



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ROL DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO 16 Y 18 EN LA
INFECCIÓN EPITELIAL Y ONCOGÉNESIS.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ROSA SALDAÑA ESCALANTE

TUTOR: Mtro. FRANCISCO GERMÁN VILLANUEVA SÁNCHEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dedico este trabajo a Dios por haberme permitido llegar a este momento, por cuidar siempre de mi familia, por tu bondad e infinito amor.

A mi familia que a pesar de los momentos difíciles cada uno de ustedes me ha demostrado que no son obstáculos para seguir adelante. Gracias Andrea, Leandro, Dehisy, Emiliano, Armando, Alma y Diego por su confianza, su apoyo y sobre todo por su amor. Que Dios los bendiga, les de salud y les de mucha vida para poder retribuirles un poco de lo mucho que me han dado.

A ti Armando por tu apoyo incondicional, por creer en mí y por el amor que nos tienes. Por tus consejos aunque a veces yo soy la que te jala las orejas. Eres así de especial que Dios te envió a un hermoso Angelito, que siendo tan pequeñito cada día nos da una lección de vida y nos enseña a valorarla.

Y a todas las personas que contribuyeron para que cumpliera esta meta y a las que no también jajaja...

Muchas Gracias!!!



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	5
2. OBJETIVOS.....	6
3. EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH).....	7
3.1. Clasificación.....	7
3.2. Estructura y organización genómica del VPH.....	9
4. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD.....	11
5. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD CON ENFOQUE A BIOLOGÍA MOLECULAR (ONCOGÉNESIS).....	15
6. EPIDEMIOLOGÍA.....	20
7. LESIONES FRECUENTES ASOCIADAS A VPH.....	24
7.1. Condiloma acuminado.....	24
7.2. Neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC).....	29
7.3. Carcinoma de cérvix.....	34
7.4. Carcinoma de orofaringe.....	55
8. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO.....	59
8.1. Citología.....	59
8.2. Biopsia.....	60
8.3. Citología con inmunohistoquímica.....	60
8.4 Métodos de diagnóstico molecular.....	62
8.4.1. Reacción en cadena de polimerasa (PCR).....	63
8.4.2. Hibridación in situ.....	65
9. MÉTODOS PROFILÁCTICOS.....	66
9.1. Vacuna recombinante bivalente (Cervarix).....	66
9.2. Vacuna recombinante tetravalente (Gardasil).....	67
10. CONCLUSIONES.....	70
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	71
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS DE IMÁGENES.....	72



ROL DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO 16 Y 18 EN LA INFECCIÓN EPITELIAL Y ONCOGÉNESIS





INTRODUCCIÓN

Actualmente el Virus del Papiloma Humano (VPH), representa una de las enfermedades de transmisión sexual más común en todo el mundo, afectando tanto a hombres como a mujeres, dando origen al cáncer cervicouterino y a sus lesiones precursoras en mujeres.

El cáncer cervicouterino continúa siendo un problema de salud pública a pesar de ser un tipo de cáncer prevenible. De acuerdo a informes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) cada año se originan 500 000 nuevos casos de cáncer cervicouterino y 260 000 mujeres mueren por esta causa; es decir, cada dos minutos una mujer fallece por este padecimiento sobre todo en los países en vías de desarrollo, donde los programas de detección no están sólidamente establecidos y no todas las mujeres tienen acceso a los servicios de salud, por ende, no reciben un diagnóstico y tratamiento oportuno.

En México, el cáncer de cérvix ocupa el segundo lugar como causa de muerte entre las mujeres, donde la mayor mortalidad se concentra en estados con un menor índice de desarrollo humano y en zonas rurales.

Por lo que es importante que el estudiante de odontología, conozca y maneje información sobre este padecimiento, ya que tipos de papilomavirus son asociados a lesiones en cavidad oral. Dado que está clara la importancia del papilomavirus, no sólo por estar ubicada en lesiones bucales, cutáneas y ginecológicas, sino también por su pronóstico y por la relación de algunos tipos de papilomavirus con el cáncer.



OBJETIVOS

- Analizar el papel de los virus papiloma humano en la infección de superficies epiteliales y dermis en general.
- Describir el proceso biológico y molecular desde la infección hasta la oncogénesis.

3. EL VIRUS PAPILOMA HUMANO (VPH)

El virus del papiloma humano (VPH) forma parte de la familia de los *Papillomaviridae*. Es un virus epiteliotrópico que puede inducir lesiones hiperplásicas, papilomatosas y verrucosas en el epitelio escamoso estratificado de la piel y las mucosas (Fig. 1).¹

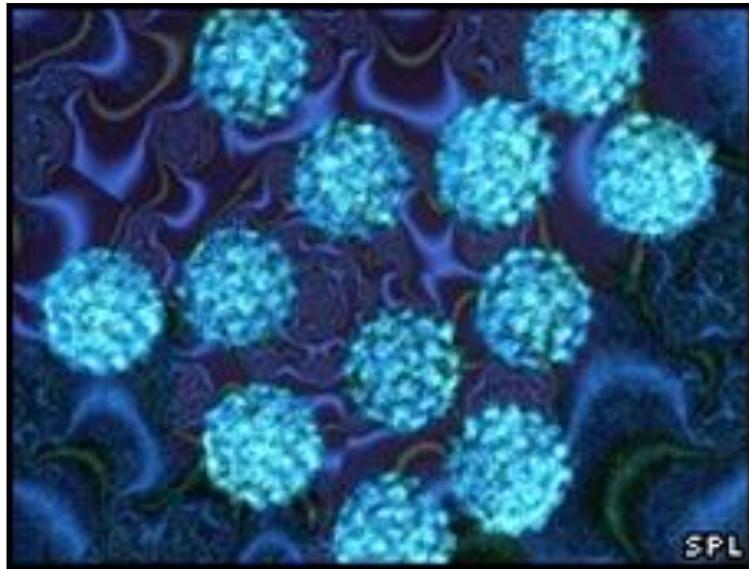


Fig. 1 Microscopia electrónica de barrido, virión en fase activa.¹

3.1 Clasificación

Se ha reportado la existencia de más de 120 tipos diferentes de VPH, sin embargo, solo se ha secuenciado el genoma completo de unos 100 tipos.¹

Los Virus del Papiloma Humano se clasifican de acuerdo a las diferencias de secuencia en el gen L1 que codifica la proteína mayoritaria de la cápside (L1).²

De acuerdo a su clasificación taxonómica los papilomavirus se dividen en 16 géneros, denominados con una letra del alfabeto griego. Según esta clasificación, los VPH se agrupan dentro de 5 de estos: alfa (α), beta (β), gamma (γ), mu (μ) y nu-papilomavirus (ν) (Fig. 2).³ El género de VPH más importante son los papilomavirus alfa (α). Los tipos de VPH denominados tipos de alto riesgo oncogénico, pertenecen al género alfa-papilomavirus y se encuentran en las especies 5, 6, 7, 9 y 11. El VPH16 de alto riesgo pertenece a la especie 9, mientras que el siguiente tipo más común, el VPH18, es un miembro de la especie 7. El VPH6 de bajo riesgo pertenece a la especie 10.⁴

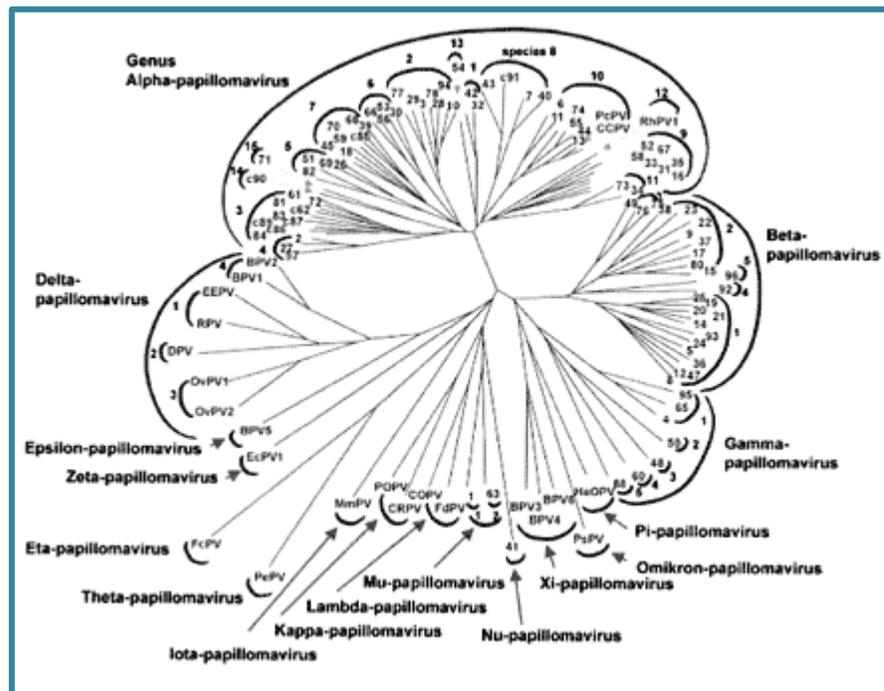


Fig. 2 Árbol filogenético de los virus del papiloma basado en el ORF de L1. El número al final de cada rama indica un tipo de VPH.²

También se clasifican de acuerdo a su potencial oncogénico.⁵ Cerca de 35 tipos de VPH se identifican en lesiones benignas y malignas del tracto anogenital y se clasifican en tipos de alto y de bajo riesgo oncogénico. Los tipos de VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82 son de alto riesgo oncogénico,⁶ estando relacionados con el desarrollo de cáncer

invasivo y con sus lesiones precursoras denominadas lesiones intraepiteliales escamosas (SIL) de alto y bajo grado.⁷ Entre estos se encuentran los tipos 16 y 18 que son los más prevalentes en todo el mundo, encontrándose en más del 70% de los cánceres cervicales.⁸ Los tipos de VPH 6 y 11 son tipos de bajo riesgo oncogénico más frecuentes en el mundo y están asociados a las verrugas genitales.⁵

3.2 Estructura y organización genómica del VPH

Los VPH poseen una sola molécula de DNA de doble cadena, formada por 8,000 pares de bases aproximadamente, que mide unos 50 nm de diámetro,¹ con cápsides icosaédricas formadas por 72 capsómeros.³

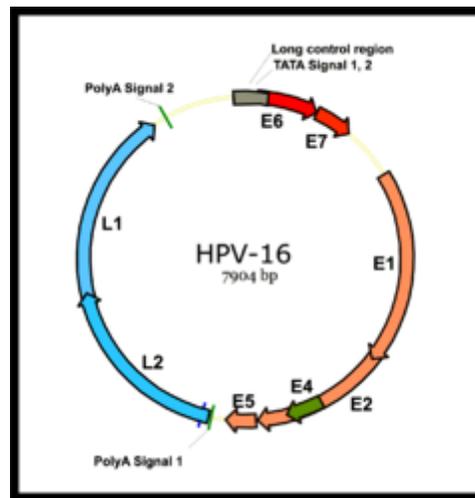


Fig. 3 Estructura genómica del VPH 16 donde LCR es la región larga de control, E la región temprana y L la región tardía.³

La organización genética de todos los VPH es similar (Fig. 3), formada por tres grandes regiones, una región temprana en la que se encuentran los genes responsables de la transcripción, replicación y transformación, conocidos como genes E (E1, E2, E4, E5, E6, E7 y E8), una región tardía, que codifica dos proteínas de la cápside, L1 mayor y L2 menor, y finalmente

una región larga de control, que contiene elementos de regulación para la transcripción y replicación viral.¹

Actualmente se han caracterizado diversas funciones de los genes y proteínas del VPH, identificándose nuevas interacciones de proteínas del VPH con proteínas celulares, que intervienen en los procesos de transformación celular (Fig. 4).

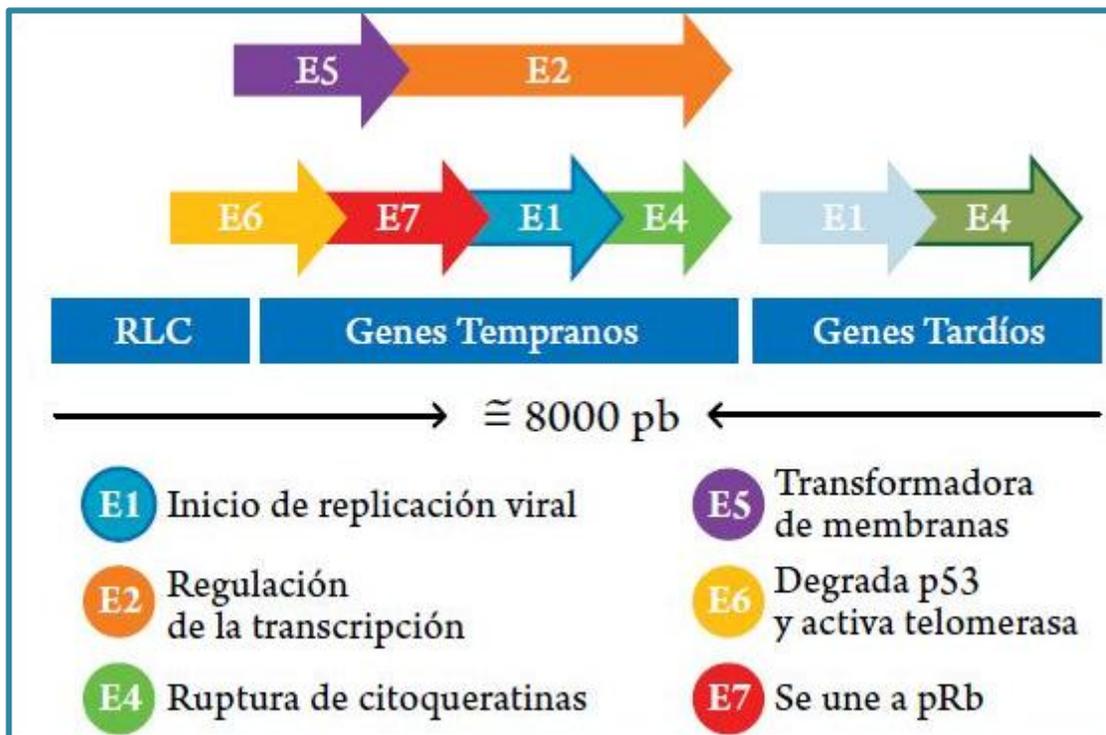


Fig. 4 Conformación genómica del VPH. ⁴

Algunas funciones de las distintas regiones del genoma del VPH se enlistan a continuación:

- E1: Inicia la replicación viral.
- E2: Regula la transcripción.
- E4: Interviene en la ruptura de citoqueratinas.

- E5: mejora la actividad de los receptores de factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico.
- E6: Interviene en el proceso de transformación celular. Se une a p53 promoviendo su degradación y activa la telomerasa.
- E7: Interviene en el proceso de transformación celular. Se une a pRb e inhibe su función.
- E8: Su función no se ha determinado.

- L1: Constituye la proteína mayor de la cápside.
- L2: Constituye la proteína menor de la cápside.

- LCR: Contiene secuencias reguladoras de la transcripción temprana y el origen de la replicación viral.

Es importante señalar que la información genética se encuentra codificada en una sola de las cadenas de DNA, debido a que los genes tienen una sola orientación transcripcional.¹

4. HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Transmisión

La infección por VPH es la enfermedad de transmisión sexual más común, extremadamente frecuente entre adolescentes y adultos jóvenes sexualmente activos. Los factores asociados con la infección por VPH esencialmente están relacionados con el comportamiento sexual, como es la edad de inicio de vida sexual, un alto número de parejas sexuales a lo largo de la vida, o contacto sexual con individuos de alto riesgo.⁶

El contacto sexual es una vía eficiente y de adquirir inadvertidamente la infección en genitales, ano y boca, estos sitios son los más vulnerables y permiten que se transmita la infección de un humano a otro (Fig. 5 y 6).⁹



Fig. 5 Lesiones verrucopapilares en exocérvix y endocérvix.⁵



Fig. 6 Lesión verrucopapilar en bóveda palatina.⁶

Factores de riesgo para la infección

La persistencia de la infección por más de dos años aumenta la probabilidad de desarrollar lesiones del tracto anogenital, pero existen factores determinantes para la progresión de las lesiones como la promiscuidad, la actividad sexual a temprana edad, tener historial de otras enfermedades transmitidas sexualmente, verrugas genitales, test de Papanicolaou con resultados anormales, pareja sexual con cáncer de cérvix o de pene, la edad; la infección es más común en mujeres jóvenes sexualmente activas, de 18 a 30 años de edad, después de los 30 años decrece la prevalencia. El cáncer cervical es más común después de los 35 años, lo que sugiere infección a temprana edad y progresión lenta a cáncer. La persistencia viral; común entre los tipos virales de alto riesgo y factor determinante en el desarrollo a cáncer, uso prolongado de anticonceptivos orales, coinfección con otros virus, la carga viral y predisposición genética.¹⁰



Infección por VPH

Los VPH pueden manifestarse con diferentes tipos de infección: por seguir un orden creciente esta la infección latente, la infección subclínica y la infección clínica.

◆ Infección latente

Después de un periodo de incubación que va de tres a ocho meses el virus entra en un periodo de latencia evadiendo la detección por el sistema inmune y permitiendo una reactivación futura, lo que explica que cuando el VPH no pueda ser detectado en una muestra permanece la posibilidad de que se encuentre en una forma latente y se detecte muchos años después.⁶

La infección latente es asintomática y se caracteriza por la presencia de los VPH en las células y tejidos aparentemente normales pero sin manifestaciones microscópicas o clínicas, sin embargo están ahí, es decir, sólo se detectan con pruebas de biología molecular como la reacción de cadena de polimerasa (PCR).

◆ Infección subclínica

Después esta la infección subclínica en la que se manifiesta por cambios microscópicos (coilocitos, displasias) detectados en las citologías con la tinción de Papanicolau o biopsias. También se puede utilizar la colposcopia para detectar esta infección y al igual que la infección latente es asintomática.

◆ Infección clínica

La infección clínica se manifiesta por aparición de lesiones macroscópicas y con gran cantidad de VPH viables y por lo mismo son los más contagiosos, sin embargo no todos los casos se manifiestan con la infección clínica, muchos casos permanecen durante años en el periodo de latencia o subclínico, en este largo periodo de latencia e infección subclínica puede surgir un estado de respuesta inmunológica efectiva y regresión de las lesiones o un estado de no resistencia y progresión de la infección hasta producir cambios premalignos, malignos localizados y malignos diseminados o metastásicos, hasta el momento se piensa que los cambios progresivos hacia el cáncer se asocian con los VPH 16 y 18.⁹

Aun cuando en personas jóvenes la infección por VPH es muy frecuente, la mayoría de las mujeres infectadas resuelven la infección espontáneamente (alrededor del 90%), persistiendo solo en una pequeña fracción de las mujeres.⁶

Los tipos de VPH 16 y 18 están asociados más estrechamente con el cáncer cervicouterino y la infección persistente por el VPH tiende a progresar y desarrollar una lesión intraepitelial escamosa de grado bajo (SIL-H). Estas lesiones regresan en la mayor parte de los casos. No obstante, cuando la infección es persistente, esta lesión puede mantenerse y progresar hasta una lesión intraepitelial escamosa de grado alto (SIL-H), lesiones más graves con mayor posibilidad de progresar a cáncer invasor.¹⁰

5. Historia natural de la enfermedad con enfoque a biología molecular (oncogénesis)

La biología molecular de la infección por el virus papiloma humano (VPH) y su mecanismo oncogénico es compleja. La infección por tipos de VPH de alto riesgo oncogénico (16 y 18 principalmente) es necesaria para el desencadenamiento de las lesiones cervicales de mayor severidad, pero no es suficiente. Otros factores del hospedero (genética, inmunosupresión y factores medioambientales) juegan papel fundamentalmente en su desarrollo.

Infección del epitelio por VPH hacia la oncogénesis

La transmisión de los VPH es diversa: puede transmitirse de madre a hijo durante el paso del feto a través del canal del parto infectado y más adelante en la vida, por contacto sexual y auto inoculación. Cada tipo de VPH se encuentra asociado con el desarrollo de lesiones específicas que se localizan en sitios anatómicos definidos del epitelio escamoso cutáneo y mucoso.¹

El cáncer de cérvix se ha utilizado como modelo en la patogénesis de las neoplasias malignas mediadas por la infección del VPH.¹ La unión escamo-columnar del epitelio cervical es la zona más susceptible a la infección por VPH, de ahí que sea el lugar más frecuente (hasta el 90%) de localización del carcinoma. El epitelio cervical exhibe una organización estratificada, en donde las células de la capa basal conservan la capacidad mitótica.¹¹

Ciclo de vida del VPH

El ciclo de los VPH está estrechamente ligado al crecimiento y diferenciación de las células epiteliales hospederas. El VPH inicia su ciclo infectando a las células de la capa basal del epitelio, donde inicia la transcripción de sus genes. La forma en que el VPH alcanza las células de los estratos bajos del epitelio es a través de lesiones, micro-heridas y abrasiones del tejido.¹²

El virus se une a su célula blanco a través de un receptor de membrana.¹³ Una vez ocurrida la infección el virus se establece dentro del núcleo de las células basales. El ADN viral permanece como un plásmido extracromosómico, permanece en estado episomal (circular),¹⁴ es decir, no integrado al genoma celular, replicándose a niveles muy bajos en coordinación con la división celular (Fig. 7).

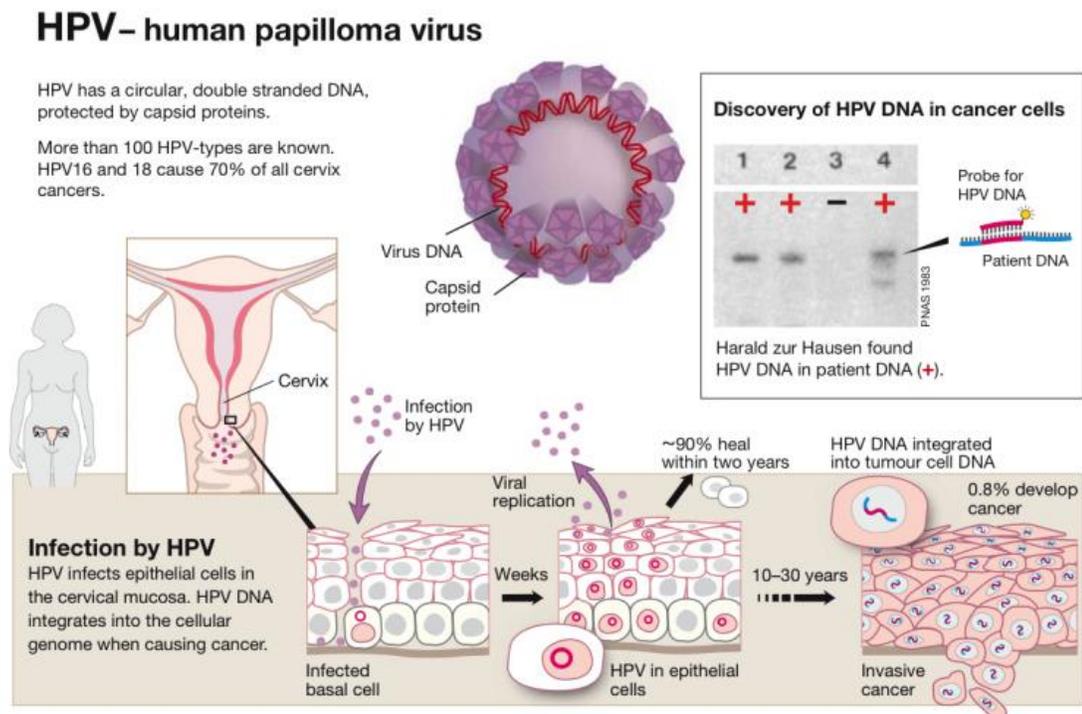


Fig. 7 Infección epitelial de células basales y progresión a cáncer de cervix.⁷



Cuando las células infectadas se diferencian y migran desde la capa basal hacia el estrato espinoso del epitelio, la replicación viral se estimula, produciendo la acumulación de viriones dentro del núcleo. La expresión de los genes tempranos ocurre a lo largo de todos los estratos epiteliales, sin embargo la expresión de los genes tardíos se observa únicamente en los queratinocitos totalmente diferenciados de los estratos más superficiales, donde ocurre el ensamblado de las cápsides virales que dan lugar a la formación de viriones.^{15, 16}

Finalmente los viriones son liberados cuando las células terminales del estrato córneo sufren un proceso de descamación.¹² El virus es estable extracelularmente y puede ser transmitido directamente a otros individuos.¹⁰

Hasta aquí se ha descrito una infección productiva, cuyo final es la formación de partículas virales infectivas. Pero algunas tipos de VPH (16, 18) inducen transformación celular.

La forma de replicación del VPH es diferente dependiendo del tipo de lesiones; en las lesiones benignas el genoma del VPH se integra de forma episomal extracromosómico (plásmido) mientras que en las lesiones malignas, como las del cérvix, el DNA viral se integra en el cromosoma del hospedero.¹

El virus madura con la diferenciación de las células hasta su estadio de queratinocitos terminales, donde va a replicar haciendo que las células más superficiales se transformen en colócitos. Éstos tienen una forma particular, con vacuolización perinuclear, núcleo excéntrico, irregular y picnótico, y aspecto en “empedrado” cuando se los observa en el contexto de un epitelio y no como células aisladas.¹³

Las bases moleculares más importantes involucran a los genes del virus papiloma humano: E1 inicia la replicación viral y E2 regula la transcripción, ambas facilitan la segregación correcta de los genomas durante la división celular.¹⁰ E4 se asocia a los filamentos intermedios de citoqueratina y los desestabiliza, lo que facilita la liberación de partículas virales.^{9, 13} E5 mejora la actividad de los receptores de factores de crecimiento como el factor de crecimiento epidérmico.^{10, 17} E6 y E7 retardan la diferenciación celular y promueven la proliferación mediante interacciones con proteínas celulares responsables del control del ciclo celular, participando en la transformación celular.^{6, 10} En las capas más superficiales son expresadas las proteínas L1 y L2 las cuales terminan el proceso de maduración del virus.¹³

Mecanismo molecular de malignización mediada por el VPH

El aspecto más peligroso del virus papiloma humano es su potencial para causar cáncer. Cuando el VPH infecta a la célula interactúa con dos genes, pRb y p53,⁹ los cuales actúan sobre la regulación del ciclo celular normal. p53 normalmente actúa controlando la integridad del ADN celular, pero si no puede corregir el daño, p53 pone en marcha un complejo mecanismo que llevará a la muerte celular por apoptosis,¹³ garantizando así que la célula dañada muera y no se reproduzca. Actúa como freno en el punto de control G1/S.¹⁷

E6 se une y promueve la degradación de la proteína p53.⁶ Lo anterior permite que el virus se apropie de la célula, dado que el gen p53 inhibido por el virus no puede detenerlo o comenzar el proceso de la muerte celular. La replicación repetida de células con información DNA incorrecta es el inicio de la formación de un tumor maligno (Fig. 8).⁹

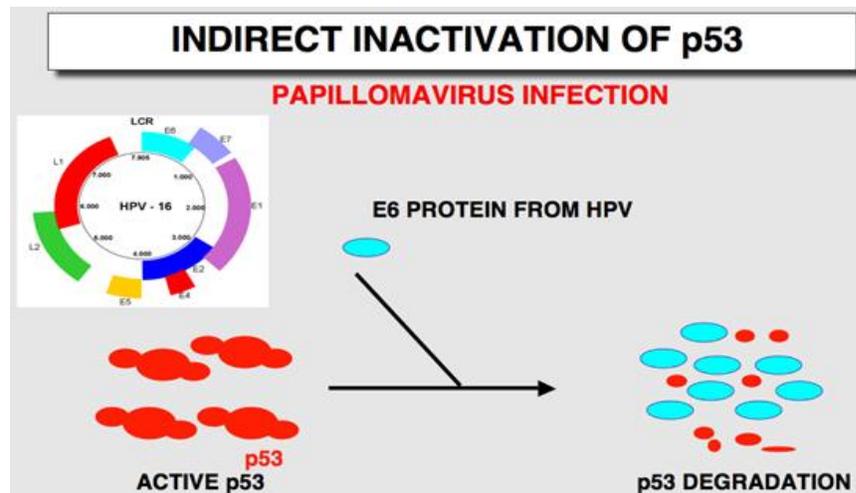


Fig. 8 Inactivación de genes supresores de tumores y alteración del ciclo celular.⁸

Simultáneamente E6 activa la transcripción de la enzima telomerasa (importante para el mantenimiento de las estructuras teloméricas contenidas al final de los cromosomas).¹³ De esta manera la célula queda desprotegida y los tumores se desarrollan cuando el número de mutaciones aumenta y a la par, se incrementa la malignidad de las células.

Rb (gen supresor del retinoblastoma) es un regulador del ciclo celular, normalmente controla que la célula no ingrese permanentemente al ciclo y actúa como freno en el punto de control G1/S. Rb impide que la célula se divida hasta que haya aislado suficientes proteínas para la división celular. E2F es la importante proteína que Rb produce, lo que convierte a Rb en un gen/proteína supresor de tumores.¹⁷

Cuando el VPH infecta una célula, el gene E7 se fija a Rb de tal modo que Rb libera E2F y otras proteínas. Esta es una señal para que el ciclo celular avance. En tanto E7 permanezca fijo a Rb, el ciclo celular continuará, causando así un ciclo de reproducción celular incontrolada, que es una de las características que definen a una célula maligna.^{9, 17}



Como consecuencia, los mecanismos de transformación celular inducido por las cepas altamente oncogénicas de VPH actúan, por una parte, destruyendo a p53 y permitiendo entonces la acumulación de ADN mutado, lo que lleva a la célula a la inmortalización y, además, inhibiendo a Rb (uno de los controles del ciclo celular), con lo que una célula inmortalizada y con mutaciones en su ADN entra permanentemente en el ciclo celular.^{9, 13}

De esta manera E6 y E7 coopera eficientemente en la transformación de las células, produciendo tumores cervicales a largo plazo.

6. EPIDEMIOLOGÍA

La infección causada por los virus del papiloma humano (VPH) ocurre comúnmente en los humanos desde hace mucho tiempo. Estos virus tienen distribución mundial y se han reconocido más de 100 tipos de VPH que se asocian a una gama muy amplia de lesiones epiteliales benignas y malignas con o sin ninguna lesión clínica, que va desde las verrugas cutáneas, verrugas genitales, papilomas laríngeos, lesiones precancerosas y cancerosas.⁹

La transmisión de los VPH es diversa: puede transmitirse de madre a hijo durante el paso del feto a través del canal del parto infectado y más adelante en la vida, por contacto sexual y auto inoculación.^{1, 18}

Se han encontrado más de 35 tipos infectando el tracto anogenital humano que afectan tanto a hombres como a mujeres y se han clasificado en base a su potencial oncogénico, y se agrupan en bajo y alto riesgo. De bajo riesgo y



que se presentan con mayor frecuencia los VPH tipos 6 y 11. De alto riesgo los VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82.⁶

El VPH 6 y 11 causan el 90% de los condilomas acuminados y de casi todos los casos de papilomatosis respiratoria recurrente. Se presentan comúnmente en personas sexualmente activas y por lo general aparecen por primera vez en la adolescencia o en la juventud. No se dispone de estimaciones de la incidencia mundial de verrugas genitales, pero se cree que la prevalencia es alta en todo el mundo.¹⁹

En cambio, los VPH 16 y 18 de alto potencial oncogénico se han implicado en la génesis de varios cánceres particularmente de cáncer de cérvix. El VPH 16 es el más prevalente de los papilomavirus con alto potencial oncogénico, responsable de más de la mitad de los tumores, mientras que el VPH 18 está relacionado en un 20% de los mismos. El carcinoma epidermoide es el subtipo histológico más común de cáncer cervical encontrado en las mujeres y representa aproximadamente el 80% de los casos y está más frecuentemente asociado al VPH 16. El segundo tipo tumoral más común es el adenocarcinoma que constituye alrededor del 15% de los casos de cáncer cervical.⁶

En el mundo se notifican alrededor de diez millones de nuevos casos de cáncer y seis millones de pacientes fallecen por este padecimiento cada año. La Organización Mundial de la Salud (OMS) informó recientemente que el cáncer es responsable de aproximadamente 13 a 15% de todas las muertes, cifra superada únicamente por las enfermedades infecciosas (25.9%) y cardiovasculares (30%). Para el año 2020 el número de muertes por año será de 10 millones: 47% corresponderá a países desarrollados y 55% a países en vías de desarrollo. Cada año se originan 500 000 nuevos casos de cáncer cervicouterino y 260 000 mujeres mueren por esta causa; es decir,



cada minuto surge un nuevo caso de cáncer cervical y cada dos minutos una mujer fallece por este cáncer y cerca de 80% se presentan en los países en desarrollo.²⁰

La tasa de incidencia de cáncer cervicouterino varía entre 1 y 50 por cada 100 000 mujeres; las tasas más altas se registran en América Latina y el Caribe, África subsahariana, Melanesia, Asia Centromeridional y Sudeste Asiático. La mayoría de los casos de cáncer cervicouterino se diagnostican en mujeres mayores de 40 años. En los países con programas bien organizados para detectar y tratar las lesiones precancerosas y el cáncer cervicouterino en estadio temprano, es posible prevenir hasta el 80% de estos cánceres. Sin embargo, en los países de ingresos bajos y medianos ha sido difícil aplicar programas eficaces de cribado sistemático y seguimiento de las mujeres con resultados anormales en las pruebas citológicas. En consecuencia, las tasas de mortalidad por cáncer cervicouterino son mucho más altas en el mundo en desarrollo.¹⁹

En México de acuerdo a cifras del Instituto Nacional de Cancerología (INCan), el cáncer cervicouterino, cuyo agente causal es el virus del papiloma humano (VPH), ocupa uno de los primeros lugares como causa de muerte entre las mujeres mexicanas. Anualmente, en el país se diagnostican cerca de 10.000 casos con ese carcinoma, de los que se registran 5.000 fallecimientos, así como otros 10.000 casos con lesiones tempranas del cérvix. Los años de mayor riesgo para las féminas son los de la década de los 40 y hasta pasados los 50. La mayor mortalidad se concentra en estados con un menor índice de desarrollo humano y en zonas rurales. En este instituto se analizaron 154 muestras de mujeres mexicanas y encontraron 29% con lesiones precursoras de alto grado de malignidad y 28.6% positivas a cáncer invasor; el VPH fue detectado en 95% de los casos de cáncer invasor, y en 91.6% de los casos de lesiones precursoras de alto grado.



Específicamente el VPH 16 (50%) se encontró en 36 muestras positivas a lesiones de alto grado y cáncer cervical, y el VPH 18 (18%) se encontró en 9 muestras con cáncer y lesiones de alto grado.²¹

Se ha descrito un perfil de riesgo específico para padecer la enfermedad, el cual brinda pautas importantes para identificar a la población en riesgo de enfermar; mujeres de entre los 25 y 64 años, edad al primer coito antes de los 18 años, ausencia de detección citológica, cuadros frecuentes de infecciones de transmisión sexual que involucran a VPH, paridad mayor a cinco partos, edad al primer embarazo menor de 15 años.²⁰

La infección por tipos específicos de VPH se ha asociado también con cáncer de vulva, vagina, ano y pene. El ADN del VPH se ha detectado en cánceres de cabeza y cuello en la cavidad oral, la orofaringe y la laringe en ambos sexos. En hombres, 80-85% de cáncer anal y cerca del 50% de los cánceres de pene están asociados con infección de VPH. En mujeres, el ADN de VPH es frecuente en los casos de cáncer de la vulva de 36-40% y cerca de 90% de los cánceres vaginales. Hay pocos datos disponibles sobre la historia natural y VPH relacionados con enfermedades en el tracto genital en hombres, aunque estudios están en curso.²²

Existe evidencia de que el virus del papiloma humano 16 y 18 juega un importante papel en la patogénesis del carcinoma escamoso de la cavidad oral, y en especial de la orofaringe. Aunque los principales factores de riesgo para el cáncer de la cavidad oral siguen siendo la exposición al tabaco y alcohol. En México, la información epidemiológica con relación al cáncer oral y el cáncer orofaríngeo es escasa. Según el Registro Histopatológico de Neoplasias de México en el año 2002 se reportaron 820 casos de cáncer oral y 147 de la orofaringe de un total de 108,064 malignidades, lo que significó casi 1% de éstas, mientras que el 75% de los casos ocurrió en la cavidad

oral y 25% en la orofaringe. La relación hombre y mujer fue de 1.4:1, en la cavidad bucal y 3.4:1, en la orofaringe.¹

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología en México se reportó que la máxima frecuencia de cáncer oral ocurre entre los 50 y 70 años y la edad, en promedio a los 60 años, y en forma muy interesante, sin diferencias significativas entre géneros en cuanto a su frecuencia. Existe una asociación más vigorosa del VPH con cáncer de la orofaringe, ya que la posibilidad de detección de VPH alcanza 50% o más. El tipo 16 el más frecuente, encontrándose en 16.5 al 90% de las muestras positivas a VPH y el tipo 18 en un 18%.¹

La relación humana y los hábitos personales son suficientes para que los VPH continúen infectando la piel y las mucosas de los humanos, siendo una de las infecciones más comunes. El incremento de la prevalencia de estas infecciones se debe en gran parte a la conducta sexual humana, a la falta de diagnóstico oportuno y a la carencia de una terapéutica específica, efectiva, segura y confiable.⁹

7. LESIONES FRECUENTES ASOCIADAS A VPH

7.1 Condiloma acuminado

El condiloma acuminado es una dermatosis producida por un virus del papiloma humano (VPH), en especial VPH 6 y 11. Afecta preferentemente las mucosas genital y anal, y se caracteriza por vegetaciones o verrugosidades que tienden a crecer y persistir (Fig. 9).²³



Fig. 9 Condiloma acuminado perianal.⁹

Etiología

El virus del papiloma humano es el agente etiológico del condiloma acuminado. Tienen tropismo por la piel y mucosas y se han reconocido alrededor de 100 tipos, 35 de estos virus causan lesiones anogenitales, y se subdividen en virus con riesgo bajo de transformación maligna (tipos 6 y 11, que son los más frecuentes [90%] y se presentan en condilomas exofíticos) y alto (tipos 16 [40 a 60%], 18 [10 a 20%], 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82).^{6, 23}

Generalmente, la infección se transmite sexualmente, por lo que el comportamiento sexual es el factor de predicción más constante en la adquisición de una infección. Más importante aún, el número de parejas sexuales se relaciona proporcionalmente con el riesgo de tener una infección por el VPH.²⁴

Las verrugas revierten espontáneamente, aunque algunas lesiones pueden persistir durante años, e incluso recurrir tras el tratamiento de las mismas. La



evolución hacia lesiones malignas tiene baja frecuencia, ya que estos virus no integran su ADN en el cromosoma de las células infectadas. La evolución hacia carcinoma ocurre después de anormalidades citológicas progresivas, con latencia que puede ser de hasta 20 años aproximadamente.²³

Descripción clínica

Predominan en los genitales; en mujeres, en la vulva, los labios mayores y menores y rara vez en el cuello uterino; en varones, en el surco balanoprepucial, el frenillo, el prepucio y el meato urinario. También pueden observarse en el perineo, ano y recto.^{23, 25}

También pueden aparecer en la mucosa oral, donde se presentan predominantemente sobre la mucosa no queratinizada de los labios, piso de boca, superficies lateral y ventral de la lengua, la mucosa del carrillo y paladar blando.²⁶

Comienzan como una pápula rosácea de pequeño tamaño que crece con una disposición filiforme que le da aspecto de coliflor. Cuando afectan la piel se manifiestan como masas exofíticas de diversos tamaños, hiperqueratósicas, blandas, papilares, pediculadas, blancas, sonrojadas o grisáceas. Cuando afectan las mucosas suelen ser lesiones hiperplásicas y de color rosa o blanco. En ocasiones pueden ser sésiles con múltiples proliferaciones finas y digitiformes y también se manifiestan por hemorragias, prurito, mal olor, exudación y malestar local.²⁷

75% de las parejas sexuales de los pacientes queda infectado. En niños con condilomas es necesario excluir abuso sexual.²³

Epidemiología

Los condilomas acuminados se encuentran entre las enfermedades de transmisión sexual más comunes en todo el mundo. Afectan a cualquier raza y a ambos sexos; predominan en adolescentes y adultos, pero pueden observarse en niños y debe excluirse abuso sexual; la prevalencia es alta en mujeres de menos de 25 años de edad que tienen actividad sexual. Se ha registrado gran incremento en el transcurso de los últimos 35 años.²⁴

Las verrugas genitales se asocian a la infección por virus papiloma humano (VPH), principalmente los tipos de bajo riesgo 6 y 11 (aproximadamente en un 90% de los casos).²⁴ Los datos relativos a la distribución de los genotipos de VPH en pacientes con condiloma acuminado son escasos.

Histología

Los hallazgos histopatológicos característicos de las verrugas virales son acantosis epidérmica, hiperqueratosis, paraqueratosis, papilomatosis, elongación de las papilas dérmicas y presencia de células vacuoladas con cuerpos de inclusión basófilos compuestos por partículas virales e inclusiones eosinófilas de queratina anormal, en las capas superficiales de la epidermis; son los denominados coilocitos (Fig. 10).²⁵

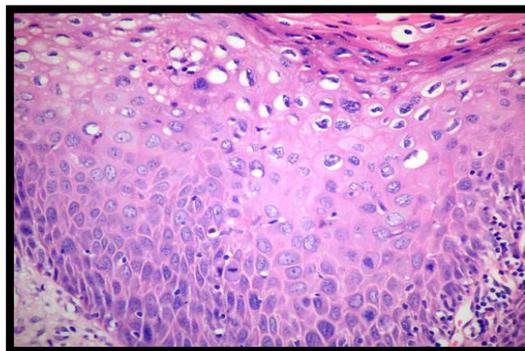


Fig. 10 Epitelio escamoso estratificado con múltiples coilocitos y pleomorfismo celular.¹⁰



Diagnóstico

El diagnóstico se realiza mediante exploración clínica. Cuando las lesiones no se visualizan con facilidad se aplica ácido acético al 2 a 5% y se observan con colposcopio.²³ Una citología vaginal puede mostrar los cambios causados por el VPH.

Las mujeres con estos tipos de cambios a menudo necesitan citologías vaginales más frecuentes. Una prueba de ADN del VPH puede identificar un tipo de alto riesgo de este virus que causa cáncer de cuello uterino. Este examen se puede hacer como una prueba de detección para mujeres de más de 30 años y en mujeres de cualquier edad que tengan un resultado ligeramente anormal en una citología vaginal.

Tratamiento

De no recibir tratamiento, las verrugas genitales pueden desaparecer por sí solas, no sufrir cambios o aumentar en tamaño y cantidad. El objetivo principal al tratar las verrugas genitales visibles es su eliminación, por razones cosméticas.

Aunque la mayoría de los casos se resuelven espontáneamente, la terapia se prefiere con frecuencia para evitar problemas psicosociales y psicosexuales a largo plazo asociados con un proceso de lenta regresión. Sin embargo, el tratamiento es costoso y doloroso, y hay un alto riesgo de recurrencia.²⁴

En el tratamiento de los condilomas acuminados se emplean la podofilotoxina y el imiquimod tópicos e interferones, crioterapia, electrocauterio o láser en los casos resistentes.

7.2 Neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC)

Los cánceres invasores del cuello uterino vienen precedidos generalmente por una larga fase de enfermedades preinvasoras asociadas con los virus papiloma humano (VPH) de alto riesgo.²⁸ Estas lesiones han sido clásicamente denominadas displasias y más actualmente como neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) o lesiones intraepiteliales escamosas (SIL). Las SIL se clasifican en bajo y alto grado de acuerdo a su potencial para convertirse en un carcinoma si no se tratan.

Etiología

El agente etiológico principalmente es el virus papiloma humano (VPH). Existen más de 100 diferentes tipos de VPH los cuales difieren en cuanto a los tipos de epitelio que infectan.⁹ Algunos infectan sitios cutáneos, mientras otros infectan superficies mucosas.

Más de 35 tipos infectan las superficies mucosas⁶ (del cuello uterino, la vagina, la vulva, el recto, la uretra, el pene y el ano).

Son clasificados como tipos de alto riesgo: VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82, y tipos de VPH de bajo riesgo 6, 11 que son los más frecuentes.⁶ El 16 y el 18 son los principales tipos de VPH asociados a lesiones cervicales.

La infección por VPH se transmite por contacto sexual, por lo que los factores de riesgo están estrechamente relacionados con el comportamiento sexual. Otros factores que aumentan el riesgo como: la multiparidad, el uso prolongado de anticonceptivos orales y el consumo de tabaco.²⁰



En la mayoría de las mujeres jóvenes, las infecciones por VPH son transitorias y se resuelven de 12 a 18 meses.²⁸

Si la lesión persiste puede evolucionar pasando por todos los grados de severidad de la displasia hasta convertirse en una neoplasia invasora.

Descripción clínica

No existen síntomas específicos ni características clínicas que indiquen la presencia de NIC. Estas lesiones son microscópicas.

Clasificación de las neoplasias intraepiteliales cervicales

La clasificación de Reagan utiliza el término “displasia” para referirse a las lesiones histológicas que constituyen la etapa preinvasora del cáncer cervical. El término displasia significa maduración anormal de las células y este tipo de daño incluye cuatro características principales: inmadurez celular, desorganización celular, anormalidades del núcleo de la célula y aumento de la actividad mitótica. Se clasifican en displasia leve, displasia moderada y displasia severa/carcinoma in situ.

La clasificación de Richart utiliza el término “neoplasia intraepitelial cervical” (NIC) para resumir el concepto de daño epitelial de las mismas lesiones preinvasoras del cérvix. A la displasia leve se le denomina NIC I, la displasia moderada NIC II y la displasia grave NIC III.

Por último, el sistema de clasificación de Bethesda en Maryland, EUA, utiliza los términos “Lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado” (SIL-L) y “Lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado” (SIL-H) para clasificar a

las lesiones precursoras de cáncer cervical. En donde CIN I se designa como SIL-L y NIC II y NIC III se entran en SIL-H.

Epidemiología

Se presenta comúnmente en mujeres menores de 30 años de edad.²⁹ Se sabe que más del 70% de las adolescentes sexualmente activas y mujeres jóvenes adquieren una infección por VPH. Sin embargo, la mayoría son transitorias y solo cerca del 25% desarrollan una lesión intraepitelial de bajo grado (SIL-L). Después, solo del 20 a 40% de estas SIL-L progresarán a lesiones intraepiteliales de alto grado (SIL-H).¹⁰

Clasificación de NIC por histopatología

De acuerdo a su histología las NIC se clasifican en NIC I, NIC LL y NIC III (Fig. 11).

◆ CIN I

Esta lesión se caracteriza por cambios coilocíticos, principalmente en las capas superficiales del epitelio. La coilocitosis, se compone de hiperchromasia y angulación nuclear con vacuolización perinuclear producida por el efecto citopático del VPH.

◆ CIN II

La displasia es más intensa, con retraso de la maduración de los queratinocitos en el tercio medio del epitelio. Se asocia a alguna variación del tamaño celular y nuclear, heterogeneidad de la cromatina nuclear y mitosis por encima de la capa basal que se extienden hasta el tercio medio del epitelio. La capa celular superficial muestra alguna diferenciación.

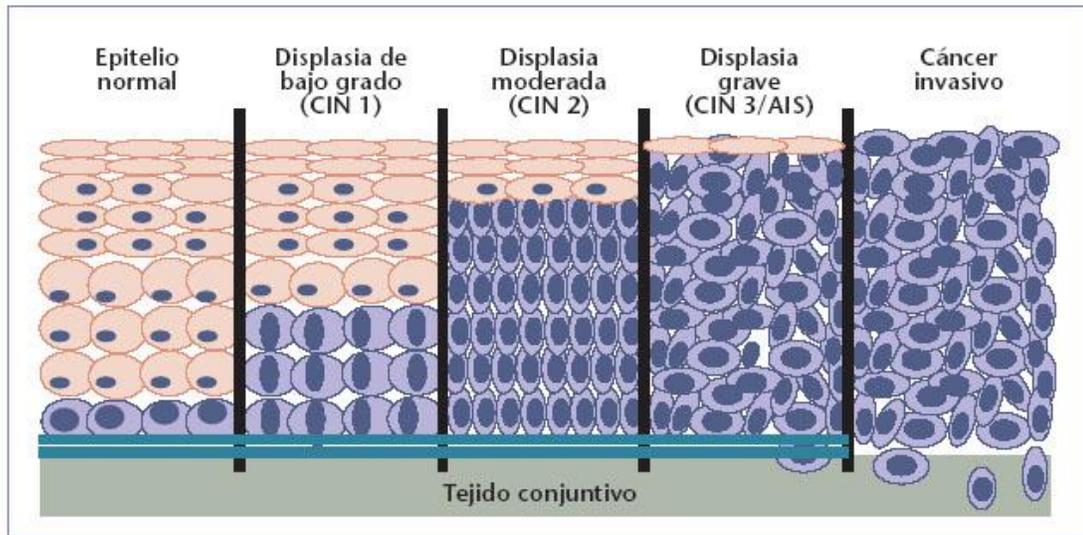


Fig. 11 Etapas histológicas de las NIC.¹¹

◆ CIN III

Marcada por una variación mayor del tamaño celular y nuclear, marcada heterogeneidad de la cromatina, orientación desordenada de las células y mitosis normales o anómalas; estos cambios pueden afectar prácticamente a todas las capas del epitelio y se caracterizan por falta de maduración. Por lo general, han desaparecido la diferenciación de las células superficiales y los cambios coilocíticos. Con el tiempo, los cambios displásicos se hacen más atípicos y pueden extenderse a las glándulas endocervicales, pero las alteraciones están limitadas a la capa epitelial superficial y a sus glándulas. Estos cambios constituyen el carcinoma in situ.²⁹

Diagnóstico

Puede sospecharse NIC por examen citológico con la técnica de Papanicolaou o mediante examen colposcópico. El diagnóstico final de NIC se establece por examen histopatológico de una biopsia cervical. Se valora si una muestra tisular cervical presenta NIC y en qué grado, en función de las



características histológicas de diferenciación, maduración y estratificación de las células y de las anomalías de los núcleos.

También se pueden utilizar métodos moleculares de diagnóstico como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR).

Tratamiento

El tratamiento depende del grado de la displasia. La displasia leve o NIC I puede desaparecer en forma espontánea. Lo único que se necesita es una observación cuidadosa con citologías vaginales repetitivas cada 3 a 6 meses.³⁰ Si los cambios no desaparecen o empeoran, es necesario el tratamiento.

El tratamiento para la displasia de moderada (NIC II) a grave (NIC III) o la displasia leve que no desaparece puede abarcar: criocirugía para congelar las células anormales, terapia con láser, procedimiento de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP, por sus siglas en inglés), el cual utiliza electricidad para eliminar tejido anormal y cirugía para extirpar el tejido anormal (conización quirúrgica).

Algunas estrategias para prevenir la infección son: reducir el número de parejas sexuales, usar barreras de protección como los condones, sin embargo, la infección por el VPH puede ocurrir en áreas que no están cubiertas o protegidas por un condón (por ejemplo, el escroto, la vulva o el área perianal) y practicarse citologías para detectar lesiones precancerosas.

La mayoría de las lesiones de bajo grado son transitorias; en la mayoría de los casos vuelven a la normalidad en plazos relativamente cortos o no progresan a formas más graves. En cambio, es mucho más probable que la



NIC de alto grado se convierta en cáncer invasor, aunque también algunas de estas lesiones persisten como tales o retroceden.^{29, 30}

El largo plazo que transcurre entre la infección inicial y la enfermedad evidente indica que pueden ser necesarios varios cofactores (tipo de virus, diferencias genéticas, efectos hormonales, carencias nutricionales y tabaquismo) para que avance la enfermedad. La regresión espontánea de la NIC también parece indicar que muchas mujeres pueden no estar expuestas a dichos cofactores.²⁸

La relevancia incalculable de un lapso tan amplio en el que el daño cervical puede detectarse y revertirse a la normalidad con intervenciones terapéuticas establecidas es lo que le confiere al cáncer cervical la posibilidad de ser curado, por lo que el factor que por sí solo se asocia con el cáncer cervical invasivo es nunca haberse sometido a pruebas de detección de cáncer cervical.²⁰

7.3 Carcinoma de cérvix

Es una neoplasia maligna que se origina en el cuello del útero (cérvix) y su progresión natural conlleva a la muerte.

Etiología

Actualmente se ha demostrado que el agente causal del desarrollo del carcinoma de cérvix es el virus del papiloma humano (VPH).³¹ Los VPH tienen especificidad hística y se han reconocido más de 100 tipos distintos de VPH, los cuales afectan a la piel y a mucosas. 35 de ellos pueden afectar el tracto anogenital de hombres y mujeres, se agrupan en VPH de bajo riesgo: los tipos 6 y 11 que son los más frecuentes y los VPH de alto riesgo: 16, 18,

31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82. El VPH tipo 16 es el tipo de alto riesgo más oncogénico, seguido del tipo 18, ambos, son asociados al cáncer de cérvix.⁶

La mayoría de las mujeres sexualmente activas (y hombres) se infectan por un tipo del VPH en algún momento de sus vidas. Para la mayoría de las mujeres, el virus es eliminado dentro de uno o dos años.³² Sin embargo, entre algunas mujeres, especialmente las personas infectadas con los tipos de virus de alto riesgo, el virus persiste y conduce al desarrollo de cáncer cervical (Fig. 12).



Fig. 12 Carcinoma de exocérvix asociado a VPH 16.¹²

El comportamiento sexual es un principal factor de riesgo para contraer el VPH. Las mujeres con múltiples parejas sexuales tienen un mayor riesgo de contraer el tipo genital de VPH que las mujeres monógamas. Las mujeres jóvenes entre las edades de 15 y 25 años tienen un riesgo dos veces mayor de contraer un tipo de VPH genital en comparación con las mujeres mayores de 35 años de edad. Primera relación sexual a temprana edad, tener muchos



compañeros sexuales, tener una pareja sexual que ha tenido varias parejas sexuales diferentes y tener sexo con un hombre no circuncidado aumenta el riesgo de una mujer de contraer un tipo de VPH genital.³²

Se han identificado otros factores que aumentan el riesgo de una mujer para desarrollar cáncer cervical. Entre estos riesgos están: el tabaquismo, la infección por clamidia, la alimentación, la inmunosupresión, uso de anticonceptivos orales, embarazos múltiples, Uso de Dietilelbestrol (DES), bajo nivel socioeconómico, antecedentes familiares y detección de cáncer cervical irregular.^{25, 32}

Otros factores de riesgo:

◆ Fumar

Puede acelerar el daño cervical causado por VPH. Las mujeres que fuman tienen el doble de probabilidades que los no fumadores de desarrollar cáncer cervical

◆ Infección por clamidia

Las mujeres cuyos análisis de sangre muestran infección por clamidia pasada o presente están en un riesgo mayor de cáncer de cérvix que las mujeres con resultados normales.

◆ Alimentación

Una alimentación con poco contenido de frutas, vegetales o verduras está asociada con mayor riesgo de cáncer cervical y de otros cánceres. Además, las mujeres que presentan sobrepeso tienen un mayor riesgo.



◆ Inmunosupresión

La supresión del sistema inmunológico debido a la infección por VIH, posterior a la terapia del trasplante de órganos, la quimioterapia, el uso crónico de esteroides aumenta el riesgo de una persona a desarrollar una enfermedad asociada con el VPH.

◆ Uso de anticonceptivos orales

Las mujeres que toman anticonceptivos orales durante cinco años consecutivos son más propensas a desarrollar cáncer cervical invasivo que mujeres que no los usan.

◆ Los embarazos múltiples

Las mujeres que llevan siete o más embarazos a término tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer cervical invasivo.

◆ Uso de Dietilelbestrol (DES)

El DES es un medicamento hormonal que fue usado entre 1940 y 1971 en algunas mujeres que se pensaba tenían un mayor riesgo de abortar espontáneamente. Las hijas de las mujeres que tomaron este medicamento tienen un riesgo ligeramente más alto de padecer cáncer de la vagina y del cuello uterino.

◆ Nivel socioeconómico bajo

El bajo nivel socioeconómico se asocia con mayor riesgo de desarrollar cáncer cervical invasivo debido al acceso limitado a la detección y tratamiento de las enfermedades cervicales precancerosas.

◆ Antecedentes familiares

Una mujer cuyo miembro de la familia, como una madre o hermana ha tenido cáncer cervical es dos a tres veces más propensa a desarrollar cáncer cervical invasivo.

Descripción clínica

La mayor parte del tiempo, el cáncer cervical inicial es asintomático, y se le conoce como carcinoma invasor preclínico. Pero en estadios más avanzados el síntoma más frecuente es la hemorragia vaginal. El más habitual es el sangrado poscoital, pero también sangrado vaginal anormal entre periodos menstruales o después de la menopausia. En la mayoría de las mujeres, la exploración vaginal revela una masa proliferativa ulcerada.

Conforme avanza la invasión, la enfermedad se vuelve clínicamente evidente y revela varios patrones de proliferación, que a menudo son visibles en el examen con un espéculo (Fig.13). Las lesiones muy tempranas pueden presentarse como una zona de superficie rugosa, rojiza y granulosa que sangra al tacto.

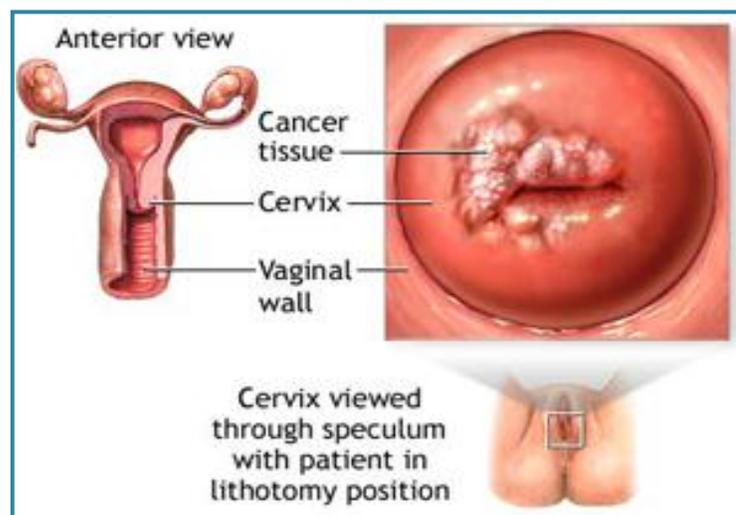


Fig. 13 Afección del cérvix y canal vaginal por lesión de alto grado.¹³



Los cánceres más avanzados pueden ser exofíticos, endofíticos o una combinación de ambos. Los carcinomas exofíticos por lo general invaden superficialmente, y la mayor parte de su masa se proyecta hacia la luz vaginal como una protuberancia proliferativa similar a una coliflor, con excrecencias papilares.

Los cánceres endofíticos pueden infiltrar ampliamente el estroma, distorsionando el cuello uterino, con poco crecimiento visible en la superficie. Estas lesiones pueden extenderse hacia el endocérvix al tiempo que dejan intacto el epitelio escamoso del cuello uterino hasta que la lesión rebasa los 5 ó 6 cm de diámetro. Dan lugar a un cuello sumamente aumentado de tamaño, irregular y con una superficie rugosa, papilar o granulosa.

Los tumores que son a la vez exofíticos y endofíticos generalmente están ulcerados, con infiltración profunda del estroma subyacente. En todos los tipos, la hemorragia al tacto y la necrosis son las características clínicas predominantes. También es común el flujo maloliente.

Al proseguir la invasión, puede afectar directamente a la vagina, el parametrio, la pared lateral de la pelvis, la vejiga urinaria y el recto. Además de la invasión local se produce metástasis de los ganglios linfáticos regionales. En las etapas avanzadas de la enfermedad se presentan metástasis a distancia.

El cáncer cervical es una enfermedad de estadificación clínica.³¹ El sistema de estadificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) es el que actualmente se usa de forma convencional para todos los tipos histológicos de cáncer de cuello del útero.



En este sistema, las etapas se expresan con números romanos del 0 al IV (0-4). En general, mientras más bajo es el número, menor es la propagación del cáncer. Un número más alto, como la etapa IV (4), significa un cáncer más grave. Todas las etapas (excepto la etapa 0) se subdividen en grupos más pequeños que se identifican con letras y números. Esto es muy importante porque el tratamiento y las posibilidades de recuperación dependen de la etapa en que se encuentre el cáncer.

Estadios clínicos

◆ Estadio I

El carcinoma de estadio I se limita estrictamente al cuello uterino. No se debe tomar en cuenta la extensión al cuerpo uterino.

Estadio IA: Cáncer invasor identificado a través de un examen microscópico únicamente. La invasión se limita a la invasión del estroma medida con un máximo de 5 mm de profundidad y 7 mm de extensión horizontal.

- Estadio IA1: La invasión medida en el estroma no supera 3 mm de profundidad y 7 mm de diámetro.
- Estadio IA2: La invasión medida en el estroma está entre 3 y 5 mm de profundidad y no supera 7 mm de diámetro.

Estadio IB: Las lesiones clínicas se limitan al cérvix, o las lesiones preclínicas son mayores que en el estadio IA.

- Estadio IB1: Lesiones clínicas de tamaño máximo de 4 cm.
- Estadio IB2: Lesiones clínicas de tamaño superior a 4 cm.



◆ Estadio II

El carcinoma de Estadio II se extiende más allá del cérvix, pero sin alcanzar las paredes pelvianas. Afecta la vagina, pero no más allá de sus dos tercios superiores.

- Estadio IIA: Ninguna afección parametrial evidente. La invasión afecta los dos tercios superiores de la vagina.
- Estadio IAB: Afección parametrial evidente, pero la pared pelviana no está afectada.

◆ Estadio III

El carcinoma de estadio III se extiende hacia la pared pelviana. El tumor afecta el tercio inferior de la vagina.

- Estadio IIIA: Ninguna extensión en la pared pelviana, pero afección del tercio inferior de la vagina.
- Estadio IIIB: Extensión a la pared pelviana.

◆ Estadio IV

El carcinoma de estadio IV se extiende más allá de la pelvis verdadera o invade la mucosa de la vejiga y/o del recto.

- Estadio IVA: Extensión del tumor a los órganos pelvianos cercanos.
- Estadio IVB: Extensión a los órganos distantes.

◆ Recurrente

La enfermedad recurrente significa que el cáncer ha vuelto (reaparecido) después de haber sido tratado. Puede volver al cuello uterino o a otro lugar.

Epidemiología

De acuerdo a la OMS el cáncer de cérvix es la tercera causa de muerte en el mundo y cada año se originan 500 000 nuevos casos y 260 000 mujeres mueren por esta causa; es decir, cada minuto surge un nuevo caso de cáncer cervical y cada dos minutos una mujer fallece por este cáncer y cerca de 80% se presentan en los países en desarrollo. La mayoría de los casos de cáncer cervicouterino se diagnostican en mujeres mayores de 40 años.²⁰

En México ocupa el segundo lugar como causa de muerte, después del cáncer de mamá. Anualmente, en el país se diagnostican cerca de 10.000 casos de los que se registran 5.000 fallecimientos. Los años de mayor riesgo para las mujeres son de los 40 y hasta pasados los 50. De acuerdo al Instituto Nacional de Cancerología (INCan) en México cada día fallecen 12 mujeres por esta enfermedad (una cada dos horas) y la mayor parte de los casos se encuentran en etapa invasora.²¹

La infección por VPH es la más frecuente de las transmitidas sexualmente. Desde el punto de la patología cervical el VPH 16 justifica por sí sólo casi el 60% de los casos de cáncer cervical, y el VPH 18 representa el 10% de los casos; otros tipos de VPH contribuyen individualmente con menos de un 5% de los casos.⁵

◆ Histología

Las variantes histológicas de este carcinoma son el de células grandes queratinizantes, el de células grandes no queratinizantes y el de células pequeñas.³¹

Los tumores de células grandes queratinizantes están formados por células tumorales que forman nidos infiltrantes con perlas de queratina en el centro. Los núcleos son grandes e hiperocrómicos, con cromatina gruesa. Las figuras mitóticas visibles son escasas.

Los carcinomas de células grandes no queratinizantes muestran una queratinización celular individual, pero no forman perlas de queratina. El polimorfismo celular y nuclear es más obvio y las figuras mitóticas son muy numerosas.

La categoría de carcinoma de células pequeñas incluye los carcinomas poco diferenciados y los carcinomas anaplásicos de células pequeñas. El primero contiene células con núcleos de pequeño a mediano tamaño y citoplasma más abundante, comparados con los del último. El carcinoma anaplásico de células pequeñas infiltra en forma difusa y está formado por células tumorales con escaso citoplasma, núcleos pequeños redondeados u ovalados, y alta actividad mitótica. Los nucléolos son pequeños o ausentes.

Otras variantes menos frecuentes del carcinoma de cérvix son el carcinoma verrucoso y el carcinoma papilar (Fig. 14 y 15)

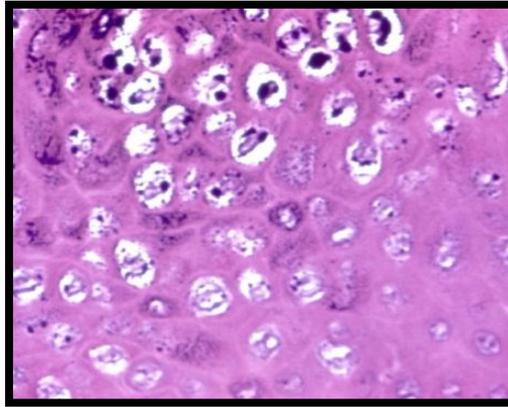


Fig. 14 Epitelio escamoso estratificado con presencia de coilocitos.¹⁴



Fig. 15 Corte histopatológico de lesiones verrucopapilares.¹⁵

Diagnóstico

Se necesita de estudios específicos:

◆ Citología cervical

Se trata de un método diagnóstico que permite el examen microscópico directo de las características de las células del epitelio del cérvix, utilizando una técnica de tinción conocida como técnica de Papanicolaou (Fig. 16). Detectan las lesiones precancerosas y el cáncer, pero no ofrecen el

diagnóstico final. Cualquier hallazgo de patología en la citología cervical debe ser confirmado mediante estudio colposcópico y biopsia.²⁰

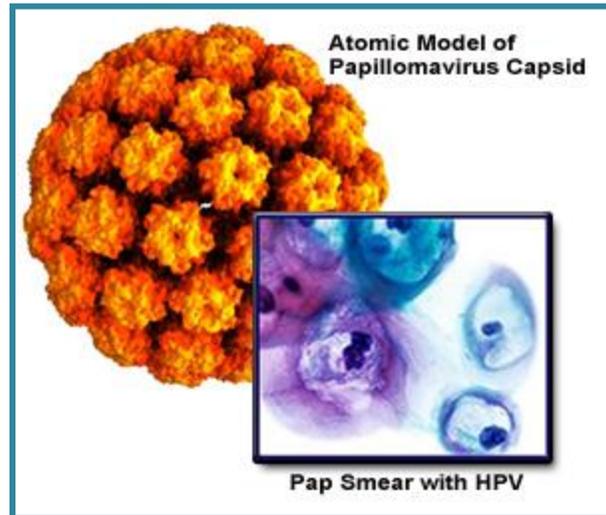


Fig. 16 Daño citopático producido al núcleo de células infectadas.¹⁶

La Norma Oficial Mexicana para la Prevención, Detección y Tratamiento del Cáncer del Cuello Uterino recomienda:

- La citología cervical se realizará cada tres años en aquellas mujeres con dos citologías previas anuales consecutivas, con resultado negativo a Virus del Papiloma Humano (VPH), displasias o cáncer.
- Las mujeres con resultados positivos a procesos inflamatorios inespecíficos deberán continuar con exámenes anuales hasta que haya dos resultados consecutivos negativos.
- Las mujeres con infección por Virus del Papiloma Humano, displasias o cáncer serán objeto de un seguimiento en una clínica de displasias y, cuando sean dadas de alta, reiniciarán la revisión anual.

- En las instituciones del Sector Público la citología deberá practicarse gratuitamente, sin exclusión de ninguna mujer solicitante por razones económicas o de edad, pudiéndose brindar el servicio a quien lo solicite con mayor periodicidad.

La Asociación Americana del Cáncer recomienda:

- Todas las mujeres deben comenzar la prueba de Papanicolaou aproximadamente tres años después de haber comenzado las relaciones sexuales.
- La prueba se debe realizar anualmente si se usa la prueba normal de Papanicolaou.
- A partir de los 30 años de edad, las mujeres que hayan tenido tres pruebas consecutivas con resultados normales pueden hacerse las pruebas cada dos a tres años. Otra opción para las mujeres mayores de 30 años es hacerse una de las pruebas de Papanicolaou cada tres años más la prueba de determinación de VPH.
- Las mujeres que tengan ciertos factores de riesgo (infección con VIH, o un sistema inmunológico débil) deben continuar las pruebas de detección anualmente.
- Las mujeres de 70 años o más, que hayan tenido tres o más pruebas de Papanicolaou consecutivas con resultados normales (y que no hayan tenido ninguna prueba con resultados anormales en los 10 años anteriores) pueden dejar de hacerse las pruebas del cáncer de cuello uterino. Las mujeres que hayan tenido cáncer del cuello uterino

o que tengan otros factores de riesgo deben continuar haciéndose la prueba mientras estén en buen estado de salud.

- Las mujeres que se hayan sometido a una histerectomía total (extirpación del útero y del cuello uterino) por otras razones que no sean cáncer o lesiones que pudieran ser cancerosas también pueden optar por dejar de hacerse las pruebas.

◆ PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa)

Actualmente se propone complementar la detección de lesiones precursoras y cáncer cervicouterino mediante citología cervical con la determinación del ADN del VPH por medio de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) ya que orienta a detectar lesiones preinvasoras con alto potencial para evolucionar a lesiones invasoras por tipos de VPH de alto potencial oncogénico (Fig. 17).

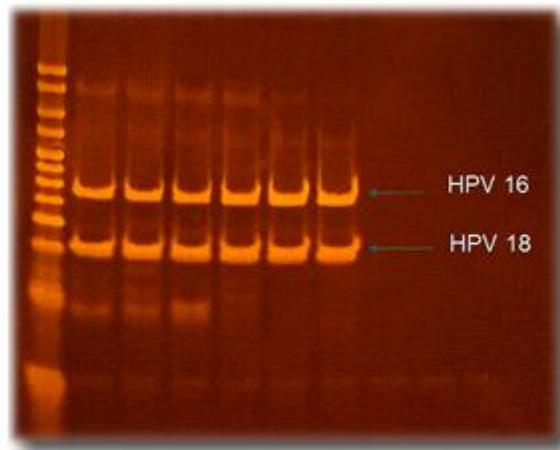


Fig. 17 Reacción en cadena de polimerasa (PCR) positiva para VPH 16 y 18.¹⁷

Esta prueba se utiliza en dos situaciones:

1. Se puede usar como prueba de detección (junto con la prueba de Papanicolaou) en mujeres mayores de 30 años de edad. No reemplaza la prueba de Papanicolaou. La prueba no se usa en mujeres menores de 30 años, ya que no les brinda ningún beneficio. Las mujeres más jóvenes que están teniendo relaciones sexuales tienen una probabilidad mucho mayor de infectarse con VPH, aunque en la mayoría de ellas este virus desaparecerá por sí solo.
2. La prueba también se puede usar en mujeres que obtuvieron resultados ligeramente anormales en la prueba de Papanicolaou, para determinar si pudiera ser necesario realizar más pruebas u ofrecer tratamiento.

◆ Colposcopia

Consiste en un examen visual de la vagina y el cérvix, empleando un colposcopio, que normalmente se lleva a cabo cuando los resultados de la citología indican la presencia de alguna anomalía en el cérvix (Fig.18).

En esta técnica se pueden aplicar ácido acético para facilitar la identificación de las células anormales en cérvix, las cuales presentan decoloración transitoria, este cambio es sugerente de lesión epitelial.

El estudio colposcópico tiene tres finalidades principales:

1. Determinar la extensión de la lesión epitelial mediante la aplicación de ácido acético.

2. Valoración de la unión escamocolumnar, o zona de transformación de los epitelios del cérvix.
3. Dirigir la toma de biopsia de los epitelios.

Si se observan áreas anormales en el cuello uterino durante este examen, existen varios métodos diferentes de tratamiento y casi siempre logran eliminar los posibles cánceres y evitan que éstos se conviertan en cáncer.

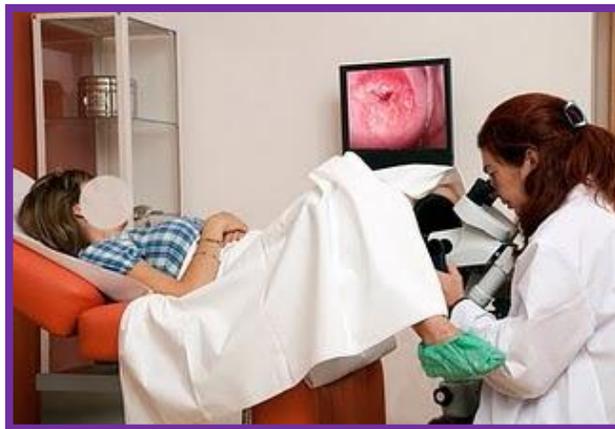


Fig. 18 Técnica de colposcopia.¹⁸

◆ Biopsia

Una biopsia es la extracción de una muestra de tejido para ver si contiene células cancerosas (Fig. 19). Esta es la única forma de poder saber con seguridad si el paciente tiene una lesión precancerosa, un verdadero cáncer o no. Algunas veces, la biopsia misma puede emplearse para tratar un posible cáncer o un cáncer en etapa muy temprana.

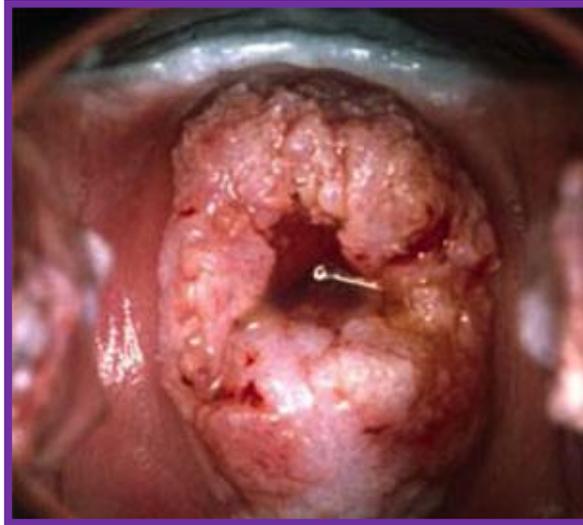


Fig. 19 Biopsia incisional por colposcopia.¹⁹

◆ Cistoscopia y la proctoscopia

La primera es para averiguar si el cáncer se ha propagado a la vejiga y el segundo para ver si el cáncer se ha propagado al recto.

◆ Radiografías del tórax

Se pueden hacer para ver si el cáncer se ha propagado a los pulmones.

◆ Estudios por imágenes

Se pueden realizar otros estudios como la tomografía computarizada (TAC) o imágenes por resonancia magnética (IMR) para ver si el cáncer se ha propagado a otras partes de su cuerpo.

Tratamiento

El tratamiento del carcinoma de cérvix se basa en la etapa o estadio de la enfermedad, el tamaño y forma del tumor, la edad y salud general de la mujer y su deseo de tener hijos en el futuro.³³

El cáncer cervical precoz se puede curar con la extirpación o destrucción de los tejidos precancerosos o cancerosos. Existen diversas formas quirúrgicas de hacer esto sin extirpar el útero ni dañar el cuello uterino, de tal manera que la mujer pueda aún tener hijos en el futuro.

Tipos de cirugía para el cáncer cervical precoz

◆ Criocirugía

Este método se utiliza para tratar el cáncer pre-invasor del cuello uterino, pero no para el cáncer invasor. Las células cancerosas se destruyen mediante la congelación.

◆ Escisión electroquirúrgica con asa (LEEP)

La electrocirugía consiste en emplear corriente eléctrica de radiofrecuencia para cortar tejidos o lograr la hemostasia. Extirpa el epitelio afectado, en vez de destruirlo, lo que permite su examen histológico.

◆ Cirugía con láser

Utiliza luz para cauterizar el tejido anormal.

◆ Conización quirúrgica del cérvix

Sirve como diagnóstico y como tratamiento de cáncer de cuello de útero. El procedimiento está indicado para confirmar el diagnóstico de cáncer y tratar definitivamente la enfermedad en estadio IA1 cuando se desea preservar la fertilidad.

◆ Histerectomía simple

Es la extirpación del útero pero no de los ovarios, a menudo no se lleva a cabo si el cáncer cervical no se ha diseminado. Después de esta cirugía la mujer no puede quedar embarazada.

Tratamiento para el cáncer cervical más avanzado

◆ Histerectomía radical

Con la cual se extirpa el útero y muchos de los tejidos circundantes, incluyendo los ganglios linfáticos y la parte superior de la vagina.

◆ Evisceración pélvica

Un tipo extremo de cirugía en la cual se extirpan todos los órganos de la pelvis, incluidos la vejiga y el recto.

◆ Radioterapia

La radioterapia es un tratamiento que usa rayos de alta energía (como los rayos X) para eliminar o encoger las células del cáncer.

Es posible utilizar la radioterapia para tratar los casos en que el cáncer se ha diseminado más allá de la pelvis o el cáncer que ha reaparecido.

◆ Quimioterapia

Utiliza medicamentos para destruir el cáncer y algunos de los que se usan como quimioterapia para el cáncer cervical son: 5-FU, cisplatino, carboplatino, ifosfamida, paclitaxel y ciclofosfamida. En algunas ocasiones, se utiliza radiación y quimioterapia antes o después de la cirugía.

En general, la enfermedad en estadios precoces (I-IIA) puede tratarse con cirugía radical o radioterapia. El mejor tratamiento para los estadios avanzados (IIB-IV) es la quimioterapia.³¹

Seguimiento en las lesiones invasoras del cérvix

◆ Etapa clínica I

Posterior a la histerectomía, las mujeres deben continuar con seguimiento citológico de la cúpula vaginal estricto cada seis meses durante cinco años; posteriormente, y si no existe evidencia de lesión, la mujer debe continuar con estudios citológicos de la cúpula vaginal cada año en forma indefinida.

Es importante mencionar que aproximadamente 35% de las mujeres con diagnóstico de cáncer en etapa IB sufren de lesiones recurrentes antes de completar los cinco primeros años posteriores a la histerectomía radical.²⁰

◆ Etapas clínicas II a IV

Los procedimientos terapéuticos y paliativos en las mujeres con cáncer avanzado requieren de una vigilancia especial en el servicio de oncología posterior a su realización. Además estas mujeres continuarán un seguimiento periódico para detectar los cambios evolutivos de la neoplasia y decidir sobre las intervenciones paliativas que puedan ofrecerse. En todos los casos, las opciones son limitadas y terminan por ser ineficientes en mantener una calidad de vida adecuada para el paciente.

Prevención y profilaxis

La mayoría de los cánceres del cuello uterino pueden prevenirse. Absteniéndose de todo contacto sexual es la forma absoluta para prevenir la

infección por un tipo de VPH genital.³² Se recomienda tratamiento y detección temprana para reducir el riesgo de transmisión de VPH.

En una relación monógama con una pareja no infectada puede reducir en gran medida los riesgos de una persona de contraer VPH. Limitar el número de parejas sexuales disminuye el riesgo de una persona de contraer diferentes cepas del VPH. El uso del condón también proporciona cierta protección y protege de adquirir otras enfermedades de transmisión sexual.

El hecho de practicarse citologías puede ayudar a detectar cambios precancerosos que pueden tratarse antes de que se conviertan en cáncer cervical. Las citologías detectan eficazmente tales cambios, pero tienen que hacerse en forma regular. Los exámenes pélvicos anuales, incluyendo una citología vaginal, se deben iniciar cuando la mujer se vuelve sexualmente activa, o en mujeres de 20 años que no son sexualmente activas.



Fig. 20 Armamentario de vacunas disponibles.²⁰

La Food and Drug Administration licencia la primera vacuna contra el VPH en junio de 2006 (Fig. 20). La vacuna está indicada para niñas y mujeres de 9 y 26 años de edad, para la prevención del cáncer cervical, lesiones precancerosas o displásicas y verrugas genitales. La vacuna contra el VPH no protege contra todos los tipos de VPH, proporciona protección contra dos tipos de VPH que causan el 70% de los casos de cáncer cervical (es decir, VPH 16 y 18 del VPH). También proporciona protección contra dos de los



tipos de VPH que causan el 90% de los casos de verrugas genitales (VPH 6 y 11 de VPH).³²

7.4 Carcinoma de orofaringe

Etiología

La acumulación de datos moleculares y epidemiológicos demuestra que los tipos de VPH de alto riesgo son responsables del cáncer orofaríngeo.

Hay más de 100 tipos de VPH caracterizados. Los VPH se dividen en virus de alto y bajo riesgo de acuerdo a su potencial oncogénico. Los tipos de VPH 16, 18, 31, 33 y 35 han sido identificados en el desarrollo del cáncer orofaríngeo. El VPH 16 es comúnmente detectado en el cáncer de orofaringe en un 90 a 95% de los tumores positivos de VPH.³⁴

La infección por VPH en la orofaringe se da por contacto sexual, un número creciente de parejas sexuales, práctica sexual oral-genital. Además hay mayor riesgo de cáncer de amígdalas entre las mujeres con lesiones cervicales y una mayor tasa de cánceres de amígdalas y lengua entre los esposos de mujeres con displasia cervical o cáncer.³⁴

También hay otros factores de estilo de vida como la mala higiene oral y el uso de marihuana. Estudios recientes demuestran que el uso de marihuana aumenta el riesgo de desarrollar cáncer orofaríngeo pero no hay ninguna correlación con la mala higiene oral. Y otros factores son el tabaco y el alcohol.^{1, 34, 35}

Características clínicas

Las lesiones de la fosa tonsilar pueden ser exofíticas o ulcerativas. Estos tumores se presentan como enfermedad de estadio avanzado (Fig.21).



Fig. 21 Carcinoma de orofaringe asociado a VPH 16.²¹

En la base de la lengua, estos cánceres pueden crecer según un patrón infiltrante o exofítico. Estos tumores suelen ser asintomáticos hasta que ya han evolucionado de manera significativa. La metástasis a los ganglios linfáticos es común debido al abundante drenaje linfático de la base de la lengua.

Epidemiología

El cáncer escamoso de la vías aerodigestivas superiores (CE-VADS) (con frecuencia denominado informa imprecisa, cáncer de cabeza y cuello), representa la sexta malignidad mas común, con una incidencia anual aproximada de 400.000 personas en el mundo. Aunque los principales factores de riesgo para el CE-VADS siguen siendo la exposición al tabaco y alcohol, el virus del papiloma humano (VPH) recientemente se ha encontrado



asociado en la etiología del 20 al 25 % de los CE-VADS, principalmente los ubicados en la orofaringe. El CE-VADS Representa 2 a 3% de las malignidades diagnosticadas en nuestro país.¹

Dentro del CE-VADS, el cáncer bucal y bucofaríngeo (CB y BF) representan un grupo importante, ya que dan cuenta del 50% de las malignidades de esta región (que también incluye a la laringe, hipofaringe, fosas nasales, senos paranasales y el esófago cervical).¹

En varios países occidentales, la incidencia de cáncer de orofaringe ha aumentado considerablemente en las últimas décadas y la incidencia ha aumentado más en los hombres. Al mismo tiempo, la prevalencia del VPH en los tumores ha aumentado de forma similar, indicando que el VPH es responsable de este aumento. El VPH se ha encontrado en un 45 a 95% de los tumores orofaríngeos y la prevalencia del VPH 16 ha sido bastante homogénea en todo el mundo. A menudo los pacientes son diagnosticados en etapa avanzada.³⁴

Específicamente, la mayoría de los cánceres bucales se desarrollan en la lengua móvil (dos tercios anteriores de la lengua) y el piso de la boca, mientras que en la bucofaringe son más comunes en la base de lengua (el tercio posterior de la lengua) y la fosa amigdalina,¹ en la mayoría de los países las tasas tienden a ser mayores en hombres que en mujeres.³⁴

En México, la información epidemiológica con relación al CB y BF es escasa. Según el Registro Histopatológico de Neoplasias de México en el año 2002 se reportaron 820 casos de CB y 147 de la BF de un total de 108,064 malignidades, lo que significó casi 1% de estas, mientras que el 75% de los casos ocurrió en la cavidad bucal y 25% en la orofaringe. La relación hombre y mujer fue de 1.4:1, en la cavidad bucal y 3.4:1, en la bucofaringe. Estos



indicadores se han mantenido constantes en los años recientes pero sin duda subestiman la verdadera incidencia debido a que no proceden de un registro con base poblacional. Aunque la tasa de mortalidad es pequeña, la letalidad es alta, ya que se estima que uno de cada dos afectados muere por la enfermedad.¹

Existe una asociación más vigorosa con cáncer de la orofaringe, ya que la posibilidad de detección de VPH alcanza 50% o más. La mayor frecuencia del se ha atribuido a la facilidad del acceso del VPH a las células basales de las criptas amigdalinas y una aparente predilección por este sitio anatómico, que sería análogo a la zona de transformación del cérvix.¹

Histología

Los tumores suelen ser poco diferenciados y no queratinizados, tienen una apariencia basaloide. Muestran niveles significativamente más bajos de mutaciones cromosómicas.

Diagnóstico

Los métodos usados para el diagnóstico de la infección por VPH están basados principalmente en la detección del DNA viral como PCR, Southern blot e hibridación *in situ* o inmuno histoquímica. Actualmente la técnica más utilizada para la detección de ADN-VPH es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), debido a su alta sensibilidad, accesibilidad y bajo costo.

Tratamiento

El tratamiento se basa en el estadio del tumor. El tratamiento de los pacientes con enfermedad avanzada a menudo es quirúrgico y oncológico. También se puede integrar la quimioterapia con la radioterapia para un mejor resultado para los pacientes.^{1, 34, 35}

Estudios han demostrado que los pacientes positivos a VPH tienen un bajo riesgo de muerte, así como un bajo riesgo de recurrencia.

Si bien aún no es claro si el tabaco es un factor de riesgo para tumores de la orofaringe inducidos por VPH, parece claro que fumar tiene un impacto negativo sobre la reincidencia del cáncer y la supervivencia de los pacientes con cáncer orofaríngeo. Los pacientes que no tienen antecedentes de tabaco y alcohol tienen un mejor estado funcional.^{34, 35}

8. MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

8.1 Citología

Consiste en la realización de un frotis de células tomadas del cérvix, sometiéndose a tinción, para poder observar al microscopio la arquitectura citológica. Este método permite realizar un diagnóstico citológico de probable lesión cervical, incluye desde la ausencia de lesión hasta la presencia de un cáncer invasor (Fig. 22).

La tasa de resultados negativos falsos de la prueba de Papanicolau oscila entre el 10% y el 20%. La mayoría de esos resultados negativos falsos se deben a errores en la toma de muestras.⁵ Esto último supone un riesgo

potencial de desarrollar una displasia cervical no detectada, que podría evolucionar a cáncer de cérvix.

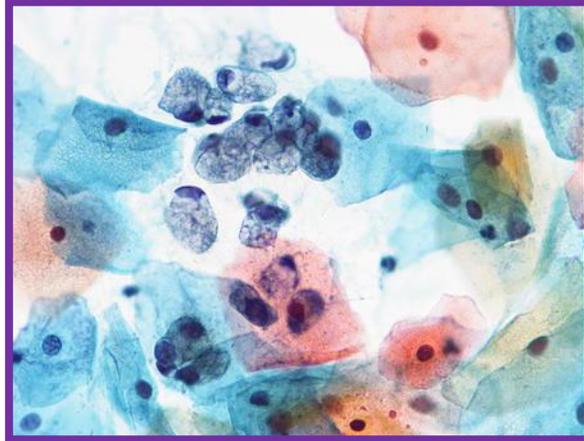


Fig. 22 Frotis citológico procesado con técnica de Papanicolau.²²

8.2 Biopsia

Se emplea para confirmar el diagnóstico citológico y consiste en la extracción de una muestra de tejido del cérvix para ver si hay presencia de células cancerosas. El procedimiento se realiza durante el examen colposcópico. Se envía al laboratorio para su fijación, tinción y examen microscópico.

8.3 Citología con inmunohistoquímica

La importancia de la inmunohistoquímica en citología está claramente reconocida. En esta combinación de técnicas diagnósticas existe la posibilidad de teñir y poner de manifiesto proteínas celulares que son identificados como marcadores de proliferación celular (Fig. 23).

La tinción de las proteínas celulares Ki-67 y p16 en citologías cervicales están altamente correlacionadas con la infección por VPH y son útiles para la confirmación del diagnóstico en los casos equívocos de SIL.⁵



La proteína celular Ki-67 es un marcador de proliferación celular, y en la mucosa escamosa normal está limitado a la capa basal del epitelio. Por el contrario, en los SIL, la positividad para Ki-67 se observa en todo el espesor del epitelio, lo que indica una expansión anormal de la zona proliferativa epitelial. Es sobreexpresado en las lesiones intraepiteliales de alto grado.

La p16, un inhibidor de la ciclina cinasa, es una proteína reguladora del ciclo celular que inhibe ese ciclo al prevenir la fosforilación de Rb. Se ha demostrado que en las células infectadas por VPH oncogénicos, existe expresión exagerada de p16.⁵ A pesar de las concentraciones altas de p16, las células infectadas por VPH continúan proliferando debido a que Rb, la diana de la actividad inhibidora de p16, es inactivada por la oncoproteína E7 del VPH. El marcador p16 es sobreexpresado en las lesiones precursoras de alto grado y cáncer invasor del cérvix.

Otro marcador es la enzima telomerasa la cual tiene la función de reponer el ADN faltante de los telómeros de los cromosomas para mantener estable su longitud y para protegerlos de la inestabilidad o de la degradación cromosomal. Se encuentra normalmente en cantidades bajas o indetectables en la mayoría de las células somáticas. Particularmente, en muestras con diferentes grados de lesión cervical se ha observado que la actividad de la telomerasa es mayor en lesiones de alto grado y en cáncer, en comparación con las lesiones de bajo grado o sin cambios neoplásicos.³⁶ Por ello se ha propuesto que la medición de la actividad de la telomerasa podría ser utilizada como marcador de progresión tumoral.

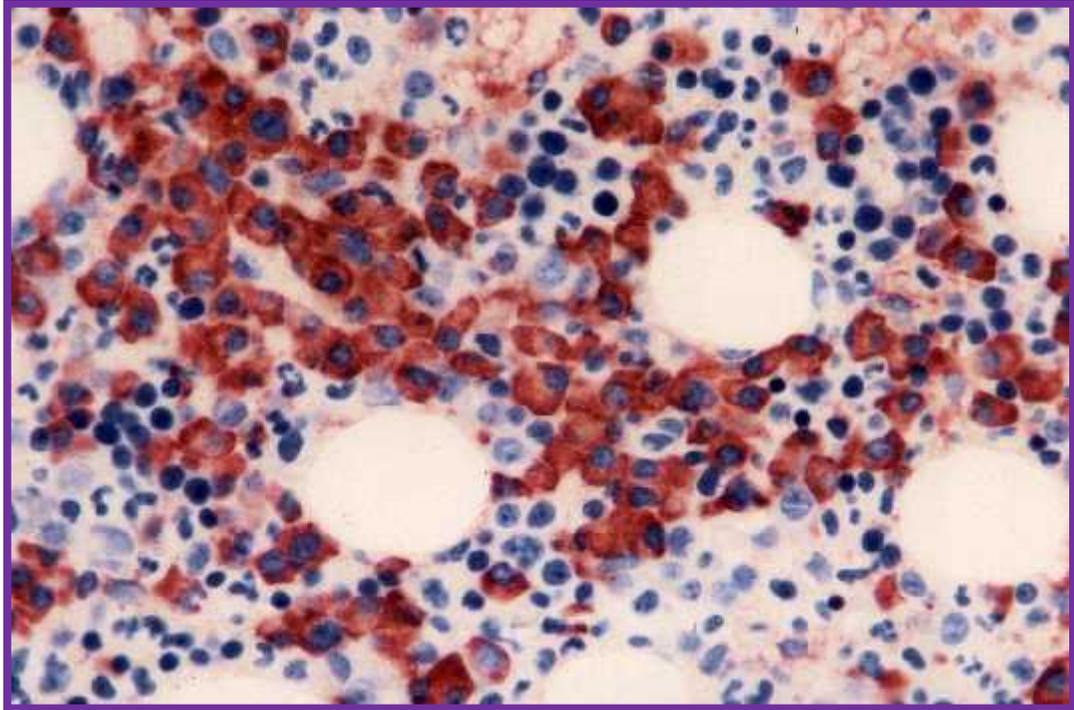


Fig. 23 Técnica con inmunohistoquímica para VPH genérico.²³

8.4 Métodos de diagnóstico molecular

La infección causada por este virus puede evidenciarse indirectamente mediante examen citológico o histopatológico a partir de cambios morfológicos sugestivos o directamente mediante pruebas moleculares que, a diferencia de los anteriores, permiten detectar el genoma y/o identificar el tipo viral involucrado.

Los métodos de análisis molecular son una importante herramienta para identificar la presencia o describir las características de agentes infecciosos como el virus del papiloma humano. La mayor parte de los métodos de identificación directa de infección por VPH están basados en la detección del genoma del virus.

8.4.1 Reacción en cadena de polimerasa (PCR)

La reacción en cadena de polimerasa (PCR) es una técnica para la síntesis in vitro de secuencias específicas de DNA. Es uno de los métodos que se fundamenta en la posibilidad de extraer ácidos nucleicos de materiales orgánicos, amplificar fragmentos específicos, identificar las bandas de tamaño esperado y secuenciar directamente los productos obtenidos con oligonucleótidos específicos.³⁷

El proceso de detección de un agente infeccioso por amplificación genética se desarrolla de manera habitual en tres etapas. La primera consiste en la extracción y purificación de los ácidos nucleicos del microorganismo de la muestra biológica, seguido de la amplificación de un segmento seleccionado del genoma del microorganismo mediante reacción en cadena de la polimerasa, es decir, la PCR propiamente dicha. Finalmente, en la tercera etapa se lleva a cabo la detección de los fragmentos amplificados en la PCR (amplicones) por electroforesis en gel de agarosa y tinción con bromuro de etidio, o mediante hibridación con sondas específicas.

Se han ensayado diferentes tipos de PCR para detectar ADN de VPH:

- 1) PCR específicas de tipo: utilizan cebadores específicos diseñados para amplificar de forma exclusiva un tipo de VPH, de manera que para detectar la presencia de ADN de VPH en una única muestra, es necesario llevar a cabo múltiples reacciones de forma separada.
- 2) PCR de amplio espectro: se emplean oligonucleótidos consenso que pueden ser utilizados para amplificar un amplio espectro de VPH. La mayoría están centrados en la región L1, dado que es una de las regiones más conservadas dentro del genoma de los VPH. Existen

tres diseños diferentes de cebadores consenso: (1) aquellos que incluyen una pareja única de cebadores, diseñados sobre una región conservada; (2) los que incorporan varias parejas de cebadores, (ejemplo MY09/MY11); (3) los que combinan una serie de parejas de oligonucleótidos diferentes, que se unen en las mismas posiciones del genoma.

- 3) PCR en tiempo real: esta técnica se ha introducido en los últimos años con objeto de determinar cuantitativamente la carga viral debido a que los diferentes estudios realizados indican que un alto número de copias de ADN viral oncogénico, está relacionado con el incremento en el riesgo del desarrollo de una lesión cervical asociada a VPH (Fig. 24).



Fig. 24 Técnica de PCR en tiempo real. Separación de secuencias de oligonucleótidos.²⁴

Para el tipado de los productos de PCR es preciso llevar a cabo el análisis posterior de los productos de amplificación, pudiéndose emplear diferentes técnicas: (1) análisis de los patrones de restricción de los productos de PCR que resulta de especial interés en el caso de infecciones múltiples; (2)



secuenciación directa de los productos de hibridación; (3) hibridación, para caracterización directa de los productos amplificados en presencia de biotina.

8.4.2 Hibridación in situ

La hibridación in situ es la hibridación de fragmentos marcados de ADN de una hebra o de ARN con secuencias complementarias (sondas) a ADN/ARN celular, que en condiciones apropiadas forman híbridos estables. Se han utilizado sondas marcadas con biotina y digoxigenina.³⁷

La hibridación in situ se utiliza en la detección de bajo número de copias de virus, en particular virus como agentes infecciosos y carcinógenos como el VPH.

La técnica involucra:

- Generación de ácidos nucleicos marcados para una detección subsecuente.
- Fijación de tejidos (seccionados), preparación de cromosomas.
- Preparación del tejido para incrementar el acceso del ácido nucleico marcado.
- Hibridación de la sonda marcada en cromosomas o tejidos.
- Lavados selectivos que remuevan las sondas que no hibridan.

En la técnica de PCR se realiza primero amplificación de ADN blanco y luego detección mediante hibridación in situ convencional con sondas ADN/ARN. De esta manera pueden detectarse cantidades pequeñísimas de genoma viral.

9. MÉTODOS PROFILÁCTICOS

Las vacunas para VPH recién obtenidas, disminuyen impresionantemente los índices de infección y de enfermedad generados por los tipos de VPH contenidos en las vacunas. Sin embargo, debido a que el 30% de los cánceres de ese tipo son causados por los tipos de VPH no contenidos en las vacunas no se recomienda cambio en los programas de detección de cáncer cervical.³⁸ En la actualidad, la mejor forma de impedir la transmisión del VPH es evitar entrar en contacto directo con tejido infectado. Los métodos anticonceptivos de barrera también son útiles para prevenir la transmisión del VPH.

9.1 Vacuna recombinante bivalente (Cervarix)

El 16 de octubre del 2009 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó la vacuna recombinante bivalente con el nombre comercial de Cervarix (Fig. 25). La vacuna incluye los tipos VPH 16 y 18, que representan aproximadamente el 70% de los cánceres cervicales en el mundo.³⁸

Las vacunas profilácticas contra el VPH son sintetizadas a partir de la proteína L1 ensamblada en Partículas Similares al Virus (del inglés VLP). Sirve para prevenir lesiones precancerosas y cancerosas del cuello de útero.¹⁹

La administración de la vacuna es en niñas y mujeres de 10-25 años de edad, antes de empezar su actividad sexual. Se recomienda una serie de tres dosis que se administran por vía intramuscular, cada dosis es de 0.5 mL en un periodo de seis meses. La segunda dosis se administra al mes después de la primera dosis, y la tercera dosis es administrada 6 meses

después de la primera dosis. No es efectiva contra infecciones por VPH ya establecidas.



Fig. 25 Vacuna para VPH 16 y 18.

Las niñas y mujeres reciben 100% de protección contra la infección por tipos específicos del VPH. Se ha mostrado que la inmunidad dura por lo menos 5 años.³⁸

En mujeres con infección prevalente al VPH 16 y 18, la aplicación de vacunas no ha evidenciado un efecto.

9.2 Vacuna recombinante tetravalente (Gardasil)

En el 2006, la Food and Drug Administration (FDA) de los EUA aprobó una vacuna recombinante tetravalente contra el VPH desarrollada por Merck con el nombre comercial de Gardasil (Fig. 26). La vacuna incluye los tipos VPH 6, 11, (asociados con aproximadamente el 90% de las verrugas genitales y/o papilomatosis respiratoria recurrente) 16 y 18 (asociados con el 70% de los cánceres cervicales en el mundo).³⁸



Fig. 26 Vacuna para VPH 6, 11, 16 y 18.

Es una vacuna que contiene partículas similares al virus (VLP) de la proteína L1. Sirve para prevenir las lesiones precancerosas, el cáncer cervicouterino y las verrugas anogenitales en las mujeres. Además, la vacuna tetravalente está aprobada para prevenir las lesiones precancerosas y el cáncer de vulva y vagina y una pequeña fracción prevenible de cáncer orofaríngeo.³⁸

Se recomienda para la inmunización de niñas y mujeres de 9-26 años de edad. No es efectiva contra enfermedades asociadas a VPH ya establecidas. Ofrece una protección del 100% contra la infección por tipos específicos del VPH.¹⁹

Las niñas y mujeres deben ser vacunadas antes de iniciar su actividad sexual porque la vacuna es más efectiva en mujeres que aún no han adquirido ninguna infección de tipo del VPH. El esquema de vacunación requiere de tres dosis que se administran por vía intramuscular en un periodo de seis meses (0, 2 y 6 meses). Se desconoce la duración de la inmunidad, pero se ha mostrado que dura por lo menos 5 años.¹⁹

Las mujeres que tienen resultados anormales en la detección de cáncer cervical probablemente están infectadas con uno o más tipos de VPH genitales. Al aumentar la gravedad de los resultados de la prueba de



Papanicolaou, la probabilidad de infección por VPH 16 y 18 aumenta, por lo que los beneficios de la vacunación disminuyen. La vacunación es recomendada para tales mujeres porque les puede brindar protección contra la infección con los tipos de VPH no adquiridos presentes en la vacuna.³⁸ La vacuna no tiene ningún efecto terapéutico en infecciones por VPH existentes.

Contraindicaciones

La administración de un régimen de tres dosis de la vacuna es, generalmente, bien tolerada. Está contraindicada en reacciones alérgicas a alguno de sus componentes y en el embarazo.



10. CONCLUSIONES

Sin lugar a dudas la actividad sexual es el factor de mayor importancia para la infección por el Virus Papiloma Humano y las lesiones que produce.

Por otro lado, se ha demostrado que la infección por el papilomavirus es la causa necesaria, pero no la única suficiente para el origen del cáncer cervicouterino, existiendo otros factores de riesgo asociados en grado variable con el desarrollo del cáncer.

El cáncer de cérvix se puede prevenir si se realiza un diagnóstico oportuno y un tratamiento específico y eficaz. Las mujeres que reciben un seguimiento periódico mediante alguna de las técnicas de despistaje de cáncer de cuello uterino tendrán muy poca probabilidad de tener una complicación, o morir a causa de esta enfermedad.

Es necesario promover más campañas informativas para prevenir la transmisión del VPH y sus consecuencias.



11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. García C. M., González I. C., Granados M. VPH y los carcinomas de cavidad bucal y bucofaringe. *Rev. Cancerol.* 2009; 4: 181-191.
2. Cho H., Kim Y., Kim K. Comparison between L and E gene amplification analytical methods for human papillomavirus typing. *Rev. Gynecol. Oncol.* 2008; 19: 251-255.
3. Fields Bernard N., Knipe D. M., Griffin R. A., Lamb R. A., Straus S. E., Howley P. M., Martin M. A. Roizman B. *Fields Virology*. 5ª ed. USA: Editorial Lippincott Williams & Wilkins; 2007, vol. 2. Pp. 299-2303.
4. Kovanda A., Kocjan B. J., Potocnik M., Poljak M. Characterization of a novel cutaneous human papillomavirus genotype HPV-125. *Rev. Plos One.* 2011; 6.
5. Kumar V., Abbas A. K., Fausto N., Aster J. C., Robbins y Contran *Patología estructural y funcional*. 8ª ed. México: Editorial Elsevier Saunders; 2010. Pp. 1118-1124
6. Lizano M., Carrillo A., Contreras A. Infección por virus del papiloma humano: epidemiología, historia natural y carcinogénesis. *Rev. Cancerol.* 2009; 4: 205-216.
7. Muñoz N., Bosch X., de Sanjosé S., Herrero R., Castellsagué X., Shah K.V., Snijders P.J., Meijer C.J. Epidemiologic classification of Human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N. Engl J. Med.* 2003; 348: 518-527.
8. Muñoz N., Bosch X., Castellsagué X., Díaz M., de Sanjosé S., Shah K.V., Meijer C.J. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer.* 2004; 111: 278-85.
9. Conzuelo A. E. *Nuevas alternativas en el tratamiento de papilomavirus*. 2ª ed. México: Editorial Prado; 2007. Pp. 1-43.



10. López A., Lizano M. Cáncer cervicouterino y el virus del papiloma humano: la historia que no termina. *Rev. Cancerol.* 2006; 1: 31-55.
11. Grillo C. F., Martínez M. I., Morales B. Virus del papiloma humano: aspectos moleculares y cáncer de cérvix. *Rev. Colomb. de Obstet. y Ginecol.* 2008; 59: 310-315.
12. Burchell A.N., Winer R.L., De Sanjosé S., Franco E. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Rev. Vaccine.* 2006; 24: 52-61.
13. Negroni M. Microbiología estomatológica Fundamentos y guía práctica. 2ª ed. Argentina: Editorial Panamericana; 2009. Pp. 433-437.
14. Sanabria J. G. Virus del papiloma humano. *Rev. Ciencias Med.* 2009; 13: 168-187.
15. Baseman J.G., Koutsky L.A. The epidemiology of human papillomavirus infections. *Rev. Clin. Virol.* 2005; 32: 16-24.
16. Frazer I.H. Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nat. Rev. Immunol.* 2004; 4: 46-54.
17. Leyva, E. R., Gaitán L. A. Patología general e inmunología. 1ª ed. México: Editorial Trillas; 2008. Pp. 334-336.
18. Murray P. R., Rosenthal K. S., Pfaller M. A. Microbiología médica. 6ª ed. España: Editorial Elsevier Mosby; 2009. Pp. 499-504.
19. Documento de posición de la OMS. Vacunas contra el virus del papiloma humano. 2009; 15: 117-132. Hallado en: http://www.who.int/immunization/documents/WER_report_HPV_Spanish.pdf
20. Tapia R. El manual de salud pública. 2ª ed. México: Editorial Intersistemas; 2006. Pp. 687-707.
21. www.incan.edu.mx
22. Giuliano A.R., Tortolero G., Ferrer E., Burchell A.N., de Sanjose S., Kjaer S.K., Muñoz N., Schiffman M., Bosch F.X. Epidemiology of human



- papillomavirus infection in men, cancers other than cervical and benign conditions. *Rev. Vaccine.* 2008; 26: 17-28.
23. Arenas R. *Dermatología Atlas, diagnóstico y tratamiento.* 4ª ed. México: Editorial Mc Graw-Hill; 2009. Pp. 814-818.
24. Aubin F., Prétet J., Jacquard A., Saunier M., Carcopino X., Jaroud F., Pradat P., Soubeyrand B., Leocmach Yann., Mougín C., Riethmuller D. Human papillomavirus genotype distribution in external acuminata condylomata: a large french national study. *Rev. Clin. Infectious Diseases* 2008; 47: 610–615.
25. Iglesias L., Guerra A., Ortiz P. L. *Tratado de dermatología.* 2ª ed. España: Editorial Mc Graw-Hill; 2004. Pp. 143-145.
26. Sapp J. P., Eversole L. R., Wysocki G. W. *Patología oral y maxilofacial contemporánea.* 2ª ed. España: Editorial Elsevier Mosby; 2004. Pp. 213-214.
27. Ferrá T. M., Amador M. E. Algunos aspectos epidemiológicos de los condilomas acuminados. Estudio de 307 casos. *Rev. Archivo Méd. De Camagüey.* 2008; 12.
28. <http://screening.iarc.fr/colpochap.php?lang=3&chap=2>
29. Kumar V., Abbas A. K., Fausto N., Mitchell R. N. *Patología Humana.* 8ª ed. España: Editorial Elsevier Saunders; 2008. Pp. 731-732.
30. Wright TC Jr., Massad L.S., Dunton C.J., et al. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference: 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 197: 346-355.
31. Berek J. S. *Ginecología de Novak.* 14ª ed. España: Editorial Lippincott Williams & Wilkins; 2007. Pp. 1459-1494.
32. Underwood S., Ramsay-Johnson E., Dean, A., Ivalis, R. *Rev. Natl Black Nurses Assoc.* 2009; 20: 42-54.



33. Kahn J.A. HPV vaccination for the prevention of cervical intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med.* 2009; 361: 271-278.
34. Marklund L., Hammarstedt. Impact of HPV in oropharyngeal cancer. *Rev. Oncol.* 2011; 171-176.
35. Mannarini L., Kratochvil V., Calabrese L., Gomes L., Morbini P., Betka J., Benazzo M. Human papilloma virus (HPV) in head and neck region: review of literature. *Rev. Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2009; 29: 119-126.
36. Martín D. C., Molano M., Bravo M. M. Actividad de la telomerasa como biomarcador de progresión en lesiones cervicales. *Rev. Colomb Cancerol* 2006; 10: 125-133.
37. De Guglielmo Z. Rodríguez A. Métodos utilizados en la identificación del virus papiloma humano. *Rev. An. Sist. Sanit. Novar.* 2010; 33; 71-77.
38. Sharma S. Vaccines against human papilloma virus and cervical cancer: an overview. *Rev. Indian J Community Med.* 2008; 33: 143–145.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS DE IMÁGENES

1. Navas M. E. El cáncer de cuello de uterino mata a unas 33.000 mujeres cada año en América latina y el Caribe. Hallado en: http://news.bbc.co.uk/hi/spanish/science/newsid_7396000/7396524.stm
2. Fields Bernard N., Knipe D. M., Griffin R. A., Lamb R. A., Straus S. E., Howley P. M., Martin M. A. Roizman B. Fields Virology. 5ª ed. USA: Editorial Lippincott Williams & Wilkins; 2007, vol. 2. Pp.
3. Warren R. New HPV vaccine offers protection against anal cancer. Hallado en: <http://www.cancernetwork.com/colorectalcancer/content/article/10165/1940473#>
4. García C. M., González I. C., Granados M. VPH y los carcinomas de cavidad bucal y bucofaringe. Rev. Cancerol. 2009; 4: 181-191.
5. Hospital General “Dr. Manuel Gea González”.
6. Clínica de Patología UNAM.
7. Nour N. Cervical cancer: a preventable death. Rev. Obstet. Gynecol. 2009; 2: 240-244.
8. HPV Infection. Hallado en: http://p53.free.fr/p53_info/p53_cancer.html
9. Microbiología de las enfermedades de transmisión sexual. Hallado en: <http://angel-httpwwwseimcorgdocumentosproto.blogspot.com/>
10. <http://www.splp.com.ar/labovirtual/atlas/gineco/gineco004.htm>
11. Carretero M. Cáncer de cuello de útero. Nuevas perspectivas en la prevención. Rev. Offarm. 2008; 27: 120-123. Hallado en: http://www.google.com.mx/imgres?q=neoplasias+intraepiteliales&hl=es&gbv=2&biw=1024&bih=476&tbn=isch&tbnid=1RvAvhKCM:&imgrefurl=http://www.dfarmacia.com/farma/ctl_servlet%3F_f%3D37%26id%3D13120526&docid=6oe0qRcdKmpiWM&imgurl=http://www.dfarmacia.com/ficheros/images/4/4v27n05/grande/4v27n0513120526fig01.jpg&w=4



1&h=324&ei=KUSpTrCaLsSKsQKPwem0Dw&zoom=1&iact=hc&vpx6
9&vpy=185&dur=150&hovh=159&hovw=316&tx=148&ty=110&sig=100
0883247086224853&page=3&tbnh=89&tbnw=177&start=19&ndsp=1&
ved=1t:429,r:5,s:19

12. Carcinoma de cérvix

13. Cervical cancer. Hallado en:
<http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/ency/article/000893.htm>

16. HPV and cervical cancer. Hallado en:
<http://www.biochemista.com/2011/06/hpv-and-cervical-cancer.html>

19. De la publicación: Virus del papiloma humano: Información sobre el
VPH para los médicos, agosto de 2007. Hallado en:
www.cdc.gov/std/hpv/common-clinicians/sp/ClinicianBro-Sp-fp.pdf

22. [http://raulcalasanz.wordpress.com/2011/05/24/ud5-obtencion
procesamiento-y-transporte-muestras-no-emitidas-directamente-por-
el-paciente-exudados/](http://raulcalasanz.wordpress.com/2011/05/24/ud5-obtencion-procesamiento-y-transporte-muestras-no-emitidas-directamente-por-el-paciente-exudados/)