

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO DIVISION DE INVESTIGACION Y
ENSEÑANZA**

**PREVALENCIA DE INFECCION GENITAL POR VIRUS DEL PAPILOMA
HUMANO EN MUJERES ADOLESCENTES EN EL HOSPITAL JUAREZ DE
MEXICO**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE GINECO OBSTETRICIA

PRESENTA:

MARTHA LOPEZ SALDAÑA

ASESOR:

DR. ROBERTO JOSE RISCO CORTES

México, D.F. 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DEDICATORIA

Este trabajo lo dedico a tí Jesús por ser mi
apoyo y compañero en todo momento
y a mis hijos
Erandi, Sebastián y Héctor

USTEDES SON LO MAS IMPORTANTE DE MI
VIDA LOS QUIERO MUCHO

AGRADECIMIENTOS

Al Hospital Juárez de México por permitir formarme y darme casa por 4 años.

A todas las pacientes que son el mejor libro he aprendido lo que sé y seguiré aprendiendo mientras tenga oportunidad.

Y muy especialmente a todos los médicos, que con sus conocimientos y experiencias contribuyeron a mi formación profesional. Gracias nunca los olvidaré

Dr. Roberto José Risco Cortés
Dr. Víctor Hugo Pulido Olivares
Dr. Jesús Sánchez Contreras
Dr. Rusbel Maza Castañón
Dr. Seferino Guerra Raya
Dr. Ricardo Mancilla
Dra. Julieta Rosas Medina
Dra. Rebeca Suárez
Dr. Mario López Contreras
Dr. Luis E. Hernández Vivar
Dr. Marcos J.R. Hernández Fierro

INDICE

Introducción	1
Etiología, patogenia y oncogénesis	
Estructura básica del genoma	2
Clasificación de los VPH. Tipos, subtipos y variantes	2
Biología de los VPH. Infección latente, infección productiva	3
Interacción virus huésped. Inmunidad de la infección por VPH	3
Mecanismos de oncogénesis, regulación del ciclo celular	5
Epidemiología e historia natural	
Impacto de la infección por VPH y lesiones asociadas	6
Transmisión de la infección por VPH	6
VPH y cáncer	7
Patología y clínica	
Formas de expresión de la infección por VPH	9
Lesiones clínicas	10
Lesiones subclínicas	11
Tamizaje y diagnóstico	
Tamizaje del cáncer de cérvix	12
Citología	13
Análisis del VPH	15
Aplicación clínica de las técnicas de tamizaje poblacional	16
Tratamiento y seguimiento	
Tratamiento de los condilomas	21
Tratamiento de las lesiones intraepiteliales	23
Nuevos tratamientos y vacunas	26
Situaciones especiales	
Inmunosupresión. VIH	27
Embarazadas	27
Justificación	29
Objetivos	30
Material y métodos	31
Resultados	32
Comentario y discusión	34
Conclusiones	36
Gráficas	37
Bibliografía	48

Introducción

En los últimos 30 años se ha observado un notable incremento en la prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano (VPH genital), tanto en sus formas clínicas o condilomas, como en sus formas de expresión subclínica, identificables por los cambios en la citología y/o colposcopia. Mediante biología molecular se ha evidenciado, además, la presencia de ADN de VPH en la mayoría de lesiones intraepiteliales del tracto genital inferior (TGI) y en más del 99% de los cánceres cervicales. Aunque este hallazgo es insuficiente para explicar su papel oncogénico, en la última década los estudios epidemiológicos apoyados por las técnicas moleculares han confirmado el papel causal de ciertos tipos de VPH en el desarrollo del cáncer cervical y se ha definido un modelo molecular para la carcinogénesis inducida por el VPH. Hoy en día se acepta que el cáncer de cérvix es una enfermedad de transmisión sexual. Estos hechos tienen evidente repercusión en la práctica clínica y obligan a replantear el paradigma por el que se rige el ginecólogo en la prevención del cáncer cervical. (1)

Los estudios sobre la historia natural de la infección por VPH han evidenciado que un número importante de mujeres jóvenes se infecta en las edades de mayor actividad sexual. La mayor parte de estas infecciones se resuelven de forma espontánea y sin consecuencias. La persistencia del VPH ocurre en un 5% de las mujeres después de los 35-40 años. Este subgrupo constituye el de mayor riesgo para desarrollar lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL) y cáncer cervical. (2)

La introducción hace 50 años, de la citología de Papanicolaou como técnica de cribado ó tamizaje ha producido una importante disminución en las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer cervical. Ultimamente esta tendencia se ha reducido y al mismo tiempo se ha observado un aumento del número de adenocarcinomas. Por otra parte, la citología detecta un número no despreciable de anomalías celulares que carecen de significación clínica. Dentro de este grupo se encuentran los cambios citológicos producidos por las infecciones transitorias por VPH o las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL). Por ello, la citología anormal plantea en la práctica clínica el reto de su eficacia en la prevención del cáncer frente al posible sobre-diagnóstico o sobre-tratamiento y a la yatrogenia y costos asociados. Asumiendo que en el cribado un 5% de las citologías pueden ser anormales (0.5% HSIL; 1.5% lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL); 3% células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US)). (3)

Estos hechos, junto con la disponibilidad clínica de pruebas sensibles para la identificación y tipificación del VPH, han abierto un debate sobre sus posibles aplicaciones. Actualmente se plantean cuatro indicaciones: 1) Detección primaria, ya sea como técnica única o junto con la citología, para mejorar su sensibilidad; 2) Evaluación de las citologías con ASC-US, como test complementario de la citología; 3) Valoración pronóstica de progresión y seguimiento de la LSIL; y 4) control de curación post tratamiento. (3, 4)

Otro campo en el que se han producido importantes avances es el tratamiento. La introducción de medicaciones inmunomoduladoras, de utilidad demostrada en las lesiones condilomatosas de genitales externos, abre una nueva vía terapéutica. Actualmente se están investigando nuevos fármacos con actividad antivírica y se está trabajando intensamente en el desarrollo de vacunas, con resultados preliminares alentadores en humanos. (5)

Tras la confirmación de la etiología vírica del cáncer de cérvix, se han producido incesantes y continuos avances con importantes implicaciones prácticas.

MARCO TEORICO

Estructura básica del genoma.

Los papilomavirus humanos, miembros de la familia Papovaviridae son pequeños virus de ADN circular encapsidado de escasamente 8.000 pares de bases. Su estructura es compartida por los más de 100 tipos secuenciados hasta la fecha y consta de varios genes u “open reading frames” (ORF) de dos tipos diferentes: hasta 8 genes de expresión temprana o “early” (E1-E8), cuya expresión se traduce en proteínas implicadas en la regulación y replicación viral, y 2 genes de expresión tardía o “late”(L1,L2) cuya expresión genera las proteínas para el ensamblaje de la cubierta viral, la cápside. Una región de control, denominada “long control region” (LCR), será la encargada de controlar la expresión de los genes tempranos E6 y E7. (6)

Mientras que los genes de expresión temprana difieren notablemente en su secuencia entre los diferentes tipos de VPHs, los genes de expresión tardía presentan notables similitudes entre ellos. Esta peculiaridad convertirá a estos genes, especialmente a L1, en la diana principal de la detección de ADNs virales por métodos “consenso” al contrario de la detección “tipo específica” que utilizará genes con alta variabilidad Intertipo como E6 Y E7. (7, 8)

Clasificación de los VPH Tipos, subtipos y variantes. Relación con la patología.

Hasta el momento han sido secuenciados total o parcialmente más de 100 tipos y subtipos de VPHs. De todos ellos, aproximadamente 40 tipos se han aislado del tracto genital inferior y entre 15 y 20, según diferentes estudios en carcinomas. Según su riesgo oncogénico, se clasifican en tipos de VPH de bajo riesgo (VPH-BR) y VPH de alto riesgo (VPH-AR). Debemos tener en cuenta que ciertos tipos virales pueden aparecer en lesiones cancerosas como resultado de una coinfección y no ser los agentes etiológicos causales de la transformación tumoral. Como es lógico, los estudios epidemiológicos atribuyen variaciones poblacionales importantes de la prevalencia y relación causa/efecto de los diferentes tipos virales, sin embargo, es indudable la gran prevalencia o implicación en las patologías de alto grado y carcinomas que en nuestra población tienen los tipos 16 y 18 y la que los tipos 6 y 11 tienen en las patologías de tipo condilomatoso. (9, 10)

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

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

Biología de VPH Infección latente. Infección productiva.

Los papilomavirus humanos, al igual que otros virus, aprovechan la máquina celular para replicarse; son epiteliotróficos y una vez que alcanzan las células basales pueden permanecer en forma episomal, en estado latente, o bien abandonar esa latencia y aprovechar la diferenciación celular propia del epitelio cervical. De este modo, paralelamente a la maduración del epitelio cervical, los VPHs expresan sus genes de forma secuencial; en primer lugar los genes tempranos (E1...E8) en las capas basales, y posteriormente en capas superficiales del epitelio más diferenciado expresan sus proteínas tardías (L1 Y L2) que forman la cápside y permiten el ensamblaje de nuevas partículas virales que repetirán el ciclo. En determinadas circunstancias fisiológicas de "permissividad inmunológica" y tras un período de persistencia de la infección generalmente largo, las partículas de ADN viral que se encuentran en forma episomal, sufren un proceso de integración dentro del genoma celular y con ello una serie de acontecimientos que conduce a un proceso de bloqueo de proteínas con funciones importantes en el ciclo celular (p54 y Rb) y, como consecuencia, alteraciones en el crecimiento normal y de diferenciación del epitelio cervical seguidas de un acúmulo de errores genéticos (clastogénesis), que son la base de la transformación tumoral. (12)

Interacción virus huésped Inmunidad de la infección VPH

La interacción entre VPH y huésped es compleja y variada. En el caso del papilomavirus, no se ha encontrado un receptor celular específico que permita atajar la infección por bloqueo del mismo, además diferentes estudios han demostrado que la molécula de superficie que sirve de unión a los VPH está muy conservada y parece tener otra serie de funciones celulares vitales que hace imposible su utilización como diana para el bloqueo de la infección. Al contrario de lo que ocurre con otras especies virales, no parece que los receptores de superficie estén implicados en la especificidad de tejido, ni el tropismo de los VPHs. (12)

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

Inmunidad celular e inmunidad humoral.

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

reconocen ese antígeno asociado a moléculas de la superficie, los anticuerpos lo hacen tanto frente a antígenos presentados en superficie como frente a antígenos en forma soluble, en este último caso con mayor especificidad. (12)

En términos, generales, tras la primera infección de las células del epitelio cervical por VPH se desencadenan una serie de respuestas inespecíficas acompañadas de procesos inflamatorios, quimioatracción de neutrófilos, activación de macrófagos, intervención de células “natural killer” (NK) de anticuerpos naturales, e incluso del sistema del complemento, que formarán una primera barrera defensiva de inmunidad inespecífica. La prolongación de la respuesta en el tiempo y la protección frente a futuras infecciones requiere, sin duda, mecanismos de inmunidad específica. (12)

En el epitelio cervical existen células específicas con capacidad de actuar como presentadoras de antígenos, son las células reticulares de Langerhans, aunque algunos queratinocitos también desarrollan esta capacidad. Estas células fagocitan las partículas virales para digerirlas en endosomas y comenzar un proceso de activación que incluye la presentación en superficie de cadenas polipeptídicas del antígeno junto con HLA de clase II CD40 y B7, así como la migración a los ganglios linfáticos locales. Estas células serán reconocidas por linfocitos T CD4+ que serán activados únicamente, si existe reconocimiento de todas y cada una de las moléculas de superficie implicadas: HLA de clase II a través del propio CD4, el polipéptido viral mediante el receptor de células T, CD40 a través de CD40-ligando y B7 mediante CD28. los linfocitos T CD4+ activados, evolucionarán hacia linfocitos “helper” (Th) en el contexto local de expresión de ciertas interleuquinas (IL), de modo que si predomina la de tipo IL-12, se promoverá la diferenciación hacia una vía Th1 que inducirá la activación y proliferación de los linfocitos T CD8+ citotóxicos específicos (CTL+8) y la producción de IL-2 e interferón- γ fundamentalmente; por el contrario si en el contexto local no se expresa IL-12, se promoverá la vía Th2 que inducirá la activación y expansión de linfocitos B, los cuales evolucionarán, diferenciándose hacia células plasmáticas productoras de Ac frente a las proteínas virales; por otra parte, se inducirá expresión de interleuquinas de tipo IL4, IL5, IL6, IL10..... Una vez activados, los linfocitos T y B deberán reconocer a las células infectadas, ahora en el contexto de HLA de clase I, de lo contrario no se producirá el proceso de expansión clonal necesario para la elaboración de una respuesta inmunológica eficaz. (12)

Los CTL+8 tendrán la capacidad de actuar frente a la infección viral establecida, mientras que, las células B plasmáticas producirán anticuerpos que actuarán frente a los antígenos virales de origen externo que sean expuestos durante ésta y las sucesivas infecciones por VPH.(12)

Mecanismo de evasión tumoral, persistencia de la infección viral

Muchos virus son capaces de mantener infecciones a largo plazo sin efectos citopáticos, aunque con producción de viriones, bien de forma crónica o bien con reactivaciones productivas intermitentes. El patrón de infección crónica o latente, y la aparición de brotes con efectos citopáticos, va a ser totalmente dependiente de las condiciones celulares del huésped. La persistencia de la infección viral requiere la evasión de la detección y eliminación de las células virales por el sistema inmune. Estos procesos de evasión pueden ocurrir por diferentes vías; en ciertos casos los virus presentan antígenos de superficie muy variables que conducen a la síntesis de un exceso de anticuerpos, no neutralizantes, que pueden llegar a interferir con los que sí tienen esa capacidad de neutralización. Otro mecanismo de evasión se ha observado en ciertos tumores en los

que la respuesta inmunitaria se evita mediante la depleción de la expresión de moléculas del antígeno mayor de histocompatibilidad. Este mecanismo de evasión se evidencia, fundamentalmente, en aquellos tumores en los que no es posible mimetizar la presencia de antígenos de superficie por ser necesarios para el mantenimiento del fenotipo tumoral. (11, 12)

Muchas infecciones víricas toman como diana a células inmunocompetentes como CD4+T y células de Langerhans, comprometiendo así la eliminación de la infección por alteración de los mediadores en el montaje de la respuesta inmune. En verrugas genitales se ha observado una disminución notable del número de células de Langerhans con la consiguiente disminución de la capacidad de presentación antigénica. También se han constatado importantes disminuciones en la actividad de las células NK, con funciones de inmunidad inespecífica en lesiones premalignas y malignas. (12)

Mecanismos de oncogénesis Regulación del ciclo celular

Como se ha explicado en puntos anteriores, los VPHs, infectan las células basales del epitelio cervical y aprovechan el proceso de diferenciación del epitelio para sintetizar las proteínas que le permitirán ensamblar nuevas partículas víricas. Las células epiteliales infectadas activan su mecanismo de defensa celular consistente en una revisión de la secuencia del ADN antes de dividirse. Este proceso ocurre durante una fase del ciclo celular y está dirigido por una cascada de proteínas entre las que destacan la p53 y la proteína Rb. Cuando la célula localiza el ADN viral, en un proceso perfectamente regulado, intenta reparar el error y dado que este ADN es excesivamente grande como para ser eliminado, p53 y Rb dirigen a la célula infectada a una “muerte celular programada” por apoptosis, evitando así que esta célula sirva de propagadora de la infección. Los tipos de VPH-AR, se protegen de este mecanismo celular sintetizando proteínas que bloquean este sistema de defensa celular. Los genes E6 y E7 que respectivamente serán capaces de bloquear a p53 y Rb del ciclo celular y protegerse de la muerte de la célula por apoptosis, pudiendo de este modo seguir utilizándola como centro de producción de partículas virales. Por esto E6 y E7 deben considerarse, a todos los efectos, oncogenes virales. (11, 12)

Este proceso de bloqueo de p53 y Rb por las proteínas E6 y E7, no tendría mayor problema si no resultase en una immortalización celular. Como consecuencia del bloqueo del sistema de reparación de errores, la célula no solamente es incapaz de eliminar el ADN viral, sino que también se ve imposibilitada para arreglar errores intrínsecos al ADN celular, de modo que va acumulando alteraciones genéticas y además, como el proceso de apoptosis también se ha bloqueado, se convertirá en una célula immortalizada con ADN en progresiva decadencia, es decir, en una célula con fenotipo neoplásico. (11, 12)

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

integrado en el genoma celular, permitió contestar a esta cuestión. En la mayoría de los casos una porción del ADN viral, se fragmentaba por la región E2 perdiendo ésta su capacidad de actuar sobre URR y dar la orden de que, ésta mantenga reprimida la expresión de E6 y E7, de este modo, una pequeña cantidad de virus estará desregulada y producirá grandes cantidades de proteína E6 y E7 que iniciarán el proceso de bloqueo de p53 y Rb de modo altamente efectivo. (11, 12)

Epidemiología e historia natural

El desarrollo de las técnicas de biología molecular y su amplio uso en estudios epidemiológicos ha permitido estimar que entre un 2 y un 20% de la población femenina mundial es portadora oculta del VPH en el cuello uterino. Además, bajo ciertas condiciones, estas infecciones por VPH pueden convertirse en persistentes con capacidad de inducir o aumentar el riesgo de cáncer de cérvix. (13)

En la última década se ha confirmado la relación etiológica entre la infección por ciertos genotipos del VPH y el cáncer de cuello uterino. Esta relación ha sido clasificada como causal y necesaria para el desarrollo del cáncer de cérvix y de su precursor inmediato, la lesión escamosa intraepitelial de alto grado. Dicho descubrimiento afecta directamente a los protocolos de prevención primaria y secundaria de cáncer cervical, así como a los protocolos de diagnóstico, seguimiento y tratamiento tanto de mujeres (y hombres) infectadas por VPH como en aquellas con neoplasia cervical. Existen grandes expectativas de que en un plazo de tiempo relativamente corto se desarrollen vacunas anti-VPH como recurso para la prevención y tratamiento de la infección por VPH y de cáncer de cuello uterino. En el campo de la investigación básica, este hallazgo constituye un nuevo modelo para estudiar el mecanismo viral de la oncogénesis. En el terreno de la epidemiología, la carcinogénesis cervical es de gran trascendencia dados los indicios crecientes que indican que los mismos tipos virales que afectan al cuello de útero están asociados etiológicamente a una fracción de otros tumores genitales en ambos sexos (pene, vulva, vagina y ano), así como a algunas neoplasias presentes en la cavidad oral, orofaringe, y piel. (14, 15)

Impacto de la infección por VPH y lesiones asociadas Incidencia del cáncer de cérvix

A nivel mundial, los tumores genitales femeninos (sin incluir el cáncer de mama) representan, una quinta parte de los tumores de la mujer, siendo el más frecuente el de cérvix (12%). Aproximadamente la mitad de los casos fallecen a consecuencia de la enfermedad. En nuestro país, el cáncer cervicouterino ocupa el tercer lugar como causa de mortalidad general en mujeres y el primer lugar como causa de mortalidad en mujeres por neoplasia maligna. (15)

Tendencia temporal del cáncer de cérvix.

La tendencia temporal en la mortalidad por cáncer cervical en la mayor parte de los países desarrollados, muestra un descenso manteniéndose desde la segunda mitad del siglo XX. A este patrón general, se le ha superpuesto en la última década una tendencia creciente de la mortalidad en algunos países desarrollados como Inglaterra, algunas partes de Estados Unidos, Australia, y Nueva Zelanda. El análisis por grupos histológicos en 62 registros poblacionales de tumores de 24 países durante el período 1973-1991 (incluyendo cerca de 180.000 casos), concluyó que el incremento en la incidencia observado en algunos de estos países era atribuible al subgrupo de adenocarcinomas y carcinomas adeno-escamosos, pero no al grupo mayoritario cánceres escamosos. (16, 17)

En los países con actividades de tamizaje, las tasas de cáncer de cervical han disminuido de forma sostenida. (16)

Transmisión de la infección por VPH

Los tipos de VPH que afectan a mucosas se transmiten predominantemente por vía sexual. A pesar de que se han descrito otras formas alternativas de transmisión (vertical o materno-fetal y horizontal o por fomites), el impacto potencial en el número de infecciones por VPH o en su patología asociada es probablemente muy pequeño. (18)

Factores de riesgo para infección por VPH

Edad: La prevalencia de la infección en la población general disminuye con la edad, reflejando el carácter de ETS de la infección por VPH. (19)

Conducta sexual: Estudios prospectivos en mujeres vírgenes indican que el contacto sexual es un requisito necesario para adquirir el VPH en el tracto genital. El mayor riesgo de infección por VPH se relaciona con el inicio temprano de las relaciones sexuales, el elevado número de compañeros sexuales a lo largo de la vida, el cambio reciente de compañero sexual, o el contacto sexual con un varón de alto riesgo (con historia sexual promiscua o frecuentes contactos con mujeres que ejercen la prostitución). (19)

Un estudio reciente indica que la circuncisión masculina disminuye substancialmente el riesgo de infección por VPH. Otros estudios indican que el uso sistemático de métodos de barrera puede disminuir el riesgo de infección, aunque otros estudios no confirman este supuesto efecto protector. Aunque se ha sugerido que una pobre higiene genital se asocia con un mayor riesgo de infección por VPH, la evidencia epidemiológica no lo confirma. (13, 20)

Regresión y persistencia

La prevalencia de infección subclínica por VPH estimada en una población de estudiantes en Estados Unidos en la edad de mayor actividad sexual fue del 40% con una tasa de infección anual del 10-15%. En mujeres mayores de 30 años, la prevalencia se reduce al 5-10%. La duración media de la infección por VPH se estima en 8-10 meses. La resolución de la infección parece ofrecer cierto grado de protección frente a re-infecciones por el mismo genotipo viral. Los casos con infección persistente constituyen el grupo de alto riesgo para la progresión neoplásica. (19, 21)

VPH y cáncer

Se ha encontrado una relación entre edad y prevalencia de la infección por VPH (alta en edades jóvenes y creciente a partir de los 30-35 años de edad). Este patrón de prevalencia / incidencia de VPH y cáncer sugiere que, a nivel poblacional, el período de inducción entre la exposición al VPH y el cáncer cervical es de aproximadamente unos 10 a 15 años, y que son las portadoras crónicas de una infección por VPH (adquirida probablemente en la juventud) las que constituyen el grupo de alto riesgo para desarrollar cáncer. (15, 19)

VPH como causa etiológica necesaria del cáncer de cérvix

La asociación entre VPH y cáncer de cérvix ha sido extensamente estudiada desde inicios de la década de los 90. Todas las revisiones académicas han concluido de forma consistente que la evidencia acumulada cumple con la mayoría (si no todos) de los criterios establecidos para considerar la asociación como causal. Hasta ahora, no ha existido ningún argumento fundamentado, que justifique que los resultados observados puedan atribuirse a sesgo, azar o factores de confusión. (20, 21)

Los mecanismos biológicos mediante los cuales el VPH induce cáncer en humanos, así como las bases genéticas y moleculares del proceso carcinogénico están siendo intensamente investigados.

De este modo, la naturaleza causal de esta asociación se basa en: 1) La detección regular de ADN viral en las células neoplásicas de los tumores; 2) La demostración de la expresión oncogénica viral (genes E6 y E7) en tejido tumoral pero no en tejido sano; 3) Las propiedades de transformación de genes E6 y E7; 4) El requerimiento de la expresión de E6 y E7 para mantener el fenotipo maligno de líneas celulares de carcinoma cervical; 5) La interacción de las oncoproteínas virales con las proteínas reguladoras del crecimiento de las células huésped; y 6) Los resultados de múltiples estudios epidemiológicos realizados en distintas poblaciones con distintos diseños, demuestra de forma coherente e inequívoca que las infecciones por ciertos tipos de VPH son, sin excepción alguna, el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer cervical. (6, 12, 21)

Estudios más potentes en los que se han utilizado técnicas de amplificación, indican que la prevalencia de ADN de VPH en el cáncer de cérvix es sistemáticamente superior al 90%, con varias series que encuentran secuencias virales en la totalidad de los casos, mientras que la detección en controles es sumamente menor. (23)

Los mejores estudios de casos y controles indican riesgos relativos superiores a 60 para VPH y más de 100 para los genotipos 16 y 18. Las fracciones atribuibles calculadas a partir de estos estudios están alrededor del 90%. Según los estudios multicéntricos coordinados por la Agencia de Investigaciones sobre el cáncer (IARC, Lyon, Francia), existe suficiente evidencia epidemiológica para clasificar 15 tipos de VPH como oncogénicos (tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, y 82); y 3 VPH (tipos 26, 53, 66) como “probablemente” oncogénicos. (10, 24, 25)

Dada toda esta evidencia virológica, clínica, epidemiológica y molecular acumulada, existe un consenso multidisciplinario de la comunidad científica que considera la infección por ciertos tipos oncogénicos de VPH como la causa etiológica necesaria del cáncer de cuello uterino. (24, 25)

Co-factores en la carcinogénesis cervical

A pesar de que se considere al VPH como la causa necesaria de virtualmente todos los casos de cáncer de cérvix, no todas las mujeres infectadas por VPH de alto riesgo desarrollan lesiones intraepiteliales de alto riesgo (HSIL) ó carcinoma invasor. De hecho, es bien conocido – clínica y epidemiológicamente – que la gran mayoría de mujeres infectadas resuelven espontáneamente su infección siendo solo una pequeña fracción las que experimentan una persistencia – frecuentemente subclínica – que las pondrá en un riesgo elevado de progresión neoplásica. Por lo tanto, a pesar de ser la causa necesaria del cáncer de cérvix, la infección por VPH no es de ninguna manera una causa suficiente para el desarrollo de este tumor. Consecuentemente, si solo algunas mujeres infectadas progresan a HSIL/cáncer probablemente existan otros factores – o co-factores – que interaccionando con el VPH modulando el riesgo de progresión. (14)

Se han descrito co-factores virales, genéticos y relacionados con la conducta de la mujer o medioambientales. Los determinantes virales de progresión incluyen: el tipo viral, la carga viral por unidad celular, las variantes filogenéticas, y la integración con el DNA celular. Los posibles co-factores genéticos incluyen los marcadores de susceptibilidad genética, los factores que regulan la respuesta inmunitaria celular y humoral a la infección por el VPH, HLA, y el p53, entre otros muchos. (20)

En las mujeres infectadas por VPH, los principales co-factores de progresión medioambientales identificados en estudios epidemiológicos son: el tabaco, el uso prolongado de contraceptivos orales y una alta paridad. El tabaco tiene una acción moderada multiplicando aproximadamente por 2 el riesgo de progresión neoplásica en la mujer infectada. Asimismo, la utilización prolongada de los contraceptivos orales puede resultar un factor favorecedor de la persistencia de VPH y de la progresión neoplásica. Este hallazgo, sumado al efecto de la paridad, observado en algunos estudios epidemiológicos, sugiere que el ambiente hormonal endógeno y exógeno puede modular el riesgo de progresión desde infección viral hasta HSIL y carcinoma invasor. Estas observaciones concuerdan con observaciones clínicas que describen una exacerbación de las infecciones por VPH durante el embarazo y estudios experimentales que evidencian la hormona-dependencia in Vitro de las regiones E6 y E7 del VPH 16. (14, 25)

Otros co-factores descritos son la infección por Chlamydia Trachomatis y HSV-2, probablemente debido a la cervicitis crónica. La inmunodepresión inherente a la co-infección por VIH es un factor determinante de progresión neoplásica. (14, 22, 25)

Del conjunto de riesgos resultante de estos co-factores probablemente depende el riesgo global de persistencia del VIH, requisito necesario en la carcinogénesis cervical, y por lo tanto del riesgo real para que una mujer infectada desarrolle HSIL y eventualmente cáncer. (24)

VPH EN OTROS TUMORES

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

Entre dichas localizaciones cabe destacar: 1) Los tumores de canal anal, en los cuales la presencia de VPH de alto riesgo es muy importante; 2) Los cánceres de vulva, cuya fracción de casos atribuible al VPH está entre el 30 y el 70%; 3) El cáncer de vagina, muestra marcadores virales en un 40-50% de los casos, 4) El cáncer de pene en un 70-80% de los casos (aunque las estimaciones para la vagina y pene están en general basadas en pocos casos, con tecnología de detección viral variable y sin controles adecuados en muchos casos); 5) Los cánceres de la cavidad oral y orofaringe, dado que el VPH está también implicado en la etiología de un 25% de sus casos; y 6) Los cánceres de piel, puesto que los VPH dermato-trópicos están claramente implicados en los casos diagnosticados en pacientes con Epidermodisplasia Verruciforme (EV). (27)

Patología y clínica

Formas de expresión de la infección VPH

La infección por VPH se puede expresar en forma clínica, subclínica o latente. La manifestación clínica habitual de la infección son los condilomas acuminados (CA), verrugas genitales, papilomas venéreos o verrugas venéreas. El estudio histológico muestra acantosis, elongación de las papilas dérmicas, presencia de células vacuoladas con núcleos densos y arrugados y con cuerpos de inclusión basófilos compuestos por partículas virales e inclusiones eosinofílicas de queratina anormal en las capas superficiales de la epidermis (coilocitos). (26)

La infección subclínica por VPH es de gran importancia, ya que al no ser aparentes las lesiones, se facilita el contagio. Las lesiones pueden observarse mediante visión colposcópica tras aplicación de ácido acético, siendo en general aplanadas y múltiples. (27)

La infección latente, sin evidencia clínica ni histológica, solo es posible detectarla con métodos de determinación del ADN. Se desconoce el tiempo y las condiciones para que una lesión latente evolucione a subclínica o clínica. Los estados de inmunodeficiencia pueden activar una infección latente. Cualquier infección previa puede evidenciarse mediante el estudio de anticuerpos. (28)

Las formas clínicas, generalmente causadas por tipos de VPH de bajo riesgo oncogénico (6 y 11), suelen ser benignas. Las formas subclínicas pueden incluir tanto lesiones benignas como lesiones con potencial premaligno, y suelen estar causadas por tipos de VPH de alto riesgo oncogénico (16 y 18). (28)

Lesiones clínicas

Condilomas

En la mujer, los condilomas acuminados (CA) aparecen en la mucosa o piel donde se ha producido el contagio. La localización primaria se observa en las zonas de mayor fricción durante el coito, (horquilla vulvar, labios mayores y menores), pero las condiciones de humedad del aparato genital femenino y las posibles infecciones asociadas favorecen la propagación al resto de la vulva, periné y área perianal. El cuello uterino, es la localización menos frecuente de los condilomas acuminados. (26)

Los condilomas se caracterizan por la presencia de excrecencias carnosas. En la piel de la vulva y periné suelen ser exofíticos, en general pediculados y papulares, como masas blandas rosadas y vascularizadas, o blanquecinas, secas e hiperqueratósicas o como pápulas pigmentadas. En ocasiones pueden ser sésiles con múltiples proliferaciones finas y digitiformes, o incluso aplanados. En las mucosas suelen tener aspecto de lesión hiperplásica, carnosa y húmeda de coloración rosa o blanca por la maceración, por las secreciones vecinas o por una infección secundaria concomitante. En su evolución los CA pueden permanecer indefinidamente con las características anteriores, involucrar o extenderse de forma progresiva. En este último caso pueden formar grandes placas infiltradas de aspecto tumoral y mamelonado que llegan incluso a desfigurar la anatomía de la región sobre la que se asientan (condilomatosis gigante). (26)

Los condilomas iniciales que aparecen en el introito y cara interna de labios menores, deben diferenciarse de la micropapilomatosis vestibular, no relacionada con el VPH. El aspecto de esta última es el de pequeñas papilas en forma de digitaciones independientes, con un vaso central regular, superficie lisa y sin tendencia a confluir. Este aspecto difiere de los CA, cuyas papilas están agrupadas de forma y tamaño variables y con vasos irregulares en tamaño, forma y dirección. (27)

Los condilomas acuminados de cérvix se reconocen por su proliferación epitelial papilar, frecuentemente con asas vasculares que se traslucen en la superficie del epitelio. Pueden ser únicos

y múltiples, aislados o confluentes. Colposcópicamente pueden semejar un carcinoma invasivo, diferenciándose por sus vasos de tamaño y distribución regular. En ocasiones el test de Schiller puede ser útil ya que los CA captan el lugol de manera irregular, mientras que los carcinomas exofíticos son yodo negativos. En cuanto a su localización, los condilomas suelen ocupar la zona de transformación; pero con frecuencia también se observan lesiones satélites en el epitelio escamoso de la portio y ocasionalmente se extienden hacia el canal endocervical. (27)

Los condilomas anales no siempre están relacionados con el coito anal, ya que, pueden propagarse a través de secreciones vulvares. Es imprescindible la exploración anal sistemática para su detección. (27)

Condiloma gigante

Conocido también como tumor de Busche y Lowenstein, que lo describieron en 1925, se caracteriza por un crecimiento simultáneo endofítico y exofítico, con penetración profunda en los tejidos, simulando invasión. Es muy poco frecuente. Se localiza en el área genito-anal y también en el pene. Por PCR se identifica fundamentalmente ADN de tipo 6. La afección ocupa una relación incierta con la enfermedad maligna. La mayoría de estudios confirman que puede malignizarse, sin embargo, sus similitudes con el carcinoma verrucoso hacen difícil su diferenciación. Las metástasis son raras, pero su naturaleza infiltrativa y recidivante hace difícil su manejo. El tratamiento de elección es quirúrgico; pero se han descrito también la crioterapia, bleomicina e interferón alfa. La radioterapia puede precipitar su malignización. (27)

Lesiones subclínicas

Lesiones escamosas intraepiteliales (SIL) del cérvix.

El concepto y la terminología de las alteraciones premalignas del epitelio cervical, han evolucionado paralelamente al avance del conocimiento de su biología e historia natural. Inicialmente se describió el carcinoma in situ, y en la década de los cincuenta se denominó displasia a los cambios epiteliales menos acusados. La demostración de cambios histológicos similares en algunas displasias y el carcinoma in situ condujo, a principios de los setenta, a la introducción del concepto de neoplasia cervical intraepitelial (CIN), que los unificaba clasificando las lesiones en tres grados. Esta terminología sigue empleándose en la actualidad en el diagnóstico histológico. En 1989 se propuso el sistema Bethesda para describir las alteraciones citológicas incluyendo nuevos conceptos sobre infección por el VPH. En el año 2001 se ha revisado y modificado ligeramente dicha clasificación. (28)

En el sistema Bethesda se sustituye el término neoplasia por el de lesión escamosa intraepitelial (SIL), son dos categorías: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL) y lesión escamosa intraepitelial alto grado (HSIL). Esta división en dos grupos se justifica por la evidencia de que las HSIL corresponden básicamente a infecciones víricas, que en general, corresponden a verdaderos cambios premalignos. (28)

La determinación del tipo de VPH, mediante PCR, en las lesiones intraepiteliales ha demostrado que en las LSIL se identifican tipos muy heterogéneos, de alto y bajo riesgo oncogénico, mientras que en la gran mayoría de HSIL se hallan tipos de alto riesgo. (28)

Adenocarcinoma in situ (AIS)

En las últimas décadas se ha observado un aumento del adenocarcinoma in situ, así como del adenocarcinoma invasivo y de los carcinomas adeno-escamosos. Se ha evidenciado la presencia de VPH en el 90% de estas lesiones. La asociación AIS/VPH es muy fuerte, con un aumento de riesgo de 68.7 veces (95% IC, 36.2 a 130.5). A diferencia de los cánceres escamosos, en los que el VPH-16 es el más frecuente, en los cánceres glandulares se encuentra con mayor frecuencia el VPH-18 u otros tipos relacionados filogenéticamente (VPH 39, 45 y 59). Aunque se desconocen las razones de esta especificidad, los carcinomas glandulares comparten los mismos factores de riesgo que los escamosos. (23, 28)

El adenocarcinoma in situ se localiza en la zona de transformación y está asociado en dos tercios de los casos, con lesiones escamosas intraepiteliales, habitualmente lesiones de alto grado. Con mucha frecuencia es el estudio diagnóstico de una citología con células escamosas anormales el que permite llegar al diagnóstico del adenocarcinoma in situ. En las mujeres con citología de atipia de células glandulares (AGC) el riesgo de una lesión escamosa o glandular de alto grado es superior al 30%. (28)

Neoplasia vulvar intraepitelial (VIN)

La neoplasia vulvar intraepitelial se ha clasificado en tres grados, a semejanza de la CIN, pero el mejor conocimiento de su patología e historia natural aconsejan clasificarla por su histología y su relación con el VPH. La VIN muestra tres aspectos histológicos característicos: 1) Condilomatoso, 2) Basaloide y 3) Diferenciado. Los dos primeros se consideran relacionados con el VPH y último no. Los estudios de hibridación molecular han mostrado la presencia de ADN de VPH en el 60%-90% de las VIN II-III. El VPH se halla con más frecuencia en los cánceres de tipo condilomatoso o basaloide (50-85%) y es muy raro en los de tipo diferenciado queratinizante (4-22%). El tipo de VPH que con más frecuencia se asocia a neoplasias de vulva es el 16. (26, 28)

Actualmente se aceptan dos tipos etiológicos distintos de cáncer de vulva. Uno en las mujeres jóvenes, de tipo condilomatoso o basaloide y asociado a VPH, en el que la VIN sería su lesión precursora que le precede unos diez años. Otro en mujeres 10 o 20 años mayores, de tipo diferenciado y asociado a alteraciones epiteliales del tipo liquen escleroso o hiperplasia de células escamosas. (28)

Se ha cuantificado el riesgo de padecer una neoplasia vulvar intraepitelial en relación al VPH. En pacientes con condilomas acuminados el riesgo de VIN aumenta 6 veces y el de carcinoma basaloide o condilomatoso 10, no observándose aumento de carcinoma diferenciado. La presencia de VPH-16 aumenta asimismo el riesgo de padecer VIN III de 3,6 a 13,4 veces. (28)

Neoplasia anal intraepitelial (AIN)

En las neoplasias del ano la presencia de VPH de alto riesgo es muy frecuente. El ano incluye una región de transición epitelial semejante a la observada en el cuello uterino. Algunas comparaciones basadas en registros de tumores han estimado que la incidencia de cáncer de canal anal en varones homosexuales, es semejante a la incidencia de cáncer de cérvix en poblaciones sin programas de cribado. (28)

Otras neoplasias. Neoplasias multicéntricas

Se ha comentado la presencia de VPH en neoplasias de vagina y de pene, si bien debido a su baja frecuencia los estudios se basan en pocos casos con técnicas de detección de VPH variables y sin controles adecuados. (3)

La infección por VPH es una infección de campo, por ello es frecuente la asociación de diversas neoplasias del TGI (tracto genital inferior). El concepto de síndrome neoplásico de TGI propuesto por algunos autores, se justifica en que estos órganos tienen un mismo origen embriológico y comparten los mismos estímulos oncogénicos. En una revisión de la literatura, una tercera parte de las pacientes con VIN tienen neoplasias sincrónicas o metacrónicas en otras localizaciones genitales, incluyendo cáncer invasivo. Esta asociación ocurre con más frecuencia en mujeres jóvenes y además del VPH, estaría en relación con la infección por VIH, la inmunosupresión y el hábito tabáquico. (23)

Tamizaje y diagnóstico

Tamizaje del cáncer del cérvix

La prevención del cáncer cervical o sus lesiones precursoras es un aspecto importante de la ginecología preventiva sin embargo, el protocolo para su cribado no debe marcar la pauta de los múltiples cuidados ginecológicos preventivos que debe recibir la mujer y que deben adaptarse a las situaciones específicas propias de cada etapa de su vida. En la adolescencia se debe informar a las jóvenes de los diversos riesgos que amenazan su salud, con especial énfasis en un conocimiento detallado de las enfermedades de transmisión sexual y de los métodos contraceptivos. (17, 29)

Para prevenir con eficacia el cáncer cervical invasivo, se requiere el cumplimiento estricto de protocolo de prevención secundaria que incluye: 1) Tamizaje, 2) Diagnóstico, 3) Tratamiento y 4) Seguimiento, tanto de las lesiones intraepiteliales de alto grado con potencial de progresar a cáncer como del carcinoma microinvasivo. El objetivo no ha de ser, en absoluto, las LSIL, pues aunque sean expresión de infección por VPH, la inmensa mayoría de ellas son transitorias y carecen de potencial maligno. (30)

Tamizaje poblacional

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

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

Tamizaje oportunista

Es la cobertura de la demanda que plantea una persona que solicita una revisión preventiva. Deben ofrecérsele las garantías diagnósticas exigidas por la buena práctica. En la revisión preventiva del cáncer cervical, la citología, que no es una técnica diagnóstica, deberá ser implementada con la colposcopia para mejorar su sensibilidad. Ambas simultáneas, ofrecen un valor predictivo negativo cercano al 100% para la neoplasia cervical, por lo que su práctica conjunta debe ser recomendada en asistencia. (30)

La primera causa de fallo en tamizaje poblacional u oportunista, es la inasistencia. La mayoría de casos de cáncer de cérvix ocurren en mujeres no cribadas. Captar a estas mujeres es un objetivo prioritario del programa de tamizaje. El tamizaje oportunista tiene sesgos de acceso y es frecuente que se reiteren exploraciones a mujeres sin riesgo revisadas en forma regular. (31)

Citología

Técnica

Para obtener buenos resultados con la citología es requisito fundamental que la toma sea correcta, obteniendo el material directamente del endocérnix y del exocérnix. Para mejorar la toma endocervical se usa un cepillo, que introducido en el interior del endocérnix se adapta bien a sus paredes y al rotarlo raspa sus superficie. Para la toma de ectocérnix se usa una espátula de madera. La toma vaginal que impida visualización del cuello o después de la histerectomía, se hará en una sola toma del fondo vaginal, haciéndolo constar así en la petición al laboratorio. También ha demostrado su utilidad la toma cervical única, endocervical y exocervical, mediante un cepillo de base amplia. (32)

Aún siendo una técnica sencilla la citología cervical requiere numerosos pasos desde que se practica la toma hasta que se recibe el informe. En cada uno de ellos puede ocurrir un error que sea la causa de un falso resultado. La mayoría de errores (2/3) ocurre al practicar la toma. Bien por ser las características propias de la lesión, como ocurre en lesiones pequeñas que descaman pocas células o las que están queratinizadas en superficie, o localizadas lejos del orificio cervical externo, en la parte alta del canal cervical o en la periferia del cuello. Puede sospecharse que la toma no es adecuada en ausencia de células endocervicales o metaplásicas. Así mismo, la presencia de inflamación o sangre puede dificultar la visualización de las células. El resto de errores (1/3) ocurren en el laboratorio, bien en el proceso de lectura, al no identificar células atípicas presentes en el frotis, o al observar células atípicas; pero interpretarlas mal. (32)

Interpretación en el laboratorio

La primera lectura de rastreo o cribado, la debe realizar un citotecnólogo experto y formado especialmente para tal fin. Todos los casos positivos para lesiones malignas o sus precursoras, incluidas las atipias de origen indeterminado, deben ser revisadas por el citopatólogo. El control de calidad básicamente reside en dos pasos: el primero consiste en la lectura "rápida" realizada por otro citólogo, y el segundo en la comprobación de que los porcentajes obtenidos no se apartan significativamente de los aceptados por los grupos de consenso. Es necesario insistir en que las conductas que se acepten deben estar basadas en criterios de calidad diagnóstico citológicos. (33)

Clasificación citológica de Bethesda

La modificación de la clasificación citológica de Bethesda, adoptada en el año 2001, difiere poco de la clasificación previa de 1991. Sin embargo, un aspecto conceptual importante es el reemplazo de la palabra “diagnóstico” por “interpretación” o “resultado” sugiriendo que la citología no da un diagnóstico definitivo. El diagnóstico final, que servirá para orientar la conducta en cada caso, debe integrar los datos clínicos y del laboratorio. (34, 35, 37)

Se ha mantenido la clasificación principal de las lesiones intraepiteliales de bajo grado (LSIL) y alto grado (HSIL). En un intento de reducir los casos con células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), que significan un 5% o más de todos los diagnósticos citológicos en algunos laboratorios, se ha eliminado la categoría de ASC-US reactivo y estas pacientes se incluyen en la categoría negativa. Se ha añadido una nueva categoría ASC-H, que se emplea si no se puede excluir una lesión de alto grado. El término AGUS ha sido sustituido por “células glandulares atípicas” (AGC) y se ha incluido la categoría de “adenocarcinoma in situ endocervical” (AIS). (36, 37)

Citología líquida

La citología líquida o en capa fina parece ofrecer una serie de ventajas sobre la citología convencional, especialmente al mejorar la lectura de los frotis al eliminar los grumos, sangre y otros artefactos. Controversias mediatizadas por unos u otros intereses, capacidades económicas, etc.... llenan diariamente la literatura de criterios a favor y en contra. No está claro que con este método se diagnostiquen más lesiones de bajo y alto grado, y desde luego que disminuya el número de ASC-US a expensas de un aumento de lesiones de bajo grado. También se acepta el aumento en el costo. Todo ello se puede resumir en una serie de ventajas e inconvenientes. (34)

VENTAJAS

- Muestras más representativas de todas las clases de células.
- Mejor conservación de la muestra.
- Menos casos de extendidos no satisfactorios o inadecuados.
- Más casos de lesiones precursoras detectados. (En controversia)
- Disminución de casos imprecisos: ASC-US – AGC. (En controversia).
- Disminución del tiempo de lectura.
- Utilización del material restante para análisis ADN VPH.

DESVENTAJAS:

- Tiempo de procesamiento más largo.
- Formación especializada para la interpretación de los extendidos.
- Necesidad de un período, variable, de adaptación para la lectura.
- Necesidad de mayor concentración en la lectura: mayor cansancio.
- Sensible aumento del costo, en todas las fases del proceso.

Aún estando en controversia si la citología líquida puede mejorar la detección de lesiones, de lo que no hay evidencia actual es de que ello sea clínicamente significativo.

Análisis de VPH

La dificultad de desarrollar métodos a gran escala para la detección de la presencia de VPH radica, fundamentalmente, en que la tecnología necesaria se basa en el análisis de secuencias de ADN viral. Estos análisis, estaban hasta hace muy poco restringidos a centros especializados con personal entrenado. La progresiva implantación de esta tecnología ha puesto a disposición de los clínicos métodos fiables, reproducibles y disponibles comercialmente, como la captura de híbridos que, si bien no tienen la sensibilidad de la PCR, arrojan buenos resultados a un cuando no se dispongan de un laboratorio especializado en biología molecular. (37)

Independientemente del método utilizado, todas las técnicas de detección de antígeno se basan en la especificidad de la complementariedad entre los ácidos nucleicos. Una secuencia de ADN tiene la capacidad de hibridar específicamente con otros ADNs o ARNs de modo tan específico que a una determinada temperatura solamente se formarán híbridos si el 100% de las bases son complementarias. (38, 39)

Indicaciones del análisis de VPH

Tamizaje

El análisis del VPH tiene un gran potencial en el cribado primario. Sin embargo, son necesarios estudios poblacionales para valorar su utilidad y demostrar que con su empleo se reduce la tasa de cánceres invasivos, como se ha evidenciado con la citología. Una ventaja del test VPH es que posibilita la auto-toma de la muestra, facilitando el cribado de mujeres que no participan en el programa. (39, 40)

Para la detección de lesiones de alto grado se precisa una elevada sensibilidad y especificidad. Dada la historia natural del VPH, estaría indicando en el cribado de las mujeres mayores, por encima de los 35-40 años. En las jóvenes la determinación del VPH-AR serviría para seleccionar el grupo de riesgo elevado para cáncer. Están en curso estudios de costo-efectividad para valorar si las mujeres VPH-AR negativas pueden revisarse a más largo plazo, teniendo en cuenta no solo el costo de la citología y del test de VPH sino también el intervalo de seguridad que confiere un tamizaje negativo. (39, 40)

Selección de mujeres con citología anormal.

La orientación de la conducta a seguir en las mujeres con citología de ASC-US o LSIL es actualmente la principal indicación para el empleo del test VPH. El estudio ALTS ha mostrado que un 49% de las ASC-US son VPH-AR positivas. La utilidad de determinar el VPH en las HSIL es más limitada, ya que un 83% de las mismas son VPH-AR positiva. En ambos casos, la especificidad es mejor en mujeres mayores de 30 años, manteniendo la misma sensibilidad. Dado que si existe una lesión significativa, la determinación de VPH-AR será prácticamente siempre positiva, un test negativo descarta con fiabilidad una lesión de alto grado. Las mujeres VPH-AR positivas mayores de 30 años, deben estudiarse mediante colposcopia. Las mujeres VPH-AR negativas pueden ser seguidas con repetición de la citología. (40, 41)

Conducta en mujeres diagnosticadas de LSIL.

No hay acuerdo sobre cual es la mejor conducta en las pacientes con diagnóstico histológico de LSIL. El problema se plantea por que sólo un 10-20% de ellas progresarán. Entre los co-factores bien establecidos de progresión está la persistencia de la infección por VPH-AR. Para evitar el tratamiento sistemático, muchas veces innecesario y no exento de morbilidad, se ha propuesto determinar VPH-AR y seguir su evolución para verificar su negativización o persistencia. En mujeres jóvenes seleccionadas, la abstención terapéutica con seguimiento de la evolución del VPH-AR durante un período de 24 meses, puede ser una opción válida antes de establecer un tratamiento definitivo. (40, 42)

Seguimiento post tratamiento de lesiones intraepiteliales.

La determinación de VPH-AR parece ser útil en el seguimiento de las mujeres después del tratamiento de la LSIL. Varios trabajos han demostrado que el VPH-AR se negativiza en las lesiones extirpadas completamente, mientras que está presente si la lesión persiste o recurre. Su negatividad después del tratamiento permite devolver a la mujer al programa de tamizaje. (43)

Aplicación clínica de las técnicas de tamizaje

Exactitud de las técnicas de tamizaje

Ni la citología, ni el análisis de VPH son técnicas diagnósticas. La sensibilidad de la citología para lesión intraepitelial de cérvix está bien documentada. En España un estudio cooperativo en 1985, demostró que la sensibilidad mejora al aumentar el grado de la neoplasia intraepitelial, así para CIN 1, CIN 2, y CIN 3 era de 0.50, 0.68 y 0.90 respectivamente. En un meta-análisis sobre 26 trabajos, la sensibilidad de la citología para la detección de una CIN I o más avanzadas, fue de 0.75 y la especificidad de 0.73. Previamente, se han detallado los factores, relacionados con la técnica citológica, que limitan su sensibilidad. Estos datos explican, en parte, que sigan apareciendo cánceres de cérvix en poblaciones con cribado citológico organizado. Sin embargo, al plantear el tema de la sensibilidad de la citología hay que diferenciar la sensibilidad de una citología aislada, de la sensibilidad de un programa de cribado citológico. La repetición de la prueba permite detectar casos que se han escapado a una citología previa. Solo después de tres citologías repetidas, valorables y negativas, puede afirmarse la ausencia de neoplasia. (42, 44)

Una alta especificidad es crucial en el cribado poblacional. Es estudios recientes, el análisis de ADN-VPH ha demostrado una mejor sensibilidad de citología para las lesiones de alto grado, con una especificidad aceptable pero menor que la de la citología. En mujeres “normales” de más de 35 años los falsos positivos son del orden del 3-10%;pero todavía son mayores en las mujeres más jóvenes. (44)

El elevado número de mujeres jóvenes positivas para el virus, que no presentan lesiones cervicales, ni la presentarán, es la principal desventaja del test VPH. Aunque a menudo se designan estos casos como falsos positivos, esto no es del todo exacto, pues se trata en realidad de infecciones transitorias que se resuelven espontáneamente. Si se incluyen las ASC-US como positivos, la especificidad de la citología es peor en mujeres jóvenes. El valor predictivo negativo del test de VPH es habitualmente del 98-99%. Esto ofrece una gran seguridad de que la mujer negativa para VPH-AR no tiene HSIL o cáncer cervical. (41, 42, 44)

Test de tamizaje ideal

El test de tamizaje ideal debería tener, además de una elevada sensibilidad, un elevado valor predictivo positivo y seleccionar exclusivamente a mujeres con enfermedad significativa (HSIL o cáncer) o con potencial de progresión. Sin embargo, tanto la citología como el análisis de VPH-AR detectan un exceso de mujeres con resultado positivo o no concluyente, (ASC-US, LSIL); pero sin lesiones significativas o que regresarán espontáneamente. Esto motiva una elevada sobrecarga asistencial para su diagnóstico o tratamiento. (39)

Para mejorar la especificidad y el valor predictivo positivo, se están investigando nuevos marcadores moleculares que sean mejores indicadores de enfermedad significativa o con potencial de progresión. La detección de la integración del genoma de VPH-AR, puede ser un parámetro útil para valorar el riesgo de progresión de las lesiones intraepiteliales. Otro parámetro que se está investigando es la detección de la transcripción activa de oncogénos del VPH-AR o de las proteínas resultantes de su expresión. Así mismo, la sobre expresión de la p16INK4a se ha detectado únicamente en las células basales o parabasales de preparaciones histológicas o citológicas de las lesiones inducidas por VPH-AR que muestran desregulación celular por la expresión de oncogenes virales. (44)

Pautas de tamizaje citológico

Inicio del tamizaje

Considerando que el riesgo de lesión significa (HSIL o cáncer) en los primeros años después del inicio de la exposición al VPH es bajo, se aconseja iniciar el cribado a los 3 años del primer coito vaginal o a la edad de 25 años. (39)

Intervalo del tamizaje

El intervalo de repetición de la citología depende de la calidad de la citología previa, la edad y el nivel de riesgo. En mujeres menores de 30 años se aconseja una citología anual. Tras tres citologías anuales satisfactorias negativas puede considerarse su repetición cada tres años. En mujeres con conducta sexual de riesgo, con cambios en las circunstancias personales y/o de pareja, o inmunosuprimidas, se aconseja seguir controles anuales. Así mismo, si en la citología no hay células endocervicales o metaplásicas, o hay otros factores limitantes se debe considerar una repetición anual. (38)

Terminación del tamizaje

En las mujeres estudiadas regularmente y con citologías repetidas, satisfactorias y negativas, se ha aconsejado terminar el cribado a los 65 años. Sin embargo, algunos informes recientes aconsejan prolongarlo hasta los 70 años. (38, 40)

Tamizaje después de la histerectomía

No se aconseja seguir en el tamizaje después de histerectomía por un proceso benigno, siempre que haya evidencia de la extirpación total del útero. Las mujeres con histerectomía subtotal deben seguir el tamizaje igual que las no operadas. Después de la histerectomía por CIN se debe continuar

el cribado por el riesgo de neoplasia intraepitelial de vagina (VIN), en especial a nivel de la cúpula vaginal. (44)

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

En las mujeres con atipia de células escamosas de significado indeterminado, si no se dispone de colposcopia con facilidad, existen dos opciones para seleccionar las que se precisan de todos modos ser enviadas a colposcopia:

1. Control con 3 citologías repetidas, cada 4-6 meses, hasta obtener dos citologías negativas en cuyo caso se devuelve a la mujer al programa de cribado. En presencia de una nueva citología con presencia de ASC-US o que presentan lesión escamosa intraepitelial, se remitirá a colposcopia. Existe el riesgo de que una parte de las mujeres no acudan a control.
2. Selección mediante determinación de VPH-AR, remitiendo a colposcopia los casos positivos. Esta opción es la más adecuada por su buena relación costo- beneficio.

La atipia de células escamosas de significado indeterminado en las embarazadas y en pacientes inmunosuprimidas requiere siempre estudio colposcópico. En la menopausia con evidencia de atrofia se indicará tratamiento estrogénico previo, antes de repetir la citología. (45, 46)

CONDUCTA DIAGNOSTICA ANTE UNA CITOLOGIA ANORMAL

Atipia de Células escamosas, de significado indeterminado (ASC-US)

Test de VPH

- **Positivo: Colposcopia: cambios mayores: Biopsia**
Cambios menores: seguimiento*
 - **Negativo: Citología al año**
- Embarazadas e inmunosuprimidas, siempre colposcopia**
En la atrofia menopáusica: tratamiento estrogénico previo

Lesión Escamosa de Bajo Grado (LSIL)

Colposcopia:

- **Anormal cambios mayores: Biopsia/eventual estudio endocérvix**
- **Anormal cambios menores o normal: VPH y seguimiento***
- **Insatisfactoria: Estudio de endocervix y vagina**

Lesión Escamosa de Alto Grado (HSIL)

Atipia de Células Escamosas, sin poder descartar HSIL (ASC-H)

Atipia de Células glandulares (AGC). Adenocarcinoma in situ (AIS)

Colposcopia

- **Anormal: cambios mayores o menores: Biopsia/Estudio de endocérvi**x**
- **Normal/Insatisfactoria: Estudio endocérvix** **Negativo: conización**
Positivo: tratamiento.

***Seguimiento: control 6 meses con colposcopia, citología y VPH**

**** En AGC-AIS, practicar además toma endometrial simultánea.**

En caso de discordancia citología – colposcopia/biopsia se aconseja revisar la citología.

Lesión escamosa de bajo grado (LSIL)

En las mujeres con citología de LSIL se prefiere realizar siempre una colposcopia, no solo para descartar una posible lesión más avanzada, lo que ocurre en un 20-25% de los casos, sino también para orientar acerca de la patología orientada al VPH y eventualmente tratarla. En las mujeres mayores de 35 años, sino es fácil la realización de una colposcopia y dado el elevado valor predictivo negativo de la determinación de VPH, se ha sugerido la utilización de este test para descartar los falsos positivos de la citología. (45)

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

Las mujeres con citología de HSIL o carcinoma deben ser remitidas sin demora para estudio con colposcopia /biopsia. Se enviará también a colposcopia las mujeres incluidas dentro de la nueva categoría Bethesda de atipia de células escamosas sin poder excluir una lesión de alto grado (ASC-H). Se calcula que pueden representar de un 5 a 10% de las pacientes con ASC, pero en ellas más del 10% corresponderán a lesiones de alto grado. (42, 45)

Atipia de células glandulares (AGC). Adenocarcinoma in situ (AIS)

Las mujeres con atipia de células glandulares (AGC), el riesgo de una lesión escamosa o glandular de alto grado es superior al 30%. Todas ellas, así como las mujeres con citología de adenocarcinoma in situ endocervical (AIS) se deben estudiar con colposcopia, incluyendo un legrado endocervical y endometrial. (42, 45)

Colposcopia

El estudio colposcópico permite la identificación de características sutiles de los epitelios, inapreciables a simple vista, que son la expresión de cambios patológicos. La colposcopia se ha consolidado como parte fundamental del protocolo para el diagnóstico de las lesiones intraepiteliales y el cáncer inicialmente invasivo del tracto genital inferior. (46)

Bases Histológicas

Para entender el significado de las imágenes colposcópicas es imprescindible conocer la histología del tracto genital inferior, tanto normal como patológica, ya que constituye el substrato de las imágenes observadas. La luz que incide sobre el epitelio penetra a su través hasta el estroma. La coloración reflejada está en relación con la vascularización del estroma y el grosor del epitelio, que actúa como un filtro al paso de la luz. La observación de un color blanco se debe a la existencia de cambios epiteliales que impiden el paso de la luz hasta el estroma. Es un signo poco específico, ya que pueden originarlo: 1) Paraqueratosis o hiperqueratosis; 2) Acantosis; 3) Aumento de densidad nuclear; o 4) Infiltración inflamatoria del estroma. Sin embargo, es muy útil puesto que permite delimitar con toda precisión el área normal. (45)

En la historia natural de los tumores epiteliales malignos hay dos fases bien diferenciadas. En la primera fase o intraepitelial, las células neoplásicas muestran un aumento de su densidad nuclear. El crecimiento es lento, lineal, ya que la tasa de proliferación se equilibra con la tasa de muerte celular o apoptosis, pudiendo persistir durante meses o años y carece de potencial metastático. La segunda fase, angiogénica, se origina por la expresión aumentada de factores de crecimiento del endotelio vascular, se caracteriza por un crecimiento celular rápido, exponencial, y la capacidad de enviar

metástasis. La colposcopia permite diferenciar estas dos fases. La fase intraepitelial se corresponde con la observación de lesiones de color blanco, con imágenes de mosaico y/o punteado si los cambios epiteliales se acompañan de papilas vascularizadas del estroma. Si se afectan la glándulas se observan orificios glandulares con aros o gotas blancas. La segunda fase, angiogénica se corresponde con la observación de una vascularización irregular o atípica que constituye un signo colposcópico de agravación bien conocido. (45)

Indicaciones de la colposcopia

La colposcopia está indicada en: 1) Diagnóstico de la citología anormal; 2) Mujeres VPH-AR positivas mayores de 30 años. 3) Exploración ginecológica en cribado a la demanda; 4) cérvix clínicamente sospechoso, incluso si la citología es normal; 5) Evaluación de las lesiones de vagina, vulva y ano; 6) Seguimiento sin tratamiento, de mujeres seleccionadas con un diagnóstico del LSIL; 7) Seguimiento después del tratamiento de SIL o cáncer; y 8) No tiene indicación en el cribado poblacional. (46)

Objetivos del estudio colposcópico

En cribado a la demanda del objetivo de la colposcopia es aumentar la sensibilidad de la citología. En el diagnóstico de la citología normal el estudio colposcópico tiene por finalidad: 1) confirmar la lesión; 2) descartar invasión; 3) establecer el grado lesional; 4) determinar las características de la lesión: topografía, extensión y afectación glandular; 5) diagnosticar neoplasias multicéntricas; y 6) seleccionar la conducta terapéutica y el tipo de tratamiento, si precisa. (47, 49)

Clasificación y terminología

La terminología colposcópica vigente, ratificada por el comité de nomenclatura de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia en su congreso de Barcelona 2002, aporta pocas novedades respecto a la clasificación previa (Roma 1990), tiene /especialmente en cuenta la topografía de la zona de transformación (ZT), diferenciando 3 tipos: 1) localizada en el ectocérvix y totalmente visible; 2) con extensión endocervical pero totalmente visible; o 3) con componente endocervical no visible en su totalidad. En este caso, o cuando la unión escamo-columnar no es visible la colposcopia se considera insatisfactoria. (46, 52)

La clasificación tiene en cuenta una serie de características de las imágenes, que permiten diferenciarlas en cambios menores, mayores o sugestivos de invasión que se corresponden, en general, con LSIL, HSIL o cáncer invasivo respectivamente. Los estudios más recientes, con análisis de las lesiones mediante colposcopia digital, han evidenciado que existe una asociación entre características morfométricas y topográficas de las lesiones colposcópicas y el grado histológico. Con frecuencia las LSIL son de pequeño tamaño y se localizan en el exocérvix, en la periferia de una ectopia / ZT. A diferencia de las LSIL, las HSLIL son más extensas y se localizan en el exocérvix en una posición central contactando con el orificio cervical externo. Un cambio acetoblancos denso en el epitelio columnar puede indicar enfermedad glandular. En el cáncer invasivo, las imágenes son sangrantes, muy extensas y complejas, y la afectación del endocérvix es casi constante. (45, 51)

Indicaciones para estudio histológico

La pequeña biopsia dirigida del exocérnix, con pinzas sabocados, está indicado en todas las colposcopias anormales con cambios mayores. Así mismo, se practicará biopsia de los cambios menores en mujeres con citología de HSIL, ASC-H o AGC y en las mujeres con citología de LSIL, para descartar una lesión más avanzada antes de aconsejar la observación sin tratamiento. (48, 49)

El estudio del endocérnix mediante citología por cepillado o con legrado endocervical, está indicado en: 1) colposcopia en zona de transformación anormal (ZTA) que penetra en endocérnix; 2) citología de LSIL y colposcopia no valorable; 3) citología de HSIL y colposcopia normal o no valorable; 4) citología con células glandulares atípicas o adenocarcinoma, en este caso junto con un estudio endometrial; 5) antes de indicar un tratamiento destructivo; y 6) después de practicar una conización. (47, 48)

La conización diagnóstica, practicada ambulatoriamente mediante doble excéresis con asa, exocervical y endocervical, o en quirófano con bisturí está indicada en: 1) lesiones endocervicales; 2) legrado endocervical, diagnóstico de SIL; 3) citología del LISL persistente, con colposcopia y legrado endocervical normales; 4) citología de HSIL o microinvasión en la pequeña biopsia; y 6) citología con atipias de células cilíndricas o adenocarcinoma. En estas dos últimas indicaciones se prefiere una conización con bisturí seguida del legrado. (48, 49)

Exactitud de la colposcopia

La colposcopia ofrece una elevada sensibilidad para diferenciar el epitelio normal del que presenta cualquier anomalía. Sin embargo la especificidad es mejor para distinguir lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado de las lesiones de alto grado, para diferenciar entre normal y anormal, lo que da validez a las características distintivas entre cambios mayores, propios de las lesiones de alto grado/cáncer, de los cambios menores propios de las lesiones de bajo grado. (50)

Estudios de las parejas y otras pruebas

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

Las lesiones subclínicas del pene por VPH se encuentran con frecuencia en compañeros de mujeres con CIN. Habitualmente solo son visibles después de aplicar ácido acético, y se asocian con VPH-AR, siendo este grupo un reservorio de la infección. De acuerdo con las recomendaciones de la CDC, el examen sistemático de la pareja de mujeres con SIL se considera innecesario. Se desconoce si los pacientes con infección subclínica son tan contagiosos como los pacientes con condilomas, y tampoco se ha evidenciado que el tratamiento del varón reduzca la tasa de recurrencia de las lesiones cervicales en la mujer. (50, 51, 52)

Es aconsejable descartar otras ETS mediante una batería de test que incluya: serología, luética, VIH, marcadores de hepatitis B y C, gonococo y herpes. (2, 51)

Tratamiento y seguimiento

Tratamiento de los condilomas

El tratamiento vendrá determinado por una serie de factores, como son: 1) el cuadro clínico de la infección (tamaño y distribución anatómica de las lesiones, extensión de la enfermedad, grado de queratinización de las mismas, tiempo de la evolución y resistencia a otros tratamientos); 2) el estado inmunitario del huésped; 3) la eficacia, disponibilidad y facilidad de aplicación; 4) la toxicidad; 5) el costo; 6) el potencial progresivo de ciertos tipos virales; y 7) las preferencias de la paciente. (52)

Aunque pueda existir una regresión, la tendencia generalizada es tratar los condilomas con el objetivo de controlar la enfermedad, aliviar la ansiedad del paciente y mejorar su autoestima. Otro motivo de tratamiento es la posibilidad de que contengan virus oncogénicos aunque sea poco frecuente. (52)

En general en lesiones iniciales, pequeñas y poco extensas, debe efectuarse un tratamiento médico mientras que en lesiones antiguas, extensas y recidivantes deben emplearse tratamientos quirúrgicos. En lesiones muy extensas y recalcitrantes pueden realizarse un tratamiento mixto, quirúrgico y médico. (52)

Métodos terapéuticos administrados por el paciente

Sólo para lesiones genitales externas.

Podofilotoxina al 0.5 % local dos veces al día durante tres días consecutivos, seguido de cuatro días sin tratamiento, pudiendo repetirse hasta cuatro ciclos (cuatro semanas). Eficaz en lesiones cutáneas vulgares de extensión limitada. El riesgo de toxicidad sistemática es bajo y puede provocar irritación local leve. Está contraindicada en lesiones mucosas y durante la gestación.

Podofilotoxina al 0.15% en cremas es eficaz en condilomas anales. En general presenta recurrencias frecuentes.

Imiquinod. No destruye las lesiones, sino que induce la secreción local de citoquinas, especialmente interferón alfa, que contribuye a la eliminación de las lesiones al potenciar inmunidad local. Se aplica sobre a las lesiones, en forma de crema al 5%, en el momento de acostarse tres veces por semana y durante un periodo máximo de 16 semanas. Debe lavarse con agua y jabón al día siguiente. Suelen desaparecer tras 8-10 semanas, o incluso antes. Los efectos adversos son leves y bien tolerados, si bien en algún caso se ha descrito dolor local. Al mantener un estado de inmunidad favorable, las recurrencias son menores que con la Podofilotoxina. (53)

5-fluoracilo (Efudex 5 – FU) : una crema al 5%, la cual se aplica tópicamente por el paciente en la vulva o la vagina diariamente durante 5-7 días, las tasas de curación se han reportado del 40-50%. Provoca efectos indeseables en una alta proporción, y de éstas las principales son polaquiria, disuria (sobre todo en varones), dolor y ardor en el sitio de la aplicación, además de úlceras superficiales. Con este tratamiento se han reportado tasas de recurrencia hasta del 53%. (54)

Métodos terapéuticos administrados por el médico

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

estos métodos, y disponer de equipos que suelen estar ubicados en centros de especialidades u hospitalarios. (55)

Otros tratamientos alternativos como la cirugía con Láser CO2 o los tratamientos de localizaciones infrecuentes como los CA del meato uretral o los anales, que precisan en ocasiones de anestesia regional o general, deben efectuarse en medio hospitalario. En ocasiones precisan de la colaboración multidisciplinaria. (55)

De los tratamientos mencionados, la resina de podofilino se encuentra en desuso por su toxicidad y efectos secundarios. Los ácidos bi y tricloroacético, son poco utilizados en nuestro medio. La crioterapia con nitrógeno líquido es eficaz y utilizada. El tratamiento con Láser CO2 permite un control preciso de la profundidad y consigue buenos resultados. (55)

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

Tras el tratamiento y desaparición de los CA debe controlarse a la paciente periódicamente, con un primer control a los 3 meses que es cuando se presentan más recidivas. No obstante su control debe ser más extenso, recomendado a la paciente su propia vigilancia y educándola y asesorándola sobre cualquier duda acerca de su contagiosidad, recidivas tardías y ayudarle en ocasiones en los aspectos psicológicos. (52)

Respecto a su pareja(s), se debe aconsejar la exploración de genitales externos y ano por el especialista en ETS. A la mujer, pareja de un paciente con CA, se debe enviar al ginecólogo que realizará una exploración vulvar y cérvico-genital, no solo para detección de CA sino de cualquier otra ETS asociada, y realizar una toma citológica.(52, 55)

Tras el tratamiento de ambos y la desaparición de las lesiones visibles, se les debe explicar que el VPH no se ha eliminado y que la utilización de preservativos puede disminuir, aunque no eliminar, el riesgo de transmisión a compañeros no infectados. (55)

Tratamiento de las lesiones intraepiteliales

Toda lesión de alto grado diagnosticada por biopsia debe ser tratada para evitar su progresión. Sin embargo, no hay acuerdo sobre el cuál es la mejor conducta: observación o tratamiento, en las mujeres jóvenes con diagnóstico histológico de LSIL. Los tratamientos pueden ser escisionales (asa diatérmica o conización), o destructivos (vaporización con Láser, crioterapia o electrocoagulación). (55)

En las mujeres diagnosticadas con CIN por biopsia que reúnen estrictos criterios de selección como colposcopia satisfactoria y legrado endocervical negativo, los resultados de tratamiento son semejantes con cualquiera de las técnicas: crioterapia, vaporización con láser o escisión con asa. Sin embargo hay razones que justifican elegir uno u otro método en caso concreto. En general, en las mujeres con HSIL se aconseja tratamiento escisional, preferentemente mediante asa, para descargar así una eventual microinvasión inesperada, presente en el 1% de los casos. Por otra parte, el riesgo de enfermedad persistente se relaciona con el tamaño de la lesión y no con su grado, por ello las lesiones que afectan más de dos cuadrantes del exocérvix deben ser tratadas con asa y seguirlas adecuadamente. (55)

No es justificado el tratamiento inmediato sistemático, con exéresis de la zona de transformación, a todas las mujeres con cualquier citología anormal (“see and treat”), dado el elevado número de tratamientos innecesarios que resulta de aplicar este proceder. Previamente se debe realizar un estudio con Colposcopia – biopsia. Sólo en una mujer con citología de HSIL y colposcopia con cambios mayores, podría omitirse la pequeña biopsia y realizar de entrada una exéresis con asa. (55)

Asimismo, la histerectomía no está, en absoluto, justificada como tratamiento primario de las lesiones intraepiteliales. Sólo se indicaría cuando hay patología asociada, en general miomas o prolapso uterino. Una indicación poco frecuente en la posmenopáusia es la atrofia vaginal con útero pequeño, en la que puede ser muy dificultoso realizar una conización, descartado a ser posible un eventual carcinoma invasor por legrado. Menos justificadas serían las indicaciones por esterilización o ante la actitud psicológica de la paciente. (55)

Conducta terapéutica en mujeres diagnosticadas de LSIL

Dada la posible regresión espontánea de la LSIL, el problema se plantea porque solo un 10-20% de estas lesiones progresan. Entre los factores conocidos de progresión lesional están: el grado histológico, la aneuploidia, el estado inmunitario, el tipo de VPH y el tamaño lesional. El tratamiento sistemático representa, en muchos casos, un sobretratamiento y por todo ello la abstención terapéutica y control puede ser una opción válida. En este contexto, un cambio de conducta de la paciente dirigida a modificar los cofactores de riesgo medioambientales puede mejorar el estado inmunológico. Esto incluye suprimir en hábito tabáquico, el alcohol y hacer ejercicio físico. (14)

La observación sin tratamiento puede estar indicada en las pacientes con diagnóstico de LSIL por biopsia, que reúnan las condiciones indicadas a continuación. Un enfoque de conducta conservadora sería especialmente recomendable en pacientes que no han completado su descendencia. (22)

Diagnóstico de lesión de bajo grado por biopsia Condiciones para su seguimiento

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none">1.- Edad menor de 40 años2.- Citología concordante3.- Ausencia de CIN previo4.- Ausencia de inmunosupresión5.- VPH-AR negativo. Si es positivo, repetir cada 6 meses hasta su negativización.6.- Colposcopia valorable7.- Lesión con cambios menores, totalmente visible8.- Posibilidad razonable de seguimiento9.- Sin ansiedad por parte de la paciente o del médico |
|---|

El control de las pacientes se realiza mediante monitorización seriada de VPH-AR, para detectar la persistencia de infección, y la utilización de colposcopia digital que permite el registro gráfico de las lesiones y facilita su seguimiento. Los controles se hacen cada 6 meses durante dos años. Si la lesión aumenta de tamaño o muestra signos de agravación (cambios mayores), se practicará una nueva biopsia. Las pacientes con persistencia de la infección requieren una valoración

individualizada. Ante la imposibilidad de asegurar un adecuado seguimiento es preferible el tratamiento. (42, 34, 44)

El láser de CO₂ es útil cuando se tratan mujeres con LSIL asociado a lesiones clínicas por VPH que se extiendan a la vagina y/o a la vulva. En estas mujeres un examen bajo anestesia permite una exploración minuciosa de todo el tracto genital, seguida de una vaporización completa de todas las lesiones.(55)

Conducta terapéutica en mujeres diagnosticadas de HSIL

En estas lesiones es preferible el tratamiento escisional mediante asa diatérmica, o la conización clásica con bisturí, ya que permite el estudio histológico y descartar un inesperado carcinoma inicialmente invasivo en un 1% de los casos. (55)

Con el asa puede practicarse una exéresis simple de la zona de transformación (LLETZ) o una doble exéresis cónica, que incluya exocérvix y endocérvix. Las técnicas destructivas sólo tienen indicación en lesiones pequeñas, después de un completo estudio pre-terapéutico, que incluya el estudio del canal endocervical mediante legrado o citología con escobillón y una valoración individualizada que asegure su seguimiento. (55)

Una conización diagnóstica se considera terapéutica si reúne las siguientes condiciones: 1) tamaño suficiente, en relación con el tamaño del cuello; 2) márgenes exocervical, endocervical y profundos libres de lesión; 3) legrado de la parte alta del canal, practicado después del cono, negativo; 4) colposcopia, citología y determinación de VPH-AR negativas en el control posterior. (44, 49)

Seguimiento pos tratamiento de las lesiones cervicales intraepiteliales

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

Entre un 5 y un 10% de las pacientes tratadas presentarán persistencia o recidiva lesionales. En el seguimiento pos tratamiento los mejores resultados para detectar la persistencia o recurrencia de la neoplasia se consiguen mediante el empleo conjunto de la citología y colposcopia. Como mínimo el primer control se hará con ambas y si son normales pueden seguirse los controles con citología. Recientemente se ha propuesto determinar VPH-AR, a los seis meses del tratamiento, pues se ha evidenciado la ausencia del virus en las lesiones extirpadas completamente, mientras que en presencia del VPH las lesiones persisten. (56)

El seguimiento pos tratamiento escisional de las lesiones escamosas intraepiteliales, depende del estado de los márgenes de resección. Un margen afectado no es equivalente a lesión residual, pues sólo un 15 a 20% de las pacientes con un margen de excéresis afecto presenta lesión residual en la histerectomía posterior. Un margen exocervical afectado es fácilmente controlable con citología y colposcopia. Sin embargo, la afectación del margen superior, a nivel de la parte alta de canal endocervical, o del margen profundo, a nivel de los fondos glandulares, plantea una mayor

dificultad en el seguimiento, por la posibilidad de que en el proceso de curación queda enterrado tejido neoplásico, que se escape a las técnicas de detección pero pueda progresar a cáncer. (56)

Existe indicación de re-conización o histerectomía cuando los márgenes superior y/o profundo de la pieza de conización están afectados y persisten las citologías de SIL. Esta conducta se debe individualizar, valorando el análisis de VPH-AR, si la paciente no ha completado su descendencia. (57)

Seguimiento postratamiento de la CIN

Control clínico al mes

Citología, colposcopia y eventual biopsia, cada 4 meses

Margen endocervical afectado: Legrado endocervical

Dos controles negativos: Determinar VPH – AR

- **VPH-AR Positivo: Seguir controles cada 6 meses**

- **VPH-AR Negativo: devolver al programa de cribado y seguir con revisiones anuales**

Tratamiento del VIN

La elección de tratamiento de la neoplasia vulvar intraepitelial requiere experiencia clínica para descartar con seguridad una enfermedad invasiva que pueda pasar inadvertida o insuficientemente tratada, especialmente si se realizan tratamientos destructivos (crioterapia o láser). Los tratamientos de elección son: 1) extirpación local simple, 2) vulvectomía cutánea parcial o total, 3) destrucción con crioterapia o láser y 4) técnicas combinadas de escisión y ablación. El seguimiento pos tratamiento se realizará mediante exploración clínico-vulvoscópica y eventual biopsia de áreas anormales, cada 4-6 meses durante al menos dos años. (55)

Nuevos tratamientos y vacunas

Con la intención de mejorar el tratamiento de las distintas formas de expresión de la infección por VPH, se están investigando nuevas terapéuticas, como la terapia fotodinámica, las terapias genéticas y el desarrollo de nuevos medicamentos inmuno-moduladores derivados del imiquimod. Pero el objetivo prioritario, y uno de los principales beneficios que cabe esperar de la investigación sobre papilomavirus, es el desarrollo de vacunas que sean eficaces y eficientes frente al VPH. El objetivo de la vacuna es doble, uno profiláctico para evitar la infección y otro terapéutica para impedir la progresión de lesiones precursoras existentes. (58)

El desarrollo de vacunas profilácticas ha sido posible a partir del ensamblaje, por ingeniería genética de las VLP o partículas semejantes a virus, conformadas por las proteínas L1 de la cápsula del VPH pero que carecen de ADN, por lo que no son contagiosas. Las VLP tienen una intensa capacidad antigénica que produce una elevada respuesta de anticuerpos neutralizantes. En noviembre de 2002, Koustsky y cols, han publicado el primer ensayo doble ciego con una vacuna profiláctica. La administración de la vacuna L1 VLP de VPH-16 en mujeres jóvenes redujo la incidencia de la infección por VPH-16 y de la neoplasia cervical intraepitelial relacionada, con una eficacia del 100%. Este trabajo abre la esperanza de la inmunización de todas las mujeres jóvenes, VPH negativas, puede reducir la incidencia o incluso erradicar el cáncer cervical. (58)

Las vacunas terapéuticas se investigan a partir de las propiedades inmunogénicas de las proteínas de los genes precoces, E6 y E7, que persisten después de la integración viral y son un elemento necesario para la oncogénesis. (58)

Las vacunas están diseñadas contra los tipos de VPH 6 y 11; los que son responsables del 90% de las verrugas genitales, y los tipos 16 y 18 que son los responsables de aproximadamente el 70% de cáncer cervical. (58)

Dados que son efectivas solamente cuando se dan antes de la infección por el VPH, y es más probable que la infección ocurra en el curso de los pocos años de iniciar relaciones sexuales, la inmunización entre los 9 y 12 años de edad, dicen los investigadores, brinda el mayor grado de protección. (58)

El Instituto de Investigaciones Biomédicas de la Universidad Autónoma de México realiza una investigación para crear una vacuna terapéutica contra el VPH a través de una recombinación de un virus llamado Vaccina Modified Ankara (MVA). Esa investigación está a cargo del doctor Ricardo Rosales Ledesma quien trabaja desde hace años en el desarrollo de vacunas terapéuticas y preventivas contra el cáncer cérvico-uterino. (59)

La vacuna MVA E2 (Oncovac) genera una respuesta inmunológica que los tratamientos actuales no hacen, es decir, genera defensas (anticuerpos y células) que otro tipo de tratamientos no lo hace. (59)

Está hecha con el virus de la Vaccinia que lleva el gen E2 del virus del papiloma humano. Esta vacuna MVA E2, es capaz de generar regresión en lesiones y estimula al sistema inmunológico para atacar a los virus y a las células tumorales. Sin embargo, la vacuna ha sido efectiva en aquellas mujeres que solo presentan lesiones, pero no cura el cáncer. (59)

Tras cinco años de experimentación preclínica, el Instituto de Investigaciones Biomédicas firmó un convenio de protocolo con el Hospital Juárez de México. En esta primera fase de experimentación humana se inyectó a 172 pacientes; el 90% de ellas no presentó reincidencia de la infección en los siguientes dos años, aún cuando continuaron con su vida sexual normal. (59)

SITUACIONES ESPECIALES

Inmunosupresión. VIH

Las mujeres inmunodeprimidas, bien sea por la infección VIH, bien por tratamientos inmunosupresores, tienen un riesgo más elevado de desarrollar una infección por VPH, tanto en sus formas clínicas como subclínicas, o que de la infección sea más extensa y evolucione más rápidamente. El condiloma gigante de Busche-Lowenstein suele observarse con más frecuencia en estas mujeres. (60)

Las lesiones precursoras, especialmente en el cuello uterino, son más frecuentes y avanzadas y progresan más rápidamente y los fracasos de tratamiento son más numerosos, con alto índice de recurrencias. Las pacientes de más alto riesgo son aquellas con niveles más bajos de CD4 (menos de 200) y las que presentan una alta carga viral de VIH. Desde que se realizan tratamientos anti-VIH altamente activos, existe una disminución o mejoría de las lesiones precursoras, aunque todavía no se haya comprobado un descenso significativo en la incidencia de cáncer cervical. (60)

La valoración de las mujeres VIH positivas debe incluir un examen ginecológico completo con citología y colposcopia que se repetirá a los seis meses, si no se detecta ninguna alteración se pueden hacer controles anuales aunque, dependiendo de las condiciones inmunológicas del caso y de las posibilidades diagnósticas, es preferible un seguimiento cito-colposcópico semestral. En presencia de anormalidad citológica, cualquiera que sea su grado, se remitirá a la paciente para realizar estudio colposcópico sin demora. (60)

Embarazadas

En la primera visita del embarazo se efectuará citología a todas las gestantes sin revisión en el año anterior. La citología de SIL requiere un estudio diagnóstico con colposcopia, semejante al practicado en la no embarazada. El resultado en la detección durante el embarazo de ADN de VPH en cuello o vagina no debe modificar la conducta de control evolutivo y propuesta de parto realizadas. Durante los dos primeros trimestres de la gestación hay una respuesta inmune baja contra el VPH, que explica la mayor frecuencia de persistencia durante el embarazo. Pero esta pobre respuesta se recupera de forma intensa al principio del tercer trimestre y se ecentúa en el post-parto, con un aclaramiento muy alto de la infección. El riesgo de transmisión vertical o de infección persistente en el recién nacido son muy bajas. (61)

La pequeña biopsia dirigida no se realizará rutinariamente pero sí cuando sea necesario descartar invasión. Puede realizarse en cualquier momento de la gestación adoptando las debidas precauciones para una correcta hemostasia. No es aconsejable la conización durante el embarazo por la morbilidad hemorrágica asociada. En ausencia de cáncer invasor, debe recomendarse el parto vaginal, con control cito-colposcópico posterior. El tratamiento de la CIN se pospondrá después del parto. (61)

JUSTIFICACION

Aunque los cánceres vinculados con el virus del papiloma humano, se encuentran predominantemente en mujeres entre 30-35 años, el perfeccionamiento de nuevas técnicas de detección de VPH, ha proporcionado el método para confirmar su presencia en niños y adolescentes.

Durante el desarrollo fetal temprano, el epitelio escamoso urogenital emigra para sustituir a casi todo el epitelio cilíndrico mülleriano que originalmente revestía el cérvix y la vagina; esta reposición suele ser incompleta lo que da origen a un sitio de transición aguda llamada unión escamocilíndrica original. Durante el resto de la vida fetal se inicia el proceso de metaplasia escamosa, y al nacimiento se observa una nueva unión escamocilíndrica.

Debido a las altas cifras de estrógenos maternos, el epitelio escamoso de la vagina y cérvix es grueso y está bien diferenciado; conforme se pierden los estrógenos maternos, el epitelio escamoso y metaplásico se torna en gran parte indiferenciado manteniéndose sin cambios durante el resto de la niñez.

En la pubertad, el epitelio escamoso de vagina y cérvix se engrosa y se reactiva el proceso de metaplasia escamosa iniciado in útero. A semejanza de las recién nacidas, la unión entre los epitelios cilíndrico y escamoso está separado por grandes zonas de epitelio metaplásico escamoso y la vagina está colonizada por lactobacilos; inclusive pequeños aumentos de estrógenos durante la pubertad causan proliferación de células intermedias, maduración de las células superficiales e inducción de metaplasia escamosa.

La metaplasia escamosa también se ve afectada por factores inherentes a los cambios de la pubertad, como son inicio de actividad sexual, las enfermedades de transmisión sexual como las causadas por Chlamydia Trachomatis y virus del herpes simple. Se sabe que estos dos agentes producen inflamación y posteriormente reparación, mediante metaplasia.

El proceso de metaplasia en la zona de transformación parece tener un papel significativo para la aparición de displasia. Esta relación puede enlazarse con el ciclo de vida natural del VPH debido a que la proliferación celular pudiera ser un requisito necesario para una replicación del virus.

La infección por VPH es una de las enfermedades de transmisión sexual más comunes debido a los cambios en la conducta sexual. Se ha presentado un incremento en pacientes cada vez más jóvenes con vida sexual activa. Algunos estudios realizados en población de mujeres adolescentes señalan tasas de prevalencia de infección por VPH entre 13 y 38%.

En nuestro medio no existen reportes acerca de la prevalencia de esta infección en este grupo de edad

OBJETIVOS:

- 1.- Conocer la prevalencia de infección por VPH en mujeres adolescentes con vida sexual activa en el Hospital Juárez de México.
- 2.- Determinar factores de riesgo para adquirir infección por VPH y/o lesión precancerosa en este grupo de mujeres.
- 3.- Observar complicaciones en la vida reproductiva por esta infección.
- 4.- Valorar los tratamientos conservadores en este grupo de pacientes, considerando preservar la capacidad reproductiva.

MATERIAL Y METODOS

- 1.- Se realizará un estudio prospectivo, longitudinal y transversal.
- 2.- Se incluirán todas las mujeres de 13-18 años de edad, con vida sexual activa que acudan a la consulta externa del servicio de Ginecología, o pacientes referidas con Papanicolaou sospechoso de infección por VPH, en un lapso de 6 meses, de abril de 2004 a septiembre del mismo año.
- 3.- Se tomará Papanicolaou con cepillado endocervical a todas las pacientes.
- 4.- Se realizará colposcopia con toma de biopsia dirigida a pacientes con sospecha de infección por VPH o NIC de cualquier grado, y/o a pacientes con historia de cervicovaginitis crónica rebeldes a tratamiento.
- 5.- Se propondrá tratamiento conservador (que afecte menos la función reproductiva).
- 6.- Se aplicará estadística descriptiva: media aritmética, moda y mediana.

RESULTADOS:

Se realizó en estudio prospectivo, observacional y transversal, en un período de 6 meses, que comprendió entre el mes de abril a septiembre del 2004 en la Clínica de Displasias del Hospital Juárez de México.

Se incluyeron en el estudio todas aquellas mujeres con edades entre 13-18 años con vida sexual activa, referidas de la consulta de ginecología, o de Centros de Salud, con Papanicolaou sospechoso de infección por VPH o cervicovaginitis crónicas rebeldes a tratamiento médico.

A todas se les realizó nuevo Papanicolaou con cepillado endocervical.

Ninguna paciente estaba embarazada durante el estudio.

A todas se les realizó colposcopia.

Se tomó biopsia dirigida en aquellas con hallazgos colposcópicos sospechosos de infección por VPH o NIC, y se mandaron las muestras para su estudio histopatológico al servicio de patología del Hospital Juárez de México.

En el período comprendido del estudio se revisaron 1656 pacientes.

Se incluyeron en el estudio 24 pacientes con un rango de edad de 14 – 18 años (gráfica 1)

Se encontró una media de edad de 16.5 años, una moda de 17.5 años y una mediana de 17 años.

El grado de escolaridad fue (gráfica 2): primaria incompleta 2 pacientes

Primaria	9 pacientes
Secundaria	9 pacientes
Bachillerato	4 pacientes

Con respecto al estado civil, 12 de ellas eran solteras, 5 casadas y 6 vivían en unión libre (gráfica 3)

Catorce pacientes refirieron una pareja sexual, seis dos parejas, tres de ellas relaciones con tres parejas sexuales y solo una con más de tres (gráfica 4).

Tres de estas pacientes no habían tenido ningún embarazo, 17 había tenido uno y cuatro refirió haber tenido dos embarazos (gráfica 5).

17 se dedicaban al hogar, 6 eran estudiantes, y una obrera.

Del total de pacientes estudiadas, 10 refirieron tabaquismo positivo, y de éstas, dos además adicción a cocaína y solventes (gráfica 7).

Los resultados de los papanicolaous fueron los siguientes:

	15 con infección por VPH
6 Con alteraciones inflamatorias	
2 con displasia leve	
1 sin alteraciones	

Los hallazgos colposcópicos fueron los siguientes:

Normal	2
Lesiones sospechosas de VPH	16
Eversión glandular en	4
Condilomas vulvoperineales	7
Alteraciones inflamatorias	1
NIC más infección por VPH	1

Los reportes histopatológicos de las biopsias tomadas reportaron infección por VPH en 14 pacientes y NIC I en una paciente (gráfica 9)

El tratamiento realizado incluyó cono con asa diatérmica en 10 pacientes, criocirugía en 9, ningún tratamiento en 5 y electrofulguración de condilomas en 7 pacientes (gráfica 10)

COMENTARIO Y DISCUSION

La infección por VPH es primordialmente una enfermedad de transmisión sexual y es la ETS más prevalente en personas sexualmente activas. La mayor parte de las infecciones por VPH se resuelven en forma espontánea y sin consecuencias.

La presencia de VPH aunque sea de alto riesgo oncogénico, no supone necesariamente un proceso de transformación neoplásica. Deben tener lugar una serie de eventos biológicos asociados, como la persistencia de la infección, para que se desarrollen lesiones intraepiteliales de alto grado y cáncer cervical.

Otros co-factores, tabaco o uso prolongado de contraceptivos orales, interaccionan con el VPH y modulan el riesgo de progresión. El tabaco multiplica aproximadamente por 2 el riesgo de progresión neoplásica en la mujer infectada por VPH.

Las técnicas más exactas para la tipificación de VPH son la secuenciación y la PCR, siempre y cuando se realicen en un laboratorio experto. Sin embargo, como técnicas clínicas de rutina son poco asequibles y tienen un costo elevado.

Para el informe citológico se recomienda el uso del Sistema Bethesda 2001.

No hay evidencia suficiente para abandonar la citología convencional a favor de la citología en fase líquida.

La colposcopia y biopsia son imprescindibles para diagnosticar lesiones intraepiteliales y cáncer en mujeres con un resultado anormal de la citología. Sin embargo, en las mujeres con ASC-US, está justificada una selección previa con análisis de VPH y remitir a colposcopia solo las positivas para los tipos de alto riesgo oncogénico.

La citología cervical es una técnica de cribado del cáncer cervical, no de diagnóstico. Para mejorar su sensibilidad se debe complementar con una colposcopia.

La reciente publicación de los primeros resultados de una vacuna de VPH en humanos puede considerarse, sin duda, el principio del fin del cáncer cervical. México, en uno de los primeros países en los que ya está autorizado la aplicación de ésta, aunque el costo de la misma aún es alto.

Prevención de la infección por VPH y educación sanitaria

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

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

1. Integración de la educación sexual en las escuelas de manera seria y responsable.
2. Utilizar un lenguaje “claro” en temas de sexo, especialmente accesible y asequible para los colectivos en mayor riesgo de exposición: adolescentes, homosexuales, prostitución y toxicómanos.
3. facilitar a los potenciales usuarios todos los elementos que proporcionen una mayor seguridad durante las relaciones sexuales: preservativos de látex, preservativos para sexo anal y oral, preservativos femeninos de poliuretano, lubricantes compatibles con transmisión por fomites mediante esterilización adecuada y uso de material fungible en las exploraciones ginecológicas, seguimiento de los contactos e investigación.

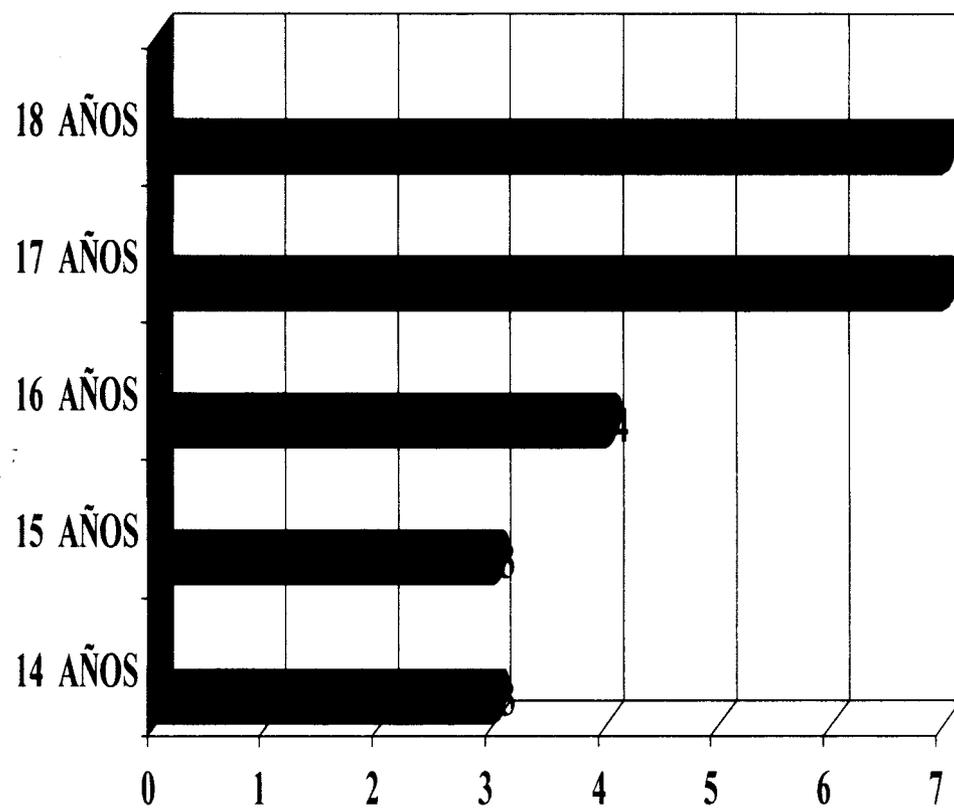
Esta metodología permitirá obtener resultados eficaces y reducir la morbilidad y mortalidad derivada de estos procesos.

Otro aspecto relevante es el impacto psicológico que puede tener el cribado del cáncer de cérvix, en especial si se detecta una citología o colposcopia anormales, por el riesgo de transformar una mujer sana, asintomática, en una paciente de temores y ansiedad (revisión reciente por Rogstad, 2002).

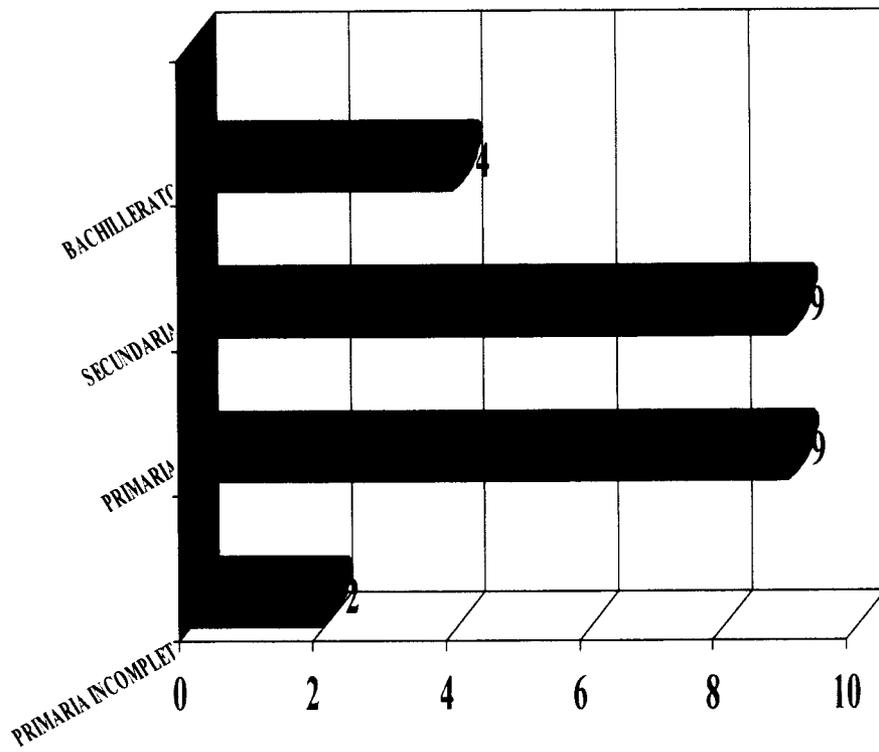
En la actualidad, muchos médicos enfrentan a la necesidad de aconsejar acerca de los controles y precauciones que debe tener la mujer y su pareja para evitar la infección por VPH y prevenir sus consecuencias.

CONCLUSIONES

- 1.- El papanicolaou sigue siendo un excelente método de tamizaje en este grupo de pacientes.
- 2.- Los hallazgos citológicos de infección por VPH fueron similares a los encontrados por colposcopia (15 y 16 respectivamente), aunque por la citología cervical, se observó un sobrediagnóstico de NIC (2 por citología y uno por colposcopia).
- 3.- Se tuvo una adecuada correlación de los hallazgos colposcópicos y reportes histológicos en cuanto a detección de displasia y un sobrediagnóstico en relación a diagnóstico de infección por VPH.
- 4.- El porcentaje de displasia fue del 4.15 % dicho porcentaje es relativamente bajo, en relación a otros reportes encontrados en la literatura.
- 5.- En nuestro estudio encontramos una prevalencia muy alta de infección por VPH, sin embargo nosotros solo estudiamos pacientes referidas por presentar papanicolaou con imágenes sugestivas de infección por VPH o cervicovaginitis crónica y no se estudiaron todas las mujeres adolescentes con vida sexual activa.
- 6.- Uno de los factores más preocupantes es la prevalencia tan alta de VPH 16 y 18 en adolescentes encontrados en algunos estudios, y aunque en este estudio no se realizó tipificación de virus, se sabe que el predominio en nuestra población también corresponde a virus 16 y 18 lo que nos pone en alerta, ya que son pacientes muy jóvenes en las que se además encontramos varios co-factores de riesgo que para cáncer cervical como fue el tabaquismo, adicciones a otras sustancias, varias parejas sexuales lo que implica que tienen alto riesgo de desarrollar en edades tempranas de la vida, displasias de alto grado o un cáncer cervical
- 7.- El diagnóstico definitivo sigue siendo la toma de biopsia dirigida por colposcopia, no se puede proponer una terapia en este grupo de mujeres si no tenemos confirmación histológica.
- 8.- El tratamiento realizado en todas las pacientes fueron conservadores, como fue la realización de cono con asa diatérmica, criocirugía y electrofulguración de condilomas.
- 9.- En este estudio no se pudo valorar la repercusión de los tratamientos realizados en cada paciente, por el tiempo comprendido en la realización del estudio.



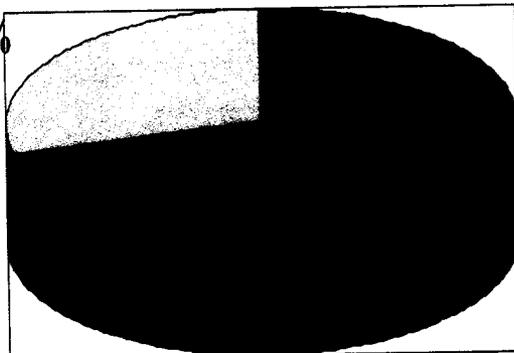
GRAFICA 1 EDAD



**GRAFICA 2
ESCOLARIDAD**

U. LIBRE

29%



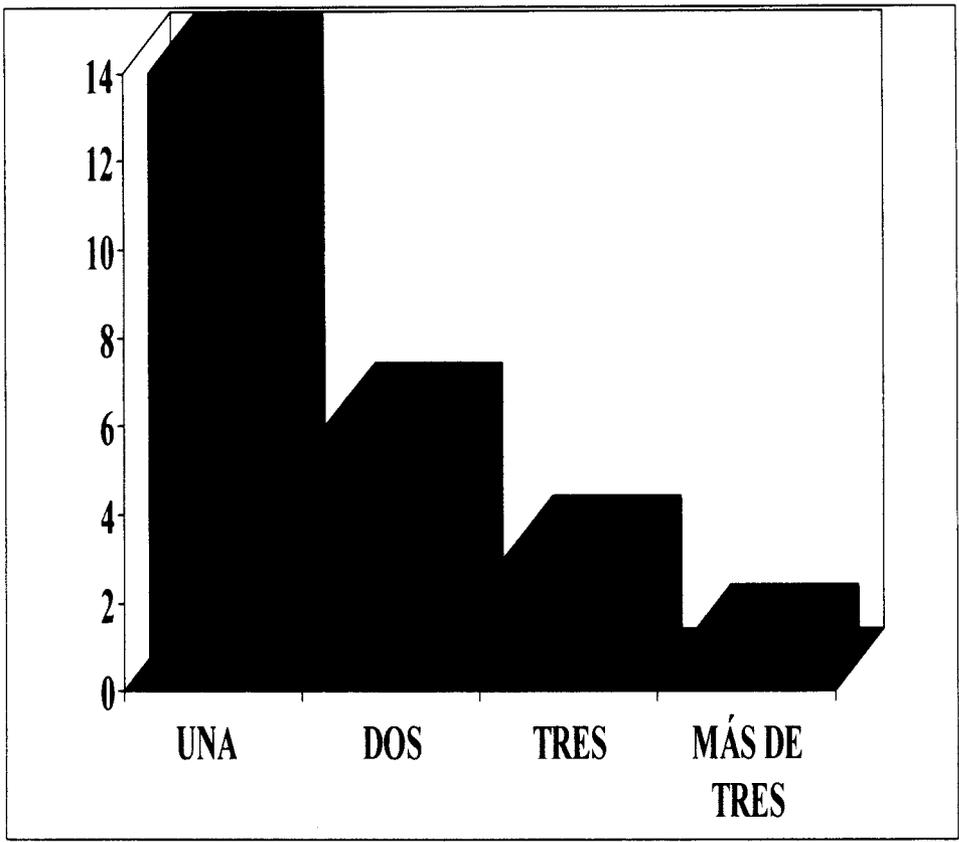
SOLTERA

50%

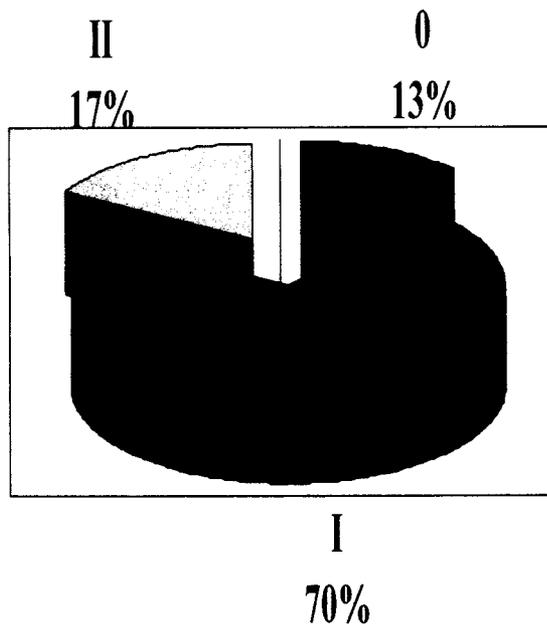
CASADA

21%

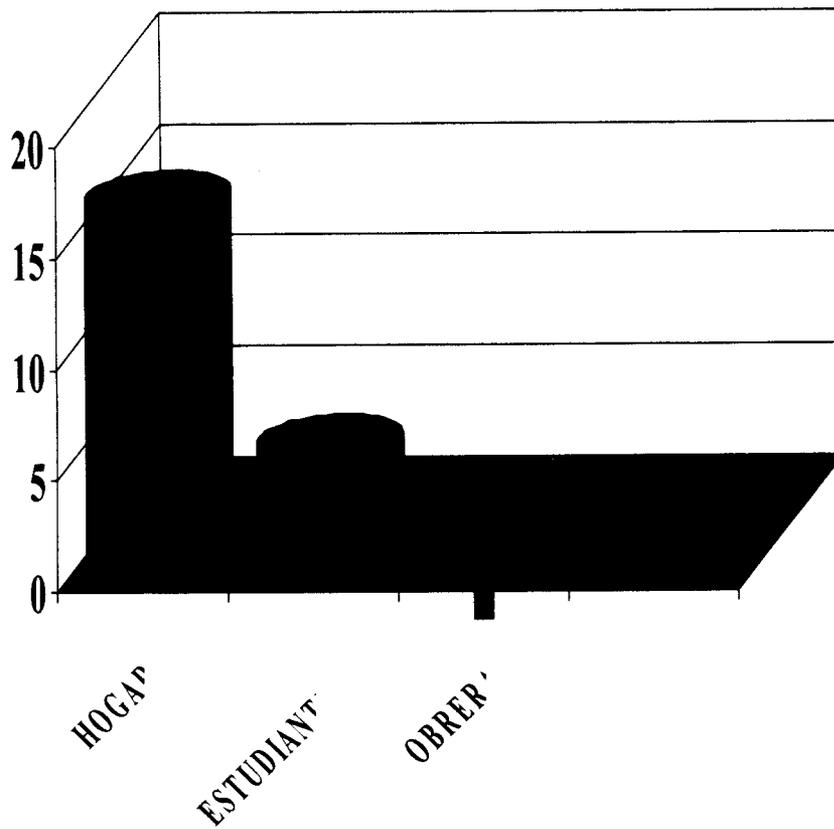
**GRAFICA 3
ESTADO CIVIL**



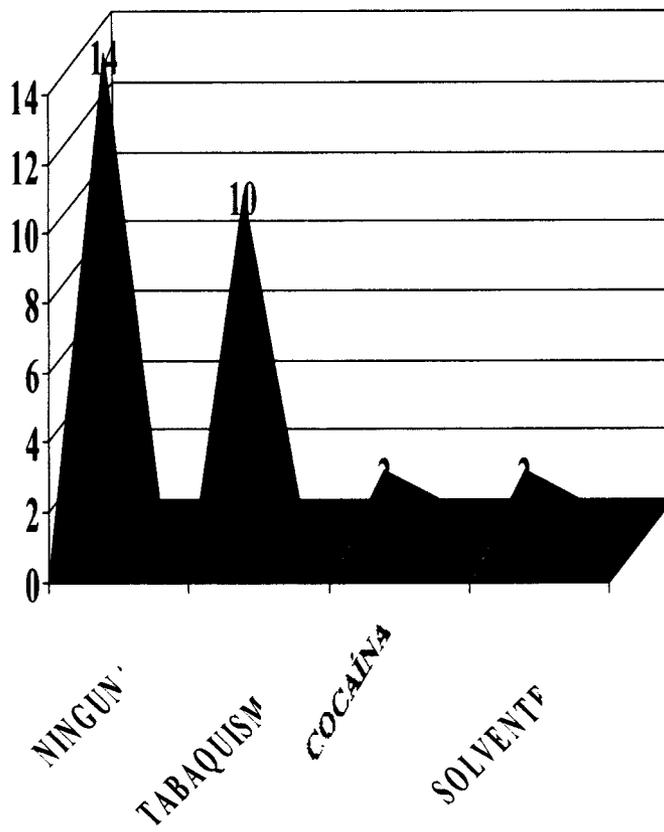
GRAFICA 4
NUMERO DE PAREJAS SEXUALES



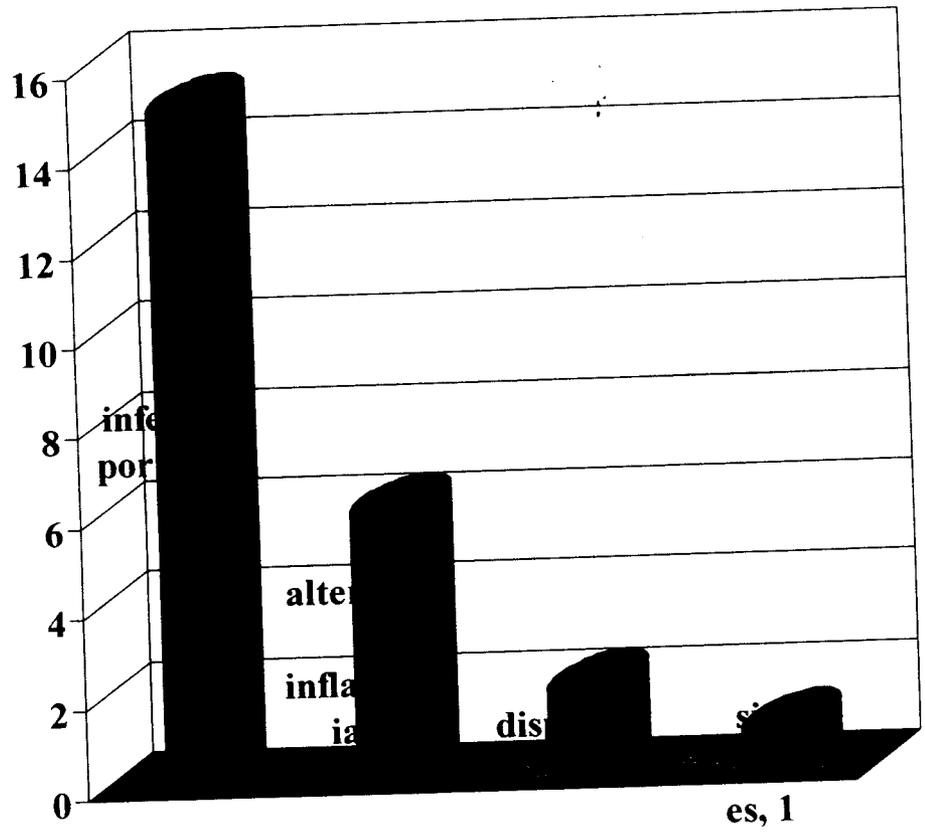
GRAFICA 5
NUMERO DE EMBARAZOS



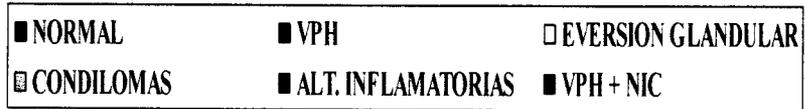
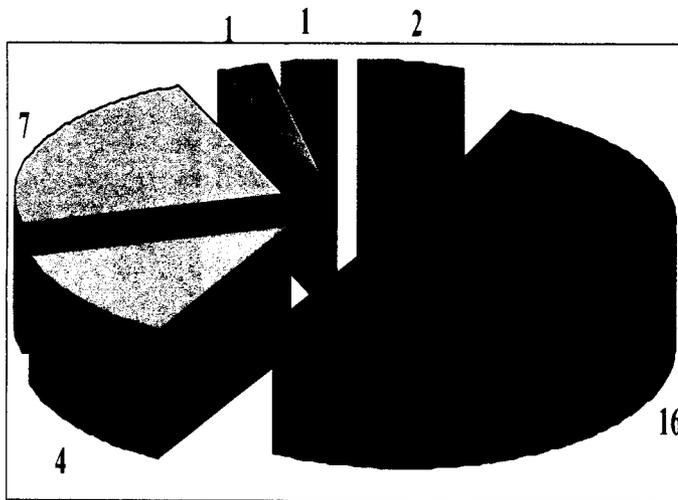
**GRAFICA 6
OCUPACION**



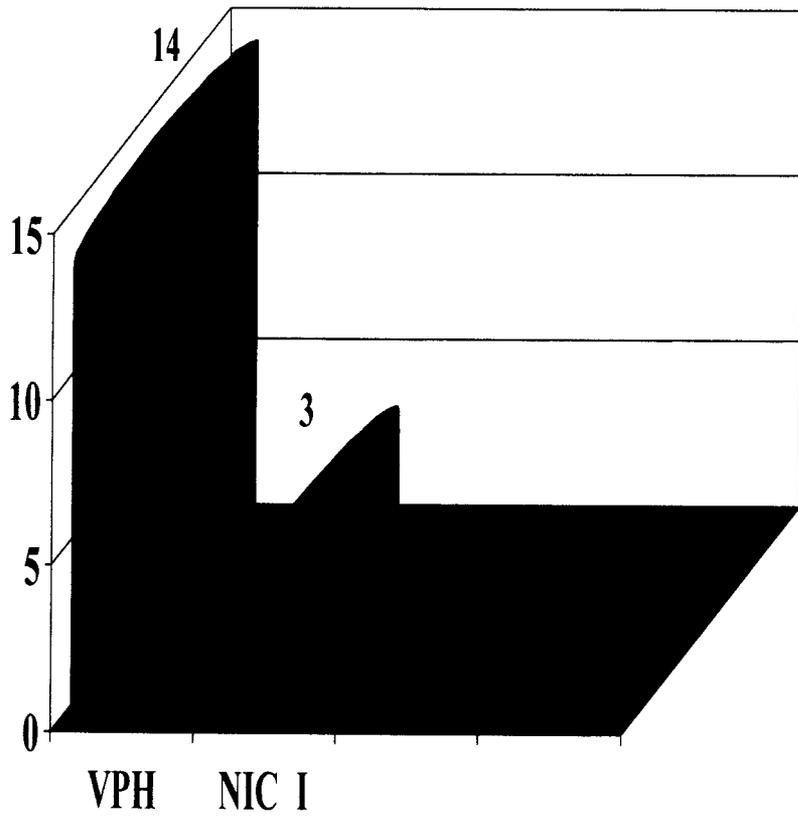
**GRAFICA 7
TOXICOMANÍAS**



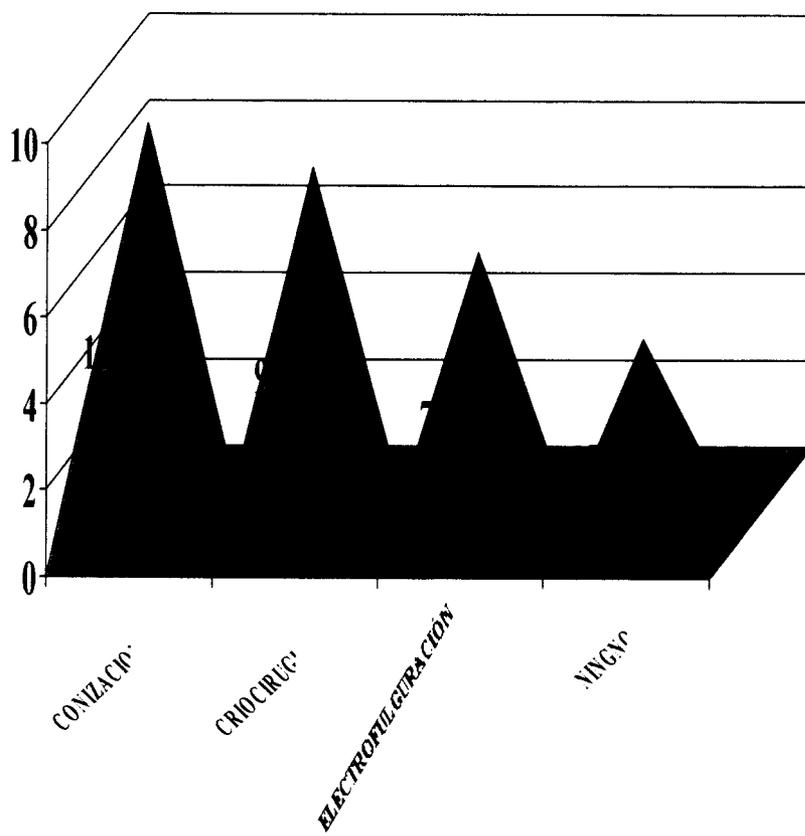
GRAFICA 8
RESULTADOS DE PAPANICOLAOU



GRAFICA 9
HALLAZGOS COLPOSCOPICOS



GRAFICA 10
REPORTES DE PATOLOGIA



**GRAFICA 11
TRATAMIENTO**

|Bibliografía

- 1.- Bosch FX, Rohan T, Schneider A, Frazer I, Pfister H, Castellsague X, De Sanjose S, Moreno V, Puigtintore LM, Smith PG, Muñoz N, Zur Hausen H. Papillomavirus research update: highlights of the Barcelona HPV 2000 international papillomavirus conference. *J Clin Pathol* 2001;54:0-12.
- 2.- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. 2002 *MMWR* 2002;51 (No. RR-6):1-82.
- 3.- Palacio López V. infección VPH en el area genital. 3M España S.A.2000, (ISBN:84-699-2077-4)
- 4.- Von Krogh G, Lacey C J N, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Trans inf* 2000;76(3):162-168.
- 5.- Zur Hausen H. Papillomaviruses and Cancer: From Basic Studies to Clinical Application. Review Article. *Nature Reviews Cancer* 2002;2:342-50
- 6.- Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer {Review, with 276 references}. *J Clin Pathol* 2002; 55(4): 244-265.
- 7.- Hildesheim A, Schiffman M, Bromley C, Wacholder S, Herrero R, Rodriguez AC, Bratti MC, Sherman ME, Scarpidis U, Lin QQ, Terai M, Bromley RL, Buetow K, Apple RJ, Burk RD, Human papillomavirus Type 16 variants and Risk of Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93(4): 315-8.
- 8.- Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA, Duarte-Franco E, Rohan TE, Ferenczy A, Villa LL, Franco EL. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001; 286: 3106-13.
- 9.- Ho GYF, Burk RD, Kleins S, et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer inst* 1995;87:1365-71.
10. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, Snijders PJF, Meijer CJLM, for the IARC Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated With Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2003;95:518-27.
- 11.-Stanley MA, Human papillomavirus and cervical carcinogenesis. *Bailliere Clin Obstet Gynaecol* 2001;15(5):663-676.
- 12.-Zur Hausen H, Papillomaviruses Causing Cancer: Evasion From Host-Cell Control in Early Eents in Carcinogenesis [Review]. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 690-8.
- 13.-Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, de Sanjose S, Eluf-Neto J, Ngelangel CA, Chichareon S, Smith JS, Herrero R, Moreno V, Franceschi S, Male Circumcision, Penile Human Papillomavirus Infection, and Cervical Cancer in Female Partners. *N Engl J Med* 2002; 346: 1105-12.

- 14.-Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N, Enviromental co-factors in PVH carcinogenesis. *Virus Research* 2002;89: 191-9.
- 15.-Koutsky L, Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;102(5A):3-8.
- 16.-Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, Shah KV, Meijer CJL, Bosch FX, for the IARC Multicenter Cervical Cancer Study Group. Role of parity and human papillomavirus in cerical cancer: the IARC multicenter case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1093-101.
- 17.-Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, Herrero R, Franceschi S; International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in woman with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359(9312): 1085-92.
- 18.-Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, Scott DR, Shernan ME, Glass AG, Rush BB, Schussler JE, Schiffman M. A Prospective study of High-Grade Cervical Neoplasia Risk Among Human Papillomavirus-Infected Women. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1406-14.
- 19.-Ho GYF, Biermal R, Beardsley L, et al. Natral history of Cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423-28.
- 20.-Kousky 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* 1992; 327:1272-8.
- 21.-Lorincz AT, Castle PE, Sherman ME, Scott DR, Glass AG, Wacholder S, Rush BB, Gravit PE, Schussler JE, Schiffman M, Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer. *Lancet* 2002; 360: 228-29.
- 22.-Nobbenhuis MAE, Helmerhorst TJM, van den Brule AJC, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD, Verheijen RHM, Meijer CJLM. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 2001;358: 1782-83.
- 23.-Ostor AG, Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186-92.
- 24.-Saw H-S, Lee J-K, Lee H-L, Hyun J-J. Natural History of Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion. *J lower Genital Tract Dis* 2001; 5: 153-8.
- 25.-Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, Wacholder S, Castle PE, Glass AG, Mielzynska-Lohnas I, Rush BB, Schiffman M, Baseline Cytology, Human Papillomavirus Testing, and Risk for Cervical Neoplasia: A 10 Year Cohort Analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:46-52.
- 26.-Kurman RJ, Norris HJ, Wilkinson E, Tumors of the Cervix, Vagina and Vulva. Atlas of Tumor Pathology. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1992. (ISBN 11-881041-02-6).
- 27.-Eifel PJ, Levenback Ch. Cancer of the Female Lower Genital Tract. Atlas of the Clinical Oncology. American Cancer Society. BC Decker Inc, Hamilton-London, 2001.

- 28.-Gastrell FH, McConnell DT, Human papillomavirus and vulva intra-epithelial neoplasia. *Bailliere Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15(5): 769-782.
- 29.-Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, Cohen C, ACS Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 342-62.
- 30.-Wright T Jr, Cox T, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ, for the 2001 ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the Management of Women With Cervical Cytological Abnormalities. *JAMA* 2002;287:2120-2129.
- 31.-Miller AB. The (in)efficiency of cervical screening in Europe. *Eur J Cancer* 2002; 38: 321-6.
- 32.-Solomon D, Schiffman M, Tarone R, For the ATLS Group. Comparison of three. Management Strategies for Patients With Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance Baseline Results From a Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93: 293-299.
- 33.-Bernstein SJ, Sanchez-Ramos L, Ndubisi B, Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: A metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:308-17.
- 34.-Kurtycz DFI, Hoerl HD. Thin-Layer Technology: Tempered Enthusiasm. *Diag Cytopath* 2000;23(1):1-5.
- 35.-Mitchell MF, Cantor SB, Ramanujam N, Tortolero-Luna G, Richards-Kortum R Fluorescence spectroscopy for diagnosis of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 1999;93:462-70.
- 36.-Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB. Accuracy of the Papanicolaou Test in Screening for and Follow-up of Cervical Cytologic Abnormalities: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2000; 132:810-819.
- 37.-Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T Jr, Young N, for the Forum Group Mmembers and the Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology. *JAMA* 2002;287: 2114-2119.
- 38.-Clavel C, Maruse M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, Nazeyrollas P, Gabriel R, Quereux C, Birembaut P, Human Papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001;84(12):1616-23.
- 39.-Cox T, Management of atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesion by human papillomavirus testing. *Bailliere Clin Obstet Gynaecol* 2001;15(5):715-741.
- 40.-Davies P, Kornegay J, Ifner T. Current methods of testing for human papillomavirus. *Bailliere Clin Obstet Gynaecol* 2001;15(5):677-700.
- 41.-Herbst AL, Pickett KE, Follen M, Noller KL, The Management of ASCUS Cervical Cytologic Abnormalities and HPV Testing: A Cautionary Note. *Obstet Gynecol* 2001; 98:849-51.

- 42.-Nobbenhuis MAE, Helmerhorst TJM, van den Brule AJC, Rozendaal L, Jaspars LH, Voorhorst FJ, Verheijer RHM, Meijer CJLM. Primary screening for high risk HPV by home obtained cervicovaginal lavage is an alternative screening tool for unscreened women. *J Clin Pathol*, June 2002; 55(6):435-439.
- 43.-Schiffman MH, Herrero R, Hildesheim A, Sherman ME, Bratti M, Wacholder S, Alfaro M, Hutchinson M, Morales J, Greenberg MD and Lorincz AT HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high-risk province of Costa Rica. *JAMA* 2000;283:87-93.
- 44.-Von Knebel Doeberitz M. New molecular tools for efficient screening of cervical cancer. *Dis Markers* 2001; 17(3):123-8.
- 45.-Apgar BS, Brotzman GL, Spitzer M, Colposcopy. Principles and practice. An integrated Textbook and Atlas. Wb Saunders Co., 2002. (ISBN 0-7216-8494-7).
- 46.-Bornstein J, Yaakov Z, Pascal B, Factor J, Baram A, Zarfati D, Abramovici H. Decision-marking in the colposcopy clinic – a critical analysis. *Eur Obstet Gynecol Rep Biol* 1999;85:219-24.
- 47.-Klam S; Arseneau J, Mansour N, Franco E, Ferenczy A, Comparison of Endocervical Curettage and Endocervical Brushing, *Obstet Gynecol* 2000; 96:90-4.
- 48.-Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-K R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: A Meta-Analysis. *Obstet Gynecol* 1998;91:626-31.
- 49.-Parham GP, Andrews NR, Lee ML, Comparison of immediate and Deferred Colposcopy in a Cervical Screening Program *Obstet Gynecol* 2000;95:340-4.
- 50.-Puig-Tintore LM, Torne A, Ordi J, Galceran J, Ferre J, Colposcopia digital en la neoplasia cervical intraepithelial. Correlacion histologica y utilidad clinica. *Prog Obstet Gynecol* 2001;44: 490-6.
- 51.-Walter P, Dexeus S, De Palo G, Barraso R, Campion M, Girardi F, Jacob C, Roy M, from the Nomenclature Comité of the IFCPC. International Terminology of Colposcopy. *Obstet Gynecol*. 2003;101:175-7.
- 52.-Beutner KR, Wiley DJ, Douglas JM, Tyring SK, Fife K, Trofatter K, Stone KM. Genital Warts and their treatment. *Clinical Infectious Diseases* 1999;28(Suppl 1):s37-56.
- 53.-Testerman TL, Gester JF, Imberts LM, et al. Cytokine induction by the immunomodulators imiquimod Ad S27609. *J Leukoc Biol* 1995; 58: 365-372
- 54.-Hurshouse M. A controlled trial on the use of topical 5-fluoracil on viral warts. *J Dermatol* 1975; 92: 93-96
- 55.-Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Cook E, Whittaker L, Rhodes-Morris H, Silva EA Randomized Clinical Trial of Cryotherapy, Laser Vaporization, and Loop Electrosurgical Excision for Treatment of Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix. *Obstet Gynecol* 1998;92:737-44.
- 56.-Nobbenhuis MAE, Meijer CULM, Van den Brule AJC, Rozandal L, Voorhorst FJ Risse EKL, Verheijen RHM, Helmerhorst TJM. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Brit J Cancer* 2001; 84 (6): 796-801

57.-Lin C-T, Tseng C-J, Lai C-H, Hsueh S, Huang K-G, Huang H-J, Chao A, Value of human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing after conization in the prediction of residual disease in the subsequent hysterectomy specimen. *Am j Obstet Gynecol* 2001; 184: 940-5.

58.-Vacunas de Jong A, O'Neil T Khanb AY, Kwappenberg KMC, Chisholm SE, Whittle VR, Dobsonb JA, Jack LC, ST Clair Robetrts J, Offringa R, Van der Burg SH, Hickling JK. Enhncement of human papillomavirus (HPV)type 16 E6 and E7 specific T cell immunity in healthy volunteers Through vaccination with TA-CIN an HPV 16 L2 E7 E6 fusion protein vaccine. *Vaccine* 2002; 20: 3456-64

59.-V́ctor Hugo Bermúdez Morales, M en C, Oscar PERALTA-Zaragoza , M en C Vicente Madrid Marina, Dr en C. terpia gènica con citocinas contra càncer cervicouterino. *Salud Pùblica de Mèxico* 47; 6:458-465

60.-HIV Heard I, Tessie JM Schmitz V, Mandelbrotc L, Kazatchire MD, Orth G. Increased Risk of Cervical Disease Among Human Immunodeficiency virus infected women with seu munosuppression and high Human Papillomavirus Load. *Obstet Gynecol* 2000; 96:403-409

61.-Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Kalantaridou S, Pappa L, Naurozoglou I, Zikopoulos K, Lolis DE. Manager and evolution af cervical intraepitelial neoplasia during pregnancy and postrar tum. *Eur J Obst Gynec Rep Biol* 2002; 4240: 1-3