

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
HOSPITAL DE MEXICO
Asociación Gineco - Obstétrica, S. A. de C. V.



INFECCION GENITAL POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

TESIS QUE PRESENTA EL

Dr. Martín José Durán Rosado

EN OPCION AL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. SERGIO AZCARATE SANCHEZ SANTOS

1989 - 1992

1995



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.

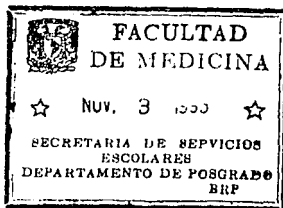


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL DE MEXICO

Asociación Gineco - Obstétrica, S. A. de C. V.

11217
44
ZED



INFECCION GENITAL POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

TESIS QUE PRESENTA EL

Dr. Martín José Durán Rosado

EN OPCION AL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. SERGIO AZCARATE SANCHEZ SANTOS

HOSPITAL DE MEXICO
SECRETARIA DE ENSEÑANZA

1989 - 1992

1995

INDICE

I.-	INTRODUCCION	19
II.-	HISTORIA	23
III.-	EPIDEMIOLOGIA	28
IV.-	CARACTERISTICAS BIOLOGICAS	32
V.-	ONCOGENICIDAD	39
VI.-	CUADRO CLINICO	46
	1.- En la mujer	
	a) No embarazada	47
	b) Embarazada	47
	2.- En el varón	50
VII.-	DIAGNOSTICO	53
	1.- Citológico	54
	2.- Histológico	56
	3.- Hibridación	58
	4.- Colposcópico	60
VIII.-	PRONOSTICO	67
IX.-	TRATAMIENTO	70
	1.- Métodos físicos	72
	2.- Métodos químicos	73
X.-	CONCLUSIONES	77
XI.-	BIBLIOGRAFIA	85

A TI, SEÑOR, ME ACOGO,
NO QUEDE YO NUNCA DE_
FRAUDADO; TU QUE ERES
JUSTO, PONME A SALVO.

Sal.31(2).

SEÑOR..., GRACIAS POR SER LA
LUZ QUE ILUMINA MI CAMINO.
POR LA OPORTUNIDAD QUE ME HAS
DADO DE LOGRAR MIS ASPIRACIONES.
PERMITEME NO ALEGARME 'DE TI,
Y QUE CON HONESTIDAD 'SIRVA AL QUE
REQUIERA DE MIS CONOCIMIENTOS.
GUIAME EN MIS MOMENTOS MAS DIFICILES.

TUS PADRES HICIERON LO MEJOR QUE PODIAN HACER
CON EL ENTENDIMIENTO Y LA CONCIENCIA QUE TENIAN
NO PODIAN ENSEÑARTE NADA QUE ELLOS MISMOS NO
SUPIERAN.

SI TUS PADRES NO SE AMABAN A SI MISMOS
NO HABIA MANERA DE QUE TE PUDIERAN ENSEÑAR
COMO AMARTE.

A MI PADRE PORQUE CON SU HONESTIDAD
Y RECTITUD HA SIDO UN EJEMPLO QUE ME
HA AYUDADO A SUPERARME Y LOGRAR MIS
MAS PRECIADOS ANHELOS. POR SER MI ME
JOR AMIGO, GRACIAS PAPA.

A MI MADRE PORQUE CON SU AMOR
Y EJEMPLO SUPO CONDUCIRME POR
EL CAMINO HONESTO, DE RESPON'
SABILIDAD Y SUPERACION. GRA''
CIAS MAMA POR ESTA HERENCIA.

DANOS LA GRACIA DEL AMOR FRATERNAL:
QUE UNA CORRIENTE SENSIBLE, CALIDA
Y PROFUNDA CORRA EN NUESTRAS RELA'
CIONES, QUE NOS ESTIMULEMOS Y CELE'
BREMOS COMO HIJOS DE UNA MISMA MADRE.

A MI HERMANA QUE CON SU APOYO, MORAL
Y ESPIRITUAL, Y SU TENACIDAD ME HA
ESTIMULADO PARA LOGRAR CADA UNA DE
MIS METAS. MUCHAS GRACIAS BETTY.

NUNCA VISITES PANTEONES,
NI LLENES TUMBA DE FLORES
LLENA DE AMOR CORAZONES.
EN VIDA, HERMANO, EN VIDA...

A LA INOLVIDABLE MEMORIA
DE MIS ABUELOS:
RAFAEL, DELFINA, JACINTO
Y OFELIA.

GRACIAS AMIGO

GRACIAS AMIGO ... POR CA'
MINAR CONMIGO... POR HA'
CERME CON TU AFECTO ... '
MUCHO MAS FACIL EL CAMINO.

A MIS COMPAÑEROS PEDRO Y CARLOS
POR HABER COMPARTIDO CONMIGO LOS
BUENOS MOMENTOS Y LOS OBSTACULOS
MAS ALTOS, PARA LOGRAR LA META;
GRACIAS.

SI DECIDES CREER
QUE TODO EL MUNDO SIEMPRE TE AYUDA,
TE ENCONTRARAS CON QUE EN LA VIDA,
DONDE QUIERA QUE ESTES, SIEMPRE HABRA
ALGUIEN QUE TE TIENDA UNA MANO.

A LA FAMILIA FLORES ROSADO
POR QUE EN TODO MOMENTO ME
BRINDARON SU APOYO Y ESTU-
VIERON CONMIGO EN LOS MO-
MENTOS MAS DIFICILES DE -
MIS ESTUDIOS. GRACIAS.

SI VAS A ESCUCHAR A LA GENTE,
ESCUCHA A LOS TRIUNFADORES.
ESCUCHA A LAS PERSONAS
QUE SABEN LO QUE
HACEN Y DEMUESTRAN
EL VALOR DE LO QUE HACEN.

A MI MAESTRO Y AMIGO QUE CON
SU AFECTO Y CONSEJOS DESINTE
RESADOS SUPO TRANSMITIRME - '
SUS CONOCIMIENTOS Y EXPERIEN
CIAS. GRACIAS DR. GILDARDO L
CASTILLO CAMARA.

QUE IMPORTANTE SON EN MI
VIDA " LOS MODOS ", CON '
QUE ACTUE PARA TRIUNFAR '
EN MIS RELACIONES HUMANAS.

A TODOS LOS QUE DE ALGUNA
MANERA CONTRIBUYERON TRANS-
MITIENDOME SUS CONOCIMIENTOS
O BRINDANDOME SU AMISTAD DE-
SINTERESADA, PARA ALCANZAR
MI OBJETIVO. GRACIAS.

*INFECCION GENITAL POR
VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO*

*CADA ENFERMEDAD LLEVA CONSIGO UNA
ENSEÑANZA QUE HEMOS DE APRENDER*

CAPITULO I

INTRODUCCION

La infección por virus del papiloma humano (VPH) es uno de los tópicos en el campo de la ginecología y la oncología que ha despertado mayor interés en los últimos años.

A pesar de que la transmisión de las lesiones verrucosas de la región genital fué descrita desde la época de los griegos; tuvieron que pasar muchos siglos para realizasen nuevos descubrimientos y fué hasta 1917 en que se demostró la infectividad de los condilomas genitales (1,4). A partir de esta fecha se inició una mayor investigación sobre los condilomas genitales, lográndose grandes avances sobre ellos, demostrando su origen viral y en 1976 se reconoció la relación de este virus con el cáncer genital (4).

Las verrugas genitales eran, y son actualmente, difíciles de tratar, altamente transmisibles, molestas y antiestéticas, pero se creía que eran benignas y por ello no merecían de tratamiento. Pero la infección ha ido en aumento, sobre todo a partir de la revolución sexual del decenio de 1960 que produjo una actitud liberal en cuanto a la conducta sexual, lo que facilitó el aumento de las enfermedades de transmisión sexual, incluyendo aquellas por VPH (1,7,8).

Es por esto que fué mayor el interés por la investigación del VPH lográndose grandes avances tanto en el diagnóstico como en el tratamiento.

En cuanto al diagnóstico su avance fué mayor

con la hibridación del DNA del VPH, ya que hasta hace 5 años solo se conocían aproximadamente 6 subtipos virales y, por medio de la hibridación, hasta el momento se conocen cerca de 70 subtipos virales.

En el tratamiento se han utilizado múltiples métodos tanto locales, quirúrgicos y sistémicos con los cuales se ha logrado una disminución de la infección, pero no su control total.

La finalidad de esta revisión es actualizar los conocimientos de la infección por VPH en el tracto genital inferior de la mujer, tomando en cuenta la relación con el cáncer cervical, el cual cada día aumenta la frecuencia en mujeres jóvenes, lo que conlleva a muertes de mujeres en edad reproductiva.

Debido a esto es necesario la creación de nuevos métodos de diagnóstico y tratamientos adecuados para el control definitivo de las lesiones premalignas del cérvix, como es la infección por VPH.

EL QUE NO PUEDE ACORDARSE DEL PASADO,

ESTA CONDENADO A REPETIRLO

CAPITULO 11

HISTORIA

La primera descripción de verrugas fue hecha por Celso en el año 25 D.C., en los siguientes siglos los romanos y los griegos observaron y describieron la transmisión sexual de las lesiones verrucosas de la región genital. En los siglos subsiguientes poco o nada se añadió al conocimiento de las verrugas (1).

En 1306 Lafnanc describió algunas lesiones que pudieran ser condiloma acuminado (4).

Durante muchos años los condilomas planos se consideraron como manifestación de la sífilis, hasta que en 1793 Bell reconoció que no estaban relacionadas (4); posteriormente se relacionó con la gononnea y en 1872 Martin demostró lo contrario (4).

En 1879 se consideró como causa de la proliferación verrucosa en genitales a irritantes como polvo, esmegma y las secreciones genitales (4).

En 1893 Gemy describió la similitud histológica entre las verrugas cutáneas y las genitales, así como Payne demostró la naturaleza infecciosa de las verrugas comunes (4).

En 1907 se postuló por primera vez el origen viral de las verrugas por Ciuffo (1,4), y en 1917 se demostró la infectividad de los condilomas genitales (1,4).

En 1924 Senna demostró la etiología viral del condiloma genital.

Con la introducción de la microscopía electrónica

nica en 1940 se logró observar partículas virales y se demostró la teoría del origen viral de las verrugas (4).

Koss y Dunfee en 1956 acuñaron el término atípica coilocítica para describir células con hueco citoplásmico (7,9).

Ayre en 1960 sugirió una causa viral y postuló que esta infección pudiera representar un eslabón entre las células normales y las premalignas o malignas (4). También en este año se creía que las verrugas vulgares, planas juveniles y las genitales eran producidas por el mismo virus del papiloma (4).

Dunn y Ogilvie en 1968 demostraron partículas virales en los condilomas genitales (4).

Los primeros datos de hibridación publicados en 1974, sugirieron que más de un tipo de VPH producía los condilomas humanos (4).

En el año 1976 Meisels y cols. describieron las características de las alteraciones citológicas presentadas por el VPH que son: coilocitosis, discariosis, canionnexis y anfofilia (7,12) y postularon que el coilocito era patognomónico de la infección (4).

Además se han encontrado cambios coilocíticos en las displasias, lo que sugiere una relación entre el VPH y la neoplasia cervical (4), así como con las lesiones del tipo papilar, plana e invertida (9).

A partir de esta fecha se ha reconocido la importancia del VPH tanto como enfermedad de transmisión sexual como precursora de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC), (9,11).

En 1980 se realizó la caracterización parcial del DNA viral, que después se denominó VPH-6 y es el virus prevalente en el condiloma acuminado (4). Después se logró un gran proceso en la identificación de los tipos del VPH. En este mismo año Reid y cols. aislaron el VPH cervical (9). A la fecha se han logrado identificar más de 70 subtipos del VPH.

SOMOS TAN CAPACES DE DESTRUIR EL PLANETA
COMO DE SANARLO. Y ESTO NOS CONCIERNE A
CADA UNO DE NOSOTROS INDIVIDUALMENTE.

CAPITULO III

EPIDEMIOLOGIA

La epidemiología de las infecciones genitales por virus del papiloma humano, es similar a la del herpes genital, ya que los casos asintomáticos son mucho más frecuentes que las lesiones clínicas evidentes (5,11,12).

Hay muchos factores de riesgo para la aparición de la infección como el caso de las verrugas genitales, entre las cuales están la promiscuidad sexual, el uso de anticonceptivos orales, y el tabaquismo (3,4,9,15).

Para la infección cervical subclínica se encuentran, el inicio de vida sexual activa a edad temprana, promiscuidad sexual, embarazo y antecedente de verrugas genitales (3,4,12).

Además como la infección por VPH se considera precursora del cáncer cervical, también existen factores de riesgo para ello como son tabaquismo, deficiencia inmunológica y los hormonales (11,12,13,18,22,25,28,32,33,35). También se mencionan como factores de riesgo la infección por Chlamydia, Herpes Virus 2, Citomegalovirus e higiene defectuosa (7,11,12,14,30).

Las mujeres fumadoras tienen un mayor riesgo de padecer infección por VPH y neoplasia intraepitelial cervical que las no fumadoras (3,4,9,11,12,13,25,28,32), cuando el virus está presente la fumadora tiene 2.7 veces más riesgo de padecer neoplasia intraepitelial cervical que las no fumadoras (11).

Para la aparición de la infección se requiere contacto directo o indirecto del virus, ya sea con membranas, mucosas o piel susceptible (12), como es el caso de la infección en los niños durante el parto vaginal, cuando los genitales de la madre están infectados (2,12,18)).

También se ha mencionado la transmisión de la infección por medio de fomites (11,19,23).

Ha habido un incremento considerable en la incidencia de la infección desde $39 \times 100,000$ entre 1967 y 1969 hasta $126 \times 100,000$ entre 1975 y 1978, lo que representa un incremento del 3.2 por ciento en un período de 10 años (5). Esto puede ser dado por la actitud liberal de la conducta sexual a partir de 1960.

El promedio de edad más frecuente en la infección por VPH es de 24 ± 2 y en la neoplasia intraepitelial cervical 30 ± 2 (11).

Los sitios más frecuentes de lesión son cérvix, vulva, vagina, peniné, ano y uretra (5).

Las lesiones de vulva y peniné se consideran de bajo riesgo y las de cérvix de alto riesgo (11).

LA FATALIDAD DE MILES DE MILLONES DE AÑOS DESDE '
 QUE LAS PRIMERAS MOLECULAS SE CONFORMARON PARA '
 PRODUCIR LA VIDAS RIGE NUESTRO SER Y TODAS NUES '
 TRAS ACCIONES.

CAPITULO IV

CARACTERISTICAS BIOLÓGICAS

Los virus del papiloma humano pertenecen a la familia de los papovavirus, contienen genomas de DNA de doble cadena circular rodeada por una cápside poliédrica de veinte caras (icosaédrica) (1,3,4,13).

La partícula viral del papiloma tiene un diámetro de 55 nanómetros y una estructura icosaédrica formada por 72 unidades básicas llamadas capsómeros. No tienen membranas de envoltura de lípidos y contienen una proteína principal de la cápside con peso molecular de casi 54,000 daltones (1,3,13).

El ciclo vital del VPH es diferente al de otros virus y el mejor conocimiento del ciclo de infección viral facilita entender la biología de la epidermis y de las mucosas. En general la infección por VPH se limita al queratinocito de la epidermis (5,35).

En las lesiones del aparato genital por VPH las células con vacuolización perinuclear, hipercromasia y convolución nuclear se denominan coilocitos y suele ser factible detectar la proteína principal de la cápside en los coilocitos y en las células disqueratóicas, cerca de la superficie epitelial o en ella (1,35).

Un modelo de infección del cuello uterino por VPH también explicaría porque la zona de transformación es más susceptible. La célula subcolumnar de reserva, o célula metaplásica, parecen ser el

blanco de la infección porque están expuestas al virus que penetra con proliferación activa (4). Es posible que la célula de reserva infectada sea un precursor común de todos los tipos histológicos de cáncer cervical (1,4).

El ciclo normal del virus parece verse detenido en las displasias de alto grado y cáncer invasor, por lo que no se forman partículas virales por ello el desarrollo de una de estas entidades constituye para el virus una muerte biológica (4).

Las células normales son diploides, las verrugas son poliploides y las displasias de alto grado y el cáncer invasor son aneuploides (4,7,20).

Las proteínas E6 y E7 se han identificado en líneas celulares de cáncer cervical (4), producidos por VPH 16 y 18 (12,34).

Los tejidos infectados por VPH presentan dos tipos de cambio morfológico:

El primero a nivel celular con la aparición de cuerpos de inclusión intranuclear, irregulares y eosinófilos que se observan clásicamente en las infecciones por herpes (5).

El segundo, ocurre dos o tres días después, con marginación de la cromatina y el resto del núcleo adquiere un aspecto de vidrio punteado o pa'co, momento en el que ya no se observan los cuerpos de inclusión. (5).

Después de que las células huésped se infectan existen dos tipos de evolución: la infección productiva y la no productiva.

En el primer caso se sintetizan nuevas partículas virales infecciosas y se destruyen las células huésped. En el siguiente hay persistencia del virus, en la que parte o todo el genoma viral se conserva de la manera inactiva y las células huésped sobreviven (5).

Durante el coito con un compañero infectado ocurre inoculación en sitios de traumatismo microscópico, donde los viriones del VPH penetran la capa basal y cruzan la membrana celular, después el genoma viral es transportado al núcleo de la célula donde produce varias proteínas específicas del virus (1,12), y se establece como un episoma (20). Las proteínas específicas van a producir una replicación de estos (12). Las plásmides virales episómicas se replican en cada división celular y evita la dilución de las copias virales.

Durante el período de incubación, que varía de 3 a 6 semanas a 8 meses (6,12) se colonizan grandes zonas de epitelio anogenital con una infección de VPH latente " estable " (11). Un gran porcentaje de individuos expuestos se mantienen con esta infección latente durante un período prolongado (11,12,34).

En individuos susceptibles la colonización viral va seguida de la expresión activa que produce

alteraciones del crecimiento celular, aparición de efectos citopáticos virales en células de maduración y aumento de la velocidad de la replicación viral (1).

El progreso de la replicación viral episómica a la productiva depende de la sensibilidad celular, el tipo viral, la susceptibilidad del huésped y la actividad de cofactores (1).

Morfológicamente la expresión activa se caracteriza por proliferación epitelial y capilar rápida que suele durar de 3 a 6 meses; la proliferación epitelial produce acantosis, hiperplasia y aumento de la actividad mitótica (1).

Casi a los tres meses después de la aparición de cualquier lesión clínica o subclínica ocurre la respuesta inmunitaria del huésped (etapa de contención) mediada por los linfocitos T; pero se ha observado que los linfocitos B también pueden influir (1,5,11,12).

En esta etapa de contención los condilomas externos sufren regresión espontánea en el 20 por ciento de los individuos infectados, en el 60 por ciento la destrucción localizada de los condilomas vulvares obvios llevan a la remisión duradera y el 20 por ciento restante se mantienen refractarios a los tratamientos de consultorio (1).

Después de 9 meses las pacientes infectadas se dividen en dos grupos: las que continúan con

remisión clínica sostenida y las que recaen hacia la expresión activa persistente de la enfermedad' (1).

Aunque las mujeres del primer grupo ya no desarrollan condilomas puede persistir una infección latente por VPH (1).

El segundo grupo representan a las que con mayor probabilidad tendrán una neoplasia (1).

CUANDO DIGAS DECIR QUE ALGO ES INCURABLE,
PIENSA QUE ESO NO ES VERDAD.
RECUERDA QUE EXISTE UN PODER SUPERIOR.

CAPITULO V

ONCOGENICIDAD

Rous y Beard fueron los primeros en publicar el potencial carcinogénico del virus del papiloma humano, ya que observaron el desarrollo del carcinoma de células escamosas en las verrugas provocadas por papilomavirus Shope en conejos domésticos (5,12).

El ritmo de conservación maligna y la rapidez de transición aumentan debido a la exposición simultánea a carcinógenos químicos.

Las células cancerosas dejan de producir partículas virales infecciosas, pero el genoma viral persiste en un número elevado de copias y se expresa continuamente.

Diversos tipos de VPH infectan la mucosa anogenital, originando lesiones que difieren en aspecto clínico, histológico y peligro de progresión maligna (8).

Los VPH son causa de papilomas típicos (verrugas vulgares, verrugas plantares, papilomas laríngeos, condiloma acuminado), pero también de lesiones planas atípicas en piel y mucosas (neoplasia intraepitelial cervical, papulosis bowenoid e hiperplasia epitelial focal) (4,23).

Casi siempre se encuentra VPH 6 y 11 en verrugas genitales y VPH 16 y 18 en el 70 por ciento de los cánceres cervicales. Más del 85-90 por ciento de las muestras tumorales contienen genomas del papilomavirus, si se incluyen otros tipos de virus como el VPH 31, 33, 35, 39 o 42 (4,

11,12,31).

Los VPH 6 y 11 se consideran como de bajo riesgo y los 16,18, y 31 por lo general muestran un grado más intenso de neoplasia intraepitelial cervical (5,14).

Hay atípiá nuclear en todas las capas de epitelio y se observan imágenes de mitosis anormales. Se pueden descubrir tipos oncogénos de VPH en el 80 - 90 por ciento de las lesiones de NIC III, de las cuales el VPH 16 es el tipo más frecuente (5,21,24).

El VPH 16 se encuentra cercano al 50 por ciento, el 18 alrededor del 20 por ciento y el 33 en un 10 por ciento (12,31).

Las displasias positivas para VPH 16 y 18 tienen más posibilidades de evolucionar hacia un grado elevado de anomalía que las que contienen VPH 6 y 11 (3,4,5,12,31,37).

La relación entre infección por VPH y malignidad es muy estricta (7,23,24,36) donde más del 90 por ciento de los cánceres contienen VPH oncogénos (7,24). Un tercio de las pacientes con VPH cervical, diagnosticadas histopatológicamente desarrollan neoplasia intraepitelial cervical en un año (9).

A pesar de que los VPH tienen un papel muy importante en la oncogénesis, también se sabe que la infección en sí no es suficiente para inducir

cáncer cervical, ya que depende de factores adicionales para que se produzca (4,5,9,12). Sin embargo la asociación constante entre la infección por VPH y cánceres anogenitales pone en relieve el hecho de que los papilomavirus transmitidos sexualmente pueden desempeñar un papel necesario en la carcinogénesis.

La mayor parte de los cánceres parecen tener una etiología multifactorial.

Los cofactores que se toman en cuenta para la transformación neoplásica en el cérvix uterino son, principalmente, el tabaquismo, factores inmunológicos y hormonales (11,12,13,18,22,25,28,32,33,35). Y aunque no se ha establecido una correlación adecuada, se toman en cuenta la infección por chlamydia, virus herpes 2, citomegalovirus e higiene deficiente (7,11,12,14,30,38,39).

Se han encontrado un alto riesgo de aparición de cáncer cervicouterino en mujeres que fuman (3,4,9,11,12,13,25,28,33), y se pueden aislar sustancias mutágenas de su líquido vaginal (3) y del moco cervical por acción de la nicotina y la cotinina, principalmente la primera (12,13,25). También pueden producir mutágenos ciertos microorganismos que se encuentran en la parte inferior del aparato genital de mujeres sexualmente activas (4).

Parece haber una mayor prevalencia de verrugas

genitales durante el embarazo, encontrándose papiloma virus con una frecuencia casi del triple que en las pacientes no embarazadas (40). Además la multiparidad y el uso prolongado de anticonceptivos orales se consideran factores de riesgo para el cáncer cervical (4,7,22).

En neoplasias asociadas a VPH 16 y 18 los tumores muestran alteraciones en el estado físico del DNA viral dentro de la célula huésped.

Dentro de las lesiones benignas y premalignas el DNA viral está en forma extracromosómica, y en los cánceres invasores está integrado a los cromosomas celulares.

Syjanen estableció en 1986 las siguientes conclusiones sobre la acción carcinogénica del VPH (11) :

- 1) La infección por VPH es una enfermedad de transmisión sexual.
- 2) Las lesiones por VPH del cérvix tienen un comportamiento similar a la neoplasia intraepitelial del cérvix.
- 3) La transformación maligna depende del tipo de VPH.
- 4) La transformación maligna requiere un efecto sinérgico entre el virus y carcinógenos físicos o químicos u otros agentes infecciosos.
- 5) Varios tipos de VPH son capaces de persistir como infección latente en el epitelio cervical.

- 6) La predisposición genética contribuye a la " transformación maligna.
- 7) Los mecanismos inmunológicos pueden modificar el curso de la infección por VPH.

NECESITAMOS HACER ALGO MAS QUE LIMITARNOS
A TRATAR EL SINTOMA. NECESITAMOS ELIMINAR
LA CAUSA DEL MALESTAR.

CAPITULO VI

CUADRO CLINICO

EN LA MUJER NO EMBARAZADA.

Se ha intentado encontrar datos clínicos que nos orienten hacia el diagnóstico de la infección por virus del papiloma humano, lo cual no se ha logrado, ya que cuando está presente no suele dar ningún tipo de manifestación clínica, solamente algunas pacientes con infecciones de localización vulvar o vaginal pueden manifestar, vulvodinia - y/o dispareunia (1,11,12).

En otras pacientes puede presentarse leucorrea crónica, en ocasiones maloliente, como sucede en la condilomatosis vaginal, con sensación de escozor, lo cual nos habla de una infección sobreagregada (6,11,12).

Es por esto que la infección por VPH se considera subclínica ya que como se mencionó es asintomática y el diagnóstico se establece mediante exámenes paraclínicos.

EN LA MUJER EMBARAZADA.

La infección por virus del papiloma humano es un cuadro frecuente en la mujer embarazada, más que en la no embarazada (1,12).

Se menciona un aumento de la incidencia de la infección del primer trimestre (40porciento) al último trimestre (60porciento), y disminuye hasta un (17porciento) en el postparto (1,4).

Como ya se mencionó, el embarazo se relaciona con una depresión de la inmunidad mediada por células

lulas (1,5,11,12), que permite la retención fetal y también impide la resistencia a infecciones específicas, incluyendo las producidas por DNA viral (1,4).

Del tracto genital femenino la zona de transformación inmadura del cuello uterino es la más afectada (1,4).

Los tipos 16 y 18 tienen un alto potencial oncogénico y se relacionan con el carcinoma invasivo que, por fortuna, es raro durante el embarazo (1,4).

La mayor preocupación desde el punto de vista obstétrico es el riesgo de la transmisión de la infección por virus del papiloma humano al recién nacido durante el parto, en su paso por el canal vaginal.

La epidemiología de este proceso morbido aún no es bien conocido y se ha logrado identificar a los tipos 6 y 11 como los más frecuentes en lesiones laríngeas y genitales en pacientes pediátricos (2,12,18).

Debido a que la infección por VPH se difunde a través de la piel por contacto directo, se duda la posibilidad de transmisión hematogena o por líquido amniótico (2).

Se ha encontrado VPH en aspirados gástricos en un 33 por ciento de los recién nacidos y en la piel de la frente de los mismos durante los primeros tres días de nacimiento (1,4).

Aunque el riesgo de infección es muy bajo en el recién nacido no puede predecir quienes presentarán papiloma juvenil laríngeo o condilomas anogenital o conjuntival (1,4).

El tratamiento de la paciente infectada por VPH o con neoplasia intraepitelial cervical se podrá realizar tres meses después del parto, -- cuando el cuello uterino ha recuperado su anatomía (1,4).

Se ha observado que entre las semanas 27 y 32 el tratamiento de las pacientes con condilomas vulvoperineal o vaginal tiene mayor éxito (1,4). Esto puede deberse a que la inmunidad materna durante los dos primeros trimestres está alterada además se ha observado una verdadera regresión en el 20 por ciento de los casos, cercanos al término, lo cual sugiere aún más, una relación inmunológica con la infección por VPH (1,4).

El tratamiento más frecuentemente usado es el ácido tricloroacético aplicado en lesiones aisladas. La ventaja de este medicamento es que no pasa a la circulación sanguínea, por lo que es seguro durante el embarazo (1,16).

Debido a esto no se recomiendan los tratamientos con podofilina, 5-fluorouracilo (5-FU), etc. Los cuales sí pasan a la circulación sanguínea (1,45)

Dado que tiene poco peligro para la madre y

para el feto, además del alto porcentaje de éxito el tratamiento con Láser CO₂ es el que se está usando en el caso de lesiones voluminosas o extensas y en las que no tuvieron curación con el ácido tricloroacético (1,5).

La resolución del embanazo depende del volumen, localización y número de las lesiones, ya que en caso de ser muy voluminosas podría producir una distocia o dificultades mecánicas por lo que una cesárea estaría indicada.

El objetivo terapéutico es el reducir al mínimo cualquier inoculación viral, por lo que es conveniente tratar a todas las embarazadas con condilomatosis, independientemente de la etapa del embanazo en que se presenten a consulta.

EN EL VARON.

Desde 1842 se ha enfatizado la influencia del compañero sexual. El varón se ha considerado como reservorio y transmisor de la enfermedad y a su vez, como cofactor en las lesiones preneoplásicas, lo cual tiene relación directa con el nivel socioeconómico, la ocupación y los hábitos sexuales (1,4,11,14). Es por esto que el estudio de los genitales externos masculinos es parte importante en el análisis de la patología cervical (11).

En 1982 Baggish señaló que el 82 por ciento de los compañeros sexuales de mujeres con condilo

ma recidivante tenían condiloma peneano subclínico (1,4,12,46).

Los pacientes masculinos cuyas compañeras sexuales presentan condilomas o citologías anormales rara vez presentan lesiones peneanas. Aproximadamente el 7 por ciento presentan síntomas (4).

Con excepción del condiloma clásico, las alteraciones epiteliales que ocurren en las infecciones por VPH son inespecíficas, por lo que es indispensable realizar una biopsia antes de diagnosticar la infección (1,4,8,11,12).

La prevalencia de lesiones por VPH en hombres sexualmente activos asintomáticos es del 10 por ciento y la tasa de compañeros sexuales infectados de mujeres con condilomas o frotis cervicales anormales es de casi un 65 por ciento (1,4).

Las lesiones se localizan, en orden de frecuencia, en el glande, prepucio, surco balanoprepucial, meato uretral y cuerpo del pene (12).

LA MEDICINA COMO CONOCIMIENTO CIENTIFICO HA EXIGIDO SIEMPRE DEL MEDICO UN FINO ESPIRITU DE OBSERVACION Y UN RECTO JUICIO EN LA INTERPRETACION DE LOS DATOS. EL RAZONAMIENTO LOGICO HA SIDO SU MAYOR APOYO PARA ELABORAR UN DIAGNOSTICO. PARA ELLO EL CULTIVO DE LA INTELIGENCIA ES LA CLAVE Y EL CEREBRO SU MEJOR INSTRUMENTO.

CAPITULO VII

DIAGNOSTICO

DIAGNOSTICO CITOLOGICO.

La incidencia de infección por virus del papiloma humano de las vías genitales femeninas ha aumentado en forma espectacular y en función a que el diagnóstico primario se basa en las observaciones citológicas, los criterios diagnósticos tienen particular importancia. Hay estudios que indican que toda mujer con señal citológica de infección por VPH, y datos de neoplasia intraepitelial cervical o sin ellas, debieran tratarse con extraordinaria prudencia (5).

A pesar de los grandes e interesantes logros en la detección de la infección mediante hibridación de ácidos nucleicos, la microscopía de los frotis o cortes histológicos es el método más frecuente de diagnóstico (4,41,42).

En los últimos años se han publicado muchos trabajos en los que se describen las manifestaciones citológicas de la infección en las vías genitales femeninas y en las que se especula sobre el significado de la misma (4).

La citología cervical se trata de un procedimiento de consultorio, no invasivo, que permite el estudio de grandes áreas, del mismo sitio, en una sola muestra (1).

Se menciona que el valor de la citología en el diagnóstico de la infección por VPH del cuello uterino es inferior a lo que se cree, ya que el diagnóstico citológico, con los parámetros clásicos, es subóptimo (12,15) y se señala desde

un 3 por ciento hasta un 30 por ciento (11).

Los coilocitos constituyen el elemento clásico para el diagnóstico de infección (1,3,4,11,12). Son células escamosas superficiales e intermedias que muestran un gran halo perinuclear claro, vacío, llamado halo coilocítico. A pesar de que puede tener un núcleo muchas veces es binucleado y en ocasiones multinucleado (3,11,12).

La disqueratosis es la segunda característica patognomónica de la infección y puede ser concomitante a la coilocitosis (1,3,4,11,12).

Estas células se observan aisladas o como pequeños agregados celulares con núcleos hipercromáticos e irregulares.

Ya que la frecuencia de detección de la infección por VPH mediante frotis citológico es muy baja, se utilizan los siguientes cambios para la orientación de su compatibilidad con la infección vírica: presencia de cuerpos de inclusión con halo, degeneración nuclear, bi o multinucleación, disqueratosis y disposición caprichosa de la cromatina nuclear (7,11,12).

Otra de las características del frotis es la impresión de que se tratan de extensiones mal teñidas, presentando una eosinofilia más roja que naranja, con alteraciones nucleares y citoplásmicas (11).

Por tanto el diagnóstico citológico debe confirmarse por biopsia dirigida bajo observación

colposcópica (4).

Con esto se concluye que diagnóstico citológico de la infección por VPH es altamente específico pero no muy sensible (4,11).

DIAGNOSTICO HISTOLOGICO.

El diagnóstico histológico de la infección por virus del papiloma humano se basa en el efecto citopático del virus sobre el epitelio. Con toda probabilidad la infección se inicia en las células basales y con la maduración de las células planas el daño es cada vez más notorio (51).

El signo principal de la infección es la coilocitosis, cuyo aspecto es similar al de los frotis. Las células caracterizadas por una cavidad vacía que rodea a un núcleo atípico, hipercromático y crecido, donde es frecuente encontrar dos o más núcleos y se localizan en las capas más superficiales del epitelio (52).

Otro signo de la infección es la paraqueratosis, que es el equivalente histológico de la disqueratosis de los frotis (52).

Las capas externas del epitelio muestran células superficiales pequeñas con núcleos picnóticos crecidos, los cuales se encuentran en las porciones superiores de las papilas de tejido conectivo que se extienden hasta la superficie epitelial (11).

La infección por VPH se puede expresar, histo

lógicamente, como verrugas venéreas exofíticas o como infección subclínica.

El condiloma acuminado se caracteriza por -' presentar un tallo de tejido conectivo que sos-' tiene un epitelio proliferante con acantosis, pa pilomatosis e hiperqueratosis. Los puentes del' epitelio están alargados y son notorias la coi' locitosis y paraqueratosis en las capas superfi' ciales del epitelio (52).

Desde el punto de vista histológico la in-' fección subclínica se caracteriza por un epite-' lio poco engrosado con coilocitos en las capas' superficiales, los núcleos que presentan son hi' percromáticos e irregulares. Puede haber un nú' meno grande de mitosis en la capa basal y paraba sal (52).

Se ha intentado realizar el diagnóstico his-' tológico del subtipo viral de VPH, lo cual aún' no se ha logrado. En una época se sugirió que' la presencia de imágenes mitóticas atípicas pue' den indicar la presencia de VPH 16 (53). En in' vestigaciones realizadas posteriormente por --' Jenkins y cols. y Kadish y cols. no fue posible' determinar los subtipos virales por histología' (54,55).

Si una infección subclínica por VPH se aso-' cia con grados elevados de neoplasia intraepite' lial cervical se puede suponer que está relacio' nado con VPH 16 o 18 (55).

No obstante esta suposición se basa en la -' probabilidad y no en una característica histoló- gica específica (1).

La sensibilidad del conte histológico, en -' comparación con la técnica de biología molecular parece ser tan baja como el frotis, aunque no se ha realizado un estudio de esto. Wespi sugirió que cambios epiteliales menores como la falta de acumulación de glucógeno, elongación de filamen- tos reticulares y acantosis pueden representar ' signos inespecíficos de infección (56,57).

Se menciona que el diagnóstico de la infe- -' cción por VPH mediante conte histológico es alta mente específico pero no muy sensible (1).

DIAGNOSTICO MEDIANTE HIBRIDACION DE ACIDO NUCLEI- CO.

Las infecciones por virus del papiloma huma- no no son fáciles de descubrir con las técnicas' directas de empleo común para diagnosticar la -' mayor parte de las virosis. No se dispone de -' pruebas serológicas adecuadas y los VPH no pue- den aislarse de muestras clínicas por cultivo ce- lular, aunque se pueden descubrir con microscopio electrónico o por inmunoquímica, ninguno de estos métodos tiene una sensibilidad adecuada.

El uso de técnicas avanzadas para descubrir' ácido nucleico combinado empleando sondas marca- das de VPH (8) han permitido descubrir secuen- cias específicas en el...

cias genómicas papilomavirales dentro de la mayor parte de los tejidos que muestran signos histopatológicos definidos de infección por VPH (5, 24, 29).

El análisis de hibridación del ácido nucleico (DNA o RNA) es la mejor técnica disponible actualmente para el diagnóstico de infección por VPH (5, 8, 11, 43, 44).

Las siguientes son algunas técnicas utilizadas para la detección de DNA viral en lesiones cervicales:

La Southern Blotting es el método más sensible y específico para la detección del DNA viral. Fragmentos de DNA son generados por restricción de la digestión enzimática, separados por el gel electroforesis y por un filtro inerte. Dependiendo del tamaño del fragmento del DNA, un VPH específico es reconocido, después de la hibridación, con una sonda radioactiva o biotina adecuada (1, 5).

DNA Dot Blot el DNA es inmovilizado en un soporte inerte por aplicación directa, haciendo una cuantificación exacta del DNA y pueden ser examinadas muchas muestras con un aparato de múltiple filtración (1, 5).

La hibridación con filtro in situ se realiza en un soporte inerte o en un filtro de nitrocelulosa o parafina (5, 7), tiene el mismo principio que el Dot Blot con excepción que las células

obtenidas del cervix son inmovilizadas en filtros en lugar de todo el DNA (1,5).

La amplificación genética por reacción de la cadena de polimerasa es la técnica más recientemente utilizada en la cual se puede identificar desde un bajo número de copias del genoma viral (15).

Otros métodos menos usados son: manchas de Southern inversas, manchas de Northern, manchas de VPH slot y card, hibridación con sonda vector y la hibridación en sandwich (1,5,8).

DIAGNOSTICO COLPOSCOPICO DE LA INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO:

La colposcopia desempeña un papel importante en la identificación del sitio de la infección por virus del papiloma humano en el tracto genital femenino bajo.

El número creciente de mujeres afectadas por la infección y el carácter frecuentemente asintomático del padecimiento, motivó desde hace aproximadamente 10 años la observación y caracterización de las lesiones virales en el tracto genital (5,11,12).

El desarrollo de la fase neoplásica es muy insidioso, de manera que la infección productiva y la lesión premaligna forman un espectro continuo con límites imprecisos (5).

Los requisitos para un correcto diagnóstico de la infección por VPH son los siguientes: Observación directa, observación después de la aplicación de ácido acético, uso de la prueba de Schiller, biopsia de las lesiones sospechosas y colaboración con el patólogo (12).

Antes de mencionar los datos colposcópicos - característicos de la infección hay que recordar que la neoplasia intraepitelial cervical tiende a confinarse a la zona de transformación, en tanto que la infección por VPH afecta el epitelio escamoso original o la zona de metaplasia inmadura (15, 12).

El dato colposcópico más frecuente en las pacientes con infección por VPH es el hallazgo de pequeñas vetas blanqueadas por el ácido acético aplicado sobre la mucosa plana rosada (1, 5, 6, 11, 12).

Este color blanco lustroso de la lesión por VPH difiere del blanco opaco que se presenta en la neoplasia intraepitelial cervical, lo cual es útil para la diferenciación de las dos entidades (1).

Aunque la característica principal es la zona blanqueada (acetoblanca), hay múltiples cuadros observados colposcópicamente, dentro de los cuales destacan: dos tipos de lesión por VPH, - forma exofítica y plana (11).

Puntos blancos: son lesiones pequeñas, redon-

deadas, color blanco perlado, liso, sobre el epitelio pavimentoso original o la zona de transformación. Es sinónimo de condiloma plano (11,12).

Mosaiquiforme: es un área delimitada, sobre elevada, blancuzca, con capilares uniformes y no dilatados (11,12)

Mixta: es la asociación de dos datos de la infección, en general son puntos blancos y mosaiquiforme, que puede ser florida y microflorida (12).

Florida: es una proliferación blancuzca, sobre elevada, de superficie mamelonada, multicéntrica. Antes de la aplicación del ácido acético se observa un capilar y después de la aplicación el epitelio enmascara al capilar (11,12).

Queratosiforme: es un área queratósica, alta sobre la mucosa, blanca intensa, avascular, grande y regular (12).

Micropapilar: Tiene el aspecto de pequeñas proliferaciones papilares finas, múltiples que después de la aplicación del ácido acético presenta un epitelio blanco en la periferia y traslúcido en el centro (12).

Microflorida: Área ligeramente elevada, aceto blanca y un fino relieve papilar. No se observan capilares (12).

El patrón vascular en la infección por VPH puede ser pronunciado y confundido con el puntillado y el mosaico de la neoplasia del epitelio

cervical de alto grado (11). Los vasos pueden tener una dirección vertical u horizontal.

Suele haber una regularidad en el espaciamiento de los vasos, lo cual no se observa en los procesos malignos.

En el caso de las infecciones vaginales subclínicas es frecuente que esté acompañada de lesiones cervicales, vulvares o ambas (5).

La neoplasia intraepitelial vaginal tiene lesiones que puede coincidir con las de VPH benignas (5). El aspecto colposcópico de la infección subclínica de la vagina es similar a la cervical (5,11,12).

En la infección subclínica vulvar por VPH se presentan las zonas infectadas como áreas acetoblanco planas o micropapilares (5,11,12,26).

La neoplasia intraepitelial vulvar (NIV) presenta un epitelio acetoblanco, puntilleo y mosaico (5,11,12).

La importancia de la observación es el encontrar reservas de reinfección y explicar un prurito vestibular antes inadvertido (5;26).

La diversidad de aspectos, la variación de las alteraciones de la normalidad, nos permite establecer una gradación colposcópica, que es útil para valorar la gravedad histológica y el potencial de progresión neoplásica, por lo tanto tiene importancia para decidir el tratamiento de las lesiones (5).

Se han utilizado múltiples clasificaciones de las lesiones dentro de las cuales se encuentran las siguientes:

Esquema de Coppleson, diseñada en el decenio de 1960, esquema de Stalf que se utilizó a partir de 1976, esquema de Reid utilizado a partir de 1984 y que dos años después fue modificado y se denominó Índice Colposcópico Combinado (ICC) (1, 5, 11, 12 17).

La confirmación diagnóstica de infección por VPH en el hombre se realiza en tres tiempos: observación directa de los genitales externos, observación colposcópica directa, observación colposcópica posterior a la aplicación de ácido acético al 5 por ciento (12).

Al aplicar el ácido acético aparecen lesiones clínicamente desconocidas de color blanquecino (acetoblancas), y en ocasiones éstas pueden ser ligeramente elevadas y en otras totalmente planas pudiéndose presentar el punteado vascular tenue (12).

Los aspectos morfológicos de la infección por VPH no son uniformes, por lo que se clasifican en cinco tipos: dos son clínicos (florido y papular) y tres son subclínicos (macular, micropapular y *lingering*) (12).

Ni el aspecto de las lesiones ni el blanqueo con ácido acético son suficientes para distinguir entre lesiones por VPH y otros cambios penéanos (12).

(1,4,12), debido a esto es indispensable hacer una biopsia antes de diagnosticar la infección (1,4,8,11,12).

YO NO TE DIGO... QUE NO HAYA MAS DOLORES QUE
ALEGRÍAS: LO QUE TE DIGO ES QUE LOS DOLORES NOS
HACEN CRECER DE TAL MANERA Y NOS DAN UN CONCEPTO
TAN ALTO DEL UNIVERSO QUE DESPUES DE SUFRIDOS NO
LOS CAMBIARIAMOS POR TODAS LAS ALEGRÍAS DE LA
TIERRA.

CAPITULO VIII

PRONOSTICO

A pesar de que la infección por virus del papiloma humano tiene un papel importante en la oncogenicidad genital, se ha visto que por sí sola la infección no es suficiente para producir cáncer pues depende de factores adicionales para que este se produzca (4,5,9,12).

Los procesos en relación a la biología del VPH no son paralelos a los tratamientos para la erradicación del mismo, ya que se ha visto una recidiva de la infección hasta de un 20 por ciento (1).

Se ha descrito remisión espontánea de la infección en la tercera parte de las pacientes (1).

Como vemos a pesar de que se han utilizado varios métodos de tratamiento no se ha logrado un control total de la infección, pero sí una disminución de la misma, por lo que se espera que con la creciente investigación de tratamientos que tengan curación virológica, se disponga de diferentes modalidades terapéuticas para beneficiar a los afectados (6,7).

En vista de esto una conducta monógama o de abstinencia prevendría las infecciones por VPH (1,6,8).

POR LA DEBILIDAD DE LA NATURALEZA HUMANA,
LOS REMEDIOS SON SIEMPRE MAS LENTOS QUE
LOS MALES.

CAPITULO IX

TRATAMIENTO

Se han utilizado numerosos métodos de tratamiento para la infección genital por virus del papiloma humano donde el objetivo terapéutico estriba en suprimir la zona de transformación, empleando el método más conservador posible y después vigilar a la paciente durante toda la vida (5).

El enfoque para suprimir la zona de transformación se considera según la analogía de "semilla" y "tierra", donde la semilla es el VPH y la tierra es la zona de transformación.

Como no hay medidas terapéuticas convencionales para erradicar las semillas, la estrategia terapéutica gira alrededor de una destrucción eficaz del suelo (5).

Para establecer el tratamiento de la infección se deben tomar en cuenta varios factores como: el sitio, la extensión de las lesiones, los síntomas y el riesgo oncogénico (12).

Los datos epidemiológicos de neoplasia del aparato genital relacionados con VPH sugieren que la transformación de la infección viral a displasia y carcinoma requiere de varios meses o años y a veces decenios (1,4).

Los diferentes métodos utilizados se pueden dividir en dos grupos: los físicos y los químicos. Dentro de los primeros se encuentran la cryocirugía, la diatermocoagulación, el asa diatérmica o electrocirugía y el rayo láser de CO₂ (9,10,11,12,20,27,47,48,49). En el segundo grupo

están la podofilina, el 5-fluorouracilo (5-FU), idoxuridina, interferón y el ácido tricloroacético (9,11,12,16,45).

A continuación se describirán brevemente cada uno de ellos.

Métodos físicos.

Cryocirugía: se basa en el efecto Joule-Thompson para descender el cryodo hasta -110 o -120°C dando lugar a la cristalización del líquido intracelular, lo cual hace estallar las células y produce trombosis de los capilares y anestesia de las fibras terminales, permitiendo la destrucción hística indolora.

El congelamiento se puede aplicar continuamente o en ciclos de tres minutos por cinco minutos de descongelamiento y otros tres minutos de congelación, con este último se obtienen resultados más satisfactorios (11).

Diatermocoagulación: se puede realizar mediante corriente bipolar o monopolar, después de la aplicación se forma una escara que caerá a los 10 días aproximadamente (10,11).

Asa diatérmica: se realizan coagulaciones reducidas con asas de alambre muy finas, por medio de la corriente eléctrica, en la cual se retira la zona afectada con un margen de seguridad. Es mínima la necrosis tisular, la curación lenta y la formación de cicatriz. Se podría reservar para las pacientes con NIC-II - III.

Láser de CO₂: su acción consiste en producir energía de una longitud de onda correspondiente a la parte infrarroja del espectro, permitiendo tratar con mayor precisión las lesiones cercanas al orificio externo del cérvix sin temer una interiorización endocervical de la unión escamocilíndrica (20,27,50).

Se han utilizado, con un alto grado de eficacia, en NIC III, y además tiene la ventaja de poder tratar también las extensiones vaginales de la lesión (12). Este es uno de los tratamientos más usados actualmente.

Métodos químicos.

5-fluorouracilo (5-FU): es un agente químico terapéutico antiblástico que interfiere en la síntesis de los ácidos nucleicos y la división celular. Se utiliza en forma de pomada al 5 por ciento, teniendo indicación en infección vaginal, anal y uretral. El esquema de tratamiento de la aplicación tópica puede variar, de una a dos veces por semana, durante un período de 10 semanas (11,12,45).

Podofilina: se ha utilizado como la principal forma de tratamiento del condiloma acumulado, aunque tiene una mala respuesta a largo plazo. Una nueva fórmula, podofilox, parece ser más eficaz. El tratamiento se debe aplicar en cantidades pequeñas y se requieren varias aplicaciones cada 3 a 7 días. Está contraindicada

durante el embarazo (8,12).

Interferón: es un grupo de glucoproteínas con acción antiviral, inmunoestimulante y antiproliferativa, el cual se ha usado desde hace más de 10 años en el tratamiento de la infección por virus del papiloma humano, el tratamiento se ha realizado por vía intralesional, tópica y sistémica, donde ninguna tiene ventajas o desventajas (8,11).

Acido tricloroacético: es un cáustico y se utiliza en soluciones al 90 por ciento para toque único de lesiones aisladas, una vez por semana. Produce una irritación cutánea intensa durante 3-5 minutos. El tratamiento con este medicamento produce mayor tolerancia en las pacientes comparado con la podofilina (11,16).

Idoxuridina: es otro inhibidor de la síntesis de DNA (8).

Las siguientes son recomendaciones para el tratamiento de pacientes con condiloma acuminado: tratar las verrugas visibles y otras enfermedades de transmisión sexual, explorar al compañero sexual y tratarlo, recomendar el uso de condón, realizar citología cervical anual (8,9).

El tratamiento en varones infectados está indicado para prevenir la recidiva de displasias o condilomas en la compañera sexual, para evitar enfermedades relacionadas con VPH en compañeras

sexuales futuras, para prevenir el carcinoma de pene y alivian los síntomas y el estrés emocional producidos por la infección (1,4).

Existen múltiples tratamientos para los varones, como son: extirpación local, crioterapia, vaporización con laser de CO₂, podofilina, ácido tricloroacético, crema tópica de 5-fluorouracilo al 5 por ciento (4,11,12), estos ya fueron descritos anteriormente.

La selección del tratamiento se modifica por el aspecto, localización, número y tamaño de las lesiones. También influyen la tolerancia y las preferencias del paciente, así como la eficacia, el costo y la disponibilidad de los métodos de tratamiento (1,4).

La frecuencia de curación de los condilomas genitales con un solo tratamiento varía del 34 al 100 por ciento, dependiendo del método utilizado y de la enfermedad (1,4).

El tratamiento deberá individualizarse según la gravedad del trastorno y hay que advertir a los pacientes que el tratamiento puede ser prolongado y quizás sea necesario utilizar más de una modalidad terapéutica.

LA VIDA ES MUY SENCILLA.
CADA UNO CREA SUS EXPERIENCIAS
CON LA MANERA QUE TIENE DE PENSAR Y SENTIR
LO QUE CREEMOS DE NOSOTROS MISMOS
Y DE LA VIDA
SE CONVIERTE EN NUESTRA VERDAD.

CAPITULO X

CONCLUSIONES

Desde que se hizo la primera descripción de las verrugas en el año 25 D.C., hasta la fecha se han realizado muchos avances en relación a las mismas, principalmente, en los últimos años.

Las consideraciones sobre los condilomas pasaron desde una suelta relación con la sífilis y la gonorrea, hasta su origen viral.

El inicio de la tecnología aplicada a la medicina hizo muchas consideraciones en cuanto a su origen viral y su relación con la neoplasia cervical, descubriéndose hasta este momento más de 70 subtipos del virus del papiloma humano.

Los virus del papiloma humano pertenecen a la familia de los papovavirus.

Las infecciones por VPH son multifactoriales y el promedio de edad más frecuente de la infección es de 24 ± 2 años.

La infección por VPH está limitada a la superficie del queratinocito de la epidermis y la zona de transformación es más susceptible donde la célula subcolumnar de reserva o metaplásica parece ser el blanco de la infección.

En los tejidos infectados por el virus del papiloma humano se presentan dos cambios morfológicos. En el primero aparecen cuerpos de inclusión intranuclear y en el segundo se margina la cromatina y el núcleo adquiere aspecto opaco no observándose los cuerpos de inclusión.

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

Una vez infectadas las células pueden evolucionar de dos formas: la infección productiva, donde se producen nuevas partículas virales y se destruye la célula huésped y la no productiva donde hay persistencia viral, manteniéndose en forma inactiva y las células huésped sobreviven.

La infección aparece por inoculación en microtraumatismos durante el coito con una pareja infectada, donde los viriones del virus del papiloma humano penetran la capa basal y la membrana celular y se establece en el núcleo como episoma.

La infección tiene un período de incubación de 3 semanas a 6 meses y posteriormente se mantiene como una infección latente "estable". A los 3 meses de la aparición de cualquier lesión clínica o subclínica ocurre una respuesta inmunitaria mediada, principalmente por linfocitos T.

Los virus del papiloma humano producen papilomas típicos como las verrugas vulgares y las lesiones atípicas como la neoplasia intraepitelial cervical.

Los subtipos virales 6 y 11 se encuentran en las verrugas genitales y se consideran de bajo riesgo y los 16, 18, 31 y 35 como de alto riesgo, donde el 16 y 18 se encuentran en el 70% de los cánceres cervicales.

A pesar que la infección por VPH tiene una relación muy importante en la oncogenicidad esta por sí sola no es suficiente para inducir cambios

malignos ya que son necesarios factores agregados para su producción.

No hay un cuadro clínico clásico de la infección ya que en la mayoría de las ocasiones es asintomática, presentándose ocasionalmente vulvodinia, dispareunia o leucorrea crónica. Debido a esto solo puede ser diagnosticada por medio de exámenes paraclínicos.

La infección por VPH es más frecuente en la mujer embarazada ya que se relaciona con una depresión inmune, teniendo una mayor incidencia hacia el tercer trimestre.

Desde el punto de vista obstétrico la principal complicación sería la transmisión de la infección al recién nacido durante el parto, encontrándose principalmente lesiones en laringe y genitales. La transmisión puede ser por vía hemática o por líquido amniótico.

Desde hace mucho tiempo se ha señalado al varón como reservorio y transmisor de la enfermedad donde se ha encontrado, también, que es asintomática y solo el 7% de ellos presentan síntomas.

La infección por VPH da cambios en el frotis citológico en el cual el colilocito es el aspecto clásico para su diagnóstico. La disqueratosis es la segunda característica de la infección y también puede encontrarse cuerpos de inclusión, degeneración nuclear, disposición irregular de la cromatina nuclear, etc.

El diagnóstico por citología es menor de lo que se piensa y va desde un 3 por ciento hasta un 30 por ciento. Este diagnóstico es muy específico pero poco sensible.

El colilocito es también el signo histológico patognomónico de la infección viral y se encuentra paraqueratosis, núcleos hiper cromáticos, mitosis en la capa basal y parabasal.

La infección por VPH no se descubre con las técnicas habituales para las virosis, por eso se usan técnicas para descubrir ácidos nucleicos (-DNA o RNA), donde la hibridación de estos es la técnica más utilizada para la identificación del virus del papiloma humano.

La técnica más recientemente usada y con la cual se diagnostica desde su bajo número de copias del genoma viral, es la reacción de la cadena de polimerasa.

La colposcopia tiene un papel muy importante en el diagnóstico de la infección viral, y esta se confina al epitelio escamoso original o a la metaplasia inmadura.

El dato colposcópico de la infección son las vetas blanqueadas por el ácido acético y son de característica lustrosa.

Son múltiples los cuadros colposcópicos que se observan, y son de dos tipos: exofítico y plano. Dentro de estos se encuentran los puntos blancos, mosaíquiforme, flocido, micropapilar,

microflorida y queratosiforme.

Los vasos tienen una regularidad en su espaciamiento.

La infección vaginal por el virus del papiloma humano tiene las mismas características que la cervical, y su aparición en vulva podría expresar un prurito vulvar crónico.

Hay múltiples esquemas para valorar la gravedad histológica y el potencial de progresión neoplásica de la infección donde los más usados son el de Copleston, de Reid, de Stalf y el índice colposcópico combinado.

En el hombre también se observan lesiones blancuecinas y pueden ser planas o elevadas. Los aspectos peneoscópicos que se observan son: el florido, papular, macular, micropapular y fingering.

El aspecto de las lesiones, así como el blanco por ácido acético no son suficientes para el diagnóstico de la infección por lo que hay que tomar una biopsia para corroborarlo.

El objetivo que tienen los tratamientos de la infección es el de suprimir la zona de transformación con un método lo más conservador posible.

Los métodos usados para el tratamiento se dividen en dos grupos: físicos y químicos.

Dentro de los físicos se encuentran: criocirugía, electrocirugía o asa diatérmica, laser CO₂ y diatermocoagulación.

Dentro de los químicos los más utilizados y con

mejores resultados son: el 5-fluorouracilo, podofilina, interferón, ácido tricloroacético e idoxuridina.

Durante el embarazo el tratamiento recomendado es el ácido tricloroacético ya que no pasa a la circulación sanguínea y la resolución del embarazo dependerá del volumen, localización y número de las lesiones. El objetivo del tratamiento es el reducir la infección viral de la mujer embarazada independientemente de su edad gestacional.

Los pacientes con condilomas deben ser tratados adecuadamente así como el compañero sexual.

Se espera que con las investigaciones actuales se tengan nuevas modalidades terapéuticas para el control de la infección, pero una conducta monógama o de abstinencia sería suficiente para prevenir la infección por VPH.

CADA VEZ QUE DICES: "NO SE", LE ESTAS
CERRANDO LA PUERTA A TU PROPIA SABIDURIA.

CAPITULO XI

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Krebs HB: Infección por papilomavirus humano. *Clínicas de Obstetricia y Ginecología*. 1989; 1: 103-203.
- 2.- Castelazo E, Arredondo J: Enfermedades de transmisión sexual. En: *Temas Actuales de Ginecología y Obstetricia*. X Congreso Mexicano de ginecología y Obstetricia. Mex. 1991; 7-46
- 3.- Valenzuela L, Torres M: Papilomavirus y Displasia. En: *Temas Selectos en reproducción Humana*. INPER, Méx., 1989: 783-788.
- 4.- FUIS, Reagan JW: Infections and inflammatory Diseases of lower female genital tract. En: *Pathology of the uterine cervix, vagina and vulve*. Edit. W. Saunders Co. 1989; 61-82.
- 5.- Reid R: Papilomavirus humanos. En: *Ginecología y obstetricia. Temas actuales*: 1987 : 229 - 513.
- 6.- Koutsky L, Wolner HP: Infecciones genitales por virus del papiloma: conocimiento actual y prospectos a futuro. En: *Ginecología y Obstetricia. Temas actuales* 1989; 3: 529-551.
- 7.- Reeves WC, et al: Human papillomavirus infection and cervical cancer in latin america. *N. Engl. J. Med.* 1989; 320: 22.
- 8.- Infecciones genitales por papilomavirus humano y cáncer. Memorandum de una reunión de la OMS. *Boletín de la oficina Sanitaria Panamericana*. 1988; 105: 120-137.
- 9.- Menéndez VG, y cols: Condilomatosis cervical'

- y su relación con cáncer invasor. *Ginec. Obst. Méx.* 1988; 56: 237-241.
- 10.-Chanen W, et al: Electrocoagulation diathermy for cervical dysplasia and carcinoma in situ: a 15 year survey. *Obstet. Gynecol.* 1983; 61: 673-679.
 - 11.-Dexeus S, y cols: *Viniasis. Papilomavirus humano.* En: *Tratado y Atlas de patología cervical. Colposcopia, microcolpohisteroscopia.* - Edit. Salvat. Esp. 1989; 150-173.
 - 12.-De Palo G, y cols: Infección por el virus de papiloma. En: *Colposcopia y patología del tracto genital inferior.* Edit. Med. Panamení cana. Arg. 1992; 147-196.
 - 13.-Helleberg D, et al: Smoking and cervical intraepithelial neoplasia: nicotine and cotinine in serum and cervical mucus in smokers and nonsmokers. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988; 158 910-913.
 - 14.-Brinton LA, et al: The male factor in the etiology of cervical cancer among sexually monogamous women. *Int. J. Cancer.* 1989; 44: 199-203
 - 15.-Tamayo LEM, y cols: Infección por el virus del papiloma humano en mujeres con y sin citología cervical anormal. *Ginec. Obstet. Mex.* 1993; 61: 27-34.
 - 16.-Menéndez VJF, y cols: Tratamiento de la infección cervical por el virus del papiloma humano (VPH), con ácido tricloroacético. *Ginec.*

- Obstet. Méx. 1993; 61: 48-51.
- 17.-González Sgl, y cols: El índice colposcópico combinado (ICC) como método diagnóstico en la infección por papilomavirus y la neoplasia intraepitelial cervical. Ginec. Obst. Méx. - 1993;61:72-75.
 - 18.-Sedlacek TV, et al: Mecanismo para la transmisión del papilomavirus humano durante el nacimiento. Am. J. Obstet. Gynecol. 1989;161:55-59
 - 19.-Ferenczy A, et al: DNA de papilomavirus humano en los fmites sobre los objetos utilizados para el tratamiento de pacientes con infecciones genitales por papilomavirus humano. Obstet. Gynecol. 1989; 74: 950-954.
 - 20.-Richard RM: A modified terminology for cervical intraepithelial neoplasia. Obstet. Gynecol. 1990;75:131-133.
 - 21.-Walker J, et al: Human papillomavirus genotype as a prognostic indicator in carcinoma of the uterine cervix. Obstet. Gynecol. 1989;74: 781-785.
 - 22.-Brinton LA, et al: Uso de anticonceptivos orales y riesgo de cáncer cervical invasor. Int. J. Epidemiol. 1990; 19: 4-11.
 - 23.-Becken TM, et al: Cervical papillomavirus infection and cervical dysplasia in Hispanic, Native American and non-Hispanic white women: in New Mexico. Am. J. Pub. Health. 1991;81:5.
 - 24.-Cnum CP, et al: Human papillomavirus type 16'

- and early cervical neoplasia. *N. Eng. J. Med.* 1989; 310: 880.
- 25.-Schiffman NH, et al: Biochemical epidemiology of cervical neoplasia; measuring cigarette smoke constituents in the cervix. *Cancer Research.* 1987; 47: 880.
- 26.-Hewitt J, y cols: Lesiones vulvares infecciosas y parasitarias. Condilomas virales benignos. En: *Enfermedades de la vulva*. Edit. Interamericana-McGraw-Hill. 1989: 41-48.
- 27.-McIndoe GAJ, et al: Excisión con laser en lugar de vaporización: tratamiento de elección para la neoplasia intraepitelial cervical. - *Obstet. Gynecol.* 1989; 74: 165-168.
- 28.-Barton SE: Effect of cigarette smoking on cervical epithelial immunity: a mechanism for neoplastic change?. *The Lancet.* 1988; 17: 652-654.
- 29.-Gissman L, Zur Hausen H: Caracterización parcial del DNA viral de verrugas genitales humanas (condiloma acuminado). *Int. J. Cancer.* 1980; 25: 605-609.
- 30.-Rawls WE, Tompkins WAF: Herpes virus tipo 2: asociación con carcinoma de cérvix. *Science.* 1968; 161: 1255-1256.
- 31.-Fuchs PG, et al: DNA normal en virus del papiloma humano, metaplasia, preneoplasia y neoplasia epitelial del cérvix uterino. *Int. J. Cancer.* 1988; 41: 41-45.

- 32.-Brinton LA, et al: Largo período de uso de anticonceptivos orales y riesgo de cáncer cervical invasivo. *Int. J. Cancer.* 1986;38:339-344
- 33.-Fenson PF, et al: Natural killer-cell activity and immunoglobulin levels associated with smoking in human subjects. *Int. J. Cancer.* - 1979; 23: 603-609.
- 34.-García-Cannanca A, Gariglio PV: Aspectos moleculares de los papilomavirus humanos y su relación con el cáncer cervicouterino. *Rev. Inv. Clín.* 1993; 45: 85-92.
- 35.-Arends MJ, et al: Papillomaviruses and human cancer. *Human Pathol.* 1990; 21: 220-222.
- 36.-Beckman J, et al: Human papillomavirus infection in women with multicentric squamous cell neoplasia. *Am. J. Obst. Gynecol.* 1991; 165: 329-336.
- 37.-Kurman RJ, et al: Analysis of individual human papillomavirus type in cervical neoplasia a possible role for type 18 in rapid progression. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988; 159: 293-296.
- 38.-Iwasaka T, et al: Combined herpes simplex virus type 2 and human papillomavirus type 16 or 18 desoxyribonucleic acid leads to oncogenic transformation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988; 159: 1251-1255.
- 39.-Czeglédy J, et al: Relation between the presence of human papillomavirus type 16 desoxyribonucleic acid in cervicovaginal cells and

- and general health condition. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 169: 386-387.
- 40.-Rando RF, et al: Increased frequency of detection of human papillomavirus deoxiribonucleic acid in exfoliated cervical cell during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161: 50'-55.
- 41.-Ritter S, et al: Detection of human papillomavirus deoxiribonucleic acid in exfoliated cervicovaginal cells as a predictor of cervical neoplasia in a high-risk population. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988; 159: 1517-1525.
- 42.-Goldberg GL, et al: Comparison of cytobrush and cervicovaginal lavage sampling. Methods for the detection of genital human papillomavirus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161: -1669-1672.
- 43.-Lewandowsky G, et al: The use of in situ hybridization to show human papillomavirus deoxiribonucleic acid in metastatic cancer cell within lymph nodes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 163: 1333-1337.
- 44.-Kannam MM, et al: Detection of human papillomavirus deoxiribonucleic acid from vulvar dysplasia and vulvar intraepithelial neoplastic lesions. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1988; 159: 22-23.
- 45.-Odom K, et al: 5-Fluorouracil exposure during the period of conception: report of two cases

- Am. J. Obstet. Gynecol. 1990; 163: 76-77.
- 46.-Krebs HB, et al: Treatment failure of genital condylomata in women: role of the male sexual partner. Am. J. Obstet. Gynecol. 1991; 165: 1138-1188.
- 47.-Oyesanya OA, et al: Out patient excisional management of cervical intraepithelial neoplasia. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993; 168: 485-488
- 48.-Krebs HB, et al: Loop electrosurgical excision procedures for cervical dysplasia: experience in a community hospital. Am. J. Obstet Gynecol. 1993; 169: 289-294.
- 49.-Patsner B: Treatment of vaginal dysplasia - with loop excision: report of five cases. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993; 169: 179-180.
- 50.-Rosen DJD, et al: Toxic shock syndrome after loop excision electrosurgical procedure. Am. J. Obstet. Gynecol. 1993; 169: 202-203.
- 51.-Kaufman R, Koss LG, et al: Statement of caution in the interpretation of papillomavirus-associated lesions of the epithelium of the uterine cervix. Acta Cytol. 1983; 27: 107.
- 52.-Oriel JD, Almeida JD: Demonstration of virus particles in human genital warts. Br. J. Ven. Dis. 1970; 46: 37.
- 53.-Crum CP, et al: Human papillomavirus type 16 and early cervical neoplasia. N. Eng. J. Med. 1984; 310: 880.
- 54.-Jenkins D, et al: Histological and immunocyto

- chemical study of cervical intraepithelial -
neoplasia (CIN) with associated HPV 6 and -
HPV 16 infections. *J. Clin. Pathol.* 1986;39:
1177.
- 55.-Kadish AS, et al: Human papillomaviruses of '
different types in precancerous lesions of -
the uterine cervix: histologic, immunocytoche
mical and ultrastructural studies. *Hum. Pa-
thol.* 1986; 17: 384.
- 56.-Schneider A, et al: Colposcopy is superior to
citology for the detection of early genital '
human papillomavirus infection. *Obstet. Gyne'
col.* 1988; 71: 236.
- 57.-Wespi HJ: Colposcopic-histologic correlations
in the benign acanthotic nonglycogenated squa
mous epithelium of the uterine cervix. *Colposc
Gynecol. Laser Surg.* 1986; 2: 147.