



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES IZTACALA

**“PANORAMA ACTUAL DE LA INFECCION POR VIRUS DE
PAPILOMA HUMANO Y SU RELACION CON EL CANCER
CERVICOUTERINO”**

**SEMINARIO DE TITULACIÓN
TÓPICOS SELECTOS EN BIOLOGÍA**

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE BIOLOGA

PRESENTA:

JUDITH JAZMIN PEÑA RAMOS

Director: Dr. Elias Piedra Ibarra.

Los Reyes Iztacala, Tlalnepantla Edo. De México

Abril del 2008.



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.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS, por todo lo que me ha dado en la vida, especialmente unos PADRES ejemplares y una familia maravillosa.

A MIS PAPÁS por todo su amor y apoyo incondicional, por estar siempre conmigo, por toda su sabiduría y enseñanzas, por su ejemplo de perseverancia, y por todas las palabras de aliento y motivación que me han dado.

A MIS HERMANOS por todo lo que me han ayudado a lo largo de mi vida y por que sé que cuento con ustedes en todo momento.

A ARMANDO por tu paciencia pero sobre todo por tu ejemplo de superación y fortaleza ante las prueba que nos ha puesto a vida, por todo tu apoyo; por caminar junto a mi en los momentos difíciles y porque la culminación de ésta etapa representa un esfuerzo mutuo.

A MIS PEQUEÑOS LAURA, NAOMI E IVAN por ser la principal motivación para lograr mis metas y mi fuerza para sobreponerme en los momentos difíciles y seguir adelante, por ser lo mejor que me ha pasado en la vida; por EXISTIR.

A ANTONIO Y LUPITA por su amistad, paciencia y cariño durante toda nuestra formación profesional y por compartir conmigo los mejores momentos de ésta etapa de mi vida.

A Deyanira por tu apoyo incondicional y por tu amistad.

A Maria Luisa por brindarme tu apoyo y todos tus consejos que indudablemente me han servido en mi desarrollo profesional.

Y de manera especial al **DR. ELIAS PIEDRA IBARRA** por brindarme todo su apoyo, dedicación, compromiso y experiencia al aceptar dirigir esta tesina.

**A TODOS USTEDES POR CREER EN MI, TODO MI AGRADECIMIENTO Y
MI CARIÑO**

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	1
SITUACION DEL CANCER CERVICAL A NIVEL MUNDIAL	2
SITUACION DEL CANCER CERVICO UTERINO EN MEXICO	4
FACTORES DE RIESGO	4
COFACTORES ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR VPH	4
INFECCION POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO Y SU EVOLUCION A CANCER CERVICOUTERINO	6
OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS A INFECCIONES POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	7
CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS Y MOLECULARES DEL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO	8
CLASIFICACION DE LAS VARIANTES GENÉTICAS DE VPH	10
TIPOS DE INFECCIONES CON BASE EN MANIFESTACIONES CLINICAS	12
ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN Y DE CONTROL DEL CÁNCER CÉRVICO UTERINO	12
PREVENCIÓN PRIMARIA	13
VACUNAS	13
VACUNACIÓN DE HOMBRES	15

PREVENCIÓN SECUNDARIA	16
METODOS DE DIAGNOSTICO	17
CITOLOGIA CERVICAL (PAPANICOLAOU)	17
INSPECCION VISUAL CON ACIDO ACETICO (IVA)	19
INSPECCIÓN VISUAL CON SOLUCION YODOYODURADA DE LUGOL (IVSL)	19
COLPOSCOPIA	20
HISTOPATOLOGIA (BIOPSIA)	20
TECNICAS MOLECULARES	20
REACCION EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR)	21
PCR EN TIEMPO REAL	22
CAPTURA DE HIBRIDOS	23
IMPACTO DE LOS PROGRAMAS DE DETECCION Y TRATAMIENTO	23
TRATAMIENTO DE LESIONES PRECANCEROSAS	23
PREVENCION TERCIARIA	24
CONCLUSIONES	25
BIBLIOGRAFÍA	27

INTRODUCCION

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) comprenden un grupo muy amplio de enfermedades cuya etiología y patogenia son muy diversas, pero que tienen en común que su principal vía de adquisición es la relación sexual. Se han descrito más de 30 enfermedades bacterianas, virales y parasitarias pueden ser transmitidas sexualmente. Estas infecciones representan en todo mundo un problema de salud importante, que a pesar de los avances médicos continúan siendo una causa frecuente de morbilidad y de afectación al bienestar de la población.

Las ITS son tan antiguas como la humanidad misma, vestigios de este tipo de padecimientos se encuentran en papiros del antiguo Egipto y en escritos del Antiguo Testamento. El estudio de estas infecciones se ha favorecido con el desarrollo de la Medicina, permitiendo en los últimos años, la identificación de nuevos agentes etiológicos, así como el reconocimiento de la transmisión sexual de microorganismos ya conocidos ⁽¹⁾.

A partir de los años setenta ha habido un incremento de las infecciones de origen viral, tal es el caso de la infección por Virus de Papiloma Humano (VPH); Ésta es la más frecuente de las ITS ya que en algunos países se ha informado que hasta un 50% de las mujeres sexualmente activas están infectadas ^(1,3 10,12).

Uno de los descubrimientos más importantes ha sido la demostración de que el Virus del Papiloma Humano es, en el 99.7% de los casos, el agente etiológico del Cáncer Cervicouterino (también llamado Cáncer de cuello uterino, de cérvix o cervical ^(3,5,6,9,11,14). Por lo general las mujeres contraen el VPH en el periodo que va desde los últimos años de la adolescencia hasta el inicio de los 30, observándose que la mayor frecuencia de infección por VPH coincide con el inicio de la vida sexual en niñas y en mujeres menores de 25 años y que disminuye en grupos de mediana edad; curiosamente a partir de los 65 años se observa otro incremento de prevalencia del virus (figura 1)³, este segundo pico en la frecuencia del VPH, se ha explicado por la reactivación de infecciones latentes causada por la disminución gradual de la inmunidad ocasionada por influencias hormonales durante los años de la menopausia o por la adquisición de infecciones por contactos sexuales con parejas nuevas a una edad más madura ⁽³⁾.

Por otro lado, la mayoría de las veces el Cáncer cervical se detecta en mujeres mayores de 40 años, la incidencia máxima coincide con los 55 años, de tal manera que se puede desprender que transcurre un largo tiempo entre la infección por VPH y el desarrollo de cáncer invasor ⁽¹¹⁾. De manera que éste tipo de cáncer es secuela de la infección persistente durante muchos años ⁽³⁾.

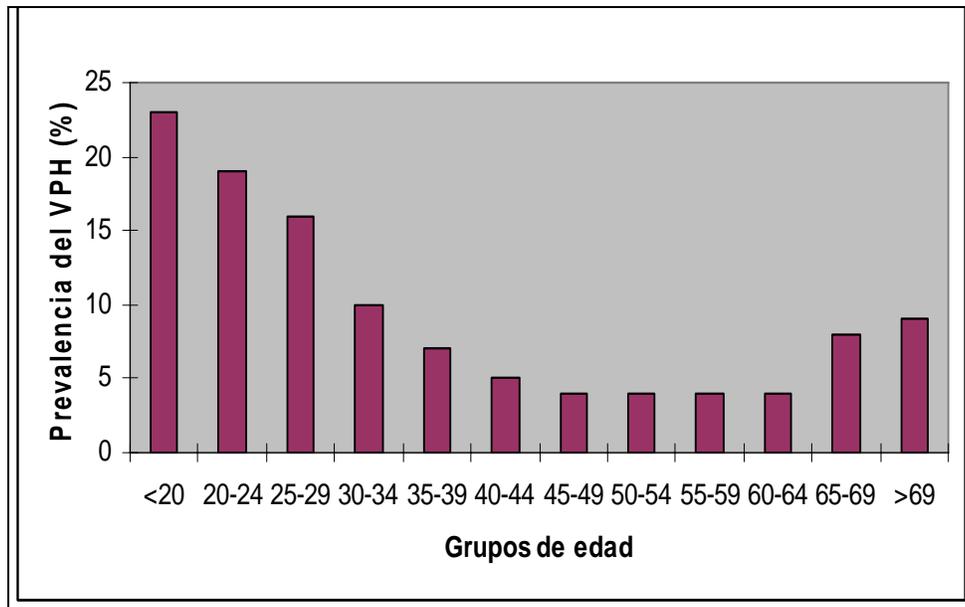
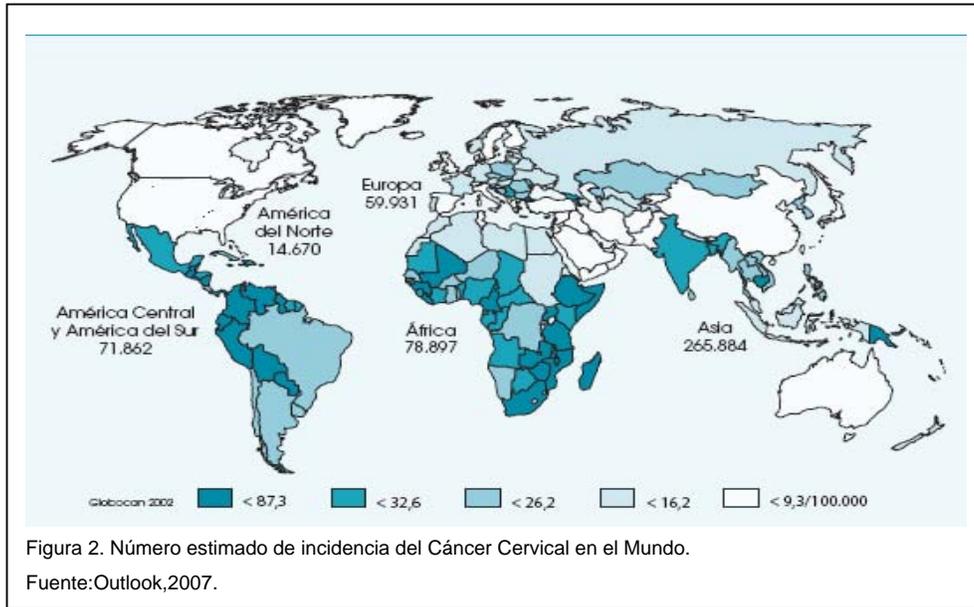


Figura 1.- Prevalencia por edad del VPH. Fuente: Carreras, 2007

SITUACION DEL CANCER CERVICAL A NIVEL MUNDIAL

A nivel mundial el Cáncer cervical es el segundo tipo más frecuente, cada año se diagnostican aproximadamente medio millón de casos de los cuales casi la mitad corresponden a mujeres que nunca se sometieron a pruebas de detección; más de 250 mil mujeres mueren cada año en el mundo a causa de esta enfermedad, las tasas más altas tanto de incidencia como de mortalidad se presentan en África subsahariana, América Latina y en el Sur de Asia (Figura 2)⁽¹¹⁾.



Cómo puede observarse, en los países industrializados la incidencia y mortalidad han disminuido considerablemente lo que ha sido relacionado con la eficacia de programas para su detección; en contraste, en los países en desarrollo las tasas de incidencia y mortalidad son aproximadamente 4 veces mayores, totalizando entre 80% y el 85% de los casos.^{5,10,11,12} (figura 3). De igual manera las tasas de supervivencia son significativamente más bajas en los países en desarrollo.

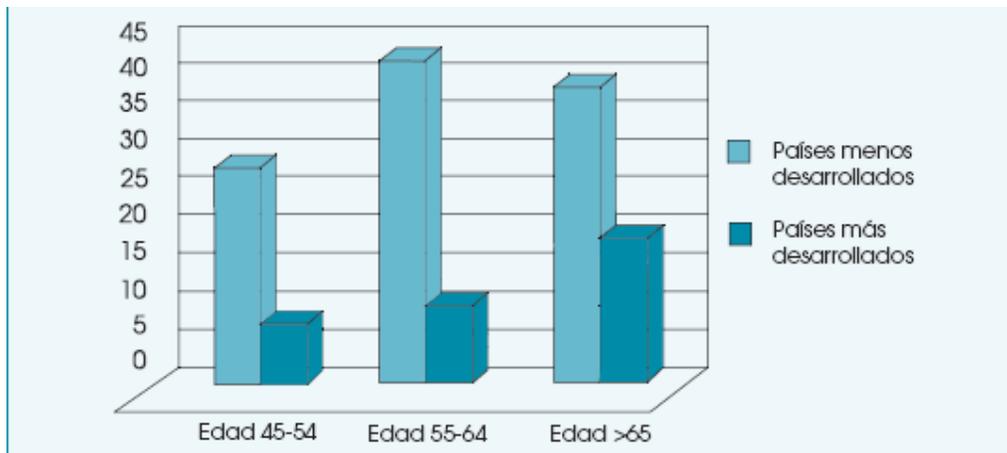


Figura 3. Las tasas de mortalidad por cáncer cervical según rangos de edad, por 100 000 mujeres. La mayor mortalidad en los países en desarrollo ha sido atribuida en parte a la falta de programas de detección.
Fuente: Outlook, 2007.

SITUACION DEL CANCER CERVICO UTERINO EN MEXICO

En México el Cáncer Cervicouterino es la primera causa de muerte en mujeres y predomina en los estratos sociales más bajos y en Estados de la República donde la población se encuentra más desprotegida y con menos recursos. Durante el año de 2000 el riesgo de morir por Cáncer cervicouterino fue 9.43 veces mayor en áreas rurales con respecto a mujeres que viven en áreas urbanas; las mujeres del Estado de Oaxaca sin escolaridad tuvieron una proporción muy elevada de muertes (58.5%) así mismo en este estado las mujeres fallecidas tuvieron el porcentaje mas elevado de ser amas de casa (91%) y sin seguridad social (65.7%). Comparativamente, el riesgo de morir por Cáncer cervical fue mayor en mujeres de los estados de Chiapas, Nayarit, Hidalgo y Guerrero con el riesgo de mujeres de la Ciudad de México ⁽¹²⁾.

La gravedad de esta enfermedad puede ser ilustrada atendiendo a que en 2002 aparecieron más de 16 000 casos nuevos en nuestro país y murieron 4380 al año, es decir una mujer cada 2 horas ⁽⁵⁾.

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo se relacionan primordialmente con la liberación de la conducta sexual: específicamente con el inicio de vida sexual activa a temprana edad y algunos mecanismos biológicos asociados como la inmadurez cervical como deficiencias de flujo cervical protector y la ectopia cervical aumentada lo que lo hace permisivo a infecciones; las relaciones sexuales de mujeres jóvenes con hombres de mayor edad y con más experiencia sexual; con el número de parejas sexuales y la promiscuidad; la presencia de otras infecciones de transmisión sexual, como el virus del herpes simple tipo 2, la *Chlamydia trachomatis* y el virus de la inmunodeficiencia humana dado que se ha demostrado su asociación con el cáncer del cuello del útero probablemente dado que el estado inmunológico del huésped es un factor determinante (1,3,5,9,12).

COFACTORES ASOCIADOS A LA INFECCIÓN POR VPH

Los análisis epidemiológicos de esta enfermedad han mostrado que existe una serie de factores asociados a las infecciones por este virus. Entre los factores asociados con mayor frecuencia destacan los siguientes:

Tabaquismo: se ha mostrado que las mujeres fumadoras presentan un aumento significativo en el riesgo al cáncer cervicouterino en comparación con las mujeres que nunca han sido fumadoras. Esta asociación probablemente se debe a que las sustancias presentes en el tabaco son agentes mutagénicos que causan alteraciones cromosómicas que una célula infectada por VPH no podría reparar adecuadamente.^(3,5,9)

El embarazo y la alta paridad: el número de embarazos a término se asocia con el riesgo aumentado al carcinoma invasivo⁽³⁾. La modificación del epitelio original en otra mucosa más resistente, llamado tejido metaplásico que a su vez se transformará en un epitelio escamoso más resistente, resulta de un mecanismo de defensa ante los cambios que ocurren en la zona de transformación del epitelio cervical por las constantes variaciones hormonales y por las agresiones físicas⁽¹²⁾.

Anticonceptivos orales: algunos estudios han reportado que su uso por más de 10 años aumentan el riesgo del cáncer de cuello de útero al doble, comparado con las mujeres que nunca han tomado anticonceptivos orales. Estos estudios sugieren que el riesgo disminuye después de interrumpir su consumo aunque sigue existiendo un riesgo elevado después de 8 años o más de haberlo suspendido^(3,9).

Factores nutricionales: se ha sugerido que los nutrientes antioxidantes (folatos, vitaminas C y E) podrían desempeñar una función protectora sin embargo la evidencia en favor de una asociación entre la dieta, estado nutricional y carcinogénesis cervical por VPH todavía no es convincente⁽³⁾.

Finalmente, dado que este problema es multifactorial también deben considerarse factores socioculturales, económicos y de los sistemas de salud como factores de riesgo.

INFECCION POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO Y SU EVOLUCION A CANCER CERVICOUTERINO

La infección por virus de papiloma humano inicia cuando penetra al organismo, a través de la mucosa genital por los microtraumatismos secundarios al coito. Esa es la principal vía de entrada ya que las mucosas tienen una menor capacidad como barrera de protección y a que el VPH requiere de células epidérmicas o mucosas capaces de proliferar como las que se encuentran en la capa basal del epitelio. En estas células se reprime la expresión de los genes virales con excepción de E5, E6 y E7 lo que ocasiona un aumento en la proliferación de células infectadas y su consecuente expansión clonal. Conforme estas células alcanzan las capas superiores se inicia la expresión de los genes tardíos, el genoma viral circular comienza a replicarse formándose las proteínas estructurales del virus. Finalmente, cuando las células alcanzan los estratos más superficiales de los epitelios ya se encuentran partículas virales completas que se liberan posteriormente ^(1,5,12).

Muchas infecciones por aislamientos virales con bajo poder oncogénico son asintomáticas y se resuelven de manera espontánea o pueden producir lesiones benignas como las verrugas genitales, condiloma acuminado o asociarse con diversas neoplasias benignas.

Por otro lado, entre el 5% y el 10% de las mujeres infectadas con tipos de VPH de alto riesgo, desarrollan una infección persistente y por lo tanto, tienen mayor riesgo de presentar lesiones cervicales precancerosas que si no son tratadas pueden progresar a Cáncer cervical invasor. Tanto las lesiones precancerosas como el cáncer cervical generalmente se originan en la “zona de transformación” del cuello uterino, que es más extensa durante la pubertad y el embarazo. De ahí que ambos estados sean considerados como factores de riesgo. Normalmente, las capas superficiales del epitelio cervical mueren y se descaman y se forman nuevas células constantemente. No obstante, la infección persistente por VPH altera este proceso: las células tienden a multiplicarse continuamente, transformándose primero en células anormales (precancerosas) y luego invadiendo el tejido subyacente (cáncer invasor). La mayor frecuencia del cáncer cérvicouterino en mujeres con edad entre 40 a 60

años puede explicarse a que la progresión de la infección por VPH a cáncer invasor toma generalmente décadas (Figura 3)⁽¹¹⁾.

OTRAS ENFERMEDADES ASOCIADAS A INFECCIONES POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El VPH no solo es causante de lesiones en cèrvix, sino que también puede causar neoplasia en vulva y vagina en mujeres mientras que, en hombres puede causar los condilomas acuminados en ano y el cáncer de células escamosas de ano, pene y boca.

Si bien la evolución natural de la infección anal, genital y oral no se ha establecido claramente es probable que el modelo evolutivo clásico (infección, displasia progresiva, cáncer invasor) propuesto para cèrvix también corresponda con los cambios clínico patológicos que se han descrito en los últimos años en la mucosa anogenital y oral, particularmente, existen coincidencias anatómicas que prueban su comportamiento biológico similar en el caso de la displasia anal.

Se ha observado que los varones y mujeres VIH+ con prácticas de sexo anal receptivo tienen un mayor riesgo de infección por VPH anal así como de su evolución a cáncer con pronóstico menos favorable respecto a la población VIH-.

La infección por el VPH esta relacionada también con los condilomas acuminados y el cáncer escamoso de pene cuya historia natural no es bien conocida a diferencia del cáncer de cèrvix. En los varones el VPH puede localizarse en el surco coronal, el glande y el cuerpo del pene así como en menor proporción en la uretra. Esas infecciones, pueden causar condilomas acuminados, infecciones subclínicas asintomáticas o cáncer escamoso de pene.

No hay mucha información sobre la prevalencia de la infección pero algunos estudios han reportado que no hay diferencias significativas entre pacientes homosexuales y heterosexuales.

La infección en la cavidad oral por VPH también suele presentarse de manera asintomática, presentar condilomas acuminados y los cánceres escamosos de la cavidad oral (amígdala palatina y lengua), para esta afectación la prevalencia

es mayor en homosexuales que en heterosexuales. Los genotipos 1, 2 y 7 son los más frecuentes en la cavidad oral siendo identificado como el agente etiológico de las verrugas comunes cutáneas. Los genotipos 13 y 32 descritos únicamente en esta localización son la causa de la hiperplasia focal epitelial mientras que el genotipo 16 es otro prevalente en la cavidad oral, al igual que el aparato genital. Los genotipos de alto riesgo 16 y 18 están presentes en un 20% de los cánceres de cabeza y cuello y en un 50% de los cánceres de amígdala palatina.

Las verrugas genitales en recién nacidos, sugiere una probable transmisión hematológica; la papilomatosis laríngea juvenil y algunos casos de cáncer de esófago en la infancia son ocasionados por transmisión vertical de madre a hijo al momento del parto y se han reportado hallazgos de secuencias genómicas en el líquido amniótico, lo que hace pensar en una posible infección intraplacentaria.¹

CARACTERISTICAS MORFOLOGICAS Y MOLECULARES DEL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO

El VPH pertenece al género Papillomavirus de la familia *Papovaviridae*, son virus sin cubierta de 52-55 nanómetros de diámetro con cápside icosaédrica de 72 capsómeros y un genoma de DNA de doble cadena circular formado por alrededor de 7857 pares de bases (Figura 4)⁽¹²⁾ en el que solo una de las cadenas sirve de molde para la transcripción. El genoma de los diferentes tipos de VPH tiene organización semejante y consta de una región larga de control LCR (*long control región*) y ocho marcos de lectura abierta unidireccional (ORF) organizados en una región de expresión temprana E (*Early*) y una región tardía L (*Late*)^(6,7, 12,13,14). La región LCR es necesaria para la replicación normal del virus y el control de la expresión génica mientras que el gen E1 codifica proteínas que participan en la replicación del DNA viral y el gen E2 proteínas implicadas en el control de la transcripción reprimiendo la expresión de los oncogenes virales E6 y E7 de las variedades Europeas VPH16. Es importante señalar que en las variedades de VPH16 AA el producto de E2 no reprime a esos oncogenes⁽²⁾.

El gen E5 es importante en la fase temprana de la infección transmitiendo la señal proliferativa además que estimula el crecimiento celular al formar un complejo con el receptor de crecimiento epidérmico. También la proteína E5 es capaz de inhibir la apoptosis consecutiva al daño al ADN, sin embargo al progresar estas lesiones al cáncer cervical, el ADN episomal del virus se integra en el genómico de célula huésped y una gran parte del genoma viral incluyendo la E5 se elimina. Por lo tanto la proteína E5 no participa directa y obligatoria en el proceso tardío de la oncogénesis mediada por VPH.

Los genes E6 y E7 (oncogenes) codifican para proteínas que inhiben la actividad de los reguladores del ciclo celular, por lo que se son las más importantes en el proceso de oncogénesis.

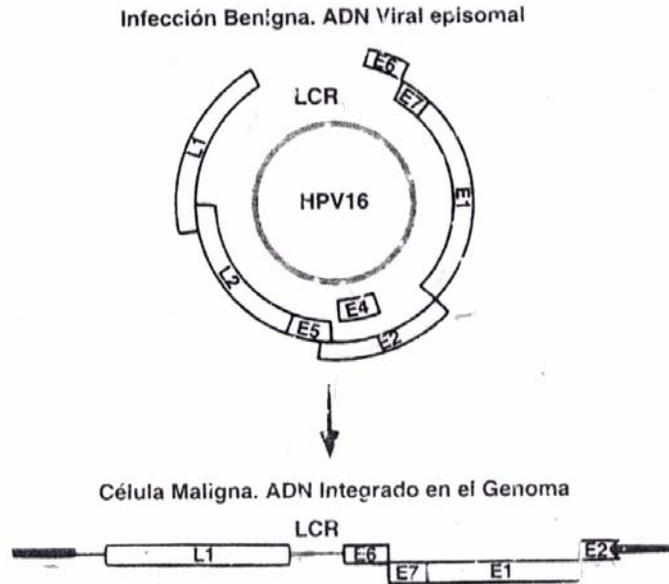


Figura 4. Organización genómica del Virus del Papiloma Humano 16. En la parte superior cuando produce una infección benigna y abajo cuando se ha integrado al genoma de la célula huésped produciendo una transformación maligna cuando el marco de lectura de E2 se rompe y permite la expresión de E6 y E7.

Fuente: Perez-Tamayo, 2003.

La proteína E6 consta de 158 aminoácidos que contiene residuos de cisteína capaces de unirse a zinc. Se une específicamente a la proteína p53 supresor de genes de células tumorales y favorece su degradación. Cuando se pierde la función de p53, los daños cromosómicos en las células se acumulan y pueden producir una transformación maligna. La comparación de las proteínas E6 de los diferentes tipos de virus ha revelado que la E6 de las variantes virales de bajo riesgo son incapaces de interactuar con p53 o de promover su degradación. De manera que se ha concluido que este es uno de los mecanismos por medio del cual los VPH de alto riesgo interfieren con la función de p53 y permiten la acumulación de alteraciones genéticas, lo que a su vez contribuye con el proceso oncogénico ^(4,12,14).

La proteína E7 de 98 aminoácidos también se une a zinc por vía de dos residuos de cisteína e interactúa con la proteína pRB que desempeña un papel importante en el control del ciclo celular inhibiendo la Fase G1-S y permitiendo a las células entrar a la fase S en forma espontánea.

La unión de E7 con pRB también promueve su degradación. Las proteínas E7 muestran diferencias en su capacidad de unión con pRB entre los virus de alto o de bajo riesgo. Por ejemplo las proteínas E7 del VPH6 y VPH11 tienen una baja afinidad por pRB y no son capaces de inhibir apoptosis ⁽¹²⁾.

Los genes tardíos L1 codifican la proteína principal de la cápside y L2 codifican una proteína secundaria; aparentemente las proteínas L1 y L2 no participan en la inducción de lesiones, y no se expresan en las células malignas, pero son muy importantes para el desarrollo de vacunas específicas ⁽¹²⁾.

La proteína E4 se acumula en el citoplasma celular induciendo el colapso de la red de citoqueratinas, lo cual podría ser la causa de la coilocitosis observada en las células infectadas en la tinción de Papanicolaou. También se ha sugerido que ayuda a la expulsión de las partículas virales de la célula. ^{1,3}

CLASIFICACION DE LAS VARIANTES GENÉTICAS DE VPH

Ya que las proteínas del papiloma son antigénicamente similares, no pueden ser clasificados en serotipos, es decir acorde con su estructura antigénica. La tipificación actual se basa en hibridación de ADN o mediante la semejanza en la secuencia, principalmente las correspondientes a E6, E7 y L1 con ayuda de la Reacción de Polimerasa en Cadena (PCR) ⁽³⁾.

De esta manera, se ha considera un nuevo tipo de VPH cuando la similitud de la variante es menor al 50% con cualquier otro tipo de VHP. Mientras que cuando la similitud es de entre 50% y 90 % se define como un subtipo.

En la actualidad se han descrito más de 130 genotipos, todos epiteliotropos, de los cuales alrededor de 40 tienen particular predilección por las mucosas del área genital y se transmiten por vía sexual mediante contacto directo con lesiones infectadas.

Como se indica, estos virus se clasifican por su localización en cutáneos o mucosos aunque la clasificación más utilizada (bajo y alto poder oncogénico) se basa en la frecuencia con que progresa a carcinoma una lesión genital ^(1,5,6,9,12,14).

Virus de Bajo poder oncogénico: los más frecuentes son el 6 y 11 y con menor frecuencia los tipos 40,42,43,44,54,61,70,72,81 y 8, están relacionados con condilomas acuminados o verrugas genitales condilomas planos e inducen inicialmente lesiones de baja malignidad conocidas como displasias leves o lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado y neoplasias benignas que rara vez progresan a un tumor invasor.

Virus de Alto poder oncogénico: los genotipos mas frecuentes son el 16 y 18 y menos frecuentes 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 26*, 53*, 66*, 68*, 73*, 82 (Figura 5)³ y se relacionan con las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado, neoplasia intraepitelial y con el cáncer cervicouterino ⁽¹¹⁾.

Los aislamientos de VPH también presentan variantes genóticas haciendo compleja la clasificación. Las variantes VPH16 Asiático-Americano AA-a y AA-c son las más frecuentes en la población Mexicana y están asociados a tumores histológicamente muy agresivos en mujeres jóvenes. Estas variantes del genotipo VPH16 AA mantienen completos sus genes E1/ E2, lo cual les permite replicarse más rápido, y la expresión de sus oncogenes E6/E7 se presenta casi de inmediato puesto que su proteína E2 no reprime su expresión. Los oncogenes estimulan para que las células se dividan sin control hasta que se convierten en células invasoras cancerosas. Para los virus Europeos, la expresión de los oncogenes no se presenta de inmediato puesto que su proteína E2 si reprime su expresión; lo cual hace que las variantes Asiático-Americanas sean 9 veces más oncogénicas en comparación con las variantes Europeas ^(2,12).

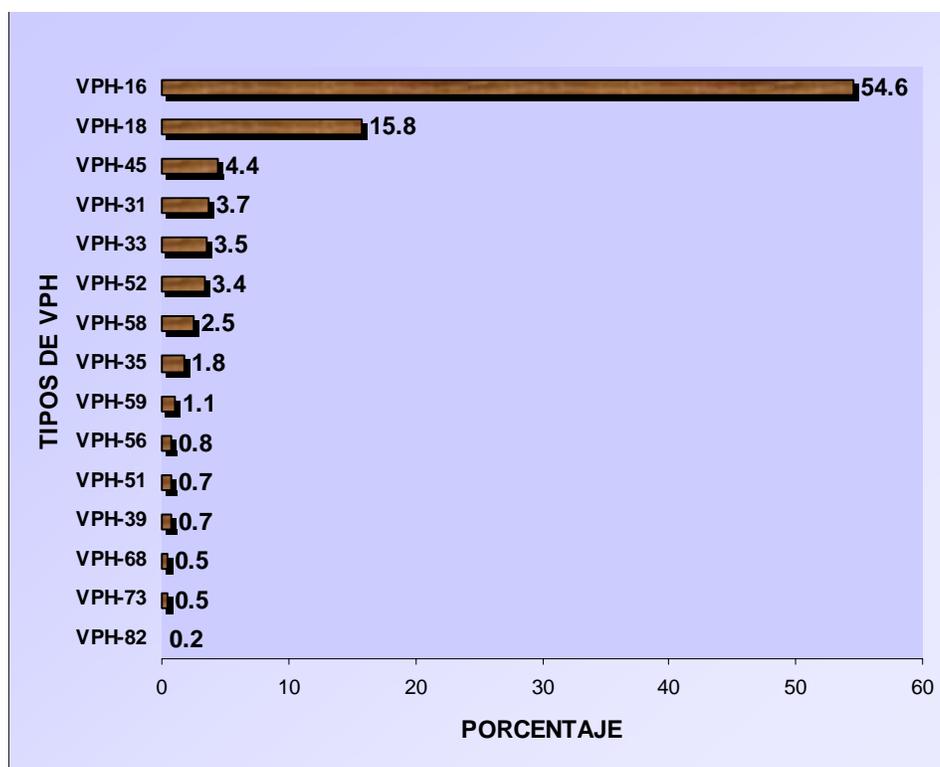


Figura 5. Frecuencia de las Variantes de VPH con alto poder oncogénico en Cáncer Cervicouterino.
Fuente: Carreras, 2007.

TIPOS DE INFECCIONES CON BASE EN MANIFESTACIONES CLINICAS

Algunos autores distinguen distintos tipos de infecciones con base en sus manifestaciones clínicas:

Infección Clínica: es la más contagiosa, se caracteriza por la presencia de lesiones condilomatosas que se presentan en áreas traumatizadas durante el coito. La citología y biopsia son positivas para VPH de las variedades no oncogénicas.

Infección Subclínica: corresponde a lesiones que solo pueden ser detectadas a través del colposcopio después de aplicar ácido acético. Por ejemplo, el condiloma plano que se observa como una zona acetoblanca tenue de bordes mal definidos, asimétricas, o como alteraciones vasculares como mosaico y

puntilleo. O bien, puede no haber lesiones, pero la citología y la biopsia son positivas. Las pruebas de ADN del VPH pueden ser positivas para ambos tipos de virus oncogénicos, anticuerpos positivos y existe la posibilidad de transmitir la infección. Generalmente los reportes clínicos informan de una lesión escamosa intraepitelial de bajo grado, la cual puede tener regresión espontánea en un lapso de 2 años.

Infección latente: es la más frecuente, no da manifestaciones clínicas ni subclínicas, la colposcopia y la biopsia son negativas en las pruebas de biología molecular como captura de híbridos o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es positivo a los tipos oncogénicos y no oncogénicos, anticuerpos positivos y existe la posibilidad de infectar.

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN Y DE CONTROL DEL CÁNCER CÉRVICO UTERINO

A partir del conocimiento de la historia natural del Cáncer Cervicouterino se han diseñado programas tendientes a la prevención y control de la enfermedad en un esquema que considera tres niveles de prevención.

PREVENCIÓN PRIMARIA

Consiste en difundir los factores de riesgo y dar a conocer la manera de evitarlos. Con esa finalidad se sugiere posponer el inicio de la vida sexual, impartir educación sexual a la población adolescente a fin de que tengan mayor conciencia del riesgo de infección y las repercusiones de la relación sexual sin protección. Es importante difundir que los condones proveen 70% de protección frente al VPH si son usados en cada relación sexual.

Otra alternativa a considerar es evitar la exposición al virus a través de la abstinencia sexual o la monogamia mutua durante toda la vida. Este método es exitoso siempre y cuando ambos miembros de la pareja sean sistemáticamente monógamos y siempre y cuando no se hayan infectado previamente ^(6,11,12).

Otro método de prevención primaria es la inmunización o vacunación contra el VPH ⁽¹¹⁾.

VACUNAS

El conocimiento del VPH, su importancia en los Cánceres escamosos y las implicaciones sociales que conlleva ésta infección, motivaron la investigación en torno a vacunas profilácticas contra el VPH.

Afortunadamente, hoy día se están desarrollando vacunas en diferentes laboratorios del mundo. Una se obtiene a partir de la proteína L1 de los genotipos 6,11,16 y 18 con el nombre comercial de Gardasil^R de Merck, ya fue aprobada y se encuentra a la venta, previene la infección por dos tipos de VPH que más comúnmente causan cáncer: los tipos 16 y 18 y contra los dos tipos responsables del 90% de las verrugas genitales (los tipos 6 y 11). La vacuna tetravalente se administra por vía intramuscular en tres dosis individuales de 0.5 ml durante un periodo de 6 meses. La primera dosis se administra en la

fecha elegida, la segunda dosis se administra dos meses después de la primera, y la tercera, seis meses después.

La segunda vacuna, Cervarix^R, de GlaxoSmithKline, también protege contra los genotipos 16 y 18, actualmente se está confirmando si también provee protección contra los tipos 45 y 31 (de alto riesgo). Igual que la anterior, esta vacuna, se aplica en 3 dosis individuales de 0.5 ml, la segunda dosis se administra un mes después de la primera, y la tercera, seis meses después de la primera. Se esperaba que la licencia para esta vacuna se aprobara durante el año 2007. ^(6,11).

Ambas vacunas inducen la aparición de anticuerpos neutralizantes que previenen la infección y consecuentemente evitan las lesiones citológicas. La eficacia de estas vacunas es del 100% y su protección dura al menos 5 años ^(6,11).

De acuerdo con estudios clínicos, cuando las vacunas son administradas a niñas antes de que inicien su vida sexual o a mujeres que no se hayan infectado con los tipos 16 y 18, la eficacia de ambas vacunas es de al menos 95% para prevenir la infección persistente por VPH y de un 100% para prevenir lesiones cervicales. El uso de la vacuna tiene el potencial de reducir las muertes por cáncer cervical en 50%, algunos autores anticipan que la disminución en esa tasa puede ser mayor al 71% dependiendo de la cobertura de inmunización.

Al parecer, la vacunación de adolescentes combinada con un programa de detección del VPH en mujeres mayores de 30 años, será la estrategia más eficaz en los países con capacidad para implementarla ^(6,11).

ESTRATEGIAS DE VACUNACIÓN

Las estrategias de vacunación incluyen la vacunación en las escuelas con lo se cubre un porcentaje elevado de la población susceptible pero excluyen a las niñas que no asisten a esas instituciones convirtiéndolas en la población más vulnerable. Adicionalmente se han elaborado programas que incluyen madres e hijas y otros programas comunitarios.

La recomendación actual en los Estados Unidos consiste en vacunar a todas las adolescentes de manera rutinaria antes de que inicien su actividad sexual.

Sin embargo, en los países con escasos recursos la inmunización con las vacunas actuales solo será posible si se establecen importantes subsidios gubernamentales. Es importante considerar que, aún cuando se espera que las nuevas vacunas contra el VPH reduzcan considerablemente el riesgo e incidencia de cáncer cervical, su administración no reemplazara los programas para su detección. Al parecer, el uso de las vacunas junto con la detección temprana de las infecciones minimizarán las muertes asociadas a este tipo de cáncer.

Además resulta importante remarcar que estas vacunas no son terapéuticas, por lo tanto no beneficiarán a las mujeres infectadas. Además las vacunas solo protegen contra dos de los múltiples tipos virales que provocan cáncer por lo que las pruebas de detección seguirán siendo necesarias para prevenir el cáncer ocasionado por otros tipos de VPH. ^(6,11).

VACUNACIÓN DE HOMBRES

Si bien los hombres no desarrollan cáncer cervical, pueden infectarse con el VPH y desarrollar enfermedades tales como el cáncer de pene, de ano y de boca así como verrugas genitales. Algunos expertos estiman que vacunar tanto hombres como mujeres beneficiaría a éstas debido a que ellas se infectan a través de sus parejas sexuales masculinas. Actualmente, existen estudios en curso para investigar el costo-eficacia de vacunar a ambos sexos ⁽¹¹⁾.

EVENTOS ADVERSOS DE LA VACUNACIÓN

Los eventos adversos más comunes luego de la administración de la vacuna contra el VPH son molestias en el lugar de la inyección, dolor, hinchazón, enrojecimiento, dolor de cabeza o fiebre baja. No se han informado eventos adversos serios incluso después de 5 años de seguimiento.

FUTURO EN LAS VACUNAS CONTRA VPH

Actualmente se trabaja para mejorar las vacunas profilácticas y desarrollar vacunas terapéuticas a fin de eliminar las infecciones por VPH existentes y las lesiones asociadas.

Para tal efecto, es posible que se requiera adoptar distintos enfoques tales como estrategias de vacunación con proteínas y péptidos usando vectores vivos, basados en bacterias, en plantas, ADN, y sensibilización seguida de

refuerzo. Un objetivo clave es desarrollar vacunas que resulten apropiadas para los países con recursos limitados, es decir, que sean más económicas de producir, tengan una mayor vida útil, requieran solo una o dos dosis, otorguen inmunidad de larga duración que no requiera de refuerzos, pueda administrarse por vía nasal u oral, sean estables a diferentes temperaturas, y sean eficaces contra múltiples tipos de VPH de alto riesgo.

En cuanto a las vacunas terapéuticas, actualmente no se encuentra disponible ninguna, pero se han iniciado esfuerzos por desarrollarlas, se espera que éstas puedan prevenir el cáncer en mujeres que ya hayan contraído el VPH persistente, y que se puedan utilizar solas o en combinación con otras terapias, y estarían diseñadas para detener la progresión de las lesiones de bajo grado a cáncer invasor, o para prevenir la recurrencia de lesiones o cáncer tratados previamente

PREVENCIÓN SECUNDARIA

La prevención secundaria se logra por medio de pruebas de detección y tratamiento de lesiones precancerosas. Las estrategias de detección de cáncer cervical van dirigidas a mujeres sexualmente activas o que alguna vez lo fueron, esta determinación se logra mediante la aplicación de los diferentes métodos de diagnóstico ⁽¹¹⁾. En consecuencia se están concentrando grandes esfuerzos en el desarrollo comercial de métodos rápidos, económicos y eficaces para la detección del VPH.

Esta enfermedad es totalmente prevenible y curable, a bajo costo y con bajo riesgo, cuando se cuenta con métodos de tamizaje en mujeres asintomáticas junto con diagnóstico, tratamiento y seguimiento apropiados. No obstante los programas de prevención en América Latina y el Caribe han tenido poco o ningún éxito. En México durante más de 20 años ha estado en marcha un programa de tamizaje, con el que se han evitado menos de 13% de los casos potencialmente prevenibles, incluso se ha relacionado la incidencia con los niveles de pobreza, aunque no ésta claro si la pobreza es un obstáculo importante para el acceso a los servicios o si las autoridades sanitarias no han sido capaces de dar servicio a las poblaciones destinatarias en éstas áreas ⁽⁹⁾.

En nuestra sociedad, los mayores esfuerzos se han dirigido en la realización de campañas de prevención secundaria (cribado de enfermedad cervical con citología) más que de prevención primaria. Las razones de que han conducido a esta estrategia son diversas: la infección por el VPH es asintomática, la opinión de que el preservativo no reduce la transmisión, la ignorancia de la etiología venérea de los cánceres relacionados con el VPH y la creencia de que las vacunas “resolverán el problema” ⁽⁶⁾.

METODOS DE DIAGNOSTICO

CITOLOGIA CERVICAL (PAPANICOLAOU)

No hay duda de que la citología cervical (Prueba de Papanicolaou, PAP) es la prueba de cribado que ha contribuido de manera más espectacular a la reducción de la incidencia y mortalidad por Cáncer cervical.

El resultado de la citología es la primera información de que dispone el Clínico sobre esa posible enfermedad cervical. Esta prueba examina las células del cuello uterino que han sido exfoliadas y se basa en la observación directa de los cambios patológicos de las células (coilocitos) o la detección de ADN de VPH.

Desde su introducción ha sido utilizado en todo el mundo para identificar lesiones precancerosas y tratarlas o hacerles seguimiento. En los países industrializados, los resultados han sido notables y ha contribuido a reducir entre 70% y 80% la incidencia de Cáncer cervical, no obstante el nivel de éxito con esta medida puede variar; por ejemplo, en los países en desarrollo los programas de detección han sido poco eficaces debido en gran medida a los recursos limitados, por ejemplo en suministros, en personal capacitado, equipamiento, control de calidad, infraestructura para atención a la salud y procedimientos eficaces para hacer el seguimiento.

La Citología Cervical ha sido la prueba de referencia para determinar la infección por el VPH debido, entre otras cosas, a que es una prueba barata, no obstante, presenta una serie de limitaciones como son la gran variabilidad inter observador y una serie de anomalías de significado incierto (ASCUS, células escamosas atípicas de significado indeterminado) que incluso citopatólogos expertos son incapaces de clasificar como alteraciones reactivas o lesiones premalignas.

Por lo tanto presenta alta tasa de resultados falsos negativos es decir, carece de sensibilidad. Los resultados erróneos en los frotis de PAP pueden deberse a la técnica de toma de muestra, la necesidad de tener que procesar una gran cantidad de muestras. Otra problemática es la necesidad de visitas médicas de seguimiento para mostrar los resultados e iniciar tratamiento ⁽¹¹⁾.

Los esfuerzos de los últimos 10 años por mejorar el PAP incluyen el desarrollo de la citología en medio líquido, utiliza una pequeña cantidad de fluido para preservar las células obtenidas y automatiza la preparación del frotis. Éste método hace más eficiente el trabajo de laboratorio y disminuye varios problemas como una fijación deficiente, un extendido celular irregular, la

presencia de residuos y el uso de artefactos para secar con aire, además tiene la ventaja de permitir completar el diagnóstico mediante técnicas complementarias con una única muestra. Sin embargo dado que aumenta el costo de la prueba, no ha demostrado ser mas preciso y requiere de instrumentos adicionales, podría no ser adecuado para usarse en comunidades de escasos recursos ^(6,11).

Todas las mujeres deberían practicarse una citología cada año cuando no se han tenido evidencias de proliferación celular anormal, pero si los resultados de citología sugieren anormalidades (ASCUS, LSIL,HSIL) se debería practicar colposcopia y biopsia de las lesiones para corroborar por otros medios la presencia de VPH.

Las nuevas estrategias sugieren el uso combinado de la citología cervical y técnicas moleculares que pueden ayudar a aumentar la eficacia en la detección de VPH.

INSPECCION VISUAL CON ACIDO ACETICO (IVA)

Ésta puede ser una alternativa a la prueba citológica o puede ser usada simultáneamente, consiste en aplicar al cérvix una solución de ácido acético al 3% - 5% usando un hisopo de algodón y observar, luego de un minuto, el cuello del útero a simple vista. Si se observan áreas acetoblanco características y bien definidas próximas a la zona de transformación se considera que la prueba es positiva para alteraciones celulares precancerosas o cáncer invasor en fase temprana. La IVA no requiere contar con laboratorio o personal altamente calificado. Los resultados están disponibles de inmediato, lo que permite el diseñar tratamiento en una visita, reduciendo así la pérdida de seguimiento de la paciente; su sensibilidad es incluso mejor que la de PAP, pero al igual que en ella, la inspección visual es subjetiva por lo que es necesario supervisar el control de calidad de los métodos de inspección visual. La IVA podría no ser adecuada para mujeres posmenopáusicas, debido a que en la menopausia la zona de transformación se desplaza hacia el canal cervical ⁽¹¹⁾.

INSPECCIÓN VISUAL CON SOLUCION YODOYODURADA DE LUGOL (IVSL)

La IVSL es similar a la IVA, pero implica la aplicación de lugol en el cuello del útero para luego examinar las áreas de color amarillo-mostaza. Los resultados están disponibles inmediatamente ofreciendo la ventaja de dar el seguimiento sin demoras, la precisión, sensibilidad y especificidad son limitadas de igual manera que con la IVA, pero pueden ser combinados con el PAP, o con la captura híbrida para mejorar la precisión de cada una de éstas pruebas ⁽¹¹⁾.

COLPOSCOPIA

En los países industrializados, las mujeres con un resultado positivo en el PAP, se someten luego a una colposcopia, que es un procedimiento que explora vagina y cuello uterino con un aparato con sistemas ópticos de aumento, con una potente fuente luminosa, visualizando las condiciones del epitelio y que permite identificar las áreas anormales del cérvix. Se pueden aplicar distintas sustancias, como solución fisiológica, ácido acético, yodo, para hacer la IVA e IVSL así como guiar la toma de muestra de tejido cervical (Biopsia).

En un inicio el objetivo era diagnosticar carcinoma cervicouterino, actualmente se ha ampliado su uso para diagnosticar alteraciones inflamatorias, virales, benignas, premalignas y malignas. La colposcopia debe ser realizada por proveedores de salud capacitados, además los colposcopios suelen ser costosos y complejos de usar ⁽⁵⁾.

HISTOPATOLOGIA (BIOPSIA)

Todos los casos en que se diagnostique citología patológica se tendrían que someter a histopatología (biopsia) para completar la información obtenida de biopsia dirigida por colposcopia y tinción con acético al 3%. Sin embargo, ese procedimiento tiene la desventaja de que las muestras deben de ser transportadas a un laboratorio de histopatología que cuente con patólogo, lo que a menudo no resulta práctico ni factible en lugares con escasos recursos ^(6,11).

TECNICAS MOLECULARES

El uso de técnicas moleculares, bajo condiciones ideales, es menos subjetiva que la detección visual y citológica (Cuadro 1). Puede identificar tanto a las mujeres que ya tienen patología cervical, como las que presentan un mayor riesgo de desarrollarla, por lo cual a deberían estar recomendados al menos en los casos siguientes:

- a) En pacientes con citología negativa pero con historia clínica de riesgo para Adquirir el VPH.
- b) Casos donde el resultado de la citología sea un ASCUS.
- c) Pacientes infectadas por VIH con citología cervical negativa.
- d) Pacientes con citología positiva.
- e) En el control post-tratamiento

REACCION EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR)

Los métodos basados en PCR son ahora los más comúnmente usados en la investigación de VPH. Es una prueba de amplificación molecular que permite identificar muy pequeñas cantidades de ADN con alta sensibilidad capaz de detectar 10 copias de ADN viral entre 1 millón de células. La PCR usa iniciadores, primers o cebadores específicos diseñados sobre regiones conservadas de manera que permite identificar el tipo específico de VPH; pero desafortunadamente es factible de contaminación generando resultados falsos positivos además que requiere de experiencia tecnológica, espacios adecuados y personal con experiencia para minimizar los riesgos inherentes a las técnicas de amplificación. Recientemente se ha comercializado el test Amplicor^R, que detecta 13 tipos virales de VPH de alto riesgo en muestras cervicales recogidas en el mismo medio en que se realiza la citología líquida, esta pendiente de aprobación por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE.UU(FDA).

Ventajas	Desventajas
Rapidez	Riesgo de contaminación
Sensibilidad	Acceso al equipo
Especificidad	Acceso a reactivos
Versatilidad	Inestabilidad de reactivos
Bajo costo	No accesible para clínicas primarias
Información genética	Personal entrenado
Seguridad (los organismos son muertos)	Frecuentes problemas técnicos

Cuadro 1. Ventajas y desventajas del uso de PCR en el diagnóstico de enfermedades infecciosas. Tomado de Harris, 1998.

PCR EN TIEMPO REAL

Esta metodología es una variante del PCR que tiene como ventaja el poder cuantificar el número de genomas, y por tanto la carga viral, en la muestra analizada. Los operarios de la técnica requieren de experiencia en las prácticas rutinarias de biología molecular y el termociclador usado en este protocolo es todavía más costoso. Por lo tanto es una prueba que difícilmente puede ser realizada fuera de un laboratorio especializado.

CAPTURA DE HIBRIDOS

La prueba de detección de ADN de VPH Captura Híbrida[®] II desarrollada por Digene Corporation es actualmente la única prueba de VPH aprobada por la FDA para uso clínico. La prueba hc2 puede implementarse en forma semiautomatizada y es posible identificar 13 tipos de VPH (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68). Es más sensible que los métodos de inspección visual y la citología pero es costosa y presenta algunos de los mismos desafíos que enfrenta la detección citológica en comunidades de escasos recursos. Por ejemplo, la prueba requiere de infraestructura de laboratorio, equipamiento especial y personal capacitado, los resultados están disponibles luego de 6 a 8 horas y requiere de visitas de seguimiento para informar los resultados y administrar tratamiento.

El procedimiento se realiza en microplaca y es el siguiente:

- Las células cervicales se lisan para liberar el ADN viral
- Se incuban con sondas de RNA que contienen los tipos virales de alto riesgo para permitir la formación de un híbrido RNA-DNA.
- La estructura tridimensional la reconoce y captura un anticuerpo conjugado de fosfatasa alcalina que esta ligado a las paredes de la microplaca.

- Los híbridos inmovilizados se detectan mediante la adición de un sustrato quimioluminiscente, la luz emitida es leída por un luminómetro y el resultado cuantitativo (expresado en RLU) no está sujeto al factor subjetivo del examinador.

Valores bajos pueden significar infección viral latente o fase de remisión espontánea, en estos casos se sugiere antes de iniciar cualquier tratamiento confirmar la presencia de infección activa después de 3 meses.

La prueba *Fast HPV* está siendo desarrollada específicamente para ser usada en comunidades de escasos recursos. Esta prueba será capaz de detectar ADN de 14 tipos de VPH de alto riesgo, y los resultados estarán disponibles luego de dos a dos horas y media, se espera que esté en el mercado durante el 2008. Si se demuestra que es simple, rápida, precisa y económicamente asequible, podría ser una herramienta adecuada para usarse en esas comunidades.

IMPACTO DE LOS PROGRAMAS DE DETECCIÓN Y TRATAMIENTO

En los países en desarrollo se está usando una nueva estrategia denominada detección y tratamiento a mujeres con diagnóstico positivo en pruebas visuales o de ADN de VPH. En estos casos no se aplican otras pruebas diagnósticas, en su lugar, las mujeres son tratadas inmediatamente. El método de detección y tratamiento resulta especialmente atractivo para países de escasos recursos donde el transporte, tiempo y otros problemas de acceso dificultan las visitas de seguimiento. El principal beneficio de este método es que es menos probable que ocurra una pérdida de seguimiento antes de que las mujeres reciban tratamiento. Los programas de detección y tratamiento han sido evaluados con buenos resultados, los datos revelan que la estrategia de usar IVA seguida de crioterapia, en una o dos visitas clínicas sin un paso intermedio de diagnóstico es una de las alternativas más costo efectivas si se les compara con las estrategias convencionales que requieren varias visitas.

TRATAMIENTO DE LESIONES PRECANCEROSAS

Actualmente el manejo usual para mujeres con lesiones cervicales y verrugas genitales comprende la destrucción del tejido verrucoso visible, de la zona de

transformación mediante la escisión electroquirúrgica con asa diatérmica, la ablación con crioterapia y la terapia con láser.

Existen también sustancias químicas como la podofilina, que es la más ampliamente usada. Actúa interfiriendo el proceso mitótico. Se debe tomar en consideración la potencialidad de la podofilina para producir reacciones locales y toxicidad sistémica.¹

El Ácido Tricloroacético al 50% 75% es una sustancia cáustica, se utiliza en condiloma acuminado y plano de localización vulvar o cervical.

El uso de Interferón tiene una acción antiproliferativa e inmunomoduladora y ofrece buenos resultados, pero es un tratamiento costoso.¹

Imiquimod es un inmunoestimulador, ofrece inmunidad local, como interferón alfa, factor de necrosis tumoral y factor de crecimiento de fibroblastos. Se aplica tópicamente, está indicado en condilomas acuminados y presenta una respuesta de 80 a 95% a la fecha es el tratamiento de elección.¹

En todos los casos, la posibilidad de recurrencia existe, por lo que debe ser monitoreada a partir de los tres meses posteriores a cualquier tratamiento

PREVENCION TERCIARIA

Consiste en el tratamiento del cáncer cervical por métodos invasivos como la cotización con bisturí en frío, que aún se utiliza para lesiones precancerosas que no pueden tratarse de otra manera o para la evaluación rigurosa del cuello de útero y del canal cervical cuando existen sospechas de carcinoma escamoso o adenocarcinoma.

Si se detecta precozmente el cáncer cervical invasor puede ser tratado de manera exitosa, se estima sobrevivida de 5 años en 92% de las mujeres cuyo cáncer es detectado y tratado en la etapa más precoz, es decir en la cual el cáncer se ha extendido mínimamente hacia el interior del cuello uterino. La histerectomía y la radioterapia son los principales tratamientos recomendados, pero no deben usarse para tratar lesiones precancerosas. En el caso de una enfermedad más avanzada suele usarse radioterapia para paliar los síntomas, desgraciadamente, en países en desarrollo este tratamiento no se encuentra ampliamente disponible o accesible. La radioterapia busca destruir las células cancerosas y, en la medida de lo posible, preservar las células normales. Entre los efectos adversos se incluyen el sangrado vaginal y flujo vaginal anormal, diarrea y náuseas. Su eficacia depende de la extensión del cáncer, si ha avanzado más allá del cuello del útero se puede agregar la quimioterapia al tratamiento con histerectomía y radioterapia. Desgraciadamente, en los países en desarrollo no existe un manejo adecuado del dolor aún cuando existen opciones eficaces y económicas para controlarlo. La implementación de este cuidado paliativo debiera ser una prioridad para quienes dan atención tanto en la clínica como en el hogar. Algunos cuidados no médicos pueden incluir algunas prácticas tradicionales y culturales entre las cuales la más importante es el apoyo emocional.

CONCLUSIONES

La infección por el Virus de Papiloma humano es la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo y es además el causante del cáncer cervicouterino y de otros cánceres relacionados con la actividad sexual como el cáncer vulvar, de pene, de ano y de boca, siendo más frecuentes en mujeres que en hombres.

El desarrollo de cáncer cervicouterino está asociado a la presencia de alrededor 13 genotipos virales considerados de alto riesgo, siendo los más frecuentes los genotipos 16 y 18.

El Cáncer cervicouterino es una enfermedad multifactorial y esta relacionada principalmente con el inicio de la vida sexual a temprana edad, el número de parejas sexuales, la promiscuidad y la alta paridad de manera que evitando la exposición a éstos factores se puede reducir el riesgo de contraer la infección y su consecuente enfermedad.

El cáncer cervicouterino es totalmente prevenible y curable a bajo costo si se detecta oportunamente.

Prevenir el cáncer depende del conocimiento que se tenga de la historia natural de la enfermedad, por lo que se requiere de programas de prevención primaria, que den información precisa para mejorar la comprensión tanto acerca del VPH como del cáncer cervical entre los trabajadores de la salud, y que estos a su vez difundan la información de la enfermedad a la población.

Es imperante otorgar educación sexual a los adolescentes para crear una conciencia sobre los riesgos y consecuencias de tener sexo sin protección.

El desarrollo del cáncer es el resultado de una infección persistente no resuelta por lo que la detección oportuna permitiría la implementación de los tratamientos adecuados.

Se debe implementar programas eficaces para la detección oportuna, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Así como mejorar los mecanismos de control de calidad para la citología y colposcopia y dar capacitación continua al personal que los realiza.

El gobierno debe garantizar la accesibilidad a los centros médicos de diagnóstico.

Es necesario dar a conocer a la población la importancia y las enormes ventajas de la vacunación en general y específicamente de la vacunación contra el VPH.

Si bien ya existe en México una vacuna contra el VPH, se requiere que se impulse la investigación para desarrollar nuevas vacunas que provean protección contra mayor número de genotipos de alto riesgo, que confiera inmunidad de larga duración, en rangos de edad más amplios y que requiera menos dosis y con costo accesible para la población.

Se debe incluir ésta vacuna dentro del esquema de vacunación para que toda la población tenga acceso a ella.

Debe impulsarse el desarrollo de vacunas terapéuticas a fin de prevenir el cáncer en mujeres que hayan contraído el VPH persistente.

BIBLIOGRAFIA

1. Arredondo G; Figueroa R. (2007) Temas Actuales en Infectología. Vol III. Sistemas Inter Editores. 2ª Ed. México 322 pp.
2. Berumen J; Campos (2003) Nuevos Virus del Papiloma Humano descubiertos en México: su asociación a la alta incidencia del Cáncer del cèrvix. Gaceta Medica Mex. Vol 139 Supl 4:53-59
3. Carreras, Xercavins, Checa; (2007). Virus del Papiloma Humano y Cáncer de Cuello de Útero. Edit Med. Panamericana. España. 179 pp.
4. Davy C; Doorbar J. (2005). Human Papillomaviruses. Methods and protocols. Human Press. USA. 496 pp.
5. García A; Chávez M. (2008) Compendio y Atlas de lesiones del Cuello Uterino. Del VPH al Cáncer Cervicouterino. Sistemas Inter Editores. México 222 pp.
6. Guillem S. (2006) Virus del Papiloma Humano y Virus de Inmunodeficiencia Humana/ sida. Enferm. Infecc. Microbiol Clin. 24(supl2):40-47. España
7. Martínez C. (2007) Determinación de Híbridos para la detección del Virus del Papiloma Humano. BioQClinat. Vol 4 num14:9-11 México
8. Olaya G; Márquez A. (2006) Enfoque actual en el Diagnóstico y tratamiento del VPH. Parte 2. Sistemas Inter Editores. México 46 pp
9. OMS. (2004). Análisis de la Situación del Cáncer Cervicouterino en América Latina y El Caribe. OPS. USA. 40pp.

10. OMS (1988) La detección citológica en la lucha contra el Cáncer Cervicouterino. Directivas Técnicas. Ginebra 41 pp.
11. Outlook. (2007) Prevención del Cáncer Cervical: oportunidades sin precedentes para mejorar la salud de las mujeres. PATH. Vol 23 num1: 1-10.
12. Pérez-Tamayo R. (2003) El Cáncer en México. El Colegio Nacional. México 679 pp.
13. Ruiz-Bravo L; Fundamentos de Biología e Inmunidad tumoral. Universidad de Granada. España 103 pp.
14. Taja Ch; Salas G. (1996). Bases Moleculares de la Carcinogénesis viral de papiloma y polioma. Salud Pública de México. Vol 38 num1:47-56.
15. Harris E. (1998) A Low-Cost Approach to PCR. Appropriate transfer of Biomolecular Techniques. Oxford University Press. New York 304 pp.