

11217



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL ANGELES MEXICO

"MANIFESTACIONES CLINICAS Y EVOLUCION NATURAL
DE LAS INFECCIONES GENITALES POR VPH"

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TITULO EN
LA ESPECIALIDAD EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A :
DR. RICARDO CAREAGA BENITEZ

ASESOR: DR. SERGIO ALFONSO RUIZ Y AGUILAR



MEXICO, D. F.

AGOSTO 2004



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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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



HOSPITAL ANGELES MEXICO

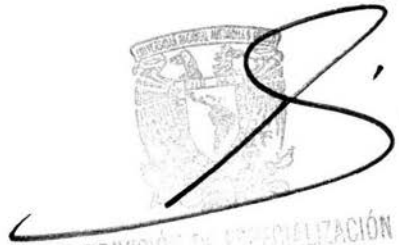
DIVISIÓN DE EDUCACIÓN MÉDICA

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA

ALUMNO: DR. RICARDO CAREAGA BENTEZ

TÍTULO: MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN NATURAL
DE LAS INFECCIONES GENTALES POR VPH

ASESOR: DR. SERGIO ALFONSO RUIZ Y AGUILAR



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DR. JOSÉ T. PINEDA FERNÁNDEZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACION MÉDICA

DR. CLAUDIO F. SERVIERE ZARAGOZA
PROFESOR TITULAR

DR. SERGIO ALFONSO RUIZ Y AGUILAR
ASESOR DE TESIS



Hospital Angeles
MEXICO

División de Educación Médica
y de Investigación

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES

Mi agradecimiento por la herencia más valiosa que puedo recibir, mi formación profesional.

A MIS HERMANOS

José y Martín.

A MIS OTROS HERMANOS

Iván, Ramón y Gerardo.

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS

A MIS MAESTROS

AL DR. SERGIO A. RUIZ Y AGUILAR

Por su amistad y confianza.

AL DR. JOSE T. PINEDA FERNANDEZ

Por su firme convicción de Médico y su ejemplo.

INDICE

I. OBJETIVO.....	01
II. INTRODUCCION.....	02
III. ANTECEDENTES.....	04
IV. PROGRAMA GENETICO DEL VPH.....	09
- Estructura.....	09
V. EFECTOS TISULARES Y RESPUESTA DEL HUESPED.....	12
VI. RESPUESTAS INMUNITARIAS A LA INFECCION POR VPH.....	17
VII. EPIDEMIOLOGIA.....	18
- Verrugas anogenitales.....	18
- Cáncer del cuello uterino.....	20
- Cáncer de vagina y vulva.....	28
- Cáncer de pene.....	30
- Cáncer de ano.....	31
VIII. PARTICIPACIÓN DEL VPH EN CANCER ANOGENITAL.....	32
IX. MANIFESTACIONES CLINICAS Y EVOLUCION NATURAL DE LAS INFECCIONES GENITALES POR VPH.....	37
- Cuello uterino.....	37
1.- Condiloma acuminado.....	37
2.- Infección por VPH no expresada (latente).....	38
3.- Displasia cervicouterina de bajo grado.....	38
4.- Displasia cervicouterina de alto grado.....	41
- Vagina.....	43
1.- Condiloma acuminado.....	43
2.- Infección por VPH mínima o no expresada.....	44
- Vulva.....	48
1.- Condilomas vulvares.....	48
2.- Enfermedad vulvar de bajo grado.....	50
3.- Neoplasia intraepitelial vulvar 2-3.....	52
- Región perianal, anal y rectal.....	54
1.- Condiloma acuminado.....	54
X. CONCLUSIONES.....	55
XI. BIBLIOGRAFIA.....	

I. OBJETIVO

Conocer las manifestaciones clínicas y evolución de las infecciones genitales por virus del papiloma humano, así como su participación en el cáncer anogenital

II. INTRODUCCION.

Los virus del papiloma humano (VPH) son causa de las infecciones de transmisión sexual mas frecuentes en el aparato genital femenino; sin embargo, la infección por VPH o su detección no es necesariamente equivalente de la expresión de la enfermedad.¹

Según los Centres for disease Control, las infecciones secundarias producto del VPH representan los motivos más frecuentes por los que las mujeres buscan servicios de la ginecología.² Es difícil si no imposible calcular la prevalencia real debido a la fragmentación de los servicios clínicos. Las mujeres con frotis de Papanicolaou anormal tienden a acudir a clínicas de colposcopia, en tanto aquellas con verrugas genitales (condilomas) pudieran decidir no acudir al consultorio de sus proveedores de atención primaria por el estigma social vinculado con las verrugas genitales. Aspectos adicionales, como las dificultades diagnósticas y el hecho de que casi todas las infecciones por VPH son asintomáticas y, por tanto, no son detectadas por la paciente, dificultan aún más los cálculos de la prevalencia. No obstante, se cree que casi el 33% de las mujeres con actividad sexual son portadoras de algún tipo de infección por VPH clínicamente manifiesta.³

Se postula que después de la exposición a VPH, el virus coloniza a través del epitelio la porción superior del aparato genital.⁴ También se sabe que hay una amplia variedad de manifestaciones clínicas individuales, que tal vez son reguladas por la respuesta inmunitaria local o sistémica del huésped y la presencia o ausencia de cofactores. Típicamente, durante la evolución de la enfermedad ocurrirán tres posibles manifestaciones clínicas. De la más a la menos frecuente son:

- 1.- Ninguna expresión patológica (latencia, sólo se puede detectar DNA de VPH).
- 2.- Enfermedad con expresión mínima.
- 3.- Enfermedad con expresión activa que incluye condilomas exofíticos, displasias y cánceres.

III. ANTECEDENTES.

Las verrugas genitales se conocen desde la antigüedad y fueron registradas por los poetas eróticos y descritas por los médicos antiguos como “condilomas” o “higos”. Se utilizaba la denominación higo para describir a tales lesiones en un sentido obsceno y las derivaciones de la palabra han sobrevivido en el francés, italiano y sueco. Aparte de esta prolongada e intrigante historia, el conocimiento de la etiología real de las verrugas genitales se fue obteniendo lentamente. Se señalaban a irritantes inespecíficos como el polvo y las secreciones genitales “alteradas por Venus” inicialmente, en la aparición de verrugas “venéreas”; sin embargo, esta explicación dificultó la descripción de casos en los que ambos compañeros sexuales estaban afectados. Las similitudes clínicas entre las verrugas cutáneas y genitales fueron notadas por Celso en el primer siglo D.C. A partir del decenio de 1890, se describieron las similitudes histológicas entre ambos tipos de verrugas. También se produjeron verrugas cutáneas mediante la inoculación experimental de extractos de verrugas del pene en epitelio no genital. En 1949 se definió la causa viral de las verrugas cutáneas al demostrar partículas de virus mediante microscopía electrónica. La relación entre verrugas cutáneas y genitales fue reforzada por el hallazgo de partículas virales similares en material de verrugas genitales.

La aceptación de una causa viral común para las verrugas cutáneas genitales con diferencias en los aspectos clínico y morfológico, como simple reflejo de diferentes localizaciones anatómicas, dificultó la comprensión del concepto de las verrugas genitales como enfermedad de transmisión sexual. Barrett y cols afirmaron en 1954 la transmisión sexual de las verrugas genitales. Los autores estudiaron soldados que retornaban de la guerra de Corea y que adquirieron verrugas penianas después del coito con coreanas. El periodo de incubación para las verrugas genitales en las esposas estadounidenses de estos hombres fue de cuatro a seis

semanas. Oriel confirmó la transmisión sexual de las verrugas genitales al encontrar alta incidencia en compañeros sexuales de quienes sufrían la enfermedad. Puesto que no hubo relación estrecha discerniente entre verrugas genitales y cutáneas, Oriel concluyó que se trataba de entidades patológicas diferentes.

Durante años recientes, se ha aislado y secuenciado un número cada vez mayor de tipos distintivos y subtipos de VPH mediante técnicas de hibridación molecular. Cada tipo tiene predilección para infectar un sitio particular. Se conocen más de 20 tipos diferentes de VPH que afectan al aparato genital de ambos sexos.^{5,6}

Simultáneamente, se ha hecho obvio que la variedad de tipos de esta enfermedad clínica vinculada con infección por VPH es mucho más amplia que lo que antes se suponía. Una multitud de entidades nosológicas se vincula con los tipos genitales de VPH en ambos sexos, entre ellos neoplasias genitales.

Los virus del papiloma son pequeños con una doble hebra de DNA originalmente clasificados como de la misma familia que los virus del polioma, pero hay diferencias que los ubican en una localización diferente. Son virus específicos de tipo que pueden causar tumores cutáneos benignos en huéspedes naturales, algunos de los cuales tienen la capacidad de evolucionar hasta cánceres planos. Se da el nombre al virus del papiloma según las especies y se subclasifican en tipos con arreglo a su secuencia de nucleótidos. Los VPH constituyen el grupo más grande con más de 70 tipos conocidos. Los virus del papiloma individuales muestran enormes diferencias en cuanto a especificidad de especie, sitio de predilección y grado de oncogenicidad. Las partículas del virus del papiloma, independientemente de donde se aislen, tienen un aspecto muy parecido. Los viriones constan de un núcleo central de DNA incluido en una cápside externa de proteína viral dispuesta con un patrón asimétrico de 20 lados que parece casi esférico a la microscopía electrónica. El virión no tiene una membrana externa (como la que se observa en

virus de la inmunodeficiencia humana) lo que pudiera en parte contribuir a la baja antigenicidad de las infecciones por virus del papiloma.⁷

Todos los genomas de virus del papiloma son moléculas de DNA de doble cadena covalentemente cerradas, circulares, con una longitud de casi 7900 bp y un peso de 5.2×10^6 d. Toda la información genética viral se encuentra en sólo una de las hebras de DNA pareadas.⁶

Para comprender la amplia variedad de infecciones por VPH que ocurren en mujeres, es necesario entender que hay 15 tipos importantes de VPH identificados en genitales humanos, cada uno con un riesgo bajo o alto de la presencia de cáncer. Anteriormente, la creencia era en general de que los tipos virales de bajo riesgo, además de ser los causantes de los condilomas exofíticos, eran los que predominantemente se encontraban en infecciones cervicouterina de bajo grado (displasias leves). En un gran estudio reciente, se hallaron los tipos de bajo riesgo (VPH 6, 11, 42, 43 y 44) en 20.2% de las lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIEBG), pero no en 153 cánceres. Los tipos de mayor riesgo (VPH 31, 33, 35, 51, 52 y 58) se detectaron en 23.8% de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (LIEAG), pero en sólo 10.5% de los cánceres. Son tipos adicionales de alto riesgo VPH 16 y 18. El primero se vincula con 47.1% de LIE de alto grado y cánceres. El grupo 18 de VPH (tipos 18, 45 y 56) fue descubierto en 26.8% de los carcinomas invasivos pero en sólo 6.5% de las LIE de alto grado. La presencia de los tipos de VPH relacionados con el cáncer confiere riesgos relativos que van desde 65.1 hasta 235.6 para la aparición de LIE de alto grado, y de 31.1 a 296.1 para un cáncer invasivo.⁴

A pesar del fuerte vínculo entre los tipos de VPH de bajo riesgo (sobre todo 6 y 11) y el condiloma genital, también se han aislado tipos de alto riesgo de tales lesiones.^{4,8} Hallazgos como estos refuerzan mucho la necesidad de todas las mujeres con enfermedad obvia por VPH en la vulva de someterse a valoración

cervicouterino, sea por colposcopia o cervicografía, independientemente de los resultados de Papanicolaou.

Después de la exposición a VPH, se inician los sucesos del ciclo vital del virus, con actividad específica gobernada por los factores que regulan la respuesta inmunitaria del huésped. Hay varias etapas diferentes de interacciones célula-virus. La primera es la fase de incubación, que va de dos semanas a ocho meses o más para casi todos (con un promedio de tres meses). Durante este tiempo, cuando se establece la infección episódica con la interacción célula-virus regulada por factores locales (p. ej., hábito de fumar, fortaleza del sistema inmunitario o tal vez predisposición genética). Además los periodos de incubación pueden ser indefinidos. El virus inicialmente existe como plásmido extracromosómico de autorreplicación llamado epitoma. Cada uno de los plásmidos virales y episódicos se replica en cada división celular, previniendo cualquier disminución del número de copias virales con el tiempo. La infección episódica puede ocurrir cuando hay inoculación en sitios de microtraumatismo, lo que permite a los viriones del VPH penetrar a la capa basal y descamar su propia cápside proteínica. Esto a su vez permite que el genoma viral atraviese el núcleo celular, se establezca como epitoma de replicación independiente y de modo gradual ocurra transfección al epitelio anogenital adyacente.⁷

La infección viral puede permanecer sin expresión activa obvia de la enfermedad, supuestamente en las células basales, tal vez en casi todas las personas expuestas al VPH. La enfermedad con expresión activa causa manifestación morfológica en la diferenciación de las células escamosas. Cuando ocurre tal expresión, hay una fase proliferativa activa que dura de tres a seis meses, durante la cual la estimulación de la célula huésped conduce a una alteración pronunciada del crecimiento de la capa basal, replicación viral en las capas intermedias y efectos citopáticos virales en las células superficiales. Estos cambios se pueden manifestar como enfermedad obvia o campos subclínicos de blanqueamiento con ácido acético que contienen diversos grados de displasia o la formación microscópicamente aparente de

papilomas. La expresión activa a largo plazo del padecimiento (p. ej., condilomas o displasias) después de la exposición a VPH es la excepción más bien que la regla. Después de la respuesta de células B y T a la infección por VPH viene una fase de contención. Durante ella, 20% de las mujeres con enfermedad manifiesta o inconspicua pueden experimentar una regresión espontánea y otro 70% responderá a intervenciones terapéuticas simples. El 20% de las mujeres restantes constituye un reto complicado de tratamiento.⁹

En la fase tardía, casi 80% de las mujeres afectadas se mantiene en un estado de remisión clínica, aunque puede continuar teniendo la infección persistente de VPH ya sea en forma latente (en la que puede detectarse DNA de VPH, con patrones morfológicos normales) o de expresión mínima (en la que hay DNA de VPH detectable, con alteración morfológica mínima). El otro 20% continuará teniendo enfermedad activa o recurrencias después de un intervalo sin lesiones. Las pacientes con enfermedad activa en forma sostenida son las que con mayor probabilidad tendrán afección neoplásica.

El aparato genital femenino contiene varios tipos muy especializados de células del epitelio, todos particularmente muy susceptibles a infección por los tipos mucosotrópicos de VPH.⁹

IV. PROGRAMA GENETICO DEL VPH.

A diferencia de casi todos los demás tumores sólidos en los seres humanos, el carcinoma del cuello uterino se vincula con una infección concomitante por un virus tumoral pequeño de DNA, uno (o rara vez más de uno) de diversos tipos de los virus del papiloma humano que infectan y causan proliferación de la mucosa cervicouterino. Más del 95% de las muestras del carcinoma cervicouterino contiene genomas del DNA del VPH, causa transformación neoplásica en células del cultivo; esto es, modifica sus propiedades del crecimiento en formas que simulan células tumorales malignas. La infección por VPH se reconoció como principal causa de cáncer cervicouterino por la Organización Mundial de la Salud en 1992.¹⁰

ESTRUCTURA

Las partículas de VPH también conocidas como viriones, son estructuras icosaédricas sin envoltura, de unos 54mm de diámetro. La capa externa de la partícula esta constituida por dos péptidos diferentes codificados en los genes tardíos de los virus del papiloma, L1 y L2. La información genética del virus o genoma viral es un círculo cerrado de DNA de doble hebra de casi 8000 nucleótidos. El DNA íntegro está superenrollado y, por tanto, simula un asa sin fin de cordón telefónico torcido a mano. Dentro de esta cubierta, el DNA viral está empaquetado dentro y alrededor de proteínas del núcleo celular, histonas, y los péptidos vinculados en una estructura que simula la cromatina celular.^{10,11}

Los virus del papiloma constituyen bastante más de 100 tipos de virus humanos y animales clasificados por la relación de sus genomas; esto es, la secuencia de nucleótidos en el DNA. Todos los virus del papiloma humano caracterizados a la fecha se vinculan con lesiones confinadas a las capas epiteliales de la piel o

las mucosas oral, faringe, respiratoria y, de mayor importancia, anogenital. Algunos tipos específicos que incluyen el 6 y el 11 a menudo producen lesiones benignas de mucosas, en tanto que otros como VPH16 y 18 y otras cepas se encuentran predominantemente en lesiones de alto grado y cáncer. A pesar de su variedad, todos los virus del papiloma animal y humano parecen compartir una organización genética similar, aunque hay diferencias en las funciones de los genes virales individuales y su regulación.

En las células epiteliales infectadas del papiloma los genomas del VPH típicamente se replican como plásmidos circulares no integrados; sin embargo muchos carcinomas cervicouterinos contienen fragmentos de DNA de VPH integrados. Aunque la integración parece ocurrir al azar en muchos sitios cromosómicos de la célula, los fragmentos virales invariablemente conservan una parte específica del genoma.^{11,12,13}

El genoma viral puede dividirse en tres regiones:^{9,10}

1. Una región reguladora denominada región reguladora ascendente o región larga de control, que contiene secuencias de control para la replicación y expresión genética del VPH.
2. La región genética viral temprana comprende casi la mitad del genoma. Los genes virales tempranos son E1 y E2 que participan en la replicación del genoma viral y el control de la transcripción; E6 y E7, encargados de modificar los patrones del crecimiento de las células infectadas y E5 que modula la división celular desde la membrana celular.¹⁴
3. La región tardía constituida por los genes virales L1 y L2, que codifican proteínas de la cápside viral.

La regulación de la expresión del gen viral en la célula están determinadas por su estabilidad y traducción de novo, que a su vez dependen de la concentración de RNAm específico en la célula. El control de las cifras de RNAviral se encarga en gran parte de varios aspectos importantes de la infección por VPH que

incluyen: 1) La variación de la infección por VPH en células huéspedes; 2) La activación de genes tardíos y producción de partículas virales, y 3) La regulación fina de la concentración de productos virales por factores virales y celulares que supuestamente controlan a la latencia y a la infección activa. La expresión del gen viral está alterada en carcinomas cervicouterinos y este trastorno con toda probabilidad representa pasos importantes en la carcinogénesis y el avance del tumor.

Como en otros virus los VPH genitales establecen una infección latente, esto es, persistencia sin producción de partículas virales o patología detectable. Se sabe poco acerca de la infección latente por VPH o factores que pudieran restringir la infección viral activa en la célula huésped, se conocen proteínas celulares que actúan como represores de VPH aunque se han identificado muchas proteínas que controlan la variedad del huésped y el programa genético de la infección por virus del papiloma, es probable que factores celulares adicionales participen en la regulación viral. Es evidente que un intrincado juego de factores celulares y virales determina si la evolución es hacia una infección activa por virus del papiloma, un estado de latencia o finalmente el cáncer genital.¹⁵

V. EFECTOS TISULARES Y RESPUESTA DEL HUÉSPED.

Las primeras células epiteliales infectadas por viriones del papiloma humano (virus infeccioso) son las basales. Se cree que los sitios de traumatismo microscópico durante el coito aumentan el acceso de los virus a estas células, de manera que puedan ocurrir la unión y entrada así como el descubrimiento posterior del DNA viral (genoma). Una vez que el genoma viral ha penetrado al núcleo, se activan los genes tempranos y causan replicación del DNA viral, control de la transcripción y transformación celular. Durante los periodos tempranos de la infección, el genoma viral se replica como un plásmido extracromosómico llamado epitoma. Los epitomas se estabilizan por replicación sincrónica con las células basales en división, asegurando así constancia del número de copias virales. Se mantienen latentes en células basales o establecen una infección activa de células parabasales, con expresión morfológica subsiguiente de la función de genes tempranos y tardíos en células en proceso de diferenciación. El grado de colonización viral del epitelio anogenital puede hacerse obvio en clínica entre uno y medio y ocho meses después de la infección.

La correlación epidemiológica-viral ha demostrado que los sujetos pueden retener VPH en estado latente durante muchos años, aunque en casi todos ellos, particularmente en adolescentes y adultos jóvenes, la infección por VPH es transitoria.^{16,17} En huéspedes susceptibles, supuestamente por una predisposición genética que incluye la inmunidad mediada por células “permissiva”, la latencia viral es seguida por una replicación viral activa, que produce proliferación acelerada de células morfológicamente identificadas como LIEBG y LIEAG o ambas. Los queratinocitos con diferenciación terminal muestran los efectos citopáticos de infecciones productivas de VPH. Ocurre un brote de síntesis viral de DNA inmediatamente antes de la

activación de los genes para producir proteínas de la cápside viral.¹⁸ El DNA viral en las cápsides forma viriones. La activación de VPH episódico latente, que produce una infección productiva, es función de interacciones de células virales, factores de susceptibilidad del huésped y diversos cofactores. En tanto, la infección latente por VPH puede afectar todo el epitelio anogenital, las infecciones virales productivas típicamente son focales, con manifestaciones topográficas variables.¹⁹

Morfológicamente, la infección viral activa se manifiesta por proliferación epitelial (acantosis, aumento del estrato espinoso) disparada por el efecto mitógeno de las proteínas codificadas por los genes E. Los sucesos tardíos producen degeneración nuclear, cavitación citoplasmática y heterocromacia, esto es, coilocitosis.

Las alteraciones coilocitóticas ocurren solo en células planas totalmente diferenciadas, amitóticas, superficiales o intermedias y son signos morfológicos de infección productiva por VPH en células en degeneración.¹⁹ Cuando la proliferación epitelial se acompaña de crecimientos vasculares (capilares), aparecen proyecciones del estroma que causan el condiloma acuminado exofítico con superficie capilar.

En ausencia de una respuesta vascular, la lesión se mantiene plana o subclínica, aunque el epitelio infectado tiene acantosis y coilocitosis.

En la interacción virus-huésped se sospecha que la inmunidad humoral y celular tiene un papel importante en las infecciones por VPH.^{20,21} Esto por las pacientes embarazadas, con transplantes, que reciben quimioterapia y las HIV positivas tienen una alta prevalencia de verrugas genitales, lo que sugiere que la inmunidad mediada por células puede tener una participación clave en la autodefensa contra la infección por VPH.^{22,23} Durante la etapa de respuesta del huésped entre 20 y 30% de las pacientes con condiloma acuminado anogenital externo presentan involución espontánea del mismo. Las tasas de regresión

espontánea son particularmente notorias en la adolescente y en casi 50–60% de las pacientes de mayor edad.²² El tratamiento citolítico o citodestructivo produce remisión prolongada en 70–80% de las enfermas. En el 20–30% restante las infecciones por VPH son resistentes al tratamiento clásico. La destrucción de las lesiones en estas pacientes tiene que combinarse con tratamiento inmunomodulador coadyuvante para controlar la enfermedad. Es probable que al menos algunas de estas mujeres tengan alteración de la inmunidad humoral, que se cree protege contra la reinfección o la diseminación de la infección.¹⁸

La fase posterior a la de contenimiento del huésped puede dividirse en dos grupos: 1) Remisión clínica prolongada (con o sin infección latente por VPH y 2) Enfermedad persistente o recurrente después del tratamiento, el cual tiene mayor riesgo de presentar enfermedad invasiva, muy probablemente por que las lesiones contienen VPH de alto riesgo.¹⁶

La respuesta inmunitaria celular, muy probablemente por células T citotóxicas parece la encargada de la regresión de la lesión.

Las alteraciones epiteliales vinculadas con VPH varían en extensión, manifestación, respuesta al tratamiento y riesgo del carcinoma, de una persona a otra. Como resultado no pueden estructurarse esquemas de tratamiento general racionales, sin embargo el conocimiento de los diferentes tipos de interacciones célula/virus puede ayudar a tomar las decisiones terapéuticas adecuadas.

Se ha demostrado que casi todas las lesiones cervicouterinos por infección por VPH con potencial de cáncer se encuentran en el epitelio escamoso de la llamada zona de transformación que se define como una zona de epitelio escamoso recién formado localizado entre la unión escamocilíndrica original y la nueva. Las células susceptibles de infectarse por VPH tienen un alto

recambio de DNA y constituye el epitelio metaplásico escamoso inmaduro, que se forma en condiciones fisiológicas a partir de la pubertad. En la mayoría de las mujeres la unión escamocilíndrica original se localiza en la porción expuesta del cuello uterino (exocervix) por dentro del orificio externo. La exposición del epitelio cilíndrico al pH ácido de la vagina causa su sustitución gradual con células epiteliales escamosas estratificadas en el proceso de metaplasia, o sea, cambio de un tipo celular a otro. En mujeres entre la cuarta y quinta década de la vida el epitelio metaplásico inmaduro se transforma en epitelio escamoso maduro. Las células parabasales de tipo intermedio se diferencian en células superficiales con núcleos picnóticos. Una vez que la maduración del epitelio de la zona de transformación escamoso a concluido el riesgo de cáncer es mínimo,²⁴ principalmente por que el epitelio soporta mejor la replicación de VPH de bajo riesgo o ninguno. La variedad de lesiones vinculadas con VPH va desde lesiones benignas hasta precursoras de cáncer y carcinoma invasivo manifiesto. Las lesiones clínicamente visibles mejor conocidas y más frecuentes son las verrugas genitales o condiloma acuminado, estas lesiones hiperplásicas con contenido poliploide de DNA se observan más a menudo en la piel anogenital externa.

Epidemiológicamente un antecedente de verrugas genitales conlleva un riesgo independiente de 1 a 3% de presentar neoplasia cervicouterina.²⁵

El sistema Bethesda, diseñado para informar diagnósticos citológicos cervicouterinos, divide la lesión intraepitelial en alto y bajo grado (LIEAG y LIEBG) las de bajo grado forman un grupo heterogéneo con respecto a su evolución natural y contenido viral, casi todas estas lesiones (66%) remiten durante la vigilancia de la evolución a largo plazo y entre el 8 y 25% avanzan a alto grado y en ocasiones hasta carcinoma invasivo. Las lesiones de alto grado a diferencia de las de bajo, forman un grupo homogéneo de lesiones que por tradición se consideraban displasia moderada a grave y carcinoma in situ o NIC2 y 3. Estas lesiones son claramente preinvasivas y si no se tratan a menudo avanzan hasta

invasivas en un número impredecible de años típicamente contiene VPH de riesgo oncógeno alto e intermedio como 16 y 18 (52%) y 31, 33, 35, 39, 55 y 52 (23%) respectivamente. Más del 95% de los carcinomas invasivos de células escamosas contienen DNA de VPH sobretodo los tipos 16 y 18. Los datos de los que se dispone actualmente indican que el común denominador que separa la lesión intraepitelial con potencial cancerígeno de aquellos con conducta benigna es la presencia de tipos de VPH con riesgo oncógeno intermedio o alto.^{26,27}

VI. RESPUESTAS INMUNITARIAS A LA INFECCIÓN POR VPH.

Los virus del papiloma humano son estrictamente epiteliotrópicos y durante la evolución natural de la infección no producen inflamación dentro del tejido afectado. Debido a que los queratinocitos, las células blanco naturales para la infección por virus del papiloma no son células presentadoras de antígeno especializadas, puede evitarse o inclusive prevenirse el inicio de una respuesta inmunitaria eficaz en células infectadas por el virus. De hecho prolonga durante toda la vida a dichos virus como consecuencia de su capacidad para escapar a la respuesta inmunitaria del huésped. Por otro lado los mecanismos inmunitarios tienen un papel en el control de las infecciones del virus lo que se demuestra por la presencia de células mononucleares (CD4 y macrófagos) en los papilomas de regresión y por la mayor frecuencia de infecciones por VPH clínicamente manifiestas en individuos inmunosuprimidos.^{28,29}

Es concebible que los mecanismos inmunitarios que llevan a la formación de anticuerpos durante la evolución natural de la infección por VPH sean equivalentemente alterados como la inmunidad mediada por células. No ocurre exposición directa de proteínas virales a las células inmunocompetentes y la formación de anticuerpos, en particular contra las proteínas de la cápside, pueden muy bien depender de la infección secundaria a través de pequeñas heridas resultantes en exposición de éstas proteínas a células presentadoras de antígenos como los macrófagos o células dendríticas. Es más fácil comprender como la respuesta inmunitaria humoral específica para VPH puede despertarse en pacientes con cáncer vinculado con este virus, puesto que en tales tumores las proteínas virales son liberadas de tejidos que crecen invadiendo.

VII. EPIDEMIOLOGÍA.

El revestimiento epitelial de la región anogenital es blanco de infecciones por tipos específicos de VPH, las verrugas genitales clínicas y subclínicas, también conocidas como condiloma acuminado, y tal vez todas las lesiones malignas de la región anogenital son producidas estos tipos de VPH.

VERRUGAS ANOGENITALES

A diferencia de las neoplasias malignas, cuya incidencia puede ser bien caracterizada dadas las estadísticas obtenidas por registros de tumores basados en la población o de sífilis y gonorrea, de enfermedades de transmisión sexual (ETS) de notificación obligatoria, la aparición de condilomas anogenitales puede cuantificarse sólo indirectamente a través de las series de estadísticas de consulta médica en hospitales. Si bien no se puede cuantificar la incidencia de las verrugas genitales de manera directa, hay una sólida indicación de que ha aumentado mucho en casi todos los países occidentales, y es concebible que en la actualidad las infecciones clínicas y subclínicas por VPH genitales sean las ETS más frecuentes.

La incidencia real de condiloma acuminado sintomático se cuantificó y las tasas habían aumentado sustancialmente en el periodo de 29 años, llegando a su máximo en 1975 con una incidencia anual promedio de 107 nuevos casos por 100 000 personas, y la incidencia de condilomas fue casi 50% mayor en mujeres, que fue un hallazgo constante durante todos los periodos de estudio. Con una tasa anual de 100 por 100 000, las verrugas genitales son tan frecuentes como dos neoplasias malignas: el cáncer mamario femenino, y el cáncer pulmonar masculino. Tal grado de incidencia puede traducirse en un riesgo acumulativo de toda la vida que llega a 10%.²²

Las verrugas genitales se adquieren por actividad sexual y afectan sobre todo a adultos jóvenes. Los VPH de bajo riesgo oncógeno, en particular los tipos 6 y 11, agentes causales del condiloma acuminado, son fáciles de transmitir por soluciones de continuidad en el epitelio, que permiten su ingreso a las capas celulares basales. Los pacientes con verrugas genitales tienden a comunicar más a menudo que los integrantes del grupo testigo de la misma edad, el antecedente de múltiples compañeros sexuales.^{30,31} La autoinoculación es una posible fuente de enfermedad multicéntrica, en especial en quienes sufren inmunosupresión. Los pacientes en quienes se practicó aloinjerto renal tienen un mayor riesgo de condilomas al igual que los afectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). El embarazo ejerce una inmunosupresión transitoria, que se ha señalado como causa de la recrudescencia de condilomas. Es más, el uso prolongado de anticonceptivos orales también incrementa el riesgo de verrugas genitales, tal vez a través de una menor respuesta inmunitaria a VPH.³²

El tabaquismo de cigarrillos es un riesgo correlacionado con los condilomas³¹ y con la infección genital subclínica por VPH aunque no todos los estudios han confirmado de manera uniforme este vínculo.³³ En estudios recientes se encontró una relación moderada, aunque significativa, entre la cantidad consumida de bebidas alcohólicas y el riesgo de verrugas genitales que persistía después de ajustar los factores de confusión potenciales.³⁴ Una preocupación clave para demostrar relación entre el estilo de vida y las variables dietéticas y el riesgo de infección de VPH genital es el efecto de confusión de la actividad sexual adecuadamente controlada en el análisis. La dificultad reside en el hecho de que el análisis puede ajustarse sólo por variables aproximadas como la edad en el primer coito y el número de compañeros sexuales, dejando otras dimensiones de conducta sexual sin control. Otra preocupación es la clasificación errónea de la información sobre actividad sexual en estudios epidemiológicos. Como consecuencia, inclusive los análisis que controlan parámetros de actividad sexual pueden tener factores de

confusión residual importantes que sesgan la relación entre el factor putativo del estilo de vida y el riesgo de infección por VPH.

CÁNCER DEL CUELLO UTERINO

El cáncer cervicouterino es una de las neoplasias más frecuentes que afectan a las mujeres, con una incidencia mundial combinada que es segunda apenas con respecto al cáncer de mama. En países en desarrollo, el cáncer cervicouterino es la más importante de todas las neoplasias femeninas, en tanto en los países desarrollados occidentales constituye la quinta. Se calcula que hubo 440 000 nuevos casos de cáncer cervicouterino invasivo en 1985 en todo el mundo.³⁵ Las zonas de riesgo más alto son Sudáfrica y África Oriental, así como América Central y la porción tropical de América del sur. En tanto, el riesgo en países del occidente Europeo y Norteamérica se considera relativamente bajo, con menos de 10 casos nuevos por 100 000 mujeres/año, en algunas partes del noroeste del Brasil las tasas son 10 a 20 veces mayores y en ellas los riesgos acumulativos para toda la vida pueden llegar a 10%.³⁶

La importancia del cáncer cervicouterino se recalca aún más por el hecho de que la supervivencia global de las pacientes con esta neoplasia suele ser menor que la correspondiente para las pacientes con cáncer mamario. Es más, ocurre cáncer cervicouterino a una edad relativamente más temprana que el cáncer mamario y en general afecta a mujeres multíparas en los primeros años de la postmenopausia. En países en desarrollo con altas tasas de fecundidad, estas mujeres son la principal fuente de valores morales y educativos para niños de edad escolar y sus familias, y su muerte prematura es una causa importante de pérdida de lazos familiares y tiene consecuencias sociales inmediatas para la comunidad.

Cada año en Estados Unidos hay aproximadamente 16 000 nuevos casos de cáncer cervicouterino invasivo y 4 800 muertes por la enfermedad.³⁷ Por cada nuevo caso de cáncer invasivo

observado por citología de detección hay casi 50 de frotis cervicouterinos anormales etiquetados como lesiones intraepiteliales escamosas de bajo o alto grado que merecen una vigilancia cuidadosa mediante colposcopia y en un momento dado biopsia. A esta carga de selección de tratamiento se debe añadir un número equivalente de casos de atipias limítrofes (los llamados frotis "ASCUS") que se encuentran de manera concomitante y requieren confirmarse por repetición de la citología.³⁸

El cáncer cervicouterino cobra una cuota particularmente cuantiosa en afroestadounidenses, poblaciones indígenas y minorías latinas.

Las negras experimentan casi el doble de la incidencia de cáncer cervicouterino que las blancas y casi tres veces la mortalidad por esta enfermedad en comparación con las blancas en todo el país.

Las tasas de incidencia y mortalidad declinaron en promedio 2.5 a 3% anualmente durante los últimos años como consecuencia de la mayor disponibilidad de programas de detección con frotis de Papanicolaou y tal vez, de la declinación en las tasas de fecundidad en los últimos cuatro decenios. Hay una indicación de que las declinaciones notorias en las tasas observadas hasta principios del decenio de 1980 se están enlenteciendo en años recientes. De hecho, a habido una tendencia al aumento de la incidencia de cáncer cervicouterino en mujeres blancas jóvenes (menores de 50 años), una tendencia también observada en muchos países europeos.^{39,40}

El cáncer cervicouterino invasivo típicamente se diagnostica a una edad promedio relativamente joven en comparación con otros cánceres anogenitales: a los 47 años en blancas y 51 años en negras. El cáncer mamario se vincula con edades promedio mayores en el momento del diagnóstico: 64 y 58 años para mujeres blancas y negras, respectivamente. Las tasas de supervivencia a cinco años para pacientes con cáncer

cervicouterino son de 70% para blancas y 56% para negras, y habían mejorado de modo impresionante hasta mediados del decenio de 1970.⁴⁰

Estos progresos en la supervivencia no han continuado en años recientes y hay índices de que las tasas han inclusive declinado en mujeres negras, lo que amplía todavía más la diferencia entre razas. Las tasas de supervivencia a cinco años para el cáncer mamario, una enfermedad que mantiene más en alerta al público de Estado Unidos, son mucho mejores, con 82 y 66% para mujeres blancas y negras, respectivamente.

Debido a su consistencia, la relación de cáncer cervicouterino con factores maritales era bien conocida para los epidemiólogos inclusive antes del advenimiento de los estudios de tipo pareado y los de casos y testigos y de los métodos de regresión de variantes múltiples del análisis de datos estadísticos. Estudios realizados en los últimos 25 años, han indicado de manera constante que el riesgo de cáncer cervicouterino se ve fuertemente influido por dos parámetros de la actividad sexual: el número de compañeros sexuales y la edad del primer coito, así como la conducta biológica sexual del marido o de los compañeros masculinos de la mujer.

Se cuenta con datos preliminares de la transmisión sexual de un agente que produce otros cánceres anogenitales por estudios pareados que muestran que las esposas de pacientes con cáncer de pene tenían mayor riesgo de cáncer cervicouterino en etapas más avanzadas de la vida. Tales hallazgos se apoyan aún más en resultados de estudios de correlación en los que se han encontrado fuertes vínculos entre los cánceres cervicouterino y peniano utilizando datos de mortalidad y morbilidad. En uno de estos estudios, la correlación entre estos dos sitios de cáncer inclusive superó en solidez estadística a la de los cánceres vinculados con el tabaquismo, que se sabe muestran una correlación geográfica notoria.^{41,42}

El tabaquismo ha sido un factor de riesgo bien conocido para el cáncer cervicouterino con base en estudios epidemiológicos. Se ha señalado una acción carcinógena directa del tabaquismo de cigarrillos sobre el cuello uterino con base en que los metabolitos de la nicotina pueden encontrarse en el moco cervical de las fumadoras. La relación con el tabaquismo no parece ser tan fuerte como la observada para otros cánceres anogenitales, como los carcinomas anal y vulvar.

Puesto que el tabaquismo se vincula con la conducta sexual, se ha cuestionado si esta relación sería espuria, debido a la imposibilidad de eliminar eficazmente factores de confusión mediante el ajuste de parámetros de actividad sexual.⁴³ En casi todos los estudios que intentaron controlar el efecto de confusión de la edad en el primer coito y en el número de compañeros sexuales, se encontró un papel independiente del tabaquismo. Este pudiera ser un argumento discutible, puesto que el efecto de confusión real pudiera surgir del vínculo con el carcinógeno microbiano cervicouterino cuya exposición es mediada por la actividad sexual. Se ha propuesto que sólo después de ajustar la exposición al carcinógeno microbiano putativo se podrá valorar de manera adecuada la independencia del efecto del tabaquismo de cigarrillos.

Dos grandes estudios multicéntricos de casos y testigos han demostrado efectos independientes para el número de nacidos vivos. Uno de ellos se realizó en cinco regiones metropolitanas estadounidenses y el otro en cuatro países latinoamericanos. Ambos estudios mostraron una tendencia lineal en la relación paridad-riesgo. Es notorio que el efecto de la paridad fue más pronunciado en el estudio latinoamericano, en el que se incluyeron grupos de alta fecundidad y, por tanto, un porcentaje relativamente mayor de múltiparas.⁴⁴

Aunque nunca se han hecho estudios de intervención aleatoria mediante frotis del Papanicolaou, hay muchas pruebas que sugieren que este método de prevención secundaria disminuye de manera eficaz el riesgo de cáncer cervicouterino

invasivo. Además de la observación de cambios históricos en las tasas después de la adopción de detección en gran escala en muchos países, también se han encontrado pruebas de eficacia de detección en varios estudios de casos y testigos.

Estudios previos no pudieron detectar riesgo excesivo de cáncer cervicouterino en usuarias de anticonceptivos orales. Estudios más recientes han detectado un mayor riesgo, sobre todo en usuarias de píldoras a largo plazo después del ajuste de factores potenciales de confusión. Estos hallazgos no se corroboraron en un gran estudio de casos y testigos, en el que se encontró una relación para el cáncer in situ, sobre todo en mujeres que habían utilizado píldoras anticonceptivas recientemente, pero no para el cáncer invasivo. Esto se interpretó como un posible error sistemático de detección, porque las usuarias de píldoras anticonceptivas están bajo exploraciones ginecológicas más frecuentes que las no usuarias, lo que produce una mayor tasa de detección de enfermedad en etapa temprana. La dificultad para la valoración adecuada del efecto de anticonceptivos orales surge del hecho de que esta variable tiene un gran vínculo con otros factores de riesgo clave, como la actividad sexual y los antecedentes de pruebas de detección por frotis de Papanicolaou.⁴⁵

El peso de las pruebas para un efecto de la dieta sobre el riesgo de cáncer cervicouterino indica que la ingestión cuantiosa de alimentos que contengan beta-caroteno y vitamina C, en menor grado, vitamina A pudiera ser protectora. Por otro lado, un gran estudio de casos y controles en Estados Unidos no pudo detectar efectos de estos factores dietéticos. Los resultados de estudios basados en métodos de registro de la dieta generalmente se han corroborado mediante pruebas de laboratorio de los componentes plasmáticos dietéticos. Como es válido para factores reproductivos, es probable que la dieta pudiera influir en las diferencias regionales entre países de la incidencia del cáncer cervicouterino.⁴⁶

Aunque los efectos del tabaquismo, la paridad, el uso de anticonceptivos orales y la dieta es probable que sean importantes en la causa del cáncer cervicouterino, el principal motivo de causa está claramente en relación con la conducta sexual. La consistencia del modelo de estudio para el cáncer cervicouterino ha conducido gran parte de la investigación de laboratorio epidemiológica en los últimos 25 años hacia un intento por identificar el o los agentes microbianos putativos que actúan como causa intermedia del cáncer cervicouterino. Las investigaciones realizadas durante los decenios de 1969 y 1970 claramente se dedicaron a la búsqueda de un papel causal del virus del herpes simple (VHS). Si bien se ha demostrado que este virus es carcinógeno, estudios clínicos *in vitro* e *in vivo* en un momento dado mostraron que sólo una fracción de los carcinomas cervicouterinos contenían vestigios (de DNA viral) de infección por VHS, y los estudios epidemiológicos no pudieron demostrar vínculo entre VHS y cáncer cervicouterino. Sin embargo, el motivo más importante para dirigir la atención lejos de VPH fue el surgimiento en el decenio de 1960 de un trabajo de campo de investigación experimental sólido que señaló a la infección por VPH como causa de cáncer cervicouterino. La producción anual de investigación sobre VPH y cáncer cervicouterino ha crecido de modo exponencial en los últimos 15 años, y superado con mucho a la de otros factores de transmisión sexual, como el VHS, virus del Epstein-Barr, citomegalovirus, clamidias y carcinógenos del esperma.

Se definen más de 70 tipos de VPH con base en la homología de DNA. Hay dos grupos principales según sus tipos de afinidad epitelial, sea que infecten la piel seca o las zonas húmedas mucosas del cuerpo. Los tipos genitales típicamente se dividen en tres grupos, con base en la frecuencia de relación con tumores malignos y, por tanto, con el potencial oncológico supuesto. El grupo de bajo riesgo incluye los tipos 6, 11 y 42 a 44, que son menos frecuentes en lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LIEBG), una clase de lesiones que incluye a las displasias leves también conocidas como neoplasias intraepiteliales

cervicales NIC de grado I, que en las de alto grado (LIEAG) una clase que incluyen las displasias moderadas y graves y el carcinoma in situ conocidos también como NIC II y NIC III, y prácticamente inexistente en muestras de cáncer. El grupo de riesgo intermedio constituidos por los tipos 31, 33, 35, 51 y 52 cuyas frecuencias combinadas de asociación aumentan en la variedad LIE pero disminuyen en los carcinomas. El grupo de alto riesgo incluye VPH de tipos 16, 18, 45 y 46, fuertemente vinculados con carcinomas y que tienen conducta diversa con respecto a LIEAG.⁴⁷

El grupo de consenso convocado por la OMS, concluyó que actualmente hay pruebas avasalladoras desde los puntos de vista biológico y epidemiológico para considerar a la infección por VPH como causa de cáncer cervicouterino.³⁵

Los riesgos relativos para casi todos los estudios van del 20 al 70% lo que ubica a la infección por VPH como el factor de riesgo mas sólido de cáncer cervicouterino con una magnitud de relación que es mayor que la correspondiente entre el tabaquismo y el cáncer pulmonar y segunda solo a la relación entre el estado de portador crónico de la infección por hepatitis B y el cáncer hepático, relaciones de causa en el cáncer que ya no se ponen en duda. Además, pruebas recientes de una gran estudio internacional indican que los estudios meticulosos de PCR en muestras no fijadas de carcinoma cervicouterinos dan tasas de positividad de casi 95%, lo que sugiere que el VPH pudiera ser una causa necesaria para el cáncer cervicouterino si se encontrara que los pocos carcinomas cervicouterinos sin VPH son resultado de sensibilidad insuficiente del método de detección (debido a la baja frecuencia de copias o a la presencia de nuevos tipos) o la pérdida del DNA viral originalmente presente en la muestra (debido a su fragmentación).⁴⁸

La infección cervicouterina por VPH detectada por técnicas de hibridación de DNA se encuentra en 15 a 40% de las mujeres con actividad sexual. Casi todas estas infecciones son transitorias y solo un pequeño porcentaje de ellas tienden a ser portadoras del

mismo tipo de VPH de manera persistente. Estudios epidemiológicos prospectivos han indicado que el riesgo de neoplasia cervicouterina subsiguiente parece proporcional al número de muestras con resultado positivo para VPH. Estos hallazgos sugieren que solo las infecciones persistentes del epitelio cervicouterino pudieran en un momento dado originar el desarrollo carcinógeno.

Análisis epidemiológicos moleculares han revelado el perfil de transmisión sexual esperado de la infección por VPH cervicouterina.⁴⁹ Sin embargo, no todos los estudios basados en PCR realizados en diferentes grupos han confirmado de manera uniforme este perfil. Los hallazgos indican que la relación entre actividad sexual y prevalencia global de VPH puede ser sólida, moderada o inclusive nula. Como la clasificación errónea de la infección por VPH es menos una preocupación en estos estudios, es concebible que la variabilidad entre los resultados pudiera ser producto de diferencias en los grupos en cuanto a la prevalencia relativa de tipos de VPH con mayor o menor transmisibilidad por la vía sexual. Un estudio cruzado reciente proporcionó datos a este respecto. La infección con tipos de riesgo oncógeno bajo tuvo apenas una débil relación con la conducta sexual en mujeres menores de 40 años, en tanto que las variables de actividad sexual fueron sólidos predictores de infección con tipos de VPH clasificados como de alto riesgo oncógeno independientemente de la edad.

El riesgo de infección de VPH parece ser influido de manera independiente por otras variables, como la paridad, anticonceptivos orales y tabaquismo actual. Sin embargo, con mucho, la determinante más importante de riesgo de infección por VPH es la edad y casi todos los estudios indican una declinación brusca en la prevalencia después de los 30 años. El decremento del riesgo de infección de VPH conforme aumenta la edad parece ser independiente de la actividad sexual, y, al menos en ciertos grupos, puede restringirse a los tipos de bajo riesgo oncógeno.⁴²

Se sabe poco acerca de las determinantes de riesgo de infección persistente por VPH, debido a que los estudios horizontales pueden valorar solo la prevalencia de infección de VPH en un punto dado, tanto transitoria como persistente.

Se notó que la infección por VPH es un fenómeno sobre todo transitorio. La edad mayor (mas de 30 años), un intervalo breve entre las muestras cervicouterinas y la presencia de un tipo oncogénico en la primera muestra, fueron predictores independientes de persistencia. Una gran carga viral (mas de 100 copias por célula) en el espécimen cervicouterino basal también es predictora de la persistencia de infección por VPH en muestras subsiguientes.⁵⁰

CÁNCER DE VAGINA Y VULVA

Los cánceres primarios de vagina y vulva están dentro de los más raros con tasas de incidencia que rara vez exceden 20 nuevos casos por un millón de mujeres por año. Las tasas más altas de cáncer vaginal se observan en Sudamérica, en negras estadounidenses y en la India, en tanto que la incidencia del cáncer vulvar es relativamente más alta en Sudamérica, pero también en algunos países Europeos. El análisis de correlación de la tasa de incidencia de cáncer cervicouterino con las tasas de incidencia combinada de cáncer vaginal y vulvar para todos los registros basados en la población muestran que éstas enfermedades tienen un fuerte vínculo geográfico, que recalca la existencia de factores de riesgo compartidos.⁵¹

Casi todos los cánceres vaginales representan diseminación secundaria de tumores de cuello uterino y de endometrio. El cáncer vaginal primario es una enfermedad extremadamente rara que afecta a 6 de cada millón de mujeres en Estados Unidos cada año, con incidencia doble en negras que en blancas. El cáncer vaginal típicamente se diagnostica a edades mas avanzadas que el cervicouterino, con 71 y 66 años como edad promedio para

blancas y negras respectivamente. Los tumores de células escamosas son la forma histológica más frecuente; casi 5% de los tumores vaginales son adenocarcinomas que se presentan en edades más tempranas, típicamente en relación a dietilestilbestrol (DES).⁵²

El cáncer vulvar también es una enfermedad que afecta a mujeres de mayor edad en comparación con el inicio más temprano del cáncer cervicouterino. En Estados Unidos la incidencia de cáncer vulvar es casi 3 veces mayor que el cáncer vaginal. Los carcinomas vulvares son más frecuentes en blancas que en negras, y la evolución clínica suele ser más favorable, con tasas de supervivencia a 5 años del 70% o mayores para ambas razas.

Se sabe poco acerca de los factores de riesgo del cáncer vaginal, a pesar de su rareza se demostró que los adenocarcinomas de células claras de la vagina se vinculaban con exposición a DES por la pronunciada acumulación de casos que podrían identificarse en mujeres jóvenes. Se cree que los cánceres vaginales de células escamosas tienen relación causal con el cáncer cervicouterino, en apoyo de ésta teoría está el hallazgo de que los cánceres vaginales y los carcinomas vulvares a menudo se encuentran como segundos primarios sincrónicos o metacrónicos en pacientes con cáncer cervicouterino o que fueron tratados por NIC, también es posible que este hallazgo pudiera ser meramente la consecuencia de un potencial carcinógeno en el tejido vaginal del tratamiento o radiación administrada al cuello uterino.

Se han comunicado los resultados que de manera específica apoyan la naturaleza de transmisión sexual del cáncer vaginal, encontrando un fuerte vínculo entre el riesgo de cáncer vaginal y el número de compañeros sexuales en toda la vida, el antecedente de verrugas genitales y una respuesta de anticuerpos a la infección de VHS-2. A diferencia de otros cánceres anogenitales, el riesgo de cáncer vaginal no parece modificarse por tabaquismo de cigarrillos.

De mayor importancia fue la prueba de una interacción sólida de multiplicación entre el tabaquismo y la infección por VPH sobre la infección de la enfermedad. Las mujeres con antecedente de verrugas genitales y que fumaban tenían riesgo mucho mayor que si se combinara la exposición asumiendo efectos independientes pero no sinérgicos. El riesgo de cáncer vulvar invasivo parece aumentado en mujeres con el índice alto de masa corporal y a diferencia del cáncer cervicouterino el riesgo no se modifica por los antecedentes gestacionales o el uso de anticonceptivos orales.^{53,54}

En la mayor parte de los métodos de detección en presencia de cáncer vulvar se encontraron VPH en 50% de los tumores en particular del tipo 16. La edad es otro factor que modifica la posibilidad de encontrar VPH en el tumor en pacientes jóvenes se tuvo mayor frecuencia de VPH positivo que en los pacientes de mayor edad.

CÁNCER DE PENE

La incidencia de cáncer de pene rara vez supera 20 casos nuevos por millón de varones al año. Esta enfermedad es relativamente frecuente en países tropicales de Sudamérica y Centroamérica, sobre todo en zonas rurales y en algunos países africanos. La incidencia del cáncer de pene y su mortalidad vinculada tienen fuerte correlación con las de cáncer cervicouterino. A diferencia con otros cánceres, el cáncer de pene parece seguir la evolución más favorable en población negra que en blancos.

El riesgo de cáncer de pene tiene relación con un estado socioeconómico y de educación bajo en casi todos los grupos. Se ha considerado la presencia de posibles carcinógenos en el esmegma que se acumula bajo el prepucio, pero la idea epidemiológica actual apoya más a un origen de transmisión sexual dadas las pruebas de un papel carcinógeno de la infección

por VPH y su adquisición por actividad sexual. El antecedente de fimosis u otros trastornos médicos del pene, entre ellos verrugas genitales, es predictor sólido de riesgo de cáncer. Los fumadores tienen riesgo de cáncer de pene 2 a 3 veces mayor que los que nunca fumaron.⁵²

La prevalencia de DNA de VPH en muestras de carcinoma de pene varía ampliamente pero rara vez supera el 50%.

CÁNCER DE ANO

En todo el mundo el cáncer anal invasivo es muy raro y típicamente afecta a menos de 10 individuos por millón al año en casi todas las poblaciones. En general las mujeres tienen un riesgo un poco mayor que los varones. La incidencia de cáncer anal es mayor en negros que en blancos y las tasas han aumentado de 2 a 3% cada año durante los últimos 20 años.⁵⁵

Se cree que las lesiones precursoras del cáncer anal siguen una evolución natural similar a las del cuello uterino. El antecedente de coito por vía anal es un factor de correlación importante para el riesgo de cáncer anal en el varón pero no en mujeres. Además un antecedente de verrugas genitales es una determinante independiente del género que constantemente se vincula con aumentos de 5 y 30 veces en el riesgo.

Los grupos más grandes analizados hasta ahora con el sistema de detección de DNA del VPH más sensible indican que hay VPH en casi 75% de los carcinomas anales con un claro predominio del tipo 16.⁵⁶

VIII. PARTICIPACION DEL VPH EN CÁNCER ANOGENITAL.

Los estudios epidemiológicos han vinculado de manera congruente el carcinoma del cuello uterino con las enfermedades de transmisión sexual. La detección molecular de los virus del papiloma humano (VPH) de los tipos 16 y 18 a partir de cánceres cervicouterinos y la demostración subsiguiente del DNA de estos virus en 60 y 20% de los carcinomas cervicouterinos, respectivamente, sugirió un importante papel de VPH en la carcinogénesis. Durante el último decenio, la clonación de nuevos tipos de DNA de VPH extraídos de tumores genitales benignos y malignos ha proporcionado sondas para detectar genomas de VPH en casi todos los cánceres cervicouterinos. Mediante pruebas de DNA de VPH sensibles, altamente estandarizadas que detectan una amplia variedad de tipos de VPH, los estudios epidemiológicos pueden confirmar ahora el fuerte vínculo de estos virus con la neoplasia cervicouterino, independientemente de otros factores de riesgo, y valorar una relación de causa entre la infección por VPH y la neoplasia intraepitelial cervicouterino (NIC), que es la lesión precursora supuesta del cáncer invasivo.⁵⁷

Las infecciones genitales por VPH tienen alta prevalencia (20 a 40%) en grupos etéreos con actividad sexual. Muchos de ellos (80 a 90%) se mantienen no evidentes desde el punto de vista clínico, pero, es posible que contribuyan a la diseminación viral. Si aparecen lesiones, las características clínicas, el aspecto histológico y la evolución natural están muy determinados por el tipo de VPH. Los tipos 6 y 11 principalmente producen condilomas exofíticos que afectan la piel anogenital y la porción inferior de la vagina. Además, los tipos 6 y 11, así como los 16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 56, 58 y 61 se detectan en condilomas planos y lesiones de CIN grado I, que tienen las mismas características de acantosis basal y coilocitosis superficial

de los condilomas. Solo un subgrupo de estos tipos de VPH (16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58 y 61), que se consideran virus de medio a alto riesgo, prevalecen en las lesiones de NIC grado 2 y 3. Ocurren atipias nucleares en todas las capas de las displasias más graves, y se observan mitosis anormales. Tipos de VPH adicionales, como 26, 34, 40, 54, 55, 57, 59, 62, 64 y 67 a 70, se han encontrado en unos cuantos casos de condilomas y neoplasias intraepiteliales vulvares, penianos y cervicouterinos.^{58,59}

El papel causal de VPH en la inducción de condilomas se ha demostrado por la transmisión de una persona a otra y en sistemas de modelos animales. El papel causal de VPH en las neoplasias intraepiteliales se demostró por observaciones de transmisión natural entre compañeros sexuales, en quienes aparecieron lesiones histológicas similares por el mismo tipo de VPH. La transfección (introducción de información genética de un virus al genoma) de queratinocitos humanos con VPH 16 induce características histológicas de neoplasia intraepitelial cuando se cultivan las células en medios organotípicos que permiten la formación de un epitelio estratificado. La histología recuerda a la displasia leve (NIC 1) al principio y se corresponde con la del carcinoma in situ después de varios pasos in vitro.

Estudios prospectivos de mujeres con pruebas citológicas inicialmente negativas demostraron que la incidencia acumulativa de NIC a los 2 años era de 28% en aquellas con una prueba positiva para VPH en comparación con 3% en quienes fue negativa.

Las infecciones por VPH 16 o 18 se vincularon con un riesgo relativo de 11 para la aparición de NIC. Más de la mitad de las mujeres tuvo NIC 2 y 3 sin NIC 1 intermedio, lo que indica que las infecciones por virus de más alto riesgo pudieran rápidamente causar grados más graves del NIC. El avance hasta la enfermedad de grado alto a partir de lesiones intraepiteliales de bajo grado ocurre de preferencia en pacientes con VPH de alto riesgo. La NIC 1 por supuesto constituye dos entidades: 1) La

manifestación preferencial, sobre todo autolimitada de infecciones por virus como VPH 6, 11, 42, 43 o 44, y 2) La manifestación temprana de infecciones por VPH 16 ó 18 o virus relacionados con una alto riesgo de avance.⁶⁰

Se ha detectado DNA de VPH de alto riesgo en neoplasias vulvares, vaginales o penianas intraepiteliales. El pronóstico para las lesiones de genitales externos generalmente es mucho mejor que para los cervicouterinos, a pesar de una histología comparable y los mismos tipos de VPH persistentes.

Se ha encontrado DNA de VPH hasta en 90% de los cánceres cervicouterinos estudiados. El tipo más prevalente es VPH 16. La prevalencia de los diferentes tipos mostró algunas fluctuaciones geográficas, con predominio de VPH 18 en el Asia Sudoriental y VPH 45 en el África Occidental entre los menos frecuentes VPH 39 y 59 se confinaron a América Central y del Sur. Después de VPH 16 (en 50% de los cánceres), VPH 18 (14%), 45 (8%) y 31 (5%) fueron los más prevalentes en todo el mundo. En conjunto, pudieron detectarse 18 tipos de VPH genital diferentes.

La persistencia continua de DNA viral y expresión genética en casi todos los cánceres cervicouterinos e inclusive en la mayor parte de las metástasis de ganglios linfáticos sugiere una participación de VPH en la conservación del estado maligno. Así, es posible que el DNA del VPH se pierda si otros cambios genéticos en las células cancerosas toman el papel del virus.⁶¹

El papel de los genes de transformación viral reveló que ciertas proteínas virales como E6, E7 y E5 transformaban las células e interactuaban con proteínas celulares participando en el control del ciclo celular. Las correlaciones entre algunas actividades bioquímicas de las oncoproteínas y el potencial carcinógeno de los virus indican que estas funciones son importantes para la tumorigénesis.

Las proteínas E7 de VPH 16 y 18 immortalizan los queratinocitos humanos primarios con baja eficiencia cuando se expresan fuertemente, y en el contexto del genoma del VPH se requiere una cooperación de E7 y E6 suficiente para la immortalización y los cambios del patrón de diferenciación de queratinocitos cervicouterinos.

Se acepta en general que la infección por VPH no es suficiente para inducir un carcinoma de inmediato, por que los tumores malignos se presentan solo después que las lesiones inducidas por VPH persiste durante varios meses o inclusive años. La evolución del tumor se ve aumentada por mutágenos químicos o físicos que pudieran alterar las funciones virales y celulares.

La evolución del tumor parece acompañarse de un aumento en la expresión del oncogen viral, que continúa en el cáncer. Solo ocurre una transcripción muy débil de genes tempranos en las capas basales competentes para la replicación de lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado.

La integración del DNA de VPH 16 ó 18 al genoma de células cancerosas contrasta con la persistencia extracromosómica de lesiones benignas, ha llamado mucho la atención como suceso potencialmente importante de empeoramiento del tumor. Es posible que ya haya ocurrido en lesiones displásicas de mayor gravedad.

Aunque no hay sitios de recombinación específicos según se demuestra por diferentes fragmentos de unión de DNA celular-virus en tumores individuales, las metástasis de ganglios linfáticos en un individuo suelen mostrar el mismo patrón de integración que el tumor primario. Esto indica que la integración ocurre antes de los sucesos que llevan a la diseminación monoclonal del carcinoma. La monoclonalidad de los cánceres con respecto al patrón de integración de DNA de VPH puede ser resultado de la selección de una célula maligna en un conjunto de ellas con diferentes genomas virales integrados. La integración de

secuencias virales pudiera inactivar genes supresores tumorales o estimular protooncogenes. Las diferencias en la regulación del gen viral dependen del sitio de integración del DNA viral en un genoma de la célula huésped señalan un papel adicional de la secuencias celulares circundantes en la desregulación de la transcripción de VPH.⁶²

El DNA del VPH 18 está integrado en casi todos los cánceres, sin embargo un porcentaje sustancial de tumores positivos para VPH 16 y una línea celular derivada del cáncer reveló solo DNA viral de episomas. Esto demuestra que la integración no es un requisito necesario para la evolución del tumor.^{62,57}

La inestabilidad genética producida por las oncoproteínas virales y el aumento autocatalítico en la expresión de oncoproteínas, producto de mutaciones en el genoma viral y celular, identifican al virus como una fuerza importante en el empeoramiento del proceso.

IX. MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y EVOLUCION NATURAL DE LAS INFECCIONES GENITALES POR VPH.

CUELLO UTERINO

1.- Condiloma acuminado:

La existencia del condiloma acuminado clásico del cuello uterino se ha conocido durante decenios, aunque el número de casos comunicados ha aumentado constantemente, el condiloma acuminado sigue siendo la expresión cervicouterina menos frecuente de infección por VPH.

Los condilomas acuminados son fáciles de detectar como proliferaciones papilares, a menudo con haces vasculares irregulares y que pasan bajo la superficie translúcida del epitelio. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples, confluentes o diseminadas. Los condilomas acuminados suelen detectarse dentro de la zona de transformación cervicouterino (ZT), pero también pueden afectar el epitelio escamoso del orificio externo. En ocasiones, estas lesiones también se extienden de manera proximal hacia el conducto endocervical.

Los condilomas acuminados del cuello uterino suelen ser producto de infección por tipos de VPH no vinculados con el cáncer, al igual que lesiones similares en otras partes del aparato genital. En menos del 10% de las pacientes, se detecta VPH relacionados con el cáncer solos o como infección mixta por tipos no vinculados con éste. Aunque el condiloma acuminado cervicouterino es una proliferación benigna con contenido de DNA generalmente poliploide o diploide, las lesiones representan un marcador de una posible exposición a los tipos de VPH de alto riesgo. También representan un marcador de riesgo de aparición sincrónica o metacrónica de neoplasia intraepitelial cervicouterina

(NIC). Al menos 20% de las mujeres con condilomas acuminados cervicouterinos clínicamente aparentes tienen NIC concomitante; por tanto, las mujeres con condilomas acuminados cervicouterinos detectados clínicamente deben someterse a valoración cervicouterina por colposcopia.⁶³

2.- Infecciones por VPH no expresadas (latencia)

La infección genital por VPH es la más frecuente de transmisión sexual. Inclusive, casi todos los informes de registros de citología representan datos subestimados sustanciales. Se ha detectado infección latente por VPH 16 mediante hibridación en filtro de frotis cervicouterino en 17% de población normal al azar y 29% de pacientes antes del parto. Además, utilizando la reacción en cadena de polimerasa (PCR) altamente sensible, 48% de las mujeres que acudían a una clínica de enfermedades de transmisión sexual tuvieron resultados positivos para DNA de VPH a pesar de citología y colposcopia negativa; 25% tuvo resultados positivos para DNA de VPH 16.

La presencia de DNA de VPH vinculado con el cáncer en una zona de transformación normal por citología (ZI) representa un mayor riesgo de aparición de NIC significativa en un periodo de 24 meses. Se sabe que la exposición a la infección por VPH puede ser insuficiente para causar transformación neoplásica. Ciertamente, las observaciones sugieren un sinergismo entre infecciones específicas por VPH y carcinógenos químicos o físicos; por ello, es indispensable la búsqueda de cofactores para comprender el significado de las infecciones latente y subclínica por VPH.⁶⁴

3.- Displasias cervicouterinos de bajo grado

Casi todas las displasias cervicouterinos son inconspicuas y se hacen visibles sólo después de la aplicación de ácido acético. En tanto, el condiloma acuminado es raro, las displasias particularmente de bajo grado son las expresiones activas más frecuentes relacionadas con VPH. Además, las displasias

cervicouterinas de bajo grado también se denominan neoplasia intraepitelial cervicouterina de grado 1 (NIC I). Los efectos citopáticos de la infección por VPH, específicamente coilocitosis, atipias, disqueratosis y multinucleación se detectan en 2 a 3% de los frotis cervicouterinos sistemáticos. Las características citológicas e histológicas de las infecciones manifiesta e inconspicua son esencialmente las mismas, ya que la atipia coilocitótica y la disqueratosis son características microscópicas prominentes en ambas formas de infección de transmisión sexual por VPH.

La diferenciación colposcópica de la displasia leve es relativamente difícil. Aunque por último se hará el diagnóstico por estudio histológico, es importante la impresión colposcópica para dirigir una biopsia hacia las zonas afectadas más significativas. El índice colposcópico de Reid ayuda mucho a diferenciar entre NIC de bajo grado y grados más significativos de NIC. Este método hace uso de cuatro signos colposcópicos (borde, color, patrones vasculares y tinción de yodo de la lesión) como medio de dirección de una biopsia hacia la zona más afectada.

Las displasias de bajo grado se caracterizan colposcópicamente por blanqueamiento con ácido acético indistinto de una lesión lustrosa blanco nívea o por un contorno irregular con bordes aserrados, angulares o irregulares y por la presencia de lesiones satélite que se extienden más allá de la ZT. Los patrones capilares pueden ser pronunciados y a menudo se confunden con las características de mosaico y puntilleo de NIC 2 y 3. No obstante, el patrón vascular de las displasias de bajo grado está constituido por vasos uniformes de fino calibre, a menudo dispuestos de manera laxa y aleatoria como malla horizontal reminiscente de telarañas irregulares. También puede haber asas capilares no dilatadas con trayectoria vertical hacia la superficie, que mantienen un calibre vascular uniforme durante su trayecto. La tinción de yodo de Lugol al 25% es una ayuda adicional para el diagnóstico colposcópico. La tinción positiva o parcial denota

presencia de glucógeno, a diferencia de la tinción negativa que muestra zonas muy transformadas de NIC.

La displasia de bajo grado al parecer representa la etapa más temprana en el continuo de NIC y debe considerarse la lesión cervicouterino más temprana que puede evolucionar hasta el cáncer invasivo. Las mujeres con antecedente de atipia coilocitótica en un frotis de Papanicolaou tienen mayor riesgo de NIC 3 y cáncer invasivo. No obstante, tales estudios retrospectivos no dan pruebas concluyentes del potencial progresivo de las displasias de bajo grado. Si se programa colposcopia, más del 30% de las mujeres cuyos frotis mostraron sólo atipia coilocitótica tendrá neoplasia cervicouterina confirmada en la biopsia dirigida. El 16% de las displasias cervicouterinas histológicamente de bajo grado evolucionaron a NIC 2 ó 3, que incluyen un carcinoma microinvasivo en un año. Este potencial progresivo de la atipia cervicouterina leve se ha demostrado en varios estudios. De las mujeres con datos citológicos o colposcópicos de atipia cervicouterina leve, 26% evolucionó a NIC 3 demostrado histológicamente en un periodo de dos años. En 85% de las mujeres cuya enfermedad evolucionó rápidamente, el frotis de Papanicolaou era positivo para VPH al inicio de la vigilancia prospectiva. Es más, la tasa de regresión espontánea va de 25 a 60%. Aquellas mujeres sin involución mantuvieron alto riesgo de recurrencia futura de su enfermedad cervicouterina. Se identificó otro factor de riesgo potencial para avance de la enfermedad de bajo grado, además de la presencia de tipos de VPH vinculados con el cáncer, que las características del tipo de ZIT son importantes para el potencial progresivo. Si una lesión cervicouterina de grado menor se encuentra dentro de una ZIT con cambio metaplásico "activo" (ZIT inmadura) es más probable el avance de la enfermedad que si el mismo grado de lesión se encontrara en una ZIT sin cambio metaplásico activo en el ectocervix (ZIT madura).⁶⁵

El gran predominio de NIC sobre cáncer cervicouterino sugiere que las lesiones cervicales menores tienen un bajo potencial maligno, por lo que es rara la evolución hacia cáncer

durante la vida de la mujer; sin embargo, cualquier lesión con potencial demostrado de avance y anomalías cariológicas vinculadas debe considerarse precursora real del cáncer cervicouterino. Ciertamente, se ha demostrado el potencial invasivo de NIC 3. Estudios que relacionan la ploidía con el avance de la infección cervicouterina de bajo grado demostrado histológicamente en las biopsias pueden ser confusos, algunos con un valor predictivo positivo y otros que no muestran vínculo alguno.

El hecho de que la displasia de bajo grado represente la etapa más temprana de NIC se apoya aún más en el efecto de la infección por VPH sobre los mecanismos inmunitarios que ocurren en la ZT. La inmunidad mediada por células en el epitelio metaplásico depende de células T dendríticas o de Langerhans que tienen subgrupos de T auxiliares/supresoras. Después de la infección cervicouterina por VPH, los macrófagos emigran para formar la primera línea de defensa y las células asesinas naturales aumentan en el estroma. El número de células intraepiteliales presentadoras de antígeno está muy disminuido en la infección cervicouterina por VPH. Esta depleción hasta cierto grado es similar a la que ocurre en la displasia de alto grado.

4.- Displasia de alto grado

Se distinguen por el contorno plano, la forma simétrica, un borde periférico recto y color blanco ostión mate. Puesto que la unión escamocilíndrica emigra en dirección cefálica con la edad, las zonas de neoplasia escamosa de alto grado a menudo forman un borde proximal de un campo con atipia previa de grado menor. Por tanto, la detección de una línea de demarcación interna (que separa la zona central de atipias significativas en un campo periférico mucho mayor de blanqueamiento con ácido acético de menor grado) es un signo colposcópico confiable de enfermedad de alto grado.

Con la colposcopia mediante solución salina, muchas de las lesiones de alto grado muestran una vasculatura normal. Después de la aplicación de ácido acético, casi todas las lesiones NIC 3 se observan como parches blancos carentes de cualquier patrón vascular, lo que se debe a la constricción de tales vasos estrechos por el edema vigoroso del epitelio displásico consecutivo a la aplicación de ácido acético. Conforme aumenta la tasa metabólica dentro de lesiones de alto grado, la dilatación vascular resiste la constricción por el edema epitelial, lo que produce el clásico patrón de puntilleo en mosaico que se observa en un pequeño porcentaje de lesiones de alto grado. La dilatación de vasos de orientación vertical produce una disposición de estructuras de dirección aleatoria con espirales irregulares, similares a sacacorchos, que se observan por colposcopia como puntilleo. De manera similar, los factores angiogénicos producidos por lesiones de alto grado causan el desarrollo de conductos dilatados prominentes que separan el epitelio superficial en un grupo de bloques individuales o patrones en mosaico. Conforme aumenta la gravedad, a menudo se combinan estructuras de puntilleo y mosaico, los patrones se hacen más gruesos y la distancia intercapilar puede aumentar.

Algunas de las lesiones displásicas más avanzadas pueden contener ciertos vasos horizontales que muestran variación macroscópica en calibre y trayectoria así como patrones irregulares de ramificación. Estos vasos atípicos son análogos de los observados en el cáncer invasivo y deben distinguirse del puntilleo o mosaico. En algunos casos, estos cambios vasculares parecen ser una transición real de puntilleo o mosaico previos a un patrón vascular atípico. A menudo se encuentran focos de microinvasión en las biopsias dirigidas de tales lesiones. Se requiere una biopsia más grande para excluir un cáncer invasivo franco.

VAGINA

Se ha prestado menos atención a la infección vaginal por VPH, tal vez porque es asintomática y tiene un potencial neoplásico muy disminuido. Dado el aumento importante en las infecciones cervicouterina y vulvares por VPH, no hay motivo aparente para que el epitelio escamoso húmedo de la vagina no se afecte de manera similar. La afección vaginal también es común, tal vez representativa de un reservorio significativo para las infecciones de transmisión sexual por VPH.⁶⁶

1.- Condiloma acuminado

Se pueden detectar condilomas vaginales mediante la exploración cuidadosa hasta en 33% de las mujeres con condilomas vulvares. Parte de esta alta prevalencia depende del uso del colposcopio para encontrar lesiones pequeñas. Tiene importancia equivalente el conocimiento de que inclusive los grandes condilomas pueden ser cubiertos por el espejo vaginal. Por tanto, el diagnóstico preciso requiere la inspección cuidadosa de los fondos de saco vaginales y las arrugas del órgano mientras se retira lentamente el espejo bivalvo.

Los condilomas acuminados suelen ser múltiples en la vagina y se encuentran lesiones similares en el cuello uterino en casi 20% de las pacientes. Pocas veces, la vagina está afectada en toda su longitud. Por lo general, la distribución es en parches, con afección más frecuente de los tercios superior e inferior de la vagina. Curiosamente, el tercio medio a menudo está indemne. En mujeres embarazadas e inmunosuprimidas, las lesiones pueden tornarse exuberantes.

Aunque los condilomas acuminados vaginales suelen ser asintomáticos, la secreción y el prurito pueden acompañar a la infección florida y en ocasiones ocurre hemorragia postcoito. Las lesiones mismas son elevadas, densas y blancas, constituidas por asperezas pequeñas cada una con un asa capilar central. Puede

haber hiperqueratosis que produce una placa elevada sin vascularidad obvia.

Los condilomas acuminados vaginales suelen vincularse con los tipos 6 y 11 de VPH. La evolución natural tiende a ser de regresión espontánea y el tiempo en el que esto ocurre, es muy variable. En particular, el tratamiento de afección cervicouterino y vulvar puede ser seguido por regresión espontánea de las lesiones vaginales. Se conoce que las pacientes con inmunidad mediada por células defectuosas, como la de Hodgkin y la inmunosupresión sistémica, tienden a presentar una enfermedad recalcitrante e intratable.

Debe tenerse en mente la posible presencia de lesiones y vaginales, particularmente cuando es difícil eliminar en otra del aparato genital. La presencia de condilomas acuminados vaginales, también puede indicar un mayor riesgo de exposición a tipos de VPH de alto riesgo. Por tanto, debe hacerse exploración colposcópica del cuello uterino en presencia de condilomas acuminados vaginales independientemente del informe de citología cervicouterina. Se ha comunicado la neoplasia intraepitelial vaginal (NIV) incluyendo la de tipo 3 (displasia grave o carcinoma in situ) en relación con condilomas acuminados vaginales y también se ha señalado conversión maligna de estos.⁶⁷

2.- Infección vaginal por VPH mínima o no expresada

La infección vaginal por VPH a menudo es inconspicua a simple vista y por ello subdiagnosticada. Las lesiones vaginales entran en dos grupos: 1) Cambios apenas observables en la exploración clínica estrecha, pero obvios por colposcopia; y 2) Cambios detectables por colposcopia sólo después de aplicar ácido acético. La tinción de las paredes vaginales con solución de Lugol al 25% durante la colposcopia también es auxiliar importante para el diagnóstico y compensa algunas de las dificultades de exposición del epitelio vaginal.

Papilas vaginales alargadas. Esta descripción se aplica a lesiones ocultas, a veces observables por inspección cuidadosa a simple vista, pero siempre mejor valoradas por colposcopia. Las papilas vaginales elongadas representan proyecciones epiteliales aisladas o agrupadas cada una con un asa capilar central. En esencia, estas lesiones son análogas a las frondas individuales que constituyen el condiloma acuminado clásico. Se ha sugerido que las papilas vaginales constituyen un paso intermedio en el crecimiento de lesiones exofíticas; sin embargo, la observación seriada ha demostrado que estas papilas elongadas rara vez evolucionan hacia formas más verrucosas.

Las características histológicas pudieran no ser notorias y los hallazgos en general incluyen efectos citopáticos de la infección producida por VPH (atipia coilocitótica) y disqueratosis. La tinción inmunohistoquímica para el frecuente antígeno de la cápside de VPH es positiva en casi 30% de las biopsias, lo que indica expresión tardía del gen y tal vez infectividad. En la experiencia de los autores, se detecta DNA de VPH 6 u 11 más a menudo en las biopsias de éstas asperezas vaginales. Es importante señalar que al igual que en la vulva, estas lesiones condilomatosas pequeñas simulan muy estrechamente las variantes anatómicas normales en la vagina. Se requiere experiencia clínica y colposcópica significativa para diferenciar lesiones vaginales inducidas por VPH de variantes fisiológicas.

Epitelio acetoblancos con o sin patrones vasculares. La segunda categoría de afección vaginal subclínica es el epitelio acetoblancos con o sin patrones vasculares, totalmente invisible antes del estudio colposcópico. Después de la aplicación de ácido acético, una zona muy definida del epitelio vaginal plano se blanquea. Cualquier patrón vascular presente se distingue por asas capilares pequeñas de calibre uniforme. El puntillado y el mosaico son bastante comunes en la porción superior de la vagina, sobre todo cuando una ZT anormal se extiende hacia la mucosa vaginal. Se requiere experiencia colposcópica para diferenciar zonas de infección por VPH y restos de la llamada ZT congénita (ZTC).

En el último caso, las características suelen tener una distribución muy simétrica y cualquier cambio vascular se caracteriza por un mosaico fino pero regular o un patrón de puntilleo. La extensión acetoblanca a partir de la ZT congénita se observa con mucha menos frecuencia en la porción inferior de la vagina, pero a veces puede distinguirse como placas de epitelio blanco y rosado. Esta imagen colposcópica simula estrechamente NIV y se requiere una biopsia liberal para excluir neoplasia. Se detecta DNA de VPH 16 con frecuencia máxima ante este patrón de blanqueamiento con ácido acético (acetoblanqueamiento) subclínico cuando hay enfermedad. Una biopsia casi siempre mostrará enfermedad intraepitelial de bajo grado (infección por VPH/NIV I) pero en ocasiones también se detectan afecciones inesperadas de alto grado (NIV 2-3).

Puntilleo invertido. El signo colposcópico más frecuente en pacientes con infección por VPH de la porción inferior del aparato genital es una mirada de “flecós” acetoblanco pequeños que resaltan sobre un punto de epitelio paraqueratótico que cubre a un capilar intraepitelial prominente. Los cambios son sutiles y difusos, a menudo descritos como puntilleo invertido a falta de una mejor denominación. Este aspecto se hace más prominente mediante la tinción con yoduro de lugol al 25%. El epitelio normal bien glucogenado se tiñe de color pardo caoba, en tanto que los “flecós” paraqueratóticos se tornan amarillos.⁶⁷

Aunque el puntilleo invertido es notorio en los bordes de una infección definida por VPH y puede observarse hasta en 30% de mujeres con NIC, hay aún alguna duda en cuanto a si este cambio superficial es totalmente definido a infección por VPH más bien que una respuesta inflamatoria inespecífica. Ciertamente, se observan cambios similares en la vaginitis bacteriana o micótica aguda; sin embargo, en este último caso, la mucosa normal claramente está inflamada y el puntilleo invertido es menos evidente.

Los hallazgos histológicos se caracterizan por capilares epiteliales basales mínimos. Los patólogos no acostumbrados a la lectura de tales biopsias pueden informar de los hallazgos como “condilomas” o “normales”. Estrictamente hablando, ninguna de estas designaciones es correcta.

La tinción inmunohistoquímica para el frecuente antígeno de la cápsida de VPH a menudo es positiva, inclusive cuando el informe histológico es esencialmente normal. Se han detectado DNA de VPH (incluidos los tipos 16, 18 y 31) en biopsias con cambios vaginales sutiles como los descritos y casi la mitad de las mujeres seleccionadas por NIC inequívoco o cáncer cervicouterino invasivo. Por tanto, estos cambios tal vez deban considerarse mejor como expresiones mínimas de infección por VPH en tejidos con infección latente. Las variantes normales, que incluyen cambios de reparación e inflamatorios, sobre todos secundarios a infecciones por hongos, producen el mismo aspecto clínico. No se requiere tratamiento para tales cambios vaginales mínimos e inespecíficos.⁶⁸

La evolución natural de las enfermedades con expresión vaginal puede suponerse que la inmunidad del huésped en un momento dado eliminará el virus, con resolución espontánea de casi todas las pacientes. La evolución hacia la neoplasia debe ser rara, en vista de la escasez relativa de NIV de alto grado y cáncer vaginal. El papel de la infección por VPH es incierto. Histológicamente, hay una progresión morfológica continua de la enfermedad epitelial desde infección benigna por VPH hasta NIV3.

El NIV de la porción superior de la vagina representa más a menudo una extensión distal del NIC. En ocasiones se observan zonas multifocales bien definidas de NIV de alto grado como parte de una infección regional por VPH de alto riesgo. El potencial maligno de NIV es incierto; sin embargo, hay informes de avance hasta la malignidad, por lo que está indicado un tratamiento eficaz aunque conservador para NIV de alto grado.

VULVA

La mitad interior del vestíbulo vulvar, las paredes vaginales y gran parte del exocervix están cubiertos por un epitelio escamoso estratificado no queratinizado, glucogenado que proviene del componente endodérmico de la cloaca. Los labios menores, el clítoris y los surcos interlabiales están cubiertos por una piel ligeramente queratinizada que contiene glándulas sebáceas pero no folículos pilosos ni glándulas sudoríparas. Los labios mayores y el monte de Venus están por epitelio escamoso queratinizado piloso.

El aspecto de una enfermedad manifiesta en la vulva tiene muchas formas, que van desde condilomas reconocibles hasta la presentación más sutil de displasias de alto grado focales y cánceres invasivos. Esta variación de aspectos simula en parte los diferentes tipos de superficies escamosas de la vulva.⁶⁹

1.-Condilomas vulvares

La incidencia comunicada de condiloma acuminado vulvar ha aumentado mucho en el mundo occidental durante los últimos 20 años. En el Reino Unido de la Gran Bretaña, la incidencia comunicada aumentó 10% cada año y a habido un incremento de 160% en Estados Unidos durante los últimos 15. La incidencia es máxima entre los 16 y 25 años de edad, al igual que para otras enfermedades de transmisión sexual.

En la vulva, las infecciones productivas generalmente causan formación de condilomas acuminados que suelen presentarse en zonas húmedas, comúnmente en la horquilla, los labios menores y el tercio inferior de la vagina. De las mujeres con condilomas floridos en la vulva, 25% también tiene verrugas anales, lo que no es necesariamente representativo de sus prácticas sexuales.

Los condilomas acuminados vulvares pueden tomar varias formas, característicamente variables y determinadas por el tipo de

epitelio afectado, la pigmentación de la mujer y la duración del proceso. Si el condiloma acuminado afecta membranas mucosas, éstas tienden a ser carnosas, vascularizadas y filiformes. Cuando se encuentran en piel vulvar sin vello, el aspecto es blando, blanco o papilífero. Cuando afectan la piel vecina de la vulva, los condilomas acuminados son queratóticos, del color de la piel o sésiles. En la enfermedad de larga duración, el aspecto de los condilomas acuminados puede tornarse desusado. Las verrugas a menudo se aplanan, se tornan irregulares, papulares o hiperpigmentadas. Suele ser recomendable tomar biopsia de los condilomas acuminados antes de iniciar modalidades terapéuticas, incluso cuando parecen típicos, porque su aspecto puede ser engañoso.⁷⁰

Los condilomas acuminados vulvares se caracterizan histológicamente por acantosis notoria e hiperplasia de la capa de células espinosas, paraqueratosis y, en ocasiones, inflamación crónica subyacente. Muestran tendencia hacia el crecimiento ascendente y contienen células coilocitóticas infectantes en las capas más superficiales. Pueden observarse mitosis, pero son relativamente raras en infecciones benignas. Los condilomas acuminados se transmiten mediante escamas que contienen viriones, por lo general desprendidas al final del ciclo vital de la célula de la superficie de las lesiones, por lo que éstas pueden ser autoinoculables.

Los condilomas acuminados vulvares tienen una diversidad de conductas biológicas desde lesiones pequeñas, benignas, fáciles de tratar, hasta las extensas, coalescentes con recurrencias locales múltiples y avance local irrefrenable, típicas de los procesos malignos de bajo grado (p.ej., condiloma gigante y carcinoma verrucoso).

El fenómeno de la regresión espontánea natural está bien establecido para las verrugas cutáneas pediátricas, pero no se ha definido en relación con los condilomas acuminados genitales.

La evolución natural usual de las verrugas venéreas es su regresión espontánea en un periodo variable, que va de meses a decenios.

La resolución espontánea claramente se relaciona con el desarrollo de respuesta inmunitaria. Se desarrollan anticuerpos IgM específicos en etapas tempranas de la infección, pero no tienen correlación temporal con la resolución. Posteriormente aparecen anticuerpos específicos IgG en relación temporal con la regresión de las lesiones. La significancia de estos anticuerpos de tipo IgG es incierta, porque puede haber resolución inclusive en ausencia de anticuerpos y la reinfección es posible incluso en su presencia.

La inmunidad mediada por células es de importancia máxima para determinar la evolución natural de la infección vulvar por VPH. La depresión de este sistema se vincula con una mayor susceptibilidad a infecciones, enfermedad más extensa, menor regresión espontánea, resistencia al tratamiento y mayor riesgo de transformación neoplásica.

2.- Enfermedad vulvar de bajo grado

La colposcopia vulvar después de la aplicación de ácido acético al 5% permite identificar los diferentes aspectos que pueden vincularse con VPH. Estos cambios que ocurren más a menudo como variantes anatómicas y ha habido alguna confusión en cuanto a qué aspecto representa cambios inducidos por VPH y cuál es una variante normal.

Epitelio acetoblanco. Las zonas planas de aspecto normal del epitelio vulvar, que se tornan blancas después de aplicar ácido acético al 5% (incluyendo superficies mucosas y cutáneas e inclusive extendiéndose a las regiones pilosas), pueden representar un reservorio importante de tipos de VPH de alto riesgo. El epitelio con blanqueamiento con ácido acético (acetoblanco) vinculado con VPH suele ser multifocal y afecta más a menudo la horquilla y las acaras mediales de los labios menores. El estudio

histológico suele confirmar infección productiva por VPH, aunque hay maduración epitelial muy desordenada con atipia citológica (que llega hasta NIV 2-3) en 5 a 10% de las biopsias. A menudo se detecta DNA de VPH 16 en el epitelio vulvar acetoblancos por hibridación en mancha de Southern, en particular cuando el estudio histológico muestra atipias epiteliales significativas. Es importante recordar que el epitelio acetoblancos por arriba de la línea de Hart es una variante anatómica. Los cambios inflamatorios vulvares, sobre todo en la mucosa, el ecetoblanqueamiento y las infecciones por candida de la piel vulvar producen decoloración del epitelio vulvar con cambios distintivos alrededor de folículos pilosos. Se requiere experiencia colposcópica considerable para diferenciar cambios subclínicos inducidos por VPH de los normales o inflamatorios. Se requiere biopsia sólo en presencia de sintomatología vulvar o sospecha de cambio neoplásico de alto grado.

Hay datos crecientes de que la infección por VPH de alto riesgo puede tener potencial neoplásico en la vulva. Se detecta DNA de VPH 16 en forma episómica en 80 a 90% de NIV 3 y en una forma integrada en la mayor parte de los cánceres escamosos vulvares. Casi todas las biopsias de NIV son aneuploides y se ha comunicado evolución maligna ocasional. La incidencia de NIV ha aumentado mucho en los últimos dos decenios.

Hay una sólida relación entre NIV y otras enfermedades de transmisión sexual, con tasas que van de 20 a 60%. La enfermedad parece tener periodos latentes prolongados tanto en el desarrollo de grados intensos de NIV y más particularmente en el avance hacia la forma invasiva (cuando ocurre). Hasta que se diluciden mejor la evolución natural, el potencial progresivo y la fisiopatología, el tratamiento de las infecciones vulvares de bajo grado y NIV debe ser tan conservador como sea posible. Se justifica un periodo de observación de las pacientes, en particular cuando la enfermedad es leve.

NIV 3 también puede tratarse de modo expectante, sobre todo en mujeres asintomáticas y durante el embarazo. Sin embargo, tales lesiones parecen ser un reservorio importante de tipos de VPH de alto riesgo que participan en la carcinogénesis cervicouterina.

3.- Neoplasia intraepitelial vulvar 2-3.

La transformación maligna de los condilomas acuminados vulvares hacia el carcinoma intraepitelial y carcinoma invasivo de células escamosas, se considera un suceso raro. Los condilomas se encuentran con una frecuencia inesperadamente alta junto a cánceres escamosos vulvares o dentro de ellos y hay antecedentes positivos hasta en 33% de los casos de NIV de alto grado. Existe relación etiológica entre el VPH de alto riesgo y cánceres genitales.

La expresión neoplásica de enfermedad vulvar es insidiosa y puede ocurrir en zonas de condiloma acuminado crónico o en aquellas en las que hubo regresión del mismo.

NIV 2 a 3 o displasias de alto grado tienden a ser multicéntricas y multifocales, con un aspecto variable en diferentes localizaciones. Casi todas las lesiones vulvares de alto grado son visibles a simple vista (antes de aplicar ácido acético) y algunas de las afectadas manifiestan prurito o irritación vulvar localizados. Las características clínicas de las lesiones displásicas incluyen un contorno maculopapular que va desde pápulas pequeñas lisas hasta placas maculares sésiles. Estas zonas tienen queratinización superficial aumentada, que crea una superficie de leucoplasia dura. El color de las lesiones puede variar de rojo a gris, blanco (leucoplasia) o fuertemente pigmentado. El humedecimiento con vinagre y el estudio colposcópico puede permitir la detección de zonas sutiles de NIV de alto grado convertidas en placas notorias de epitelio acetoblanco opaco. Se observan patrones de puntilleo y mosaico dentro de las lesiones,

que ocurren en etapas tardías del proceso neoplásico. Debe descartarse un cáncer invasivo.

La infección de la piel vulvar por VPH también puede producir pequeñas pápulas planas lisas (3 a 7 mm). Las lesiones pueden ser pigmentadas o no y en mujeres de piel oscura se vinculan con despigmentación. Las pápulas a menudo aparecen en relación con condilomas acuminados, pero pudieran encontrarse en ausencia de otra afección clínica inducida por VPH. Las lesiones a menudo son múltiples y en ocasiones confluyen para formar una zona más grande de afección.

Las lesiones populares vulvares han recibido una denominación desafortunada, papilosis bowenoide, basada en el aspecto clínico y la supuesta similitud histológica con la enfermedad de Bowen o carcinoma in situ. La histología es variable, desde las características de la infección benigna por VPH hasta la displasia epitelial significativa. La denominación papilosis bowenoide no se acepta como término histológico y tiene poco significado desde el punto de vista clínico.

Las pápulas vulvares vinculadas con infección por VPH parecen de incidencia creciente, sobre todo en mujeres jóvenes. A menudo se vinculan con tipos de VPH de alto riesgo. Se detectan VPH 16 y 18 en más de 70% de lesiones con atipias histológicas graves. También se detectan los tipos de VPH hasta ahora caracterizados por hibridación cruzada de poca exigencia.⁷²

El potencial maligno en la evolución natural de las pápulas vulvares en mujeres jóvenes aún no se precisa; sin embargo, puesto que estas pápulas representan un reservorio de tipos de VPH de alto riesgo puede ser adecuado el tratamiento eficaz en casos de enfermedad persistente. También está indicado el estudio colposcópico porque tales mujeres tienen mayor riesgo de neoplasias en otras partes del aparato genital.

REGIÓN PERIANAL, ANAL Y RECTAL

1. Condiloma acuminado.

Los condilomas acuminados vulvares se extienden a la región perianal y anal en casi 18% de las pacientes. Rara vez, estas regiones son afectadas sin lesiones similares en otras partes del aparato genital. La aparición de lesiones en la región perianal y anal puede ser abundante y difícil de tratar. Tal tipo de infección intensa puede hacer que la paciente presente síntomas vinculados (p.ej., hemorragia durante la defecación).

También debería hacerse estudio endoscópico de la porción inferior del recto y detectar condilomas en el conducto anal e inclusive por arriba de la línea dentada. Casi 10% de las mujeres con condilomas acuminados anales tiene lesiones rectales.⁷³

Se ha descrito el carcinoma verrucoso en la región anorrectal de ambos sexos y rara vez se vincula con condilomas acuminados recalcitrantes perianales/anales. Es raro el cambio maligno del condiloma acuminado en esta región, pero la biopsia de lesiones recalcitrantes no pocas veces muestra atípias histológicas que en ocasiones llegan a ser displasia grave.

X. CONCLUSIONES.

Pocos aspectos de la investigación del cáncer han sido tan dinámicos como la indagación de la evolución natural de las neoplasias inducidas por VPH. Estudios interdisciplinarios sobre VPH y cáncer fueron los precursores de la epidemiología molecular moderna.

La infección por VPH de tipos específicos es causa directa de verrugas anogenitales y un trastorno precursor de la génesis del cáncer cervicouterino y otros tumores malignos anogenitales. Estudios extensos de la relación entre infección por VPH y neoplasia cervicouterina indican que cumple con casi todos los criterios clásicos de Bradford Hill para una inferencia de causa. La relación es sólida, con riesgos relativos, entre 20 y 70; Lo que concuerda con los resultados grandemente repetidos en muchos grupos diferentes; plausible de modo temporal, ya que los estudios pareados han demostrado de manera inequívoca que la infección precede al inicio de las lesiones intraepiteliales; biológicamente plausible y coherente, pues se ajusta a lo que se sabe en cuanto a la evolución natural de la enfermedad, y complementado con un conjunto avasallador de pruebas experimentales en estudios de laboratorio. De los criterios de Hill importantes para la causalidad, sólo el del gradiente biológico ha sido difícil de reseñar a partir de los estudios epidemiológicos actuales, porque la mayor parte de ellos se basa en la valoración cualitativa de la infección en un momento dado. Se encontrará un gradiente en la relación de dosis-respuesta en estudios de la evolución natural que cuantifique la infección por VPH en múltiples oportunidades durante métodos que utilizan vigilancia de la evolución y permiten cuantificar la carga viral. Tales estudios, ahora en proceso en diferentes grupos, alumbrarán el aspecto de la persistencia de infección por VPH por tipos oncógenos y en cómo precede al inicio de lesiones cervicouterinas. Estudios de intervención que utilizan diseños

epidemiológicos complejos también han incluido diferentes grupos para valorar el papel posible de las pruebas de VPH como coadyuvante de la detección de cáncer cervicouterino.

Hoy se sabe que casi todos los cánceres cervicouterinos se inician en sucesos estimulados por la infección persistente por VPH: ¿Hasta qué grado la aparición de otros cánceres anogenitales es mediada por VPH? El gran volumen de pruebas señalan muchos factores de riesgo compartidos que conducen a la transmisión por la vía de la actividad sexual. Parece que el modelo de STD que explica de manera tan adecuada el riesgo de cáncer cervicouterino pudiera alcanzar el mismo valor empírico cuando trata de ajustarse a datos epidemiológicos para otros cánceres anogenitales, al menos juzgar por los pocos estudios que se han concluido sobre estos cánceres más raros. Una posible explicación pudiera ser la existencia de diferentes vías etiológicas no mediadas por VPH e independientes de la conducta sexual para muchos cánceres anogenitales, como se ha propuesto de manera plausible en el cáncer vulvar. Para verificar esta hipótesis deben hacerse estudios multicéntricos por colaboración a futuro para obtener suficiente número de casos y testigos para permitir el sondeo específico de las relaciones epidemiológicas separando estratos VPH positivos y negativos.

Aunque intrínsecamente más valiosos, los estudios de casos y testigos de VPH y cáncer se basan en la suposición de que la detección de VPH en muestras de casos y testigos es un indicador de exposición previa e importante a este virus. La magnitud del riesgo con vínculo con VPH cuantificada en estudios de casos y testigos también se ve modificada por el tipo y la fuente de ejemplares biológicos. Típicamente, se toman células epiteliales exfoliadas del sitio anatómico importante en sujetos testigo en tanto que se hace lo propio mediante raspado de la superficie de lesiones o el tumor real de los casos. En conjunto, las muestras de casos y testigos pueden diferir de manera apreciable en términos de concentración viral, densidad celular, y contaminación sanguínea bacteriana y por moco, que pudieran llevar a una

clasificación errónea diferencial en la detección de DNA viral en los dos grupos de sujetos. Las consecuencias de tal clasificación sobre la interpretación de los hallazgos son difíciles de predecir.

Es probable que los estudios pareados de lesiones intraepiteliales como puntos terminales tempranos en la génesis de cánceres anogenitales aumenten nuestros conocimientos de la evolución natural de estas enfermedades. Estudios de vigilancia de individuos de alto riesgo, como los VIH positivos con lesiones anales, pueden alcanzar suficiente potencia para competir con los estudios de casos y testigos en términos de contenido informativo, en tanto tiene pocos de los problemas de determinación de VPH que afectan el diseño de estudios posteriores. Muchos de los estudios pareados actualmente en proceso sobre la evolución natural de la infección por VPH han empezado a producir resultados y ciertamente contribuirán mucho a nuestro conocimiento de la génesis de los cánceres anogenitales.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Artila T, Reid, Virus del papiloma humano. Parte I y II. Clinicas de Ginecología y obstetricia. Temas actuales. Volumen 3 y 4, 1996.
- 2.- Centres for disease control: Chronic Disease reports, Mortality Trends-United States, 1979-1986. MMWR 38: 189-191, 1989.
- 3.- Reid R, Greenberg MD, Lorincz, et al: Should cervical cytology be augmented by cervicography or human papillomavirus testing. Am J Obstet Gynecol 164: 1461-1471, 1991.
- 4.- Reid R, Greenberg M, Jensen AB, et al: Sexually transmitted papillomaviral infections: I: The anatomic distribution and pathologic grade of neoplastic lesions associated with different viral types. Am J Obstet Gynecol 156:212-222, 1997.
- 5.-Lorincz AT, Reid R, Jensen AB, et al: Human papillomavirus infection of the cervix: Relative risk associations of 15 common anogenital types. Obstet Gynecol 79:328-337, 1992
- 6.- McCance DJ: Human papillomavirus and cáncer. Biochem Biophys Acta 823: 195-205, 1986
- 7.-Reid R, Campios MJ: The biology and significance of human papillomavirus infections in the genital tract. Yale J Biol Med 61:307-325, 1998
- 8.-Reid R, Greenberg MD: Human papillomavirus-related diseases of the vulva. Clin obstet Gynecol 34:630-650, 1991
- 9.- Reid R, Scalzi P: Genital warts and cervical cancer: VII. An improved colposcopic index for differentiating benign papillomaviral infections from high grade cervical malignancy. Cancer 50:377-387, 1992
- 10.-DiMaio D: Transforming activity of bovine and human papillomavirus in cultured cells. Adv Cancer res 56:133-159, 1991
- 11.-Turek LP: The structure, function, and regulation of papillomaviral genes in infection and cervical cancer. Adv Virus Res 44:305-356, 1994.
- 12.- Scheneider-Gadicke A, Schwarz E: Different human cervical carcinoma cells lines show similar transcription patterns of human papillomavirus type 18 early genes. EMBO J 5:2285-2292, 1996
- 13.- Schwarz E, Freese UK, Gissmann L, et al: Structure and transcription of human papillomavirus sequences in cervical carcinoma cells. Nature 314:111-114, 1985
- 14.-Doorbar J, Ely S, Sterling J, et al: Specific interaction between HPV-16 E1-E4 and cytokeratins results in collapse of the epithelial cell intermediate filament network. Nature 352:824-827, 2001

- 15.-Durst M, Kleinheinz A, Horz M, et al: The physical state of human papillomavirus type 16 DNA in benign and malignant genital tumours. *J Gen Virol* 66: 1515-1522, 1995.
- 16.-Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PL, et al: Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J Infect Dis* 169: 235, 1994.
- 17.-IARC Working Group on the evaluation of Carcinogenic Risk to Humans: Human Papilloma Viruses. Lyon France, IARC Sci Publications, 1995.
- 18.- Zur Hausen H: Human papillomavirus and their possible role in squamous cell carcinomas. *Curr Top Microbiol Immunol* 78:1, 1997.
- 19.-Reid R, Campion MJ: HPV-associated lesions of the cervix: Biology and colposcopic features. *Clin Obstetric Gynecol* 32:33, 1999.
- 20.-Hines JF, Ghim SJ, Schlegel R, et al: Prospects for a vaccine against human papillomavirus. *Obstet Gynecol* 86:860, 1995.
- 21.- Oriel JD: Natural history of genital warts. *BR J Vener Dis* 47:1, 1991.
- 22.- Chuang T, Perry HO, Kurland LT, et al: Condyloma acuminatum in Rochester, Minnesota, 1950-78. *I. Arch Dermatol* 120:469, 1984.
- 23.- Coppers M, Pixley EC, Reid BL: Colposcopy: A Scientific and practical approach to the cervix, Vagina and vulva in Health and disease, ed. 3. Springfield, IL, Charles C. Thomas, 1986.
- 24.-Ferenzy A, Wright TC: Anatomy and histology of the cervix. In Kurman RJ (ed): Blaustein's Pathology of the female Genital tract. New York, Springer-Verlag, 1994, p 185.
- 25.- Koustky LA, Galloway PA, Holmes KK: Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Epidemiol Rev* 10:122, 1988.
- 26.- Campion MJ, McCance DJ, Cuzick J, et al: Progression potential of mild cervical atypia: Prospective cytological, colposcopic and virological study. *Lancet* 2:237, 1986.
- 27.- Fu YS, Reagan JW, Richart RM: Definition of precursor, *Gynecol Oncol* 12:S220, 1991.
- 28.-Benton C, Shahidulah H, Hunter JAA: Human papillomavirus in the immunosuppressed. *Papillomavirus Rep* 3:23-26, 1992.
- 29.- Fisher SG, Gissmann I: Convergent infections: Human papillomavirus and human immunodeficiency virus. *Antibiot Chemother* 46: 134-149, 1994.
- 30.- Brisson J, Roy M, Fprier M, et al: Condyloma and intraepithelial neoplasia of the uterine cervix: A case-control study, *Am J Epidemiol* 128: 337-342, 1997.
- 31.- Daling JR, Sherman KJ, Weiss NS: Risk factors for condyloma acuminatum in women *Sex Transm Dis* 13:16-18, 1996.

- 32.- Alloub MI, Barr BB, McLaren KM, et al: Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in women with renal allografts. *BMJ* 298:153-156, 1999.
- 33.- Schneider A, Koutsky I: Natural history and epidemiological features of genital HPV infection. Oxford, Oxford University Press, 1992, pp25-52.
- 34.- Bairan J, Sherman KJ, McKnight B, et al: Diet and genital warts: A case-control study. *Sex transm Dis* 21: 149-154, 1994.
- 35.- Parkin DM, Pisani P, Ferlay J: Estimates of the worldwide incidence of 18 major cancers in 1985. *Int J Cancer* 54:594-606, 1993.
- 36.- Muir C, Waterhouse J, Mack T, et al: Cancer incidence in five continents, vol V. IARC Scientific Publications No. 88. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1987.
- 37.- Wingo PA, Tong T, Bolden S: Cancer statistics, 1995. *Ca Cancer J Clin* 45:8-30, 1995.
- 38.- Results from the National Breast and cervical Cancer Early Detection Program, October 31, 1991 to September 30, 1993. *MMWR* 43:530-534, 1994.
- 39.- Beral V, Hermon C, Muñoz N, et al: Cervical cancer. *Cancer Surv* 19/20:265-285, 1994.
- 40.- Ries LAG, Millar BA, Hankey BF, et al: SEER cancer statistics review, 1973-1991: Tables and graphs. National Cancer Institute NIH Pub. No. 94-2789. Bethesda, MD 1994.
- 41.- Franco EL, Campos N, Villa LL, et al: Correlation patterns of cancer relative frequencies with socioeconomic indicators in Brazil: An ecologic study. *Int J Cancer* 41:24-29, 1998.
- 42.- Franco EL, Villa LL, Rui A, et al: Transmisión of cervical human papillomavirus infection by sexual activity: Differences between low and high risk types. *J Infect Dis* 172: 756-763, 1995.
- 43.- Naguib SM, Lundin FE, Davis HJ: Relation of various epidemiologic factors to cervical cancer as determined by a screening program. *Obstet Gynecol* 28: 451-459, 1996.
- 44.- Brinton LA, Hamman RF, Hunggins GR, et al: Sexual and reproductive risk factors for invasive squamous cell cervical cancer. *J Natl Cancer Inst* 79:23-29, 1997.
- 45.- Pontén J, Adami HO, Bergstrom R, et al: Strategies for global control of cervical cancer. *Int J Cancer* 60:1-26, 1995.
- 46.- Bernstein A, Harris B: The relationship of dietary and serum vitamin A to the occurrence of cervical intraepithelial neoplasia in sexually active women. *Am J Obstet Gynecol* 148:309-312, 1999.
- 47.- Zurhausen H, Devilliers EM: Human papillomaviruses. *Ann Rev microbiol* 48: 427-447, 1994.
- 48.- Franco EL: Cancer causes revisited: Human papillomavirus and cervical neoplasia. *J Natl Cancer inst* 87:779-780, 1995.

- 49.- Ley C, Bauer HM, Reingold A, et al: Determinants of genital human papillomavirus infection in young women. *J natl Cancer inst* 83:997-1003, 1991.
- 50.-Villa LL, Franco EL, Rahal P, et al: A cohort study of persistence of cervical HPV infection defined by molecular variant analysis. Presented at the 14th International Papillomavirus Conference, Quebec, Canada, 1995.
- 51.- Muir C, Waterhouse J, Mack T, et al: Cancer incidence in five continents, Vol V. IARC Scientific Publications No. 88. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1987.
- 52.- Merino MJ: Vaginal cancer: The role of infectious and environmental factors. *Am J Obstet Gynecol* 165: 1255-1262, 1991.
- 53.- Brinton LA, Nasca PC, Mallin K, et al: Case-control study of cancer of the vulva. *Obstet Gynecol* 75:859-866, 1990.
- 54.- Sherman KJ, Daling JR, McKnight B, et al: Hormonal factors in vulvar cancer: A case-control study. *J Reprod Med* 39:857-861, 1994.
- 55.- Daling JR, Weiss NS, Hishop G, et al: Sexual practices, sexually transmitted diseases and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med* 317:973-977, 1997.
- 56.- Daling JR, Weiss NS, Klopfenstein LL, et al: Correlates of homosexual behavior and the incidence of anal cancer. *JAMA* 247:1988-1990, 1992.
- 57.- Muñoz N, Bosch FX, Shah KV, et al: The epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer. Lyon, International Agency for Research on cancer, 1992, pp 3-23.
- 58.- De Villiers EM: Heterogeneity of the human papillomavirus group. *J Virol* 63: 4898, 1989.
- 59.- De Villiers EM: Human pathogenic papillomaviruses: An update. *Curr Top Microbiol Immunol* 86: 1, 1994.
- 60.-Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, et al: A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 327: 1272, 1992.
- 61.- Lechner MS, Mach DH, Finicle AB, et al: Human papillomavirus E6 proteins bind p53 in vivo and abrogate p53-mediated repression of transcription. *EMBO J* 11:3045, 1992.
- 62.- Cullen AP, Reid R, Campion M, et al: Analysis of the physical state of different human papillomavirus DNAs in intraepithelial and invasive cervical neoplasm. *J Virol* 65:606, 1991.
- 63.- Roy M, Meisels A, Fortier M, et al: Vaginal condylomata: A human papillomavirus infection. *Clin Obstet Gynecol* 24:461, 2001.
- 64.- Bauer HM, Ting Y, Greer CE, et al: genital human papillomavirus infection in female university students as determined by a PCR-based method. *JAMA* 265(4):472-477, 1991.

- 65.- Draper GJ, Cook GA: Changing patterns of cervical cancer rates. *Br Med J* 287:510-512, 1993.
- 66.- Gallup DC, Morley GW: carcinoma in situ of the vagina: A study and review. *Obstet Gynecol* 46:884, 1993.
- 67.- Reid R, Stanhope CB, Herschman BR, et al: Genital warts and cervical cancer: I.Evidence of an association between subclinical papillomavirus infection and cervical malignancy. *Cancer* 50:377-387, 1992.
- 68.- Reid R, Greenberg M, Jenson AB, et al: Sexually transmitted papillomavirus infections. *Am J Obstet Gynecol* 156:212-222, 1997.
- 69.- McConnell EM: Squamous carcinoma of the anus: A review of 96 cases. *BR J Surg* 57:89-92.
- 70.- Reid R, Greenberg MD: Human Papillomavirus-related diseases of the vulva. *Clin Obstet Gynecol* 34:630-650, 1991.
- 71.- Rhatigan RM, Saffos RO: Condyloma acuminatum and squamous carcinoma of the vulva, *South Med J* 70:591, 1997.
- 72.- Ulbright TM, Stehamn FB, Roth CM, et al: Bowenoid Dysplasia of the vulva. *Cancer* 50:2910-2912,1994.
- 73.-Wade TR, Kopf AW, Ackerman AB: Bowenoid papulosis of the genitalia. *Arch Dermatol* 115: 306-308, 1999.