
Director de la C. M. F. Xochimilco del ISSSTE
por todas las facilidades y apoyo otorgadas.***

***A MIS COMPAÑEROS
de trabajo a los que he
tenido y los que tengo.***

INDICE

INDICE	2
INTRODUCCION	4
CARACTERISTICAS GENERALES DEL HPV	6
a) <i>Antecedentes históricos</i>	6
b) <i>Propiedades generales del HPV</i>	11
c) <i>Clasificación</i>	12
d) <i>Morfología</i>	12
e) <i>Composición</i>	16
f) <i>Propagación</i>	19
g) <i>Efectos a agentes físicos y químicos</i>	21
<i>Efectos a agentes físicos</i>	21
<i>Efectos a agentes químicos</i>	22
TIPOS DE HPV Y SITIO QUE AFECTAN	23
MANIFESTACIONES CLINICAS DEL HPV	28
a) <i>Características de la regiones afectadas por el HPV:</i>	28
b) <i>Patogenia</i>	32
c) <i>Patología</i>	38

<i>d) Epidemiología y control</i>	40
RESPUESTA INMUNOLÓGICA	46
MÉTODOS EMPLEADOS PARA EL DIAGNÓSTICO DEL HPV	57
1- <i>Colposcopia</i>	57
2- <i>Citología</i>	58
3- <i>Microscopía electrónica</i>	59
4- <i>Hibridación in situ</i>	59
5- <i>Filtración in situ</i>	60
6- <i>Southern-Blot</i>	60
7- <i>Dot-Blot</i>	61
8- <i>Reacción en cadena de polimerasas (PCR)</i>	61
TRATAMIENTO	68
1- <i>Aplicación de podofilina</i>	68
2- <i>Crioterapia</i>	69
3- <i>Extirpación</i>	70
4- <i>Inmunoterapia</i>	70
5- <i>Lasser-Terapia</i>	71
6- <i>Uso tópico del 5-fluoracilo</i>	72
GLOSARIO	74
CONCLUSIONES	78
BIBLIOGRAFÍA	80
LIBROS	80
REVISTAS	81

INTRODUCCION

El virus de Papiloma Humano (HPV), está considerado como el agente etiológico causante de una gran variedad de verrugas, problemas oncogénicos y de otras alteraciones de carácter dermatológico, a través del tiempo se ha observado que afecta piel y mucosas por lo que se le ha considerado un gran problema de salud pública sobre todo debido al crecimiento de las infecciones causadas por el HPV, año con año el cual se encuentra ampliamente diseminado, sobre todo en la población sexualmente activa, siendo esta la que representa un transmisor poblacional en potencia, sobre todo cuando se trata de afecciones tales como la condilomatosis entre otras, la cual ha sido considerada como una enfermedad venerea la cual se encuentra localizada en zonas genitales, y propicia que la población afectada no acuda, o por lo menos a tiempo, a una revisión médica, debido a tabúes psicosociales y morales, complicando más la situación, esta falta de atención y orientación médica oportuna puede derivar en el peor de los casos en un cáncer o bien en un contagio neonatal producido por la madre en el recién nacido durante el parto, ocasionandole papilomatosis cutánea,

El virus del Papiloma Humano

epidermodisplasia verruciformis o bien cáncer de pronóstico reservado.

Debido a la gran importancia de este agente en nuestro país hemos incluido en el presente trabajo de tesis datos generales acerca del virus del papiloma humano (HPV), las enfermedades que produce, como actúa el sistema inmune ante estas afecciones, así como medidas de prevención, control y sobre todo se ha discutido cuales son los principales medios empleados en el laboratorio para su rápida detección y cuales son los principales métodos empleados en la clínica para su curación.

Desgraciadamente a pesar de los grandes adelantos no se ha podido elaborar una vacuna, y esto es debido a que no existe un modelo biológico para elaborarla.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL HPV

a) Antecedentes histórico.

No fué sino hasta 1907 cuando se estudio la etiología viral de las verrugas (papilomas), observando que al inocular directamente a un individuo un extracto puro de células del tejido de una Verruga se producía en este la infección.

Ciuffo en 1910 confirmó la naturaleza viral de las Verrugas y afirmó que la transmisión de estas era común.

En 1930 W. J. Elfor por primera vez calculó el tamaño del virus papiloma (PV) dando como referencia una dimensión de aproximadamente 50 nm.

En 1933 Richard Shope, descubrió como tal, el primer PV, sus estudios estuvieron basados en observaciones hechas en papilomas presentes en la cola de conejos (CRPV) en los que pudo observar que el agente etiológico responsable de la papilomatosis cutánea en la cola de dicho animal era el PV y además observó que este virus afecta a conejos domésticos en los cuales puede progresar a carcinoma en la mayoría de los casos (1).

Características Generales del HPV

En 1935 con el descubrimiento de la microscopía electrónica fué descrita la morfología del virus, año muy importante en la historia de la Virología; ya que con la llegada del microscopio electrónico y de estudios bioquímicos, fué entonces cuando se descifró la naturaleza de los virus de lo que realmente son y de como se comportan. (2)

Al realizar observaciones de cortes de verrugas se pudo constatar que las partículas virales abundan en algunas regiones de estas, siendo en otros sitios de estas mismas verrugas más difícilmente detectables las partículas úricas, con esto pudo ser obtenida una información aunque limitada acerca de las proteínas virales y su relación inmunológica. (3)

En los años 40 varios investigadores lograron la caracterización del DNA viral al ser clonados de lesiones individuales y gracias a estudios de hibridización del DNA se lograron identificar cerca de 60 tipos diferentes de HPV. (16)

En 1965 Davies, reportó que en una serie de transformaciones malignas de Condiloma de pene, la duración medida de los síntomas fué de 5.7 meses.

En 1965 Gardner y Kaufman, indicaron que el uso de la podofilina era de los métodos más conocidos, por lo cual sigue siendo el tratamiento de elección para las verrugas genitales.

Características Generales del HPV

En 1967 Aaronson y Lutzner por mucho tiempo afirmaron que el HPV era el responsable de todas las lesiones provocadas en mucosa llamadas verrugas o papilomas, el virus ocasiona mayores problemas cuando se asocia con la epidermodisplasia verrucioformis (EV), comparados con otros factores especialmente genéticos; el hecho de que el virus participe en la conversión de las lesiones benignas o malignas todavía no es claro debido a que las partículas encontradas regularmente en carcinomas in situ, no se han detectado que provoquen lesiones malignas; (30).

En 1969 fué propuesta por Ostergard y Touwsed la crioterapia.

En 1970 se encontró que este tipo de Virus presentaban dificultad para su estudio ya que no había sido posible lograr su propagación en el laboratorio. Afortunadamente meses después en este mismo año, esto no fué un problema ya que gracias al advenimiento de los análisis sistemáticos y de la biología molecular se pudo clonar el primer genoma del HPV, lo cual representó un gran éxito para el estudio de este grupo de virus. (3)

En 1970 se establecieron líneas de estudio con bases para observar la transformación del virus papiloma bovino (BPV 1) en células de ratón denominado C 127 y NHI 3T3 además de una variante de otra línea celular, incluyendo células de hámster y rata, las cuales son susceptibles para la transformación del BPV 1.

Características Generales del HPV

En 1974 Kovi y cols., observaron que los condilomas habían aparecido de 6 a 8 meses antes de llegar a establecer el diagnóstico de malignidad.

En 1978 Rajagopalan L. y Hallam N. observaron el papel que desempeñan los factores genéticos en la enfermedad y fué mejor estudiando al observar la relación que existía en las infecciones por HPV en casos familiares de parientes consanguíneos, esto hace pensar a algunos autores que la enfermedad es una genodermatosis en donde posiblemente se involucra un raro gen autosómico recesivo. Este papel de los factores inmunológico, fué considerado al observar que las células mediadoras que participaban en este proceso se reactivaban inmunológicamente en muchos pacientes estudiados (21).

En 1978 Capdevilla, en su clínica de dermatología en España reportó una frecuencia media de 4 casos por año, de condilomatosis en varones, lo cual se le ha atribuido a la mayor libertad sexual, por tal motivo la expectativa de los próximos años es que aumente. (21)

En 1980 Von Krogh, propuso la aplicación de podofilina al 10 % o 25 % con lo cual obtuvo resultados favorables pero variables, en el caso de hombres el prepucio fué la zona en la que se obtuvieron mejores resultados, en cuanto a las mujeres el sitio de mejores resultados, fué el clítoris, obteniéndose en ambos casos hasta un 48 % de curación de los pacientes que presentaban infección por HPV.

Características Generales del HPV

Durante 1984 el condiloma acuminatum fué detectado en exámenes de 1 000 mujeres en edades entre 21 y 29 años y 1 000 mujeres con edad entre 30 y 39 años, se observó un incremento de 40.5 en 1980 con respecto al observado en 1984 que fué del 70 % en cuanto a este padecimiento. (26)

En 1986 Villa L., demostró la presencia del HPV tipo 6 y 11 en los condilomas exofílicos benignos y displasias leves, mientras que los tipos 16, 18, 30, 31, 33, 34 y 35 mostraron estar presentes en neoplasias intraepiteliales de grado II y III y carcinomas primarios metastásicos (53).

En 1986 Puig Tintore L. Ma., refiere que en la mujer es más frecuente la localización del HPV en vulva después en ano, cuello y vagina; casi siempre se asocian a otras lesiones de la zona genital siendo esta la causa de las recidivas. En tanto que en hombres es más frecuente en el cuerpo del pene, surco blanco prepucial, meato urinario, glánde y en menor frecuencia se observa en escroto y región ano genital (54).

En 1987 Capdevilla, reportó 60 casos por año de condilomatosis en varones observándose un aumento con respecto a 1978, lo cual se le ha atribuido a la mayor libertad sexual, por lo que la expectativa de los próximos años es de que aumente. (55).

Características Generales del HPV

En 1989 Dexus S., realizó estudios anatomopatológicos en los siguientes casos:

- 1.- Lesión sospechosa no clasificable con la colposcopia.
- 2.- Diagnóstico dudoso de papovavirus.
- 3.- Condilomatosis recidivante.

Encontrando en los 3 casos la presencia de HPV 6, 11, 16 y 18.

En 1991 el Dr. T. R. Broker realizó estudios moleculares del HPV a partir de proliferaciones cutáneas, basándose en la estructura y expresión genética del virus logrando clonar molecularmente el DNA de diferentes HPV, lo cual fué la base para conocer en la actualidad la clasificación de los diferentes tipos de HPV; además con este tipo de estudios se pudo observar que el DNA del HPV persiste en el citoplasma del queratocito como plásmide molecular extracromosómico autorreplicable que corresponde a la etapa infectante. (4)

b) Propiedades generales del HPV.

El peso molecular (PM) del virus total es de aproximadamente 5×10^6 daltons.

El HPV es un virus pequeño, con un diámetro que se encuentra entre 50 y 56 nm.

El PM del ácido nucleico es de aproximadamente 3.5×10^6 daltons.

Características Generales del HPV

Posee un genoma de aproximadamente 8 pares de kilobases.

Infecta el epitelio escamoso y mucoso ya que posee un alto grado de especificidad en el huésped.

Simetría icosaédrica, genoma viral dividido en tres regiones.

Tiene la capacidad de inducir la formación de verrugas (Papilomatosis Cutáneas y otras proliferaciones cutáneas) en una gran variedad de vertebrados como lo son: Perros, borregos, caballos, conejos, etc. (incluyendo al hombre).

(13)

c) Clasificación.

Grupo: Papovaviridae.

Familia: Papilomaviridae.

Género: Se encuentra en el denominado A, en el que se han descrito aproximadamente 60 tipos diferentes, de los cuales los más agresivos son el HPV 16 y el HPV 18. (1)

d) Morfología.

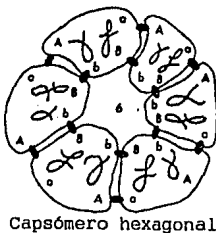
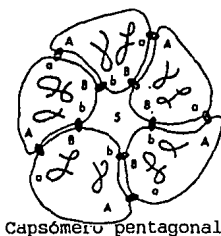
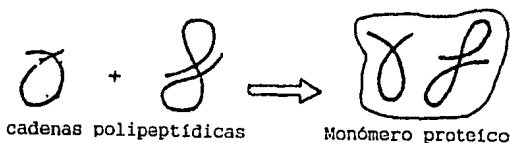
- Posee una simetría icosaédrica: Estudios hechos con microscopía electrónica usando tinciones negativas, revelan pequeños interticios en forma de anillos a los cuales se les denomina capsómero, cada capsómero es un oligómero formado por un pequeño número de monómeros, la cápside se encuentra

Características Generales del HPV

encuentra formada por el conjunto de estos capsómeros de acuerdo con un estricto patrón geométrico, en el cual los pentámeros constituyen las aristas del icosaedro. (14)

- Constitución de la cápside vírica: Los monómeros proteicos de la cápside, denominados también unidades estructurales, están constituidos por una o más cadenas polipeptídicas.

Se ejemplifican aquí por dos cadenas polipeptídicas, en las cápsides icosaédricas, los monómeros constituyen oligómero de 5 a 6 monómeros obtenidos de la vecindad que los rodea unidos a través de los mismos grupos químicos en la cápside completa.

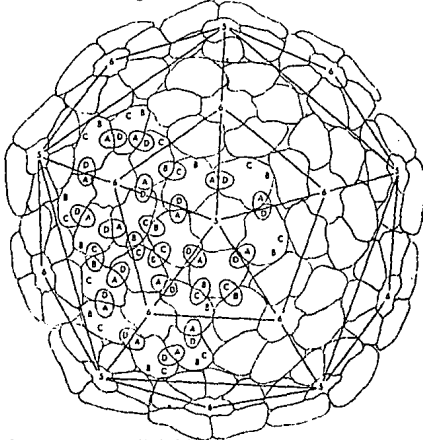


Características Generales del HPV

Cada monómero tiene también otros contactos con los capsómeros de la vecindad.

- Reunión de los capsómeros para formar una cápside icosaédrica: Los capsómeros se muestran con referencia a los ángulos entre las caras triangulares del polihedro.

El icosahedro representado aquí, contiene 42 capsómeros, de los cuales 12 son pentagonales y 30 lo son hexagonales. (2)

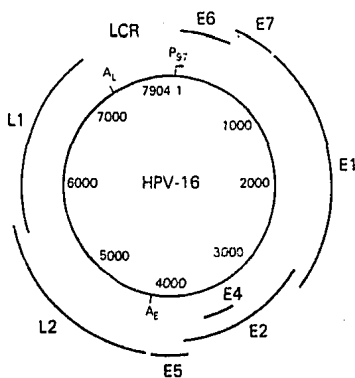


El genoma viral se encuentra dividido en tres partes:

1.- Región temprana; la cual es necesaria para llevar a cabo la transformación y transcripción.

Características Generales del HPV

- 2.- Región tardía; la cual codifica para las proteínas de la cápside.
- 3.- Región regulatoria, la cual contiene el origen de la replicación y mucho de los elementos que controlan la replicación y la transcripción.



El genoma es una cadena doble de DNA constituido por 7 904 partes de bases; en donde P₅₇ actúa como promotor de la transcripción; E1, E2, E4, E6 y E7 son los que marcan la secuencia de la transcripción; mientras que L1 y L2 marcan el final de la transcripción. E5 abre determinadas secuencias de bases, además E7 ayuda a la transcripción de plásmide.

Los HPV se clasifican con base en su especificidad de origen y su relación con otros PV de especies similares. (17).

Características Generales del HPV

El DNA del HPV es una molécula cíclica en forma de anillos, en donde los dos extremos de la cadena están enlazados unos a otros por uniones covalentes de naturaleza desconocida. (18)

e) Composición.

Diferentes estudios de hibridización in situ han demostrado que los tipos más comunes de HPV presentes en lesiones ano genitales son: El HPV 16 y el HPV 18, los cuales son altamente infectantes mientras que el HPV 6 y el HPV 11, son igualmente frecuentes pero menos agresivos.

Klung y Caspar realizaron amplios estudios en los que demostraron que la estructura de este tipo de virus semejan pequeños cristales a los que se les denomina icosaedros.

- Cápside: La cual es demostrada por medio de difracción de rayos X y diversos estudios químicos observándose que estas estructuras son grandes proteínas multivéricas, las cuales contienen un único tipo de monómero, denominándose a esta unidad estructural, cápside, y que ha resultado estar constituida por un único tipo de cadena polipeptídica. (5)

En cualquier tipo de capsómero, los monómeros forman anillos poligonales con agujeros centrales de diámetro variable. No se sabe que uniones mantienen unidos a los monómeros en el capsómero y a los capsómeros en

Características Generales del HPV

las cápsides , pero parecer ser que las uniones de los monómeros en el capsómero son más fuertes que las de los capsómeros en las cápsides.

La disposición de los capsómeros en las cápsides icosaédricas sigue las reglas derivadas de las leyes de la cristalografía: El número mínimo del capsómero es de 12 y cada capsómero es entonces pentagonal y está localizado, en una esquina de una arista del icosaedro; el número siguiente es el 32, 42, 72, 92, etc. El número posible de capsómero está dado por:

$$\begin{array}{c}
 10 T + 2 \\
 \uparrow \\
 p f^2 \leftarrow 1, 2, 3 \\
 \downarrow \\
 h^i + h k + k^i \\
 \downarrow \\
 \text{cualquier par de enteros sin factores comunes}
 \end{array}$$

- **Ácido nucleico:** Es una molécula de DNA de cadena doble, cuyo peso molecular (PM), puede ser determinado químicamente a partir de la cantidad de DNA y el número de viriones presentes es una muestra de virus purificada; el DNA del HPV tiene moléculas cíclicas y como se ha mencionado, los dos extremos de cada cadena están enlazadas unas a otras por uniones covalentes de naturaleza desconocida.

Características Generales del HPV

El PM calculado del ácido nucleico es de aproximadamente $3.5 \cdot 10^6$ daltons, con una composición de: adenina (0.26 %), guanina (0.24 %), citocina (0.24 %) y uracilo (0.26 %).

El DNA presente ocupa aproximadamente el 12 % del peso total del virus, la proteína L1 tiene un PM de aproximadamente 55 000 daltons y ocupa el 80 % del peso total del mismo, mientras que la proteína L2 tiene un PM de aproximadamente 70 000 daltons ocupando el 8 % del peso total del virus.

Aún el fraccionamiento celular el DNA vírico sigue siempre al DNA celular incluso después de su desnaturalización en cadenas únicas, el DNA del virus se halla unido de forma covalente al DNA celular en forma de provirus. (2)

El espacio epitelial de la célula huésped aumenta de tamaño lo que permite el acceso del virus y el aumento de este puede ser acelerado por la disminución basal y parabasal de las células. En si toda la familia de los PV tiene una organización del genoma muy similar; iniciando la transcripción con (E1, E2, E4, E6 y E7) y terminando la transcripción con (L1 y L2).

Mientras que E5, es específica para abrir determinadas secuencias de bases y no pueden estar presentes en todos los HPV; E5 y E6 son específicos para el virus del papiloma bovino (BPV); E7 es específico para la transcripción de plásmide y se encuentra involucrado directamente con la transcripción extracromosomal del DNA. (1)

Características Generales del HPV

La síntesis y ensamblaje se lleva a cabo en el núcleo de las células, pudiendo cada núcleo llegar a producir 10 partículas víricas, el virus puede permanecer en el núcleo o desplazarse al citoplasma después de la disgregación de la membrana nuclear, las células sensibles son destruidas por el virus, las resistentes aumentan y se constituyen en un cultivo portador.

El virus induce a la formación de focos proliferativos de células transformadas; dicha transformación es causada por un solo virión, no obstante la transformación que establece el virus anterior induce a la formación de placas, lo cual se debe evidentemente a su escasa capacidad para infectar a las células no tolerantes; sin embargo el virus también determina una transformación transitoria en los cultivos tolerantes que afectan a todas las células transformadas antes de que mueran y logren infectar. (3)

f) Propagación.

Ninguno de los HPV se ha logrado propagar en cultivos celulares, los ensayos que se han realizado han dado resultados negativos o falsos positivos. Cuando se han tratado de cultivar las verrugas plantares en cultivos con queratinocitos el DNA se replica en una forma extracromosomal y solo algunas regiones son transcritas. (6)

Sin embargo las proteínas de la cápside viral, no son sintetizadas, los efectos citopáticos del virus no son observados y el DNA se pierde después de unos pocos pases, debido a que tal vez la diferenciación celular de los queratinocitos no es completa. Algunos fragmentos de la célula se multiplican y después de un período de 3 a 6 meses, los efectos citopáticos del virus y la arquitectura de la célula desaparecen. (18)

Un ensayo biológico cuantitativo para evaluar al BPV 1 y al BPV 2; los cuales tienen la habilidad de transformar las células de vacas, hamsters y ratones; se realizó utilizando los extractos de papiloma, viriones purificados y el DNA derivados de los viriones, y se observó que la clonación molecular del DNA del virus puede inducir la transformación de las células del ratón. (14)

Durante 1960 la transformación de los virus fué mas estudiada.

La transformación de las células de ratón C 127 por el BPV 1 causa que las células lleguen más susceptibles morfológicamente para así perder la capacidad de realizar un contacto inhibitorio y llegar a un anclaje independiente para formar tumores en el ratón.

Una interesante característica de los BPV 1 transformadoras de las células de ratones, es que el DNA es mantenido en una multicapa de plásmidos y otra de las características es la integración del genoma viral, que no requiere la

Características Generales del HPV

iniciación del estado de transformación del fenotipo en células de ratón, la cual puede ser tratada con interferón. (34)

En el estado extracromosomal el genoma viral no es un requisito para la transformación de funciones para HPV asociado con cánceres anogenitales en Humanos.

g) Efectos a agentes físicos y químicos

Efectos a agentes físicos.

- Temperatura: Al igual que la mayoría de los virus animales puede llegarse a una inactivación directa a temperaturas por encima de las del cuerpo humano (38.5 c) y causar una depresión en la acción del virus e incluso causar una inmunidad específica por lo tanto puede afectar tanto a las proteínas como al ácido nucleico pudiendo llegar a ser irreversible el daño.

- pH: Las proteínas que forman al virus pueden llegar a precipitarse al alcanzar su punto isoeléctrico.

- Radiaciones: Los rayos Ultra Violeta (UV) provocan en el ácido nucleico del virus dímeros de timidina. Los gamma provocan que los dobles enlaces de las proteínas se modifiquen en cuanto a su estructura. Los rayos X provocan que los ácidos nucleicos modifiquen su estructura tridimensional.

Características Generales del HPV

Efectos a agentes químicos.

- Concentración de sales: En las proteínas se produce el fenómeno de salting-out, provocando la deshidratación .
- Formalina o formol: La proteína forma enlaces cruzados causando la momificación.
- Oxido de etileno: El cual actúa como agente oxidante.
- B mercapto etanol: El cual actúa como agente reductor de puentes disulfuro.
- Fotodinámica: Para la cual se utilizan colorantes de ácidos nucleicos, como el naranja de acridina, el bromuro de etidio los cuales se incorporan al ácido nucleico y cuando este se expone a los rayos solares modifica estructuras, causando la inactivación.
- Solventes: Como el eter, el cual causa la deshidratación de la cápside, la cual además de proteínas posee lípidos. (13)

TIPOS DE HPV Y SITIO QUE AFECTAN

Recientemente en Alemania y Francia, se han identificado varios subtipos de HPV presentando cada uno de ellos un antígeno específico y un genoma de DNA diferente. Se considera que un 3 % de las mujeres tienen una citología cervico vaginal anormal y las estimaciones de infección por HPV basados en pruebas de células cervicales exfoliadas, cualquiera que sea su morfología en busca de DNA del HPV proporciona valores tan altos como del 10 % al 20 % de la población sexualmente activa. Los diversos tipos de HPV se obtienen de lesiones de epitelio cutáneo y mucoso.

Naturalmente los tipos más comunes de HPV pueden asociarse en dos grandes grupos, principalmente:

- 1.- Los que afectan a la piel, que son cerca de 33 tipos.
- 2.- Los que afectan a las mucosas, que son cerca de 25 tipos.

Las lesiones microscópicas más frecuentes que se han observado, son:

- 1.- Condilomas papulares planos pigmentados y no pigmentados.
- 2.- Condilomas acuminados.
- 3.- Papulosos Bowenoide.

Tipos de HPV y su sitio que afectan

Las características histológicas resultan ser muy importantes en estos casos pero en la actualidad dejaron de tomarse en cuenta, ya que estas son particulares de cada una de las regiones en las que se localizan la lesión (piel, tracto, genital, cavidad oral, tracto respiratorio, etc.)

En recientes estudios realizados se ha encontrado que el 64 % de 480 mujeres con histología característica asociada con Condilomatosis en cervix pueden ser potencialmente portadoras de este virus. (19)

Tipos de HPV y su sitio que afectan

DISTRIBUCION DE LOS DIFERENTES TIPOS DE HPV EN EL ORGANISMO

Tipos de HPV	Sitio que afectan	Manifestaciones
HPV 1	pies	Verrugas en zonas plantares.
HPV 2	manos	Verrugas comunes
HPV 3	brazos	Verrugas planas en individuos normales y con epidermodisplasia verruciformis (EV).
HPV 4	manos y pies	Lesiones en pacientes con pitiriasis y EV.
HPV 5	brazos y tronco	Lesiones en pacientes con pitiriasis y EV.
HPV 6	tracto genital y ano	Papilomas genitales y cáncer
HPV 7	manos	Verrugas comunes.
HPV 8	brazos y tronco	Lesiones maculares en pacientes con EV.
HPV 9	brazos y tronco	Lesiones maculares en pacientes con EV.
HPV 10	brazos	Verrugas planas
HPV 11	tracto genital y ano	Papilomas genitales
HPV 16	tracto genital y ano	Cáncer
HPV 17	brazos y tronco	Lesiones maculares en pacientes con EV
HPV 18	tracto genital y ano	Cáncer
HPV 19-25	brazos y tronco	Lesiones maculares en pacientes con EV
HPV 26-29 y 34	brazos, tronco y palma de las manos.	Enfermedad de Bowen's
HPV 36,37 y 38	brazos, tronco y palma de las manos	Cáncer en pacientes con EV o inmunosupresion
HPV 41-45 y 51-56	tracto genital y ano	Cáncer
HPV 57	zona maxilar	Verrugas vulgares.

Tipos de HPV y su sitio que afectan

De la tabla anterior puede observarse que los tipos de HPV que infectan a la piel de brazos y tronco no son los mismos que causan los problemas de tracto genital y ano. (20)

Es de llamar la atención que los tipos más comunes de HPV que afectan al tracto genital son: el HPV 6, HPV 11, HPV 16 y HPV 18; siendo el HPV 16 y el HPV 18 los más agresivos, encontrándose generalmente asociado a displacias cervicales y cáncer; en tanto que el HPV 6 y el HPV 11 se encuentran asociados con condilomatosis benignas, entre este tipo de virus se ha llegado a encontrar cierta homología de aproximadamente de 20 a 25 pares de bases. (21)

Por lo tanto la recurrencia de condilomatosis anogenitales y neoplasias intraepiteliales puede deberse principalmente a la presencia de HPV latentes. En estudios recientes se han demostrado aproximadamente 5 tipos de HPV asociados con una gran variedad de lesiones epiteliales proliferativas en el hombre. El HPV 1 y el HPV 4 aparecen preferentemente y no exclusivamente asociado con verrugas planas; el HPV 2 está asociado con las verrugas comunes; el HPV 3 está asociado con las verrugas planas en individuos normales y pacientes con EV y es muy interesante observar que las lesiones dejan transformaciones malignas; el HPV 6 está asociado con el condiloma acuminatum. Bajo ciertas condiciones estrictas de hibridación pocas secuencias de DNA homólogas pueden ser detectadas en algunas de estas 5 clases.

Se ha observado que los PV de varias especies animales incluyendo a el hombre, se encuentran asociados con cáncer; esto es debido a que una gran variedad de los virus que forman el papiloma pueden tener potencial oncogénico; en humanos aparte de los papilomas también se han observado y estudiado una diversidad de desordenes dermatológicos. (22)

El tiempo entre la infección inicial y el descubrimiento del cáncer puede ser largo, principalmente el cáncer de tracto genital. De los dos grandes grupos en los que se ha dividido a los HPV, entre los virus cutáneos encontramos cerca de 17 tipos que fueron aislados en un pequeño grupo de pacientes con EV y raros desordenes dermatológicos; en cuanto a los virus que afectan a las mucosas cerca de 21 tipos se encuentran afectando al tracto genital, unos de forma más directa y agresiva, otros pueden encontrarse en tracto respiratorio, cavidad oral y la conjuntiva.

Dos tipos de HPV, el 13 y el 32 afectan exclusivamente la cavidad oral en la cual se encuentran asociados con hiperplasias epiteliales locales.

El significado clínico de las verrugas se encuentra determinado por la agresividad del virus, los factores relacionados con el hospedero y principalmente por el sitio en el que se encuentran localizados estos. La infección es adquirida por una gran variedad de caminos, a través de las lesiones de la piel, durante el coito y contagio a través del canal de parto. (23, 24)

MANIFESTACIONES CLINICAS DEL HPV

a) Características de la regiones afectadas por el HPV:

El significado clínico de las verrugas depende mucho de su localización y de su asociación a otras enfermedades , así como de los factores que afectan de manera directa o indirecta al hospedero, como pueden ser ciertas infecciones de tipo agudo o crónico, pudiendo llegar a desencadenar un cáncer maligno. (23)

Las verrugas en general son pocas en número y pequeñas en tamaño, pero una gran cantidad de estas verrugas reaparecen espontáneamente pudiendo llegar a persistir por periodos muy largos , por otro lado es muy importante mencionar que es muy raro que las verrugas aparezcan antes de los 5 años de edad pero muy comunes en adolescentes y adultos.

Las lesiones jóvenes producidas por el HPV tienen una coloración rosa pálido y aspecto digitiforme cuando estas lesiones se presentan en vulva o en el prepucio, se observa un color normal con superficie rugosa, cuando la infección por el HPV avanza, el aspecto de la cara interna de los labios

menores pueden permanecer estables hacerse pediculados o peliploides con superficie acuminada, presentar regresión espontánea y posteriormente estas lesiones pueden pigmentarse en algunas regiones y pasar del rosa pálido a café. Las lesiones causadas por el HPV en mucosas son rojas, debido a que el epitelio no queratinizado es transparente y deja ver los vasos sanguíneos; en cortes histológicos se observan como neoformaciones arboriformes cubiertas por epitelio escamoso estratificado, la capa basal permanece intacta y el estrato de células escamosas tienen una acantosis acentuada, además presentan una degeneración en globo o en ojo de pájaro, el citoplasma se hincha, los núcleos se engrosan y se llenan de inclusiones que se tiñen con azul de toluidina, dichas inclusiones son abundantes en partículas víricas. La superficie de la zona afectada presenta paraqueratosis y los estratos granular y córneo presentan hiperqueratosis y los estratos granular y córneo presentan hiperqueratosis. El condiloma humano en etapa inicial presenta vacualización fina y halo perinuclear. (25)

Las lesiones que se presentan por causa del HPV son de diferentes tipos:

1- Condilomatosis: ocurre principalmente en el tracto genital en los casos de adultos y jóvenes sexualmente activos, la incidencia ha ido aumentando en los últimos 20 años y el periodo de incubación es de 3 a 6 meses. La condilomatosis se divide a su vez en diferentes tipos principalmente:

- **Condiloma acuminado:** Son condilomas papilares, muy frecuentes en pene, alrededor del ano, vagina y vulva. Este tipo de afecciones se presentan principalmente en zonas húmedas y el color varia desde el rojo-rosado hasta el blanco-grisáceo según la vascularidad de cada papila, presentando un núcleo hiperocrómico y raras inclusiones intracelulares de basófilos se presentan en hombres y mujeres afectos de blenorragia.

- **Condiloma plano:** Este tipo de lesiones pueden ser discretas o confluentes, es decir con poca o nula Papilomatosis, aunque algunas presentan múltiples verrugas y se presentan mas frecuentemente en genitales externas de hombres y mujeres afectos de sífilis.

- **Condiloma exofítico:** Clínicamente evidentes con acantosis, son lesiones evidentes con la aplicación de ácido acético se observan como lesiones acetoblancas circunscritas y limitadas, estas se dividen a su vez en:

- Lesiones papulares cortas en surco balano prepuccial.
- Lesiones planas o papilares en uretra.
- Lesiones yodo-negativas.

2- **Verrugas:** Estas pueden ser locales y la morfología variable ya que presentan prolongaciones grandes, y son muy poco frecuentes. Se dividen a su vez en:

- Verrugas papilosas: Que son de aspecto redondo y predominan en zonas secas, cualquier grado importante de coloración; gris o parda sugiere la posibilidad de displasias y justifica la biopsia, estas son transmitidas de persona a persona por contacto directo con tejidos infectados o fomites .

- Verrugas plantares: Estas se caracterizan por la presencia de una gran cantidad de material queratinolítico, por lo cual las encontramos principalmente en manos y se presentan en forma aislada única o múltiples.

3- Displasias: Son enfermedades progresivas de anomalías del epitelio cervical, es un antecedente de cáncer. El cáncer del cervix es una característica epidemiológica de enfermedades de transmisión sexual. Una gran mayoría de lesiones previas no son reconocidas y pueden llegar a ser confundidas con verrugas papilares.

4- Papilomas laríngeos: El virus comienza a infiltrarse por el tracto respiratorio, las cuerdas vocales son las más comúnmente afectados aunque en general pueden ser afectadas otras regiones de la laringe, pueden producir obstrucción especialmente en niños y los pacientes requieren generalmente intervenciones quirúrgicas. Probablemente este tipo de infección ocurre durante el nacimiento.

b) Patogenia

En la mayoría de los cánceres humanos intervienen distintos factores, la mayoría debido al medio ambiente, los cuales contribuyen al desarrollo de las neoplasias causando alteraciones de los proto-oncogenes y de los anti-oncogenes celulares.

- Participación del HPV en el cáncer: Numerosos estudios epidemiológicos sugieren que un agente transmitido sexualmente está involucrado en el carcinoma y que este agente posee un largo periodo de latencia (20 a 25 años), inicialmente se pensó que este agente podría ser el virus Herpes simple tipo 2, pero posteriormente esta hipótesis fué descartada. Una de las primeras evidencias que sugirieron que la infección por HPV juegue un papel importante en el carcinoma, fué el reconocimiento de que las anormalidades morfológicas encontradas en la displacia cervical (llamada también neoplasia intra epitelial cervical) se deben al efecto citopático causado por infección con HPV. En aproximadamente el 59 % de las displacias cervicales examinadas se han encontrado proteínas de cápside de HPV en el núcleo de algunas células, indicando nuevamente el HPV como agente etiológico de dichas lesiones. Un tercer tipo de evidencia que implica al HPV como uno de los agentes causales del carcinoma se obtuvo cuando se clonó el DNA del HPV 16 y del HPV 18 a partir de carcinomas cervicales.

Manifestaciones clínicas del HPV

Posteriormente usando estos dos tipos de DNA viral, se demostró que, en algunos países, aproximadamente el 70 % de los carcinomas contienen estos genomas. Es de gran interés remarcar que la incidencia de cada tipo de HPV en el carcinoma varía en distintos países encontrándose para HPV 16 y HPV 18 porcentajes que varían entre el 5 % y el 67 % de los tumores analizados .

Se han descrito 60 subtipos diferentes de HPV, unos 20 de estos HPV se asocian con lesiones ano genitales. Con base en la frecuencia de que una lesión genital progresa a carcinoma maligno, los HPV presentes en estas lesiones se han clasificado como de bajo o alto riesgo. Aquellos de bajo riesgo, como el HPV 6 y el HPV 11, son frecuentes en verrugas genitales o Condilomas acuminatum, que muy rara vez progresan a neoplasia. Por el contrario, los HPV de alto riesgo, tales como el HPV 16 y HPV 18, se asocian con neoplasias intraepiteliales cervicales, que pueden progresar a malignidad; en este momento podemos clasificar a los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52 y 56 de HPV como de alto riesgo. En un estudio reciente se determinó que el 84 % de los carcinomas cervicales poseen DNA de los HPV de alto riesgo. Generalmente, el DNA vírico se encuentra integrado al DNA celular en el carcinoma y en líneas celulares del carcinoma; hay algunos reportes que indican que el DNA del HPV pueden también existir en estado episomal (extracromosomal) en el carcinoma, y en lesiones premalignas. Es necesario mencionar que, en aquellos casos en que el DNA viral se encuentra integrado, el patrón de integración es clonal, indicando que la asociación del

Manifestaciones clínicas del HPV

HPV precede al crecimiento clonal del tumor. Al parecer la integración ocurre al azar en los cromosomas de la célula huésped, ya que el genoma viral puede encontrarse en distintos sitios cuando se estudian diferentes carcinomas y líneas celulares derivadas del carcinoma.

Sin embargo, en algunas líneas celulares la integración del DNA viral ocurre cerca del proto - oncogen. En México, se ha observado que, en algunos tumores, el genoma del HPV 16 está integrado muy cerca o dentro del oncogen- myc, el cual está frecuentemente alterado en el carcinoma. Esto puede dar una ventaja selectiva en la progresión de una lesión pre neoplásica a carcinoma.

En cuanto al sitio en el que se rompe el DNA del HPV durante la integración, podemos decir que el rompimiento ocurre, en la región E1 / E2 del genoma viral bloqueando la expresión de la proteína viral E2. La unión ocurre en la región regulatoria del HPV (región RLC) en la secuencia ACCG (4 N) CGGT que a su vez actúa regulando positiva o negativamente la expresión del genoma viral. En el caso del HPV 16 y el HPV E2 18 actúa fundamentalmente como represor de la región promotora que controla la transcripción de E6 y E7. En carcinoma y en líneas celulares derivadas del carcinoma, se expresan E6 y E7: Esto es debido posiblemente a la ausencia del represor E2 por ruptura de dicho gen durante la integración del genoma

viral. Es decir, la integración del DNA del HPV en el carcinoma proporciona una ventaja selectiva que lleva a la proliferación descontrolada de las células debido a la expresión no regulada de los genes E6 y E7. En cuanto al mecanismo de represión causado por E2 se reportó que la distancia entre el sitio de unión al factor transcripcional TFIID, juega un papel muy importante en dicha represión. Además se observa una clara diferencia en la posición de los sitios E2 en HPV cutáneos y genitales, que podría explicar parcialmente la expresión selectiva para que se integre el genoma de los HPV genitales en el carcinoma (27)

La expresión E6 y E7 contribuyen al fenotipo de crecimiento proliferativo de las células del carcinoma; el bloqueo en la expresión E6 y E7 por oligonucleótidos anti sentido y E2 inhibe la proliferación de las células C4, una línea del carcinoma positiva para el HPV 18. Los genes E6 y E7 del HPV de alto riesgo son transformantes, contrario a lo observado para los HPV de bajo riesgo. Estos genes cuando provienen de HPV de alto riesgo y se expresan juntos, pueden inmortalizar cultivos primarios de queratinocitos humanos.

La proteína E7 del HPV 16 posee solamente 98 aminoácidos; es una fosfoproteína que se une a zinc y que puede ser fosforilada por caseinasa II en serinas, se expresa en displasias cervicales benignas, en carcinomas y en líneas celulares derivadas del carcinoma. Al igual que la onco proteína E1A de adenovirus, el E7 es capaz de trans activar el promotor E2 de adenovirus.

Manifestaciones clínicas del HPV

La oncoproteína E7 puede transformar células de roedores establecidas tales como NIH 3T3, además cooperan con el oncogen ras activado para transformar completamente las células de riñón de rata o fibroblastos de rata.

Las onco proteínas tumorales codificadas por virus tumorales, cuyo genoma es de DNA, se localizan en el núcleo celular, aumentado la expectativa de vida de las células primarias, cooperan con el oncogen ras, inducen síntesis de DNA en células en reposo, transforman células de roedores ya establecidas y modulan la transcripción de ciertos promotores.

Por otro lado, es importante mencionar que los cánceres cervicales más agresivos son aquellos que no contienen DNA del HPV y que dichos carcinomas presentan alteraciones en anti oncogenes. Recientemente se reportó que en tumores de carcinoma que llevan HPV oncogénico el gen para p 53 está normal, en tanto que en aquellos que no tienen secuencias de HPV de alto riesgo se presentan mutaciones en regiones altamente conservadas de p53. (29)

La progresión de las lesiones tempranas hacia carcinomas depende, probablemente de factores adicionales tales como hormonas, carcinógenos físicos y químicos, dietas, estadio de diferenciación de los epitelios y el sistema inmune. Es importante tomar en cuenta que solo un cierto porcentaje de las lesiones que contienen HPV de alto riesgo progresan a carcinoma,

siendo muchas de ellas reversibles y que los periodos de latencia son extremadamente largos.

- Neoplasia cervical: Se han realizado análisis de material de hibridación in situ de HPV encontrando correlación de la patogénesis con hallazgos virológicos provenientes de neoplasias cervicales. La gran mayoría de los condilomas se originan o se transgreden; la zona de transformación es un área en la cual también los cánceres cervicales se originan. Los tejidos con lesiones de alto grado tienen grandes áreas contagiosas, con lesiones condilomatosas benignas, algunos tipos de virus son encontrados en todas las lesiones de la morfología de todo el tejido en conjunto. El genoma viral y todas las transcripciones virales son encontradas en las mismas células del tumor. Aproximadamente todos los HPV positivos que se encuentran en un elevado porcentaje en las lesiones son: el HPV 16 y el HPV 18; mientras que el HPV 6 y el HPV 11 virtualmente se encuentran ausentes en estas lesiones.

- Epidermodisplasia verruciformis: Usualmente se presenta en la infancia o a edades muy tempranas durante la adolescencia, esa enfermedad se caracteriza por la diseminación polimórfica, estas lesiones parecen verrugas planas o con aspecto de placas de color rojo semejantes a las lesiones de pitiriasis versicolor. La EV, se encuentra asociada con carcinomas, usualmente del tipo de Bowen's pero algunas veces con el tipo de lesiones de células escamosas, los carcinomas se observan en aproximadamente de 1 a 3 casos en las primeras

generaciones, en la segunda, tercera la cuarta década, las lesiones aparecen múltiples y localizadas.

La involucración de un virus en la EV fué cuestionado durante mucho tiempo hasta que se comprobó la transmisión sucesiva de lesiones benignas por auto inoculaciones y hetero inoculaciones al mismo tiempo que por la detección de las partículas del virus en las lesiones benignas.

Aaronson y Lutzner en 1967, por mucho tiempo afirmaron que el HPV er el responsable de todas las lesiones provocadas en mucosas llamadas verrugas o papilomas, el virus ocasiona pequeños problemas en la EV comparados con otros factores especialmente genéticos, el que el virus participe en la conversión de las lesiones benignas o malignas todavía no es claro, ya que las partículas encontradas y regularmente en carcinomas in situ, no se ha detectado que provoquen lesiones malignas. (30)

c) Patología.

Ahora bien, referente a la transformación de los condilomas sabemos que los papovavirus en el núcleo de la célula infectada que posee un cambio permanente y hereditario en sus propiedades de desarrollo adquiriendo características oncológicas. El tiempo entre la aparición de los condilomas y su malignización puede ser relativamente corto. (31)

Manifestaciones clínicas del HPV

En 1965 Davies, reportó que en una serie de transformaciones malignas de condilomas del pene, la duración media de los síntomas fué de 7.5 meses.

Todos los condilomas de larga duración (mas de 6 meses), así como los ulcerados sangrantes o que no responden al tratamiento habitual deben ser sometidos a biopsia ya que la transformación maligna puede aparecer macroscópicamente idéntica a las lesiones benignas.

El mecanismo de cancerización del HPV es que el DNA del virus del condiloma se injerta en el genoma de la célula huésped en el momento de la primera infección y transforma la célula adquiriendo así esta propiedades oncogénicas. Cuando el condiloma sufre una transformación maligna las partículas víricas desaparecen y este deja de ser infectante, y se convierte en cáncer. El descubrimiento de las técnicas de hibridización molecular para los subtipos oncogénicos de HPV detectan la presencia del genoma vírico integrado en el genoma de las células huésped infectadas.

En el cáncer invasivo el HPV más frecuente encontrado fué el tipo 16 en 20 % de las mujeres de edad avanzada y en 45 % de la mujeres jóvenes; el HPV tipo 18 se encontró asociado a adenocarcinomas. (32)

La replicación viral es restringida a diferentes células escamosas epiteliales y esta característica hace que el virus se propague en forma más generalizada en

Manifestaciones clínicas del HPV

el tejido, en años recientes el HPV ha ganado interés en su estudio, ya que como se ha mencionado se le considera un importante agente relacionado con los cánceres Humanos. (1)

En un grupo de 108 pacientes varones de edades entre 18 y 23 años a los cuales se les realizaron colposcopías con la utilización de ácido acético, aproximadamente el 37 % aparecieron con lesiones aceto blancas las cuales se observaron al realizar biopsias, e indicaron la presencia del HPV.

Por otro lado a 105 pacientes se les realizaron estudios tomando las muestras con cepillos vaginales, detectando la prevalencia del HPV por determinaciones por medio de técnicas, como: Dot-Blot, Southern-Blot y PCR.

En uretra el HPV fué detectado en aproximadamente el 6 %, observándose epitelio normal y aproximadamente el 8 % se observaron con lesiones aceto blancas.(33)

d) Epidemiología y control.

Debido a que el tratamiento y diagnóstico de las infecciones por el HPV partió de la mujer, la estadística de la enfermedad en el hombre es escasa y en

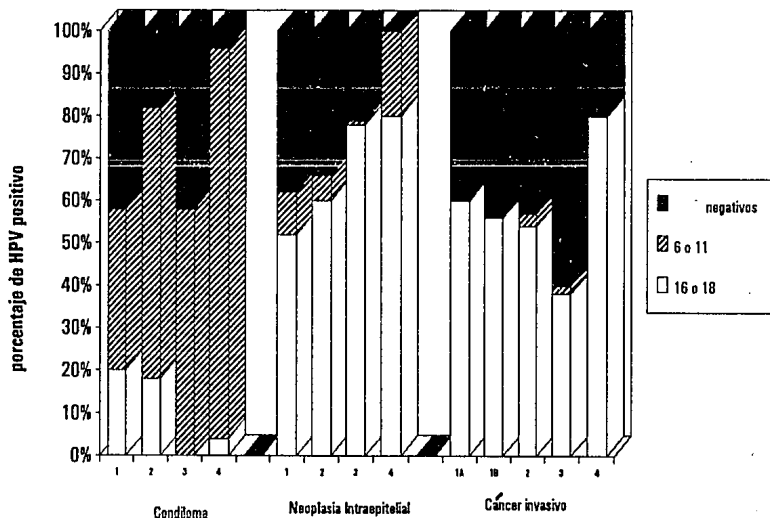
algunos casos confusa. Lo que es importante resaltar, es que la frecuencia de condiloma, se ha ido incrementando debido en gran parte a que el diagnóstico actual está basado en pruebas clínicas y diagnóstico histopatológico de las lesiones.

Estudios basados en países de todo el mundo (norte América, sud América, Europa, Asia, África y Australia) indican que el HPV 16 se detecta en aproximadamente 50 % a 60 % y el HPV 18 del 10 % al 20 % en cánceres cervicales invasivos; otros tipos de virus (HPV 31, 33, 35, 45, 51, 52, y 56), se encontraron en aproximadamente un 15 % .

El HPV 16 y 18 predominan en alto grado en lesiones anogenitales y en cánceres invasivos, es evidente que no solo afectan a cervix, sino también a vulva, pene y ano.

Manifestaciones clínicas del HPV

FRECUENCIA DE DETECCIÓN DE HPV6, 11, 16 Y 18



donde :

- 1.- 1986
- 1A.- 1986 (16)
- 1B.- 1986 (18)
- 2.- 1987
- 3.- 1988
- 4.- 1989

Mujeres con anomalías de citología cervical asociada con infecciones por HPV tienen una alta incidencia en adquirir cáncer cervical. En recientes estudios lo que se intentó hacer, fueron determinaciones en el transcurso de la progresión de la enfermedad en alto grado y en bajo grado en neoplasia cervical intraepitelial, observando que el HPV 16 y el HPV18 son los principalmente encontrados en dichas afecciones.

En interesantes avances en la epidemiología de las infecciones por HPV se ha comprobado la estrecha relación que existe de los HPV tipo 16 y 18 con cánceres de cervix, vulva pene y ano. La prevalencia de HPV en infecciones genitales en mujeres han sido examinadas en estudios de verrugas genitales persistentes, en estudios citológicos y también en estudios histológicos de lesiones por HPV en cervix.

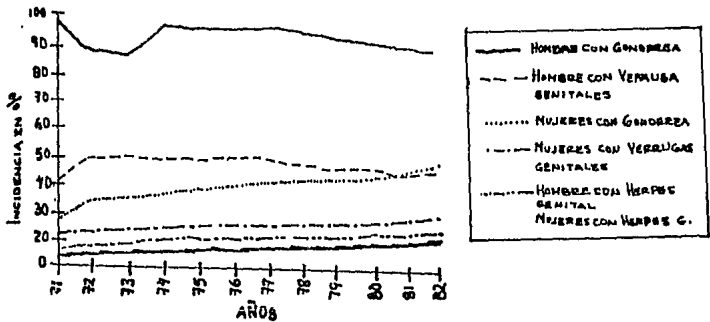
La prevalencia de verrugas genitales que generalmente se encuentran asociadas con HPV 6 y 11 tienen que ser más ampliamente estudiadas. (34)

Estudios epidemiológicos sugieren que los carcinomas cervico uterinos son transmitidos por agentes sexuales, un subgrupo de HPV de los papovavirus puede contribuir en la génesis de varios tumores incluyendo carcinomas cervicales.

Los datos de la incidencia y prevalencia del HPV en infecciones, son demostrados por estudios en poblaciones definidas usando técnicas sensibles.

Manifestaciones clínicas del HPV

En el caso del condiloma acuminatum; que es el padecimiento mas comúnmente diagnosticado en enfermedades de transmisión sexual, en 1984 se reportaron 224 900 casos de verrugas genitales y 156 704 casos de herpes genital, estos datos sugieren que el número de casos de condiloma detectados en exámenes físicos sufrieron un incremento de 4.5 % entre 1966 y 1984 sin embargo el pico mas alto se observó en 1976.



Prevalencia del HPV en el tracto genital femenino; datos obtenidos mediante técnicas de southern-blot, dot-blot o hibridacion in situ de los HPV 6, 11, 16 y 18, obtuvieron resultados positivos del 1 % al 13 %, de los cuales aproximadamente el 9 % presentaban casos de prevalencia a la infección sobre todo en los pacientes con edades entre 28 y 42 años.

Manifestaciones clínicas del HPV

PREVALENCIA DE HPV (DE 1984 A 1987)

País y año	Razón clínica	Edad promedio	Método de identificación	Mujeres Evaluadas HPV	HPV (% positivas)			
					Mujeres con citología positiva		Mujeres con citología presuntiva	
					HPV 16, 18 y 31	HPV 16, 18 y 31	HPV 16, 18 y 31	HPV 16, 18 y 31
Francia 1986 (113)	Monitoreo de cáncer	46	dot-blot(6,11,16 o 18)	6	1	16	5	11
Estados Unidos 1986 (123)	Rutina ginecológica	·	Southern-blot(11,16,18 o 31)	16	11	18	5	6
Alemania 1987 (124)	Exámenes de rutina	42	Filtración in situ (6 o 11, 16 o 18)	10	8	16	2	·
Inglaterra 1986 (125)	Pequeñas inflamaciones	29	Southern-blot (6, 11, 16 o 18)	23	16	18	7	16
Alemania 1987 (126)	Exámenes de rutina	28	Southern-blot (11, 16, 18, x)	13	10	18	3	18
Estados Unidos 1987 (127)	Exámenes de rutina	23	Southern-blot (6, 11, 16, 18, 31, x)	11	10	18	1	18

Las verrugas son generalmente lesiones delimitadas que proliferan después de un periodo de tiempo, aunque presentan ciertas características clínicas y geográficas, pueden tener ciertos cambios histológicos. Una verruga consiste en la localización de una hiperplasia epitelial con bordes definidos y membrana intacta.

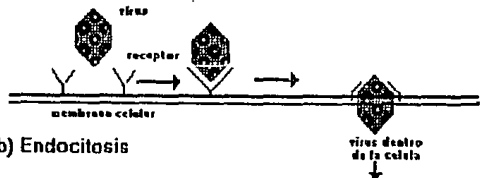
Se ha reportado que las verrugas tienen un origen monoclonal ya que todas las células de la verruga provienen de una sola célula o de un pequeño grupo de células, esta conclusión está basada en el estudio de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), fenotipo de las verrugas comunes de mujeres heterocigotas con G6PD ligado al cromosoma X. (24)

RESPUESTA INMUNOLOGICA

Las infecciones causadas por el HPV pueden ser iniciadas por un crecimiento del espacio epitelial, lo cual permite el acceso del virus, facilitando el crecimiento de la lesión, tal crecimiento puede a su vez ser incrementado por la aceleración de la división de las células basales y parabasales así como por la estimulación aumentada del suministro de sangre en el sitio de la lesión.

Otra teoría que se ha planteado respecto a la forma de penetración del virus es que probablemente se establece a raíz de un trauma o una intervención quirúrgica lo cual además de provocar la infección puede ocasionar que las partículas virales o sus antígenos se distribuyan provocando la respuesta humoral y celular.

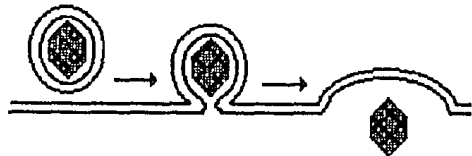
a) Penetración directa a través de la membrana celular



b) Endocitosis



c) Fusión de membranas



Se ha observado que estos virus pueden ser capaces de penetrar a la célula por diversos mecanismos,

tales como:

- 1- Penetración directa.
- 2- Endocitosis.
- 3- Fusión de membranas.

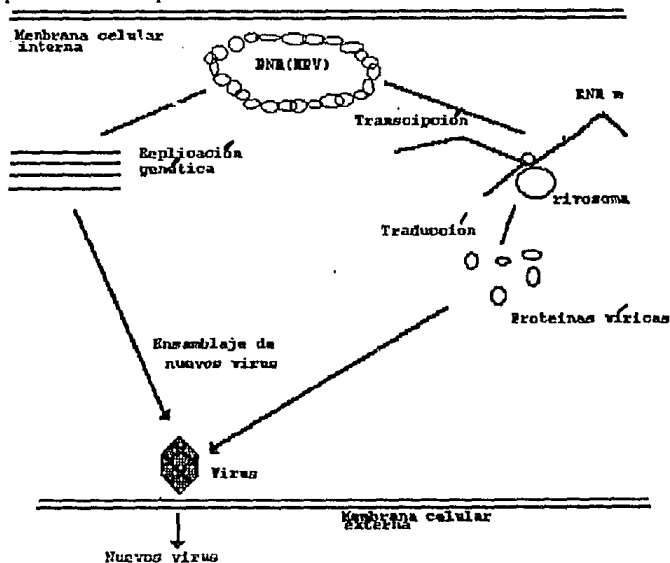
- **Multiplicación:** Los virus inician realmente su replicación una vez que ya han penetrado al citoplasma de una célula huésped, el efecto más claro de este trabajo, es la rápida producción de muchas partículas víricas, seguidas en último término por su liberación de las células. Esto nos remite nuevamente al problema de que como estos virus, secuestran a una célula y la convierten en una cadena de producción vírica.

En general los virus ya han sido descritos como simples genes móviles, en los que la cantidad de información contenida es muy pequeña y cuando mucho, suficiente para reproducir unos 100 tipos diferentes de proteínas. Estas proteínas codificadas por el virus son, o bien proteínas de la cubierta del virus o enzimas que catalizan pasos específicos en el ciclo de multiplicación vírica.

Hay dos tareas específicas que deben realizarse, durante la multiplicación vírica:

- 1- Se deben usar los genes víricos para producir las proteínas para las cuales ellas codifican.

2- Se deben replicar los genes víricos de manera que hayan copias que se incorporen en nuevas partículas.



Sin embargo, antes de que tenga lugar la síntesis proteica o la replicación génica, se debe observar la estructura compacta de la partícula de la partícula vírica invasora, para hacer accesible todo el material genético importante y las enzimas que se necesita que actúen sobre él. Se cree que este tipo de virus del poseé proteínas de la cubierta que también actúan como enzimas, eliminándose así a las proteínas de protección y dejando una partícula central de material genético y enzimas víricas.

El objetivo final de esta multiplicación es presentar el material genético vírico de manera que pueda usarse para producir proteínas y para replicarse. Con la síntesis de proteínas víricas y la replicación genética, llegamos al punto en el que los ciclos vitales de los diversos virus se fragmentan con una complejidad desconcertante.

El DNA circular del HPV es una molécula contrastante que posee alteraciones tridimensionales, encontrándose que en las histonas generalmente se localiza el problema.

- Ensamblaje: Durante las horas siguientes a la entrada del virus, en la célula empiezan a acumularse grandes cantidades de las proteínas víricas y los ácidos nucleicos que se acaban de fabricar. El ensamblaje de los virus a partir de sus componentes de proteína y ácido nucleico podría ser simplemente el resultado de una agregación espontánea de las cadenas proteicas para adoptar su estructura tridimensional final.

- Salida: Al final de la cadena de producción vírica, encontraremos virus completos formados por un ácido nucleico rodeados por una o más capas de proteína protectora.

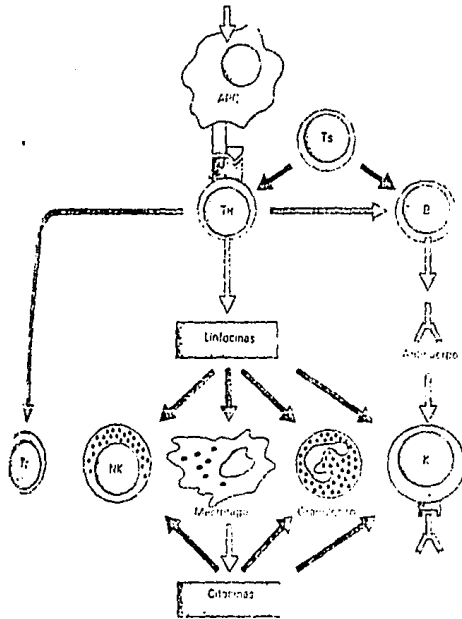
Muchos de los pasos de ensamblaje que han llevado a este estadio, habrán ocurrido en forma espontánea, pero algunos pueden haber necesitado la

intervención de enzimas y otras proteínas producidas por el virus o que se hallaban dentro de la célula. (11)

a) Inmunidad celular.

No es posible considerar totalmente por separado la respuesta mediada por células y la respuesta mediada por anticuerpos. Las células participan en la inhibición de las respuestas de anticuerpos, y estos actúan como eslabones esenciales en algunas reacciones mediadas por células, pudiendo modificarlas de numerosas maneras.

Las células presentadoras de antígenos (APC), presentan el Ag procesado a las células T cooperadoras (Tc), las cuales desempeñan un papel clave en el desarrollo de las repuestas inmunitarias. Estas célula cooperadoras pueden ayudar a las células B a elaborar el anticuerpo (Ac) y modular las acciones de una serie de otras células efectoras a saber (Tc, natural killer (NK), macrófagos, granulocitos y células citotóxicas dependientes de los anticuerpos). Muchos de estos Ac's se median a través de las linfocinas, aunque también tienen importancia a este respecto las citocinas procedentes de otras células particularmente de los macrófagos. Tanto las células T como las B pueden, a su vez recibir la influencia de las células T supresoras (Ts).



La importancia de la inmunidad celular en las infecciones por HPV está dado por diversos estudios hechos en personas con inducción genética o con inmunodeficiencias adquiridas. (8)

Sujetos con EV tienen notables defectos en la inmunidad celular lo cual afecta a temprana edad y hace que las verrugas que aparecen en ellos se generalicen; pacientes con transplantes renales que reciben terapias inmunosupresoras, también son afectadas de esta forma.

El riesgo de la regresión de neoplasias en el tracto genital en estos pacientes, se incrementa probablemente por la duración de la terapia inmunosupresiva. Recientes evidencias indican que las verrugas genitales son más comunes y persistentes en pacientes homosexuales y en hombres que son además HIV positivos. Aunque las evidencias citológicas e histológicas de la infección cervical por HPV y de las neoplasias cervicales intraepiteliales parecen ser comunes en mujeres infectadas por HIV. (17)

En general los PV no parecen atravesar la membrana basal del epitelio, se sugiere que la relación entre el virus y el sistema inmune ocurre preferentemente en el epitelio. La primera línea de defensa del huésped puede ser la línea celular de los macrófagos y las células de Langerhans intraepiteliales. Estos procesos celulares y antígenicos virales presentes juegan un papel importante en la activación específica de células.

Stoflet. E. S. y cols., reporta que los Antígenos (Ag) de PV asociados con los bajos niveles de células de Langerhans en la epidermis dan resultados negativos.(43)

Carson y cols., estudiaron el fenotipo en sangre periférica de células T en 20 mujeres con condilomatosis en infecciones genitales con HPV, encontrándose un bajo porcentaje de células T4 y un alto porcentaje de células T8, y como consecuencia de esto se encuentra una baja relación de células T4/T8, 15 de los 20 casos estudiados fueron revelados por medio del método de Soethern-Blot (41).

La importancia de las células mediadoras de la respuesta inmune en infecciones con HPV puede ocasionar la regresión de verrugas planas. (35)

b) Inmunidad humoral.

El virion se absorbe mediante sus receptores en una célula huésped y penetra a ella. La infección puede seguir varias vías, la principal es la de replicar sus componentes, los cuales se ensamblan y luego son liberados por gemación desde la membrana celular o bien pueden permanecer latentes en la célula huésped para posteriormente reactivarse y por último conducir a la destrucción de las células.

Por otra parte es de suma importancia conocer las distintas formas patológicas que pueden adoptar las infecciones por HPV. La infección vírica característica comienza con una invasión local de una superficie epitelial y después de una o mas fases virémicas se produce la infección del órgano Diana. El Ac puede trastornar las interacciones virus-celulas que conducen a la absorción, penetración o replicación, los Ac's contra ciertos componentes de la superficie vírica tienen un efecto neutralizante mas eficaz que los Ac's contra otros componentes, el complemento no es de gran ayuda en este tipo de virus, ya que este se une a las membranas lipídicas y en este caso el HPV es un virus no envuelto, aunque útil para el desencadenamiento de la secuencia lítica por la vía clásica, que no es suficiente en si misma para causar daño.

Los Ac's también pueden conducir a modulación o arrancamiento del Ag vírico de la superficie celular, permitiendo que en la célula infectada exista la destrucción por las células citotóxicas.

CARACTERISTICAS DE LOS ANTICUERPOS

	VENTAJAS	DESVENTAJAS
Anticuerpos solos	Bloqueo de sitios críticos	Fracción persistente
Anticuerpos + Complemento	Lisis del virus con membranas lipídicas	Fracción persistente
Anticuerpos + via alternativa del complemento	Lisis de células	Puede arrancar al virus y proteger a la célula de otros mecanismos.

A pesar de los conocimientos actuales acerca de los mecanismos celulares y la respuesta inmune, esto no se encuentra muy claro, no obstante se sabe que los virus que infectan a una célula inducen a la producción de interferon el cual es liberado y unido a los receptores para el interferon de otras células; el interferon induce la producción de proteínas anti víricas, las cuales son activadas en caso de que el virus penetre en la segunda célula.

Los efectos que producen los virus sobre la respuesta inmunitaria son los siguientes:

- 1- Disminución de las reacciones de hipersensibilidad retardada.
- 2- Prolongación del rechazo de aloinjertos.
- 3- Disminución de la reactividad linfocitaria in vitro.
- 4- Aumento o disminución de la producción de Ac's.
- 5- Supresión de la inducción de la tolerancia.
- 6- Alteración del transito linfocitario.
- 7- Inducción de las células supresoras.

Diferentes desordenes de la inmunidad mediada por células y desordenes de la inmunidad humoral no son mostrados en el curso natural de la infección por HPV. Sin embargo la respuesta humoral en esta infección es difícil de evaluar por que la variación y en general la baja liberación de sensibilidad y especificidad de los antígenos influyen en la determinación. En varios estudios de verrugas en sitios ano genitales en pacientes con evidencia de inmunoglobulinemia con IgG o con IgM e IgG, los Ac's son mas rápidamente sensibles a la regresión espontánea de las verrugas que en pacientes que solamente poseen altos niveles de IgM.

Pacientes con múltiples verrugas tienen probablemente pocas posibilidades de eliminar la infección definitivamente.

Las conclusiones basadas en los resultados de estos estudios son considerados peligrosos, porque la purificación de Ag's no es aprovechable, haciendo esto imposible de distinguir entre la respuesta inmune dirigida a través de la respuesta celular. (36)

Muy poco se conoce acerca de los Ag's vírales mediado por células o por el sistema humoral en humanos. (9)

METODOS EMPLEADOS PARA EL DIAGNOSTICO DEL HPV

Los métodos utilizados para realizar el diagnóstico del HVP son los siguientes:

- 1- Colposcopia.
- 2- Citología.
- 3- Microscopía electrónica.
- 4- Hibridización in situ.
- 5- Filtración in situ.
- 6- Southern-Blot.
- 7- Dot-Blot.
- 8- Reacción en cadena de polimerasa.

1- Colposcopia.

Es un método auxiliar de diagnóstico que tiene como finalidad localizar las lesiones inaparentes a simple vista y aclarar las lesiones dudosas obtenidas con el uso de la lupa de 10 aumentos, para dicha técnica se utiliza el Colposcopio convencional y se aplica la solución de ácido acético al 5 % durante 5 min. en la piel de los genitales externos para hacer visibles las lesiones.

La imagen colposcópica nos deja ver:

- a) El trayecto normal de los vasos sanguíneos (rectos y de calibre uniforme).
- b) Trayecto anormal e irregular en espiral, entrecruzamiento, letras chinas, etc. con cambios en el calibre del mismo vaso, en la superficie del genital. Los datos obtenidos por este método optimizan el diagnóstico de las lesiones condilomatosas planas y su correspondiente asociación con neoplasias intraepiteliales. (37)

2- Citología.

Meissels insiste en la importancia de encontrar halos perinucleares y componente inflamatorio en la extensión, refiriendo tres tipos de células:

- Células escamosas en placas, con citoplasma eosinófilo, bordes mal definidos, núcleo pequeño de predominio borroso y fondo esmerilado .
- Células intermedias aumentando el citoplasma basófilo con bordes mal definidos, cuadro cromatinico de difícil diagnóstico diferencial con displasia.
- Células intermedias con coilocitos, núcleo doble ligeramente retraído, denso, solo o en placas

3- Microscopía electrónica.

Es utilizada para la detección de los tejidos infectados aislados y para realizar los exámenes de las células obtenidas mediante el papanicolau.

Diversos estudios nos indican que este método es relativamente fácil de realizar en las anomalías epiteliales observadas a simple vista, pero no nos ayuda a diferenciar que tipo de HPV es el que está causando la infección (14).

4- Hibridación in situ.

Algunos los llaman hibridación citología in situ; este método se basa en la detección del ácido nucleico en células fijadas a un material vidrioso, en algunas circunstancias la hibridación in situ es el procedimiento de elección.

En lesiones en las cuales solamente muy pocas células son aisladas de una gran cantidad de HPV, el método in situ puede ser mas sensible que otras pruebas alternativas en las cuales se trata de averiguar la cantidad de DNA encontrada en todas las células del HPV.

La hibridación in situ nos sirve para identificar el tipo específico de genoma viral existente en la célula lo cual es de suma importancia para determinar el HPV que reside en el tejido del tumor.

La hibridación in situ es utilizada cuando la muestra biológica es pequeña o cuando las muestras obtenidas mediante el papanicolau son extremadamente pequeñas.

La hibridación in situ puede ser utilizada para la identificación del HPV en tejidos fijados con formalina

5- Filtración in situ.

Este método involucra la transferencia de células exfoliadas a nitrocelulosa o membranas de nylon; para la desnaturalización total del DNA, y las pruebas de hibridación con HPV. El problema que se presenta es que se han reportado falsos positivos probablemente por la presencia de restos celulares de desecho que enmascara los resultados.

6- Southern-Blot.

Es un método que se basa en la extracción del DNA de las células infectadas por el HPV, sin embargo este método solamente puede detectar una copia del DNA del HPV por célula. A pesar de esto puede tener ciertas ventajas sobre otros métodos. Análisis de los modelos de los fragmentos de DNA del HPV obtenidos con diferentes enzimas de restricción aportan mucha información. La división del DNA del HPV generado puede reconocer

ciertas bandas que por otros Métodos de hibridización no son representativos, además de la intervención de diferentes contaminantes (39).

7- Dot-Blot.

Este es un método mas seguro que el método de Southern-BLOT y es aplicable para analizar grandes cantidades de virus con poca cantidad de DNA (10).

8- Reacción en cadena de polimerasas (PCR)

El PCR es un método in vitro que se ocupa de la síntesis de ácidos nucleicos, por medio del cual se puede lograr la amplificación de determinados segmentos de DNA; este método involucra dos primers iniciadores de oligonucleotidos que reconocen determinados fragmentos de DNA y lo pueden amplificar ya que estos primeros contienen bases complementarias a dichas regiones de la cadena de DNA (42).

PRINCIPIO FUNDAMENTAL DEL PCR

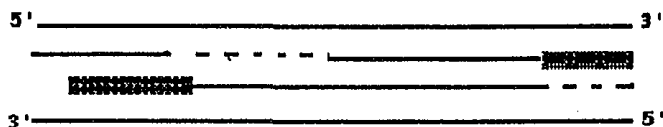
a) DNA de doble cadena con el segmento blanco



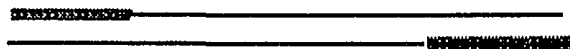
b) Hibridización de los primers de PCR para la amplificación del segmento blanco.



c) Resultado de la extensión hecha por el primer con una DNA polimerasa.



d) Productos de PCR obtenidos



El PCR también logra amplificar secuencias específicas de DNA provocando dicha técnica grandes avances en la biología molecular, en la cual se utilizan dos oligonucleótidos que son sintetizados y dictan la especificidad de la reacción la cual puede ser modificada por el tiempo y la temperatura de extensión, la concentración del Mg en el Buffer y la concentración de la enzima (DNA polimerasa). Los oligonucleótidos con alto contenido de GC generalmente requieren de mayor tiempo y temperatura de extensión.

Por lo tanto el PCR es una técnica muy sensible que puede aislar moléculas de DNA y amplificarlas obteniendo copias de mezclas complejas de secuencias de genomas visualizándose estas en distintas bandas sobre gel de agarosa (40).

DESVENTAJAS.

No detecta bajos rendimientos.

Hay formación de dímeros de primer que pueden competir con la amplificación del DNA del HPV.

VENTAJAS.

Posee una alta sensibilidad y especificidad.

- Sensibilidad: La sensibilidad del PCR está basada en dos factores

El número de moléculas blanco presentes.

La complejidad de los nucleótidos presentes en un fragmento de DNA requiere de numerosos ciclos lo cual nos lleva a un mayor riesgo de la

formación de dímeros de primers. El termino dado Hot start, es una estrategia que puede minimizar estos problemas.

- Especificidad: La especificidad de la interacción de los primers con determinados fragmentos de DNA del HPV es el objeto deseado de esta técnica, la cual depende también de otros factores , como lo son las condiciones en las que se realiza la reacción

Una vez que todos los factores están presentes en la reacción hay una serie de cambios que pueden eliminar la especificidad como lo son: - La formación de dímeros, La temperatura a la que se lleva a cabo la desnaturalización, la cual se encuentra entre 92° y 96° C durante 30 a 60 seg., la extensión se lleva a cabo entre 55° y 60° C durante treinta seg. y la amplificación que se lleva a cabo a 72° C por un minuto (49).

- Eficiencia.

La eficiencia de una serie de ciclos por medio de PCR puede ser descrita por la siguiente ecuación:

$$N = n(1 + E)^c$$

N= Cantidad final del producto

n= Cantidad inicial del producto blanco

E= Eficiencia de la amplificación

c= Número de ciclos

Dicha ecuación es muy útil cuando se presentan cantidades muy bajas del producto obtenido del HPV.

_ Enzima: La taq polimerasa obtenida del *Thermus aquaticus*, el cual es un gene expresado en *Escherichia coli*, con una temperatura optima de 75° a 80° C, que puede lograr la extensión de mas de 60 nucleótidos por segundo a 70° C; dicha enzima tiene la actividad de una exonucleasa 3' a 5' y de 5' a 3'. (44)

**TABLA COMPARATIVA DE LOS METODOS DE
DIAGNOSTICO DEL HPV**

Métodos de diagnóstico de HPV	Detección de mínimas cantidades de DNA que provocan la infección.	Detecta diferentes tipos de HPV.	Requiere de biopsia.	Comentarios.
Colposcopia	No	No	No	Necesario obtener tejidos simples para detectar DNA.
Microscopía de luz	No	No	Si	Necesario para diagnóstico de Neoplasias.
Microscopía electronica	No	No	Si	Detecta del 25% al 50% de infecciones evidentes histológicamente.
Hibridización in situ	Si	Si	Si	Solamente compara la morfología de los diferentes HPV.
Filtración in situ	Si	Si	No	Necesita de una gran cantidad de DNA.
Dot-blot	Si	Si	Si	Rápido pero menos específico que el Southern-blot.
Southern-blot	Si	Si	No	Detecta una copia de DNA del HPV por célula
PCR	Si	Si	Si	Altamente sensible, específico y eficaz.

Los últimos 3 métodos descritos anteriormente, han sido comparados en diversos institutos de investigación tanto en México como en otros países. Del mismo modo llegando a la conclusión de que el PCR es el método más sensible sobre todo en la detección de lesiones provocadas por el HPV en regiones genitales de hombres y mujeres.

TRATAMIENTO DEL HPV

Actualmente existen varias posibilidades para el tratamiento de los daños causados por HPV, tanto en hombres como en mujeres, siendo los más comúnmente utilizados los siguientes:

- 1- Aplicación de podofilina.
- 2- Crioterapia.
- 3- Extirpación.
- 4- Inmunoterapia.
- 5- Lasser-terapia.
- 6- Uso tópico del 5-fluoracilo.

1- Aplicación de podofilina.

En 1965 Gardner y Kaufman, indicaron que éste era uno de los métodos más conocidos por lo cual sigue siendo el tratamiento de elección para las verrugas genitales, proponiendo el siguiente esquema en lesiones menores de 2 cm., y de aparición recurrente no así en lesiones no queratinizadas:

- Proteger el área de la piel vecina a la lesión con talco, vaselina o petrolato.
- Colocar la podofilina en la lesión.
- Se deja actuar la podofilina en la región afectada de 4 a 6 horas.
- Al cabo de este tiempo se lava con abundante agua.

- En caso necesario aplicar una segunda y una tercera vez con un intervalo de una semana entre una y otra aplicación.

En 1980 Von Krogh, propuso la aplicación de la podofilina al 10 % o al 25 % con lo cual obtuvo resultados favorables pero variables , en el caso de hombres el prepucio fué la zona en la que se obtuvieron mejores resultados, en cuanto a las mujeres el sitio de mejores resultados, fue el clitoris, obteniéndose en ambos casos hasta un 48% de curación de los pacientes que presentaban infección por HPV.

2- Crioterapia.

En 1969 fué propuesta por Ostergard y Townsed, es la terapéutica mas aconsejable para el tratamiento de los condilomas aislados, endouretrales y endovaginales. La cual puede llevarse a cabo localmente mediante la utilización de agua helada, éter etílico, cloruro de etilio y otros líquidos que se evapora sobre la zona corporal, en la que se esparcen dichas sustancias; actúan sustrayendo el calor del cuerpo provocando la anestesia de la zona.

La aplicación se realiza en dos sesiones de uno a dos minutos, con un lapso de 2 a 3 minutos entre cada una de ellas, este tipo de terapia es práctica y sencilla ya que no requiere de anestesia, pero a pesar de esto se requiere de experiencia y de adiestramiento para llevarla a cabo. (45)

3- Extirpación.

Actualmente es uno de los métodos mas utilizados para el tratamiento de las verrugas, con un tamaño de 2 a 5 cm. Utilizado desde la antigüedad cuando se comenzó a diagnosticar el HPV. Esta técnica consiste en la extirpación completa o erradicación de una parte afectada por la verruga, dependiendo de la zona en la que se encuentre es el grado de riesgo, esta técnica también requiere de una gran experiencia y utiliza anestesia total.

4- Inmunoterapia.

Se aplica principalmente a papilomas que se presentan en zonas genitales, en las regiones del glande y el prepucio, en la piel de la vulva, alrededor de la piel del ano y del periné, en lesiones de apariencia de coliflor de color rosado-grisáceo esparcidos con tendencia a crecer rápidamente para invadir la piel de las zonas cercana, que presentan una secreción desagradable de moco pegajoso que simula agua de arroz teñida con sangre y de muy mal olor. (46)

Para este tipo de terapia es necesario primeramente evaluar la inmunidad del paciente ya que ésta bajo ciertas condiciones va a ser modificada, el tratamiento emplea diferentes aplicaciones de sustancias químicas, según el grado de infección y tamaño de la lesión primero se emplea acetato de aluminio para vesículas grandes; estearato de zinc, cuando estas han reducido su tamaño, estas aplicaciones se hacen varias veces al día; hasta emplear el nitrato de plata al 10% para su cauterización.

En general este método consiste en tratar al paciente en el curso de la infección, tratando de potenciar su respuesta inmunitaria a través de vacunas, sueros específicos o proteínas heterólogas. (10)

Con el objeto de buscar otra solución terapéutica al problema de la papilomatosis, se aplicó la vacuna polivalente a los casos de los papilomas de piel y mucosas de las regiones genitales con el objeto de observar la forma en que la vacuna podía influenciar sobre las lesiones y observar si se efectuaban algunas transformaciones al ser aplicada. Fué interesante notar que las lesiones se fueron haciendo mas pequeñas, terminando por desaparecer. (47)

5- Lasser-Terapia.

En la actualidad es la técnica de elección en el tratamiento de las lesiones por HPV localizadas, esta técnica consiste en :

- Emplear anestesia local.
- Delimitar la zona con ácido acético.
- Enviar el haz de luz lasser a la región señalada, con potencia de 10 a 20 voltios, con una profundidad de 1 a 2 mm. y con un margen de seguridad de 1 a 3 mm. de tejido sano.
- Posteriormente al tratamiento se recomienda el empleo de pomadas antibióticas y cicatrizantes, calor seco o baños antisépticos.

El control postratamiento se realiza al mes y 9 meses, este es un método sencillo con una alta tasa de curación. (48)

6- Uso tópico del 5-fluoracilo

Desde 1957 este método a sido utilizado con esta pirimidina fluorada, que actúa como inhibidor tumoral, su uso tópico esta basado en la resolución selectiva incluso de lesiones externas con efectos nulos o mínimos sobre piel vecina y tejidos normales, método que consiste en :

- Inhibición de la síntesis del DNA debido a la similitud con la timidina ya que se fija evitando la metilación del desoxirribonucleico del uracilo.
- Logra la inhibición de la síntesis del RNA por la similitud con el uracilo esencial.
- Provoca inmunidad local.

MECANISMOS DE ACCIÓN DEL 5-FU

Ocupa la sintetasa de timidilato	Bloquea la formacion de timidilato	Bloquea la sintesis de DNA	Interrumpe la division celular
Establece competencia con enzimas uracilo	Bloquea la incorporacion de uracilo	Bloquea la sintesis de RNA	Perdida de fursion celular
Incorporado al RNA	5-Fu-RNA	Proteinas fraudulentas	Perdida de tincion celular
		Posible reaccion de hipersensibilidad	Aumento de la respuesta inmunitaria

Además es un método que no deja cicatriz ni lesión en la piel, es de baja citotoxicidad y de pocos efectos secundarios generalizados.

La papilomatosis de otras regiones como la nasal, laringe, etc., los papilomas internos que se encuentran deberán de ser extirpados quirúrgicamente en forma periódica frecuente. (10)

GLOSARIO

Acantosis: Rarísima enfermedad de la piel que adquiere una pigmentación marrón o negruzca y un aspecto granuloso al hacerse más profundos los orificios normales de la piel; además se presentan unas; excrescencias papilares parecidas a los condilomas acuminados, tal enfermedad se acompaña frecuentemente de cáncer. Es una alteración de tipo degenerativo de las " células espinosas " de la capa más profunda de la epidermis.

Bowen's (enfermedad): Afección cutánea caracterizada por la formación de un tubérculo de color rosado, cubierto por una gruesa capa cornea considerada como una dermatosis precancerosa.

Citocina: Factores como linfocitos o monocinas producidos por unas células que afectan a otras.

Clitoris: Situado por encima y por delante del monte de venus. Es un corpúsculo alargado en forma de cono de una longitud de algunos centímetros que corresponde al pene del hombre y constituye por lo tanto el órgano eréctil femenino.

Clon: Grupo de células o individuos genéricamente idénticos, que se han originado de una sola célula mediante divisiones mitóticas repetidas.

Escroto: Aquella especie de saco o bolsa situada por detrás y por debajo de la raíz del pene, que contiene y protege los dos testículos; glándulas sexuales masculinas.

Fenotipo: Es el tipo constitucional vital, o sea el conjunto de caracteres hereditarios (genotipo) y adquiridos o condicionales (paratipo) que determinan la constitución particular de cada individuo.

Fosa navicular: Fosa escafoidea. Depresión en el ala interna de la hipófisis pterigoides.

Glande: Es el extremo libre anterior del miembro viril (pene), cubierto por un capuchón de piel (prepucio) que se puede retraer hacia atrás.

Hibridización: Es la posibilidad de entrecruzamiento entre especies o variedades animales afines. El producto resultante recibe el nombre de híbrido.

Histonas: Principal componente proteico de los cromosomas, que posee un alto contenido de los amino ácidos básicos; arginina y lisina.

Introito: Entrada a una cavidad o espacio.

Linfocinas: (Llamadas también mediadores de la inmunidad celular), productos solubles de los linfocitos que producen los múltiples efectos de la reacción inmunitaria celular.

Meato urinario: Es el orificio por el que se inicia el conducto de la uretra, a través del cual se exterioriza la orina contenida en la vejiga durante el fenómeno de micción.

Patogenia: Parte de la medicina que estudia en cada una de las enfermedades, la forma en que la causa de la afección (etiología) provoca en el organismo aquellas alteraciones o lesiones orgánicas que son la base de los síntomas o manifestaciones patológicas a través de las cuales se revela la enfermedad.

Patología: Rama de la ciencia biológica que se encarga de la naturaleza de las enfermedades, por medio del estudio de sus causas, sus procesos y sus efectos junto con las alteraciones en la estructura y la función.

Pitiriasis: Enfermedad que se caracteriza por la presencia de placas de fina descamación.

Prepucio: En el pene, es el caperuzón cutáneo que recubre la extremidad anterior llamada, glande, el prepucio se puede retraer hacia atrás por estar

unido al glande parcialmente por medio de una pequeña lamina carnosas denominada frenillo prepucial.

Queratosis: Cualquier enfermedad de la piel, caracterizada por el crecimiento excesivo del epitelio. Por consiguiente la hiperqueratosis es un crecimiento exagerado del epitelio.

Surco balano prepucial: Pliegue mucocutáneo de la piel que rodea al pene.

Transcripción: Proceso por el cual una secuencia de bases de DNA es copiada en una molécula complementaria a RNA de hebra simple.

Verruga: Es una afección característica de la piel; existen numerosas variedades:

- Verrugas seniles: De relieves redondeados del tamaño de una lenteja, de color de gris claro a gris amarillento, pueden aparecer sobre el dorso o sobre el pecho en personas de más de 50 años.

- Verrugas vulgares o duras: Son unos tumorcillos del tamaño de un grano de mijo de color amarillento o grisáceo que se localiza sobre todo en las manos.

- Verrugas juveniles o claras: Se localizan sobre todo en el dorso de las manos y en el rostro y son en general numerosísimas, tienen la capacidad de transmitirse de un individuo a otro y de multiplicarse en un mismo individuo por autoinoculación.

CONCLUSIONES

1. Debido a que es un agente altamente contagioso y peligroso, se aconseja acudir al clínico adecuado el cual debe ser apoyado debidamente por el laboratorio para emitir un diagnóstico certero y preciso.
2. Hacer la debida difusión de información del HPV y de su forma de contagio, de su prevención y control para evitar en lo posible que en un futuro muy cercano sea una de las causas principales de muerte.
3. El HPV afecta a piel y mucosas, siendo diferentes los virus que afectan a cada una de estas regiones, entre los mas de 60 subtipos de HPV, 20 de ellos son los que afectan a genitales y dos los más agresivos; el HPV 16 y el HPV 18 son causantes de cánceres cervicales invasivos.
4. Cuando el HPV está presente las lesiones pueden ir desde rosa pálido hasta café presentándose parakeratosis e hiperqueratosis, en la región genital.
5. El HPV esta involucrado en problemas de cáncer, cuando se encuentra asociado a EV causa grandes problemas, ya que afecta a edades muy tempranas y puede ser confundido con pitiriasis versicolor.

6. El virus en las mujeres puede ser detectado en las visitas al ginecólogo o durante el parto; mientras que en los hombres es mucho más difícil y por lo tanto se convierten en portadores potenciales.

7. El HPV no se ha podido propagar en cultivos celulares o ser transmitido a animales de laboratorio. Todos los tipos de PV tienen una simetría y organización genética similar, ya que todos ellos afectan al espacio epitelial de las células.

8. Tanto la inmunidad celular como la humoral están íntimamente relacionadas.

9. Tanto los métodos de diagnóstico como los de tratamiento, son variados y todos dependen del estadio de la enfermedad y el grado de infección que se encuentre presente. Entre los métodos de diagnóstico el más sensible y el más específico es el llamado reacción en cadena de polimerasas (PCR) que actualmente se encuentra en centros de investigación y hospitales de tercer nivel.

10. Finalmente en cuanto al tratamiento han sido estudiados 6 métodos comprobándose la eficacia de cada uno de ellos, tanto para verrugas de 5 mm hasta varios centímetros presentes en otras regiones de la piel.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

BIBLIOGRAFIA

LIBROS

- 1- Fields B.N. Papillomaviruses. Virology. 1990. pags. 1625 - 1670.
- 2- Dulbecco B.D. Virologia. Tratado de Microbiologia. 1986. pags. 1033 - 1428.
- 3- Wood W.B. Laboratory cultivation of viruses. Basic Medical Virology. 1991. pags. 48 - 69 y 78 - 109.
- 4- Douglas R.A. Transforming genes of bovine and human papillomaviruses. Papillomavirus. 1990. pags. 87 - 93 y 147 - 154.
- 5- Gomez P.A. Unidad, diversidad y continuidad de los seres vivos. Biologia. 1978. pags. 312- 365.
- 6- Karl H. et. al. Fundamental Techniques in Virology. 1969. pags 235 - 310.
- 7- Luria S.E. General Virology. 1956. pags. 20 - 38 y 55 - 84.
- 8- Roitt M.I. Inmunologia frente a virus. Inmunologia. 1991. pags 16.1 - 16.6.
- 9- Alison A. et. al. Transcriptional regulation by papillomavirus. Papillomavirus. 1990. pags. 568 - 573.
- 10- Mandell H. Short-term Psychotherapy and Brief Treatment Techniques. 1991. pags. 134 - 203.
- 11- Randall K.S. Amplification of genomic DNA. PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications. 1990. pags. 3 - 27.
- 12- Mischaan P. Inmunoterapia. 1992. pags. 32 - 47.
- 13- Segatore L. Diccionario Medico Teide. 1985.
- 14- Doane W.F. Electron Microscopy. 1988. pags 71 - 83.
- 15- Tortora J.G. Principios de Anatomia y Fisiologia. 1984. pags. 3 - 27.

REVISTAS

- 16- Akio K. et. al., Human papillomavirus infection of the male diagnosed by southern-blot, hibridization and polymerase chain reaction. Journal of Medical Virology. 1991. pags. 159- 164.
- 17- Patricio G., Mecanismos moleculares en cancer cervico-uterino. Revista Facultad de Medicina UNAM. 1993. pags. 6 - 13.
- 18- Patricio G., Papillomavirus DNA sequences and c-myc oncogene alteration in uterine cervix carcinoma. CINVESTAV - IPN. 1987. PAGS. 343 - 348.
- 19- Howley P.M. et.al., Molecular characterization of papillomavirus. genomes. National Cancer Institute. 1991. pags. 233 - 247.
- 20- Ookkaido I.Z., Molecular pathologic study of human papillomavirus infection in inversion papilloma and squamous cell carcinoma of the nasal cavities and paranasal sinuses. Journal Pathology. 1990. pags. 568 - 582.
- 21- Lauras A.K., Epidemiologic of genital human papillomavirus infection. Epidemiologic Reviews. 1988. pags. 123 - 165.
- 22- Makoto K., Characterization of a new type of human papillomavirus found in a lesion of Bowen,s disease of the skin. Journal of Virology. 1986. pags. 688 - 692.
- 23- Jack C. et. al., Human papillomavirus type 16 DNA in cervical smears as predictor of high-grad cervical cancer. The Lancet. 1992. pags. 959 - 961.

- 24- Gorth O. et.al., Epidermodysplasia verruciformis: A model for the role of papilloma viruses in human cancer. Papilloma Viruses in Human Cancer. 1989 pags 259 - 279.
- 25- Zhu W.L., Irritated seborrheic keratosis and bening verrucous acanthomas do not contain papillomavirus DNA. Index Medicus. 1991. pags. 449 - 452.
- 26- Niviat B.N. et.al., Prevalence of genital papillomavirus infection among women attending a college student health clinic or a sexually transmitted disease clinic. The Journal of Infections diseases. 1989. pags. 293 - 302.
- 27- Dickens P.S., Human papillomavirus 6, 11 and 16 in larynge at papillomas. Index Medicus. 1991. pags. 243 - 246.
- 28- Alex. C. Latent papillomavirus and recurring genital warts. The new England and Journal of Medicine. 1985. pags. 784 - 789.
- 29- Seneide A.H., Prevalence of human papillomavirus in the lower genital tract of pregnant women. Journal of the Cancer. 1987. pags 40 - 198.
- 30- Dorron R.B., Detection of human papillomavirus types 6 and 11 E4 gene products in condylomata acuminatum. Journal of Medical Virology. 1991. pags. 20 - 28.
- 31- Silvano C., Is vestibular papillomatosis associated with human papillomavirus associated with human papillomavirus. Journal of Medical Virology. 1991. pags. 7 - 13.
- 32- Furata Y.S., Molecular pathologic study of human papillomavirus infection in inverted papilloma and squamous cell carcinoma the nasal cavities and paranasal sinuses. Index Medicus. 1991. pags. 79 - 85.

- 33- Howley M.P. The human papillomavirus. The American Journal of Medicine. 1988. pags. 155 - 158.
- 34- Krebs B.H., Management of human papillomavirus associated genital lesions in men. Obstetrics and Gynecology. 1989. pags. 312 - 315.
- 35- Long S.Ch., Molecular variants of human papillomavirus type 16 from four continents suggest ancient pandemic spread of the virus and its caevolution with humankind. Index Medicus. 1992. pags. 2057 - 2066.
- 36- Stolf H., Progress in necleic acid reseach and molecular biology. Trends in neuroscience. 1989.
- 37- Borasso F.V., Cervical dyskeratotic cells as predictor of condylomatous changes on biopsy. Acta Citologica. 1989. pags. 223 - 227.
- 38- Hallam N. et.al., Prevalence of HPV cervical infection in a family plaring clinic determined by PCR and dot-blot hibridization . Journal of Medical Virology. 1993.
- 39- Ghirardini C., Human papillomavirus DNA detection in papanicolau-stained cervical smears with a non radioactive in situ hibridization. Acta Cytologica. 1992. pags. 183 - 188.
- 40- Williamson A. et.al., The use of the PCR for the detection of HPV type. Journal Virol Meth. 1991. pags. 57 - 66.
- 41- Lefebure M.A., High rate of multiple genital HPV infection detected by DNA hibridization. Journal of Medical Virology. 1992. pags. 265 - 270.
- 42- Randall K. et.al., Primer-directed enzymatic amplification of DNA with a thermostable DNA polimerase. Department of Microbial Genetics. 1987. pags. 487 - 490.

- 43- Stoflet E.S. et.al., Genomic amplifications with transcript sequencing. The lancet. 1990. pags 491 - 493.
- 44- Arnheim E., Biochemistry of the reaction: PCR strategy. 1993. pags. 133 - 156.
- 45- Annalossa M.D., Sensitivity of urethral cytologic diagnosis of human papillomavirus infections in men. Acta Cytologica. 1989 pags. 686 - 687.
- 46- Denagel D.C., Heat Shock proteins in immune responses. Critical Reviews in Immunology. 1993. pags. 71 - 81.
- 47- Yiting M., Typing of Genital Human Papillomaviruses. 1990. pags 342.
- 48- Paul S., Antiviral chemotherapy. The American Journal of Medicine. 1989. pags. 1 -3.
- 49- Vanden V.C. et. al. Prevalence of high risk genital papillomavirus in the Belgian female population determined by fast multiplex PCR. Journal of Medical Virology. 1993. pags 279 - 282.
- 50- Meck K.P., Interferons in the treatment of genital Human papillomavirus infections. The American Journal of Medicine 1988. pags. 159 - 163.
- 51- Kovi, J., Tillman, L., Malignant transformation of Coudyloma acuminatum. Am. J. Clin Pathologic. 1974. 61: 702.
- 52- Von Krogh., Genital papillomavirus infection. Conpharm.1980.
- 53- Villa L. J. Cancer., 1986. 37: 853.
- 54- Puig-Tintore., Diagnostico precoz del caancer genital femenino. Condiloma Acuminados. 1986 Cap. 6:119-139.

- 55- Capdevilla J., Comunicacion personal al Dr, Gonzalez Merlo referido en su libro "Diagnostico precoz del Cancer Genital Femenino".