

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONÍA PERUANA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



ESCUELA DE POST GRADO



TRABAJO ACADÉMICO

**“PAPILOMA VIRUS HUMANO
Y
CÁNCER DE CUELLO UTERINO”**

Presentado por:

**REYLES RÍOS REÁTEGUI
MÉDICO CIRUJANO**

Iquitos –Perú

2016

ÍNDICE DE CONTENIDOS

I.	INTRODUCCION	01
II.	RESUMEN	02
III.	OBJETIVOS	04
	3.1 Objetivo General	
	3.2 Objetivo Especifico	
IV.	CONTENIDO	05
	CAPITULO I	
	4.1 Cuello Uterino	
	4.1.1 Embriología del Cuello Uterino	
	4.1.2 Anatomía del Cuello Uterino	06
	4.1.3 Zona de Transformación	08
	4.1.4 Fisiopatología del Cuello Uterino	
	4.1.5 Funciones del Epitelio Endocervical	
	CAPITULO II	09
	4.2 Cáncer del Cuello Uterino	
	4.2.1 Concepto	
	4.2.2 Descripción del problema	
	4.2.3 Factores de riesgo	11
	4.2.4 Detección temprana de Cáncer de Cuello Uterino	12
	4.3 Papanicolaou	
	4.3.1 Sistema Bethesda	14
	4.3.2 Otras Neoplasias Malignas	17
	4.3.3 Efectividad de la prueba de Papanicolaou	18
	4.3.4 Tratamiento de las lesiones precancerosas	19
	4.3.5 Clasificación Clínica del Cáncer de Cuello Uterino	
	4.4 Estudios	21

CAPITULO III	30
3.1 Papiloma Virus Humano (PVH)	
3.1.1 Generalidades	
3.1.2 Relación entre el Virus de Papiloma Humano (VPH) y el cáncer cérvico uterino	38
3.2 Métodos de detección de la infección de VPH	42
3.3 Historia Natural de la Infección por VPH	51
3.4 Epidemiología	54
I. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	56

II. INTRODUCCIÓN

El cáncer cérvico uterino representa un serio problema de salud, dada la alta tasa de morbilidad y mortalidad que existe en torno a esta enfermedad. No obstante su alta incidencia guarda una proporción directa con el grado de ignorancia que las mujeres y/o sus familiares tienen sobre este problema pues es detectable y de hacerlo oportunamente, las probabilidades de que haya una remisión de la enfermedad son considerablemente altas.

La variación geográfica en la prevalencia y la distribución de genotipos del VPH ha sido informada en los distintos países, incluso de diferentes regiones de un mismo país. Es necesario estudiar la prevalencia y el papel de los genotipos de virus del papiloma humano ya que es el principal factor carcinogénico del cuello de útero en diferentes regiones geográficas.

En el Perú, la neoplasia más frecuentemente diagnosticada entre mujeres procedentes de las diferentes regiones del país es el cáncer de cuello uterino (24.9%) el cual se diagnostica, en su mayoría, en estados avanzados de la enfermedad característica fuertemente relacionada al nivel de pobreza.

Uno de los problemas que demanda mucha dificultad en la comprensión del cáncer de cuello uterino es la dispersión de la información. En este trabajo intentamos resumir los aspectos más importantes del tema empezando por la embriología del cuello uterino, anatomía y fisiopatología del mismo; luego abordamos el problema del cáncer de cuello uterino, clasificación clínica y el sistema Bethesda. Finalmente abordamos el virus papiloma humano, métodos de diagnóstico y su influencia en la génesis del cáncer de cuello uterino.

III. RESUMEN

El cuello uterino es la parte fibromuscular inferior del útero, revestido por la unión de dos epitelios uno plano y otro cilíndrico que se modifican a lo largo de la vida; expuesta a gérmenes intra y extra vaginales, sujeto a cambios inflamatorios y oncogénicos. Tiene origen endodérmico y mesodérmico; este sitio de unión sería la zona de Transformación. Estudios experimentales han sugerido que los eventos que ocurren en esta unión pueden ejercer una influencia potencial en la susceptibilidad del epitelio cervical a lesiones neoplásicas. El epitelio escamoso del cérvix tiene dos funciones fundamentales: La protección mecánica, y la protección biológica.

El cáncer cérvico uterino es una alteración celular que se origina en el epitelio cervical y evoluciona lenta y progresivamente desde displasia cervical a cáncer in situ e invasor. A nivel mundial el cáncer de cuello uterino es el tercero en frecuencia en mujeres y el sétimo a nivel general. La infección persistente por Papiloma virus humano es la condición necesaria pero no suficiente para la aparición de lesiones precancerosas y su tardía manifestación como cáncer cervical. Existen más de 100 serotipos de Papiloma virus humano muchos de los cuales colonizan el tracto genital y varios de ellos participan en la génesis del cáncer cervical. Limitar y/o evitar la infección por papiloma virus humano es fundamental en la prevención de esta patología mediante la implementación de un efectivo y sostenido programa de difusión y educación en la población que oriente a la adopción de una conducta sexual responsable, vacunación para PVH, mejorar el acceso al screening y tratamiento adecuado de lesiones precancerosas y cancerosas; es fundamental además mejorar sustancialmente la capacidad resolutive de los establecimientos de salud en el manejo del cáncer e incluir la participación de las organizaciones sociales.

Los resultados de la prueba del Papanicolaou debe informarse utilizando universalmente el sistema Bethesda lo que facilita la interpretación y el manejo de los casos, puede

utilizarse la inspección visual con ácido acético (IVAA); la colposcopia y biopsia es mandatoria así como dar tratamiento a lesiones precancerosas mediante técnicas de ablación (crioterapia, electro fulguración, ablación láser, coagulación fría) y/o escisión (cono LEEP, cono láser, cono frío).

IV.OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

- Describir el Virus Papiloma Humano y su asociación con el cáncer de cuello uterino así como los métodos de diagnóstico del mismo.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar las características del Virus Papiloma Humano y sus métodos de diagnóstico.
- Describir la fisiopatología de la infección por Virus Papiloma Humano.
- Conocer las lesiones pre cancerosas y su evolución.

V. CONTENIDO

CAPITULO I

4.1 CUELLO UTERINO

5.1.1. EMBRIOLOGÍA DEL CUELLO UTERINO

En la vida embrionaria del feto femenino, al cabo de la quinta semana los conductos de WOLFF o MESONEFRICOS, han alcanzado el seno Urogenital para abrirse en el mismo.

A las 7 - 8 semanas comienzan a fusionarse entre sí los conductos de MULLER o PARAMESONEFRICOS, para formar una sola estructura que llega al seno Urogenital. Los conductos fusionados de MULLER originan: el cuello uterino. La vagina deriva enteramente de seno urogenital.

Los conductos de MULLER se fusionan y terminan en forma ciega en el tubérculo de MULLER (origen mesodérmico) el cual entra en contacto con el seno urogenital (origen endodérmico).

Este sitio de unión ha planteado controversias en la mujer adulta y sería la zona de Transformación Cervical (Z-T), que encontramos en el cérvix en la edad reproductiva.

Estudios experimentales han sugerido que los eventos que ocurren en esta unión Seno-Urogenital—Tubérculo de MULLER (Endodermo - Mesodermo) pueden ejercer una influencia potencial en la susceptibilidad del epitelio cervical a lesiones neoplásicas.

En la recién nacida y bajo influencia de las hormonas maternas, suele desplazarse la zona de transformación hacia la porción vaginal del cuello uterino, encontrándose una zona de eversión o ectropión al nacimiento. (Erosión Congénita) ¹

4.1.2. ANATOMÍA DEL CUELLO UTERINO

El cuello uterino es la unión de dos epitelios, uno plano y otro cilíndrico que se modifican a lo largo de la vida: desde la vida embrionaria, con el desarrollo sexual, con el ciclo menstrual, con el embarazo, con el parto, el posparto y la menopausia. Además es una zona donde llegan gérmenes intra y extra vaginales (bacterias y virus) y por consiguiente sujeto a cambios inflamatorios y oncogénicos.

El cuello uterino es la parte fibromuscular inferior del útero. De forma cilíndrica o cónica, mide de 3 a 4 cm de largo y 2,5 cm de diámetro. Lo sostienen el ligamento redondo y los ligamentos uterosacos; la mitad inferior del cuello uterino, llamada hocico de tenca o porción vaginal, penetra en la vagina por su pared anterior, mientras la mitad superior queda por encima de la vagina. El conducto cervical desemboca en la vagina por el llamado orificio cervical externo.

El tamaño y la forma del cuello uterino varían según la edad, el número de partos y el momento del ciclo hormonal de la mujer. El de las mujeres que han tenido algún hijo es voluminoso, y el orificio externo se presenta como una ancha hendidura transversal. El orificio cervical externo de las nulíparas presenta el aspecto de una pequeña abertura circular en el centro del cuello uterino. La porción supra vaginal se une al cuerpo muscular del útero en el orificio cervical interno. La porción del cuello uterino exterior al orificio externo se llama exocérvis.

La porción del cuello uterino interior al orificio externo se denomina endocérvis, para cuya visualización es preciso estirar o dilatar el orificio externo. El conducto cervical, que atraviesa el endocérvis, conecta la cavidad uterina con la vagina y se extiende del orificio interno al externo, por el

que desemboca en la vagina. Su longitud y anchura varían según la edad y el momento del ciclo hormonal de la mujer. Es más ancho en las mujeres en edad fecunda: alcanza de 6 a 8 mm de anchura.

El espacio de la cavidad vaginal que rodea el cuello uterino se denomina fondo de saco vaginal, y se subdivide anatómicamente en fondos de saco laterales, fondo de saco anterior y fondo de saco posterior.

El estroma del cuello uterino es un tejido denso, fibromuscular, atravesado por la compleja trama de un plexo vascular, linfático y nervioso. La vascularización arterial del cuello uterino procede de las arterias ilíacas internas, a través de las divisiones cervical y vaginal de las arterias uterinas. Las ramas cervicales de las arterias uterinas descienden por las paredes laterales del cuello uterino en posición de las 3 y las 9 del reloj. Las venas del cuello uterino discurren paralelamente a las arterias y desembocan en la vena hipogástrica. Los vasos linfáticos del cuello uterino desembocan en los ganglios ilíacos comunes, externo e interno, obturador y parametriales. La inervación del cuello uterino procede del plexo hipogástrico. El endocérnix tiene muchas terminaciones nerviosas, que son escasas en el exocérnix.

El cuello uterino está recubierto por epitelio escamoso estratificado no queratinizante y por epitelio cilíndrico. Estos dos tipos de epitelio confluyen en la unión escamoso-cilíndrica.¹

4.1.3. ZONA DE TRANSFORMACIÓN

La zona del cuello uterino donde el epitelio cilíndrico ha sido reemplazado o está reemplazándose con el nuevo epitelio escamoso metaplásico se denomina zona de transformación (ZT). Corresponde al área del cuello uterino limitada distalmente por la UEC original y proximalmente por el límite más lejano del epitelio metaplásico, definido por la nueva UEC.

En las mujeres premenopáusicas, la zona de transformación está plenamente ubicada en el exocérvix. A partir de la menopausia, el cuello uterino se reduce de tamaño, conforme descienden los niveles de estrógeno. En consecuencia, la zona de transformación puede desplazarse, primero parcialmente y luego plenamente, al conducto cervical. ¹

4.1.4 FISIOPATOLOGIA DEL CUELLO UTERINO

El epitelio escamoso del cérvix tiene dos funciones fundamentales: La protección propiamente mecánica que ocurre gracias a la estratificación y disposición de las células superficiales, y la protección biológica ocasionada por la transformación en ácido láctico, del glucógeno de las células intermedias por acción de los bacilos de Doderlein; es así como se consigue el PH vaginal ácido propio de la vagina 3.8 – 4.5.

4.1.5. FUNCIONES DEL EPITELIO ENDOCERVICAL

Las células endocervicales cilíndricas, producen secreción de mucina que al unirse con agua formará el moco. Esta sustancia desempeña dos funciones fundamentales: protección de la cavidad endouterina, actuando como un verdadero tapón endocervical por espesamiento.

Durante la fase ovulatoria al perder dicho espesamiento y hacerse por el contrario muy filante, producirá una acción biológica de capacitancia de los espermatozoides y facilitará el acceso de éstos hacia la cavidad endometrial, en busca del óvulo. ¹

CAPITULO II

4.2. CÁNCER DE CUELLO UTERINO

4.2.1 CONCEPTO

El cáncer cérvico uterino es una alteración celular que se origina en el epitelio del cuello del útero y que se manifiesta inicialmente a través de lesiones precursoras de lenta y progresiva evolución, que se pueden suceder en etapas de displasia leve, moderada y severa.

Evolucionan a cáncer in situ (circunscrito a la superficie epitelial) y/o a cáncer invasor, en que el compromiso traspasa la membrana basal. ²

4.2.2 DESCRIPCION DEL PROBLEMA

En el mundo el cáncer cervical es uno de los padecimientos más frecuentes, entre la población femenina. Se calcula que cada año se diagnostican 466,000 nuevos casos de cáncer cervicouterino y que mueren 231,000 mujeres. Asimismo, representa la segunda causa de muerte en la mayor parte de países desarrollados ³.

De acuerdo a GLOBOCAN 2008 ², a nivel mundial el cáncer de cuello uterino es el tercero en frecuencia en mujeres (530 mil nuevos casos, 13,6% del total) y el séptimo más común a nivel general entre hombres y mujeres. El 85% de los casos registrados se producen en los países en desarrollo (453 mil casos). Las tasas de incidencia de cáncer de cuello uterino varían en más de 22 veces entre las regiones del mundo: las tasas más altas están en las regiones del Este Africano, específicamente en Zimbawe y Uganda, con tasas de incidencia estandarizada por edad (TEE) de 47.3 y 45.8 casos por 100,000 mujeres respectivamente; en América Latina, donde la ciudad de Trujillo en Perú reporta el nivel más alto en el continente (43.9 por 100,000); mientras que las tasas de incidencia más bajas se

han encontrado en Israel (población no judía) con 2.4 por 100,00 y en Egipto con 2.1 por 100,000 ⁴.

En el Perú, de acuerdo a los resultados de los registros de cáncer poblacionales de Lima, Trujillo y Arequipa, se ha estimado que en el año 2004 habían ocurrido 3,962 casos nuevos y fallecieron 1,540 mujeres por esta causa ⁵. En las ciudades de Trujillo y Arequipa el cáncer de cuello uterino es la primera causa de cáncer en mujeres ^{6,7}.

De acuerdo a GLOBOCAN 2008, en el Perú habría ocurrido una tasa de incidencia estandarizada de 37.1 casos por 100,000 mujeres; del mismo modo se estima que fallecieron 1,646 pacientes por esta causa ². Podemos deducir que sólo el 20% de los casos ocurren en el área de Lima Metropolitana.

Con frecuencia, en etapas iniciales del cáncer cérvicouterino no se presentan síntomas, por lo que a menudo éste no es detectado hasta que se halla en fases avanzadas de la enfermedad. Asimismo, la OPS, hace mención de que el factor de riesgo más común del cáncer cervicouterino es la exposición a ciertas variedades del Papiloma virus Humano (PVH). Siendo ésta una Infección de Transmisión Sexual (ITS), en muchos casos asintomática, por lo que puede transcurrir mucho tiempo antes de que se detecte ¹⁰. A menudo las mujeres se infectan con el PVH en edades entre los 20 y 30 años, pero sólo una minoría desarrolla el cáncer, proceso que puede tomar hasta 20 años.

Históricamente el cáncer de cuello uterino ha sido el modelo de prevención primaria y secundaria con una alta probabilidad de diagnóstico temprano mediante un examen citológico ideado por Papanicolaou en el año 1940. En el año 1974 Zur Hausen identificó el ADN del PVH en cáncer de cuello uterino, iniciándose una serie de estudios que

buscaban establecer la relación entre ambos, cuya asociación quedó establecida a finales de los 80 ⁸.

El impacto del cáncer cervicouterino (CaCU) en el mundo es devastador. En el informe anual de la Federación Internacional de Gineco-Obstetricia (FIGO) representa 5% de las neoplasias genitales femeninas, ubicándose en el cuarto lugar a nivel mundial ⁹.

El pre cáncer en el Perú representa el 20-25% de los pacientes atendidos en los servicios de salud especializados ¹⁶. La incidencia de esta enfermedad se incrementó 31% en la última década. Se registran 5,400 pacientes nuevos cada año, según la Liga de Lucha contra el Cáncer ¹⁰.

4.2.3 FACTORES DE RIESGO: Entre los principales factores de riesgo para Cáncer de Cuello Uterino pueden considerarse:

- El que las mujeres no se realicen la prueba de detección periódicamente (PAP).
- El inicio de las relaciones sexuales a una edad temprana
- El tener parejas sexuales múltiples
- Contraer el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) que debilita el sistema inmunológico de la mujer haciéndola más vulnerable a la infección por el Papiloma virus Humano (PVH)
- Encontrarse en edades de entre 30 y 60 años
- Pertenecer a un nivel socio-económico bajo
- Tener el hábito de fumar.

4.2.4. DETECCIÓN TEMPRANA DE CÁNCER DE CUELLO UTERINO

El diagnóstico es clínico patológico, la detección temprana es con:

- Citología convencional –Papanicolaou
- Citología de base líquida
- Test DNA-PVH
- IVAA
- Cervicografía
- Tele colposcopia
- La toma de biopsia es indispensable. Nuestros esfuerzos deben estar dirigidos a detectar lesión pre maligna.

4.3 PAPANICOLAOU

Esta prueba toma el nombre del investigador George Papanicolaou que observó por primera vez las células del cérvix y útero en un frotis de secreciones vaginales, en la cual se detectó células anormales o atípicas en etapas tempranas del cáncer cervicouterino.

Se trata de un estudio que se realiza mediante la observación y análisis de una muestra obtenida al raspar suavemente el cuello uterino, con el propósito de recolectar células y observarlas a través de un microscopio para comprobar cambios o alteraciones en la anatomía y fisiología de las mismas; este examen es el más utilizado en el mundo desde hace 30 años y no causa dolor.

De acuerdo con la Alianza para la Prevención del Cáncer Cervicouterino (ACCP), ¹¹ el informe del laboratorio debe cubrir tres aspectos: el hormonal, donde se expresan los cambios o modificaciones en el epitelio vaginal a lo largo del ciclo, de acuerdo con la cantidad de hormonas que la mujer tenga circulando en sangre. Estas modificaciones pueden observarse en las células del frotis, y a través de ello es posible inferir los valores hormonales en el extendido. Esto se expresa en función de la presencia

porcentual de tres tipos de células: parabasales, intermedias y superficiales.

El aspecto microbiológico informa sobre la presencia de algún microorganismo inespecífico (bacterias, cocos) o específico (VPH, tricomonas, etc.); y por último, el morfológico que está encaminado a describir las observaciones y emitir un diagnóstico de normalidad o anormalidad.

Como es sabido, las lesiones intraepiteliales son clasificadas como de «alto o bajo grado» atendiendo al potencial relativo de las mismas para desarrollar una lesión infiltrante. En dos recientes trabajos utilizando material biopsico de dos regiones distintas, Ciudad Real y Madrid ^{12,13}, se comprueba que los tipos de PVH más frecuentemente implicados en todo tipo de lesiones cervicales, tanto de alto como de bajo grado, son los denominados de alto riesgo oncogénico, por lo que sugeríamos la conveniencia de incluir la tipificación de PVH a los estudios de rutina ¹⁴. Esto estaría especialmente indicado en lesiones de potencial evolutivo incierto como pueden ser las de bajo grado y las etiquetadas como «ASCUS». Por lo tanto y volviendo a la evolución histórica de las Clasificaciones, no sería descabellado pensar que en el futuro estas puedan ser de tipo mixto o «morfológico-molecular» especificándose, junto al grado de la lesión, el tipo de PVH implicado en ella, la carga viral e, idealmente, la presencia de ARNm de los genes E6 y E7 y/o de las oncoproteínas virales, inhibidoras de los genes celulares P53 y Rb, expresadas por ellos. La presencia de uno y otras indicarían que la maquinaria oncogénica ya se ha puesto en marcha. De esta forma, aunque existan otros factores no objetivables en el material cito-histológico (sobreinfecciones, estado inmunitario de la paciente, cocarcinógenos...) que pueden influir en su evolución, se podría acotar con más precisión el riesgo potencial de una lesión determinada.

En la actualidad existe una tendencia a describir la lesión observada en Lesión Intraepitelial Cervical de alto o bajo grado. A esta última clasificación se le conoce como sistema Bethesda ^{15,16}.

4.3.1 SISTEMA BETHESDA

Los avances en el conocimiento de la carcinogénesis cervical y en el diagnóstico citológico, motivaron una reunión de representantes de organismos internacionales, científicos y profesionales, en el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos en Bethesda (Maryland). Fruto de dicha reunión fue un nuevo sistema de nomenclatura para informes citológicos ginecológicos (Sistema o Clasificación de Bethesda), en el que se unificó criterios y se adoptaron recomendaciones que la experiencia general acumulada aconsejaba. La parte fundamental de esta nueva clasificación fue la elaboración de un sistema binario para catalogar las anormalidades celulares pre neoplásicas en el extendido citológico, denominándolas lesiones intraepiteliales escamosas de alto o bajo grado.

Es preciso comentar aquí que el sistema Bethesda, aunque universalmente conocido y ampliamente utilizado, no ha sido adoptado en todos los países. Así, en Inglaterra, se sigue utilizando la nomenclatura «B.S.C.C.»; en los países de habla alemana, el «sistema Munich»; en Australia, una modificación del propio sistema Bethesda. Etc. La Sociedad Española de Citología (SEC), consciente de la necesidad de unificar criterios y considerando que son más las ventajas que aporta que los inconvenientes que suscita, adoptó esta clasificación como su nomenclatura oficial aconsejando su utilización a todos sus miembros. Aparte de los datos de identificación y de localización de la toma, la clasificación de Bethesda en su versión de 2001 tiene los siguientes apartados por lo que respecta a las lesiones cervicales ¹⁷:

Negativo para lesiones intraepiteliales o malignidad
(Se utiliza esta categoría cuando no hay evidencia de neoplasia, independientemente de si se observan, o no, microorganismos u otros hallazgos no neoplásicos).

ANOMALÍAS CELULARES EPITELIALES ¹⁸

*** En Células Escamosas**

- *Células escamosas atípicas (ASC)*
 - *de significado indeterminado (ASC-US)*
 - *no puede excluirse H-SIL (ASC-H)*
- *Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (L-SIL), comprendiendo:*
 - *displasia leve/CIN 1*
 - *PVH*
- *Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (H-SIL), comprendiendo:*
 - *displasia moderada, severa y CIS/CIN 2 y 3*
 - *con características sugestivas de invasión (si se sospecha invasión)*
- *Carcinoma epidermoide*

*** En Células Glandulares**

- *Células glandulares atípicas (AGC)*
 - *endocervicales (NOS o especificar en comentarios)*
 - *endometriales (NOS o especificar en comentarios)*
 - *glandulares (NOS o especificar en comentarios)*
- *Células atípicas, sugestivas de neoplasia*
 - *endocervicales*
 - *glandulares*
- *Adenocarcinoma endocervical in situ (AIS)*
- *Adenocarcinoma*
 - *endocervical*
 - *endometrial*
 - *extrauterino*
 - *no específico (NOS)*

Lesión intraepitelial escamosa (alto-bajo grado): El término «alto grado» incluye el CIN 2 y CIN 3 de la clasificación de Richard, y el término «bajo grado» el CIN 1 y las alteraciones celulares producidas por papilomavirus (PVH). Esta clasificación fue difundida en 1988, mínimamente modificada en 1991^{19,20}, y actualizada en 2001²¹.

Atipia escamosa de significado indeterminado (ASC-US): Son las siglas de «*Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*» ó células escamosas atípicas de significado indeterminado o incierto. El término fue introducido para intentar acotar con más precisión la «zona gris» entre los cambios celulares benignos y la lesión intraepitelial, por lo que la catalogación de un proceso como ASCUS se realiza por exclusión. Es decir: los cambios observados pueden deberse a un proceso benigno, pero intenso, o a una lesión potencialmente grave; por lo tanto, y debido a que no pueden ser inequívocamente clasificados, son interpretados como de significado indeterminado o incierto. Desde el punto de vista morfológico, estos cambios deben ser más acusados que los de un proceso reactivo pero, bien cuantitativamente o cualitativamente, insuficientes para clasificarlos con seguridad como SIL. Como se puede deducir de la definición esta categoría no es reproducible y algunos autores piensan que es una invención norteamericana como parte de una práctica citológica a la defensiva para evitar, en la medida de lo posible, falsos negativos que puedan conllevar acciones legales. No obstante, se ha comprobado que un 10/20% de casos de ASCUS corresponden realmente a una lesión intraepitelial, incluso de alto grado, que no se ha puesto en evidencia en el extendido citológico, por lo que eliminar el término no parece prudente. Todos estos datos han sido contemplados en la versión 2001 de Bethesda en la que el término ASCUS pasa a ser definido como «alteraciones citológicas sugestivas de una LIP pero cuantitativamente y/o cualitativamente

insuficientes para una interpretación definitiva». Es decir, se elimina el ASCUS- probablemente reactivo, reservándose el término únicamente para cuando exista sospecha de lesión intraepitelial. Como consecuencia, no debe malograrse el interés práctico del mismo siendo exageradamente utilizado.

Atipia escamosa. No puede excluirse H-SIL (ASC-H: Este término sustituye al previo «ASCUSposible SIL». En él se recogen aquellos casos en los que las alteraciones celulares son bastante acusadas pero, bien por las características de la extensión (inflamación, hemorragia, etc.) o bien por la escasez de estas células, no pueden considerarse totalmente conclusivas.

Como se comprueba también en el apartado de «anomalías celulares epiteliales», el término «AGUS» (células glandulares atípicas de significado indeterminado) de la versión anterior, ha sido sustituido en la de 2001 por el de «*células glandulares atípicas*».

4.3.2 OTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS

Como se observa en la clasificación, el apartado «lesión de alto grado» incluye el término de displasia moderada (CIN 2) y los de displasia severa y carcinoma in situ (CIN 3), recogándose, de esta forma, la premisa básica sugerida para simplificar el sistema de tres grados propuesto por Richard. Por otra parte, en el apartado «lesión de bajo grado» se incluye la displasia leve (CIN1) y los cambios celulares asociados a infección por PVH, existiendo sólidos argumentos a favor de esta agrupación ya que ambas lesiones presentan la misma tasa de progresión y regresión y, también en ambas, los tipos de PVH aislados son similares. Estos resultados son lógicos ya que la mayoría de las lesiones de bajo grado, especialmente en mujeres jóvenes, representan una infección por PVH autolimitada ²².

El término «lesión» en lugar de «neoplasia», aunque etimológicamente es poco específico (significa «cualquier daño»), es utilizado para resaltar el potencial biológico incierto del proceso. Otra de las aportaciones importantes del sistema Bethesda es el concepto de «atipia escamosa » que en la modificación del 2001 incluye los dos apartados siguientes:

4.3.3 Efectividad de la Prueba de Papanicolaou: Aun cuando la prueba ha dado resultados favorables ya que se han logrado detectar a tiempo a muchas mujeres con cáncer cérvico-uterino, existen fortalezas y debilidades en este estudio. De acuerdo con la Alianza para la Prevención del Cáncer Cervical ACCP (2010) ^{23,24}, las fortalezas de la citología exfoliativa son:

- Su éxito histórico en países desarrollados.
- Una alta especificidad, lo cual significa que la prueba identifica correctamente a las mujeres sin anomalías cervicales cuando los resultados son normales.
- Un método de tamizaje bien caracterizado.
- Sus bajos costos la hacen una prueba rentable en los países de medianos ingresos.

Sus limitaciones de acuerdo con algunos organismos internacionales ²⁵ son las siguientes:

- Sensibilidad de moderada a baja: Una tasa elevada de resultados falsos negativos; Las mujeres deben someterse a tamizaje con frecuencia.
- Los resultados dependen en gran medida de la habilidad del evaluador, tanto para la toma de la muestra como para la interpretación.
- Requiere de una infraestructura compleja.
- Los resultados no están disponibles de inmediato.
- Requiere de visitas múltiples.
- Es probable que estas pruebas resulten menos precisas entre las mujeres posmenopáusicas.

4.3.4 TRATAMIENTO DE LAS LESIONES PRECANCEROSAS²⁶

ABLACIÓN:

- Crioterapia
- Electro fulguración
- Ablación láser
- Coagulación fría

ESCISIÓN:

- Cono LEEP
- Cono láser
- Cono frío

4.3.5 CLASIFICACIÓN CLÍNICA DEL CÁNCER DE CUELLO UTERINO

ESTADIO I

El carcinoma de estadio I se limita estrictamente al cuello uterino. No se debe tomar en cuenta la extensión al cuerpo uterino. El diagnóstico de los estadios IA1 y IA2 debe hacerse a partir de los exámenes microscópicos de un tejido extirpado, preferentemente un cono, que rodee la lesión entera.

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. Toda lesión macroscópicamente visible incluso con una invasión superficial es un cáncer de estadio IB.

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 IIB

Afección parametrial evidente, pero la pared pelviana no está afectada.

ESTADIO III

El carcinoma de estadio III se extiende hacia la pared pelviana. En el examen rectal, todas las zonas están invadidas por el cáncer entre el tumor y la pared pelviana. El tumor afecta el tercio inferior de la vagina. Todos los cánceres con una hidronefrosis o una disfunción renal son cánceres de estadio III.

Estadio IIIA

Ninguna extensión en la pared pelviana, pero afección del tercio inferior de la vagina.

Estadio IIIB

Extensión a la pared pelviana, hidronefrosis o disfunción renal.

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.

4.4 Estudios

HERRERA y col. (1999) ²⁷ evaluaron si las lesiones pre neoplásicas de cuello uterino se están presentando en mujeres más jóvenes, y si en ellas la infección por virus papiloma humano (VPH) es más frecuente. En los Hospitales Honorio Delgado y Goyoneche de la ciudad de Arequipa, entre febrero de 1994 y agosto de 1998, realizaron citología y colposcopia a 828 pacientes, realizaron 179 biopsias (21,6%) dirigidas colposcópicamente. Se encontró 136 (76%) lesiones intraepiteliales escamosas (LIE), 26 cánceres invasores (14,5%) y 17 casos de histología benigna (9,5%). De todas, las pacientes con diagnóstico histológico de LIE, 57 (41,9%) tenían 30 años o menos y de éstas, 31 pacientes (54,4%) evidencia histomorfológica de infección por virus papiloma. En 36 (63,1%) de estas pacientes la LIE

encontrada fue de grado alto. La prevalencia de LIE en pacientes de 30 años o menos fue de 6,9%. En el 54,4% de éstas se encontró signos histomorfológicos de infección por VPH.

TOUZE et al. (2001) ²⁸ en un estudio realizado en las ciudades de Oviedo y Barcelona, en 177 mujeres que ejercen la prostitución (mayoritariamente latinoamericanas) y 283 mujeres de la población general (el mayor porcentaje eran españolas), de edades comprendidas entre 19-49 años, encontraron prevalencias de 61,6% y 10,2% respectivamente. Además, la prevalencia para los subtipos de alto riesgo (16, 18, 31 y 58) fue también bastante mayor en las mujeres que ejercían la prostitución. Un dato a destacar es que la presencia del subtipo 58, más frecuente en América Latina, representó un 15,3% (IC95%=5,9%–39,8%) de todos los hallados en el conjunto de la muestra.

DEL AMO et al. (2005) ²⁹ en una muestra consecutiva de 734 mujeres inmigrantes que ejercen la prostitución en Madrid, atendidas en el Centro Sanitario Sandoval entre enero y septiembre de 2002, estimaron una prevalencia del 39%. El 89% procedían de América Latina, fundamentalmente de Colombia y Ecuador. La prevalencia de VPH fue significativamente mayor en las mujeres sudamericanas (Colombia 39%, Ecuador 42%, otros países Latinoamericanos 36%) y en las del Este de Europa (61%)

en comparación con mujeres de África Subsahariana (29%) y Caribe (24%). Este estudio no incluía mujeres españolas. Se encontró un marcado gradiente inverso de la prevalencia de VPH con la edad de las mujeres y un mayor riesgo en aquellas que habían utilizado anticonceptivos hormonales.

LOSANA et al. (2005) ³⁰ han descrito una prevalencia del VPH del 31% en 521 mujeres que ejercen la prostitución, reclutadas en un Centro de Información y Prevención del SIDA (CIPS) de Alicante, estudiadas entre Abril 2003 y Diciembre del 2004. Un 56% de estas mujeres procedían de América Latina, fundamentalmente de Colombia y Ecuador, un 16% de Europa, un 17% de España y un 11% de África/Asia. No existían diferencias estadísticamente significativas entre las prevalencias de infección por VPH entre las mujeres españolas (28%) y las mujeres latinoamericanas (Colombia 34%, Ecuador 34%, otros países latinoamericanos 26%) y de otros países Europeos (32%), aunque la prevalencia era significativamente menor en las procedentes de África Subsahariana (14%). También se observa un marcado efecto de la edad en la prevalencia de VPH y un efecto inverso del tiempo de ejercicio de la prostitución. Se destaca la importancia del comportamiento sexual en el ámbito privado como una vía de infección poco estudiada, al mantener estas mujeres relaciones sexuales no protegidas con las parejas en

contraposición con el sexo seguro que mantienen en la mayor parte de sus relaciones sexuales comerciales.

VALER y col. (2005) ³¹ determinaron la prevalencia y los factores de riesgo del cáncer cervical y sus precursores en un grupo poblacional, con especial énfasis en el manejo de la enfermedad cervical pre invasiva. El estudio realizado durante el año 2003, en mujeres del Centro de Salud de Piedra Liza (San Juan de Lurigancho) en 120 pacientes con diagnóstico citológico de ASC, AGC, L-SIL, H-SIL y carcinoma; se realizó biopsia de las lesiones cervicales en 49 casos, para confirmar el diagnóstico citológico y correlacionarlo con el cuadro clínico y la colposcopia. Resultados: De los 120 casos de estudio citológico, 14 (11,5%) fueron ASC; 67 (56%) L-SIL, 34 (29%) H-SIL, 3 (2,5%) carcinoma escamoso y 2 (2%) adenocarcinoma. De 49 biopsias, 12 casos fueron L-SIL, 32 H-SIL, 3 carcinoma escamoso invasor y 2 adenocarcinoma cervical, uno de ellos in situ. Conclusiones: Los resultados citológicos muestran que las lesiones escamosas intraepiteliales y el carcinoma cervical tuvieron alta prevalencia en este grupo poblacional.

VALDERRAMA et. al (2007) ³² determinaron la prevalencia y factores asociados a lesiones cervicales o presencia del virus del papiloma humano (VPH) en mujeres estudiantes en educación superior de 18 a 26 años de Lima.

Evaluaron 321 estudiantes que reportaron actividad sexual a quienes se tomó muestras para PAP y VPH. La prevalencia de VPH (6, 11, 16, 18) fue de 8,4%, y para las lesiones cervicales fue 2,5% (diagnóstico a través del PAP). Las lesiones cervicales o presencia del VPH fueron más frecuentes en el grupo de 21 a 23 años ($p= 0,024$). La diferencia de edades (tres a más años) entre la pareja sexual de mayor edad y la participante se asoció significativamente con lesiones cervicales o presencia del VPH (OR:8,8; IC95:1,9-39,6). La edad de la primera relación sexual, número de parejas sexuales y uso de condón, no mostraron significancia estadística. Las lesiones cervicales o presencia del VPH son frecuentes en esta población de mujeres jóvenes. La edad y la diferencia de edades con la pareja sexual de mayor edad se asociaron a las lesiones cervicales o presencia del VPH.

LIU et. al (2010) ³³ determinaron la prevalencia y distribución de genotipos del VPH en lesiones cervicales uterinas en la provincia de Liaoning, China, en un total de 1444 frotis cervicales de pacientes con cáncer cervical (CC, $n = 134$), neoplasia intraepitelial cervical (NIC) II / III ($n = 517$), y CIN ($n = 180$) fueron detectados por los genotipos del VPH utilizando el PGMY09/11 sistema de imprimación y el VPH GenoArray prueba (HybriBio Ltd., de Hong Kong). La prevalencia de VPH fue de 82,84% en CC, 89,56% en el CIN II/III, 70,56% en NIC I, y el 44,70% en

el control. Los 5 principales genotipos de CIN II/III fueron, en orden decreciente de la prevalencia, los tipos de VPH 16 (61,12%), 58 (14,12%), 33 (13,93%), 31 (8,32%) y 52 (6,27%); mientras que los tipos de VPH 16 (73,13%), 18 (7,46%), 58 (3,73%) y 31/33/39 (todos eran 2,24%) estaban en CC. Múltiples infecciones por VPH que comprenden de 2 a 5 tipos fueron encontrados en 17,59% de los pacientes. Virus del papiloma humano 16 fue el genotipo predominante en todas las categorías. La prevalencia de los VPH tipo 16 y una sola infección por el VPH aumenta con la gravedad de las lesiones cervicales ($p = 0,000$).

HARIRI et al (2011) ³⁴ utilizando los datos recolectados de secreciones cervicovaginales de 4150 mujeres, de 14-59 años de edad en EEUU, estimaron la prevalencia de tipos específicos de ADN de VPH y se examinan los determinantes sociodemográficos y sexual. La prevalencia global del VPH fue del 42,5% en mujeres 14-59 años de edad y varió significativamente según la edad, raza o etnia, y el número de parejas sexuales. La prevalencia del tipo de persona era menor al 7%, que van desde <0.5% a 6.5%. El tipo más común fue no oncogénico del VPH 62 (que se encuentra en el 6,5% de los pacientes), seguido por el VPH 53 y VPH 16 (4.7%), los cuales son los tipos oncogénicos. Las especies más comunes era no oncogénico. La infección por VPH es común entre las

mujeres de Estados Unidos, con la mayor carga de la infección que afecta a mujeres jóvenes 20-24 años de edad.

KATKI y col (2011) ³⁵ evaluaron la seguridad en la práctica clínica habitual de los intervalos de detección de 3 años para las mujeres con resultados negativos para el VPH con la citología normal y para evaluar si se co-prueba puede identificar a las mujeres con alto riesgo de cáncer de cuello uterino o neoplasia cervical intraepitelial grado 3 (CIN3) o peor en 5 años. Se evaluó la incidencia acumulada de 5 años, a partir de 2003-05, del cáncer de cuello uterino y CIN3 o peor para 331,818 mujeres de 30 años y mayores que se inscribieron en la co-prueba de Kaiser Permanente Northern California (Berkeley, CA, EE.UU.) y tenía la inscripción adecuada de pruebas de co-resultados. El seguimiento continuó hasta el 31 de diciembre 2009. En 315,061 mujeres negativas por la prueba de VPH, la incidencia acumulada de 5 años de cáncer fue de 3,8 por 100.000 mujeres al año, ligeramente superior a 306.969 para el que fueron negativas por el VPH y la prueba de Papanicolaou (3,2 por 100.000), y la mitad del riesgo de cáncer de la que 319.177 fueron negativas en la prueba de Papanicolaou (7,5 por 100.000). Mujeres negativas por VPH tenía la citología normal o anomalías equívocos. Citología anormal en gran aumento de la incidencia acumulada de CIN3 o peor durante 5

años para el positivo por la prueba del VPH 16.757 (12,1% frente a 5,9%, $p < 0,0001$). Por el contrario, aunque estadísticamente significativa, citología anormal no aumentó de 5 años el riesgo de CIN3 o peor para las mujeres negativas por parte de la prueba del VPH a un nivel sustancial (0,86% vs 0,16%, $p = 0,004$). de las mujeres positivas por la prueba del VPH no tenían anomalía citológica, y estas mujeres tenían 258 (35%) de 747 CIN3 o adenocarcinoma in situ; 25 (29%) de 87 tipos de cáncer, y 17 (63 %) de 27 adenocarcinomas.

WANG et. al (2012) ³⁶ realiza un estudio sobre los genotipos prevalentes de virus del papiloma humano y los genotipos prevalentes de la infección por VPH persistente en el noreste de China en 24041 mujeres, mostraron que las mujeres infectadas por el VPH (45,6%), y 17,35% sufrieron una infección persistente. Los tipos de VPH más comunes de alto riesgo fueron VPH-16 (18.21%, IC 95%, 17,04% -19,38%), el VPH 58 (13,2%, IC 95%, 12,17% - 14,23%), el VPH- 18 (8,66%, IC 95%, 7,81% -9,51%), el VPH-52 (7,06%, IC 95%, 6,28% -7,84%) y el VPH 33 (6.78%, IC 95%, 6,02%-7,54%). La prevalencia de infecciones persistentes por VPH-16, -58, -18, -52 y 33 en la cervicitis fueron más bajas en comparación con los de la NIC (todos $P < 0,05$). VPH-58, VPH-33 y múltiples positividad del VPH se asociaron significativamente con la edad avanzada (todos $P < 0,05$). VPH-18 se asoció

significativamente con metástasis de adenocarcinoma y linfática (todos $P < 0,05$). VPH-18 se asoció con el pronóstico del cáncer de cuello uterino ($P < 0,0001$).

CAPÍTULO III

3.1 PAPILOMA VIRUS HUMANO (PVH)

3.1.1 GENERALIDADES

El Género Papillomavirus, integrado en la Familia Papillomaviridae, es un grupo de virus conocido desde la antigüedad pero descrito por primera vez en los años 30. Está ampliamente distribuido en la naturaleza e infecta a la mayoría de los mamíferos y aves, con la posible excepción del ratón de laboratorio. Dentro de esta Familia, el Papilomavirus humano (PVH) presenta una creciente importancia en Salud Pública, fundamentalmente, por asociación con el cáncer de cérvix ^{37,38}.

Los papilomas virus son virus pequeños y sin envuelta. Las partículas virales tienen un diámetro de 52 a 55 nm y un coeficiente de sedimentación de 300 S. La cápside viral es icosaédrica y está organizada en 72 capsómeros. Cada uno de estos capsómeros está constituido por dos proteínas estructurales, ambas codificadas por el virus, que se unen y estabilizan la cápside mediante puentes disulfuro (la proteína mayor L1, que tiene un peso molecular de 55 Kd y representa el 80% del total de la cápside, cada capsómero presenta 5 copias

idénticas y; la proteína menor L2, que está en menor proporción que L1 y tiene un peso molecular de aproximadamente de 75 Kd) ^{38,39}.

Los genes de expresión temprana son expresados en las células no diferenciadas de la epidermis. A partir de un promotor temprano (PE) se generan las proteínas virales tempranas: E1, E2, E4, E5, E6 y E7 que son proteínas no estructurales, relacionadas con el control de la replicación, la transcripción y la expresión genética del virus. Su expresión está estrechamente regulada tanto por factores celulares específicos de tejido, como por las propias proteínas virales. Mientras que los genes de expresión tardía, se expresan en las células diferenciadas del epitelio a partir de un promotor tardío (PL) para sintetizar las proteínas estructurales de la cápsida viral: L1 y L2 ^{38,39}.

Los papilomas virus son muy específicos de las especies que infectan y tienen un tropismo muy definido por las células del tejido epitelial estratificado no queratinizado. Las primeras capas proporcionan un reservorio celular para las capas superiores pero también un perfecto espacio para la propagación viral ^{38,39}.

La infección por papiloma virus ocurre a través de abrasiones en el epitelio, que exponen las células de la capa basal a la entrada de las partículas virales. Una vez en el interior, el ciclo del virus está íntimamente unido al programa de diferenciación de las células y aprovechando la maquinaria celular se replica y se propaga. Se puede hablar de infección productiva, cuando el virus expresa los genes tempranos en las capas basal y parabasal y los genes tardíos en las capas suprabasales, de manera paralela a la maduración del epitelio cervical dando lugar a la producción de partículas infecciosas; y de infección latente (persistente) cuando el virus permanece en el núcleo de las células de la capa basal replicándose como un plásmido multicopia estable (episoma) pero sin la producción de virus infeccioso. Sólo bajo la influencia de ciertos factores endógenos y exógenos (inmunodepresión local o general) no demasiado conocidos todavía, esta latencia evoluciona a infección productiva

En un estudio de prevalencia del PVH en cáncer del cuello uterino coordinado por la Agencia Internacional para la Investigación sobre Cáncer (AIIC), se reportó la presencia de ADN del PVH en más de 93% de los tumores a través de pruebas

de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), capaces de identificar más de 25 tipos de PVH, lo que sugiere que menos de 5% de los cánceres del cuello uterino probablemente son verdaderos tumores PVH negativos. Por lo tanto, se considera a la infección por este virus como el factor de riesgo más importante. Los tipos de PVH comúnmente detectados fueron: el 16 (50%), el 18(12%), el 45 (8%) y el 31 (5%)^{19,20}.

La prueba del PVH por Captura Híbrida es una prueba de laboratorio que se utiliza para detectar la presencia ó ausencia del Papiloma Virus Humano mediante la detección del ADN del virus en las células cervicales de la mujer (parte baja del útero) alcanzando niveles notables de detección. Es una prueba considerada 'Gold Standard' para la identificación de PVH en los países desarrollados. Cuando el material genético del PVH es detectado en estas células, puede indicar la presencia de enfermedad o la propensión a desarrollarla. La muestra de células cervicales o de cuello uterino se obtiene usualmente durante la visita ginecológica mediante la prueba de rutina del Papanicolaou en la cual se recolectan las células de la superficie del cuello uterino por medio de un delicado raspado

de la zona. El uso de la prueba de PVH por Captura Híbrida junto con el Papanicolaou puede disminuir el riesgo a desarrollar cáncer de cuello uterino. El cáncer de cuello uterino es uno de los pocos que realmente puede prevenirse. Su desarrollo se asocia a ciertos tipos de PVH llamados virus de Alto Riesgo, que se encuentran en el 99.8% de los casos de cáncer de cuello uterino. Existen más de 100 tipos del Virus Papiloma Humano y sólo algunos de ellos tienen relación con el desarrollo de esta enfermedad, otros se vinculan a la aparición de verrugas genitales y otros desaparecen de manera espontánea en el tiempo. La prueba de Captura Híbrida permite identificar la presencia del virus en las células y determinar el grupo al que pertenece: Alto o Bajo riesgo ²¹.

Los VPH descubiertos en la actualidad suman ya cerca de 120 tipos, de los cuales 25 afectan al tracto genital. Se clasifican de alto o bajo riesgo según su repercusión en el grado de invasión. Los VPH 6 y 11 son capaces de producir condiloma acuminado de comportamiento benigno y autolimitado, llamados de bajo riesgo, y raramente se asocian a cáncer; en cambio otros, como los VPH 16, 18, 31, 45, 56, son de alto poder

oncogénico, sobre todo en el cérvix. El VPH-16 tiene mayor proporción en el cáncer escamoso, mientras que el VPH-18 se encuentra más relacionado con el adenocarcinoma ²⁰.

La introducción de las técnicas de biología molecular permitió el resurgir del estudio de papiloma virus, así como el conocimiento de las funciones de los diferentes genes virales, fundamentalmente los oncogenes, además de las propiedades biológicas y bioquímicas del virus. El desarrollo tecnológico permitió el descubrimiento de tipos de 8 papiloma virus que infectaban a distintas especies animales, pudiendo cursar en forma clínica o latente. Aún con todo esto, el establecimiento de la relación causal entre la infección viral y el desarrollo de carcinoma ha llevado algún tiempo ^{32,33}.

El papel oncogénico del PVH fue sugerido por primera vez a principios del año 1976 y el primer PVH genital fue identificado en 1978. En el año 1981, se detectó la presencia de ADN de PVH en neoplasias siendo descrita la capacidad de las proteínas virales E6 y E7 de PVH 16, para inmortalizar y transformar queratinocitos humanos en el año 1989. De esta manera el reconocimiento

de su importancia médica y la mejora de las herramientas para el análisis de papiloma virus ayudaron a su resurgimiento ^{32,33}.

Las relaciones que existen entre los más de 118 tipos de PVH identificados actualmente con sus manifestaciones clínicas, nos permiten clasificarlos en tres grupos de acuerdo con su localización en la infección: epitelio cutáneo, epitelio mucoso del sistema respiratorio y epitelio mucoso del tracto ano-genital ^{32,33}.

La observación de que ciertos tipos de PVH que infectaban el tracto ano-genital estaban muy relacionados con el desarrollo de cánceres, como es el caso del carcinoma cervical, dio lugar al establecimiento de una clasificación epidemiológica para los tipos de PVH, siendo considerados de alto o bajo riesgo en base a su presencia o no, en el carcinoma cervical o en lesiones precursoras. Existe otra clasificación de los PVHs, desde el punto de vista filogenético, establecido en base a las secuencias de nucleótidos del genoma. Esta última, permite la clasificación de nuevos tipos de PVH, aun cuando no pueda establecerse con claridad su clasificación epidemiológica, ya que está siempre supeditada a

estudios clínicos con un elevado número de muestras. Por las razones anteriormente expuestas, no siempre coincide la clasificación filogenética y epidemiológica de los PVH ^{32,33}.

El PVH es el virus que con mayor frecuencia se transmite por vía sexual. Se encuentra conformado por más de cien tipos de virus, de los cuales cuarenta son propagados sexualmente e infectan al aparato sexual femenino y masculino. Se supone que un 50 % de los hombres y mujeres sexualmente activos pueden estar infectados con este virus sin tener conocimiento de ello (4). Esta enfermedad tiene la característica de no presentar síntomas en sus primeras etapas; en el hombre por ejemplo, puede ser un portador del virus pero no presentar lesiones a simple vista y sin embargo, puede estar diseminando el padecimiento entre las mujeres con las que tiene relaciones sexuales sin el uso de protección (condón) ³³.

Se transmite principalmente por contacto sexual, (vaginal o anal) afectando primordialmente los genitales de las mujeres (el cuello del útero, la vagina y el ano) y de los hombres (el pene y el ano). Sus manifestaciones más frecuentes son: las

verrugas cutáneas, llamadas también verrugas vulgares y las verrugas en las plantas de los pies. Las lesiones anogenitales se presentan también como las verrugas genitales que son formaciones carnosas con aspecto de coliflor y surgen en las zonas húmedas de los genitales ³³.

3.1.2 Relación entre el Virus de Papiloma Humano (VPH) y el cáncer cérvicouterino: El VPH puede originar alteraciones epiteliales del cuello uterino, las mismas que se conocen como neoplasias epiteliales cervicales, que a su vez se clasifican en tres grados como ya mencionamos líneas arriba. La neoplasia de tercer grado es antecesora del cáncer cervicouterino. Los virus del papiloma humano se clasifican como de alto y bajo riesgo dependiendo de la probabilidad de provocar lesiones cancerígenas. Se habla de factor de riesgo cuando existe aquella condición o situación asociada con el desarrollo de una enfermedad, que no necesariamente la origina, sino que la hace más probable. Los virus de papiloma humano de bajo riesgo (tipos 6, 11, 40, 42, 53,54 y 57) pueden ocasionar modificaciones leves en el cuello del útero y provocar verrugas vaginales, más no desarrollar cáncer. No obstante, entre los VPH de alto riesgo se incluyen (los tipos: 16, 18,

31, 35, 39, 45, 51,52, 56 y 58) los cuáles están relacionados en mayor proporción con la presencia de cáncer cérvico-uterino ³⁴.

Los estudios epidemiológicos o clínicos que han incorporado técnicas de biología molecular detectan determinados tipos oncogénicos o de alto riesgo de VPH en prácticamente el 100% de los cánceres cervicales cuando la muestra es adecuada y la tecnología de detección viral es de alta sensibilidad. Formalmente ha llegado a descartarse la existencia de cánceres cervicales no asociados a VPH ^{35,36}. Igualmente, el ADN viral se detecta en la mayoría (70-90%) de las lesiones precursoras o HSIL ³⁷ y, en una menor proporción (50-70%), en las LSIL ³². Las HSIL incluyen a las llamadas neoplasias cervicales intraepiteliales o CIN 2 (displasia moderada) y CIN 3 (displasia grave y carcinoma in situ). Las LSIL incluyen los cambios citológicos o histológicos característicos de la infección VPH y CIN 1 o displasia leve. Estas últimas lesiones contienen en su mayor parte virus de bajo riesgo, razón por la que raramente van a progresar. Finalmente, en la primera de las clasificaciones citológicas de Bethesda se definió una categoría de lesiones citológicas de naturaleza incierta (ASCUS y AGUS - Células

Escamosas de Significado Incierto -) en las que la detección de VPH es cercana al 50% en una lectura citológica experta. La variabilidad en las cifras encontradas en la literatura es en gran parte atribuible a la dificultad en reproducir el diagnóstico citológico en programas poblacionales que incluyen múltiples lectores y grandes volúmenes de citologías ³⁸.

Los estudios de casos y controles de carcinoma invasor indican riesgos relativos (factor multiplicador de la probabilidad de enfermar sobre una probabilidad de referencia) superiores a 50 para la detección de ADN de VPH y riesgos entre 100 y 200 para los tipos 16 y 18. En algunos estudios estas cifras alcanzan valores superiores a los 500. Las fracciones de cáncer cervical atribuibles al VPH (proporción 15 casos en una población en los que el VPH está considerado como un agente causal) calculadas a partir de estos estudios oscilan alrededor del 90-95%. Las asociaciones observadas entre la infección por VPH y el cáncer de cuello uterino están entre las más fuertes de las identificadas en cancerología humana, existiendo un consentimiento creciente en calificarlas como causa necesaria (ausencia de enfermedad en ausencia de infección) e

insuficiente (presencia de infección sin presencia de enfermedad) ³⁹.

En un grupo de estudios casos-contróles completados en diferentes países coordinados por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer, en los que se incluyen datos del territorio español, el riesgo global de cáncer de cuello uterino asociado a la detección de VPH en células cervicales fue de 91,4 (IC 95%:71,2-117,4). Los datos fueron muy consistentes a través de todos los estudios. Datos similares con un riesgo de 81,27 (IC95%: 42,04-157,11) fueron observados para los tumores de cuello uterino con histología de adenocarcinoma ^{35,40}.

El riesgo estimado para los tipos VPH 16 y 18 es extraordinariamente elevado. Los riesgos estimados para los restantes VPH de alto riesgo estadísticamente no difieren significativamente del riesgo estimado para VPH 16. Esta observación sugiere que el pronóstico de una infección persistente con cualquiera de estos tipos es equivalente.

Las observaciones recientes de un potencial de progresión superior para las Infecciones persistentes por VPH 16 / 18 podrían abocar a la

recomendación de realizar test tipo específico para el seguimiento de las pacientes con diagnósticos de VPH positivos ⁴¹.

3.2. MÉTODOS DE DETECCIÓN DE LA INFECCIÓN DE VPH

a) Métodos moleculares

La mayor parte de los métodos de identificación directa de infección por VPH están basados en la detección del genoma del virus. De manera ideal, un método para la detección del ADN de VPH debe ser capaz de detectar, identificar y cuantificar la presencia de múltiples tipos de VPH. Debe además ser un método que pueda realizarse con facilidad, alta reproducibilidad y elevada especificidad y sensibilidad.

Actualmente, la tecnología disponible para la detección molecular del ADN viral, consiste en sistemas de hibridación directa en soporte sólido (hibridación *in situ*, *Southern blotting*), hibridación en soporte líquido (captura de híbridos) y los métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), utilizando oligonucleótidos sintéticos específicos y/o consenso para su aplicación en métodos "*in house*" y comerciales ⁴².

El método de captura de híbridos, comercializado por la empresa *Digene Corporation*, utiliza la metodología *Hybrid Capture® (hc)* que está disponible en dos formatos. El formato *hc2 HPV DNA Test* incluye dos mezclas de sondas, una para la detección de 13 tipos de VPH de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68) y otra para la detección de 5 tipos de bajo riesgo (6,11, 42, 43, 44). El ensayo puede realizarse con la sonda de bajo riesgo y/o de alto riesgo. Por otro lado, el formato *hc2 High Risk DNA Test* incluye sólo la mezcla de sondas para la detección de los 13 tipos de VPH de alto riesgo. Este método ha sido aprobado por la FDA en 2003. La sensibilidad de la técnica es de 1 pg de ADN de VPH-16 clonado por ml de muestra, lo que equivale a 100.000 copias por ml de muestra ó 5.000 copias por ensayo. El límite de detección para los dieciocho tipos de VPH incluidos en las sondas de alto y bajo riesgo, según las instrucciones del fabricante, varía entre 0,62-1,39 pg por ml de muestra, con un valor promedio de 1,09 equivalente a 109.000 copias ³⁵.

Los sistemas de PCR se diferencian según el diseño del sistema de amplificación, en función de que detecten tipos específicos, o bien aquellos capaces de identificar un amplio número de tipos,

denominados de amplio espectro. Las PCR específicas de tipo, utilizan cebadores que han sido diseñados para detectar un tipo determinado de VPH, por consiguiente, la detección de diferentes tipos implica la realización de múltiples reacciones de PCR. Los diseños de PCR múltiple (múltiples cebadores específicos de tipo en una única reacción) simplifican la realización de la técnica, pero la estandarización del método suele ser complejo. Los sistemas de PCR de amplio espectro, son los más utilizados en la detección de VPH y la mayoría están diseñados en la región L1, dado que es una de las regiones más conservadas dentro del genoma de los VPHs ³⁵.

La determinación de la carga viral se ha convertido en una necesidad debido a que los diferentes estudios realizados indican que un alto número de copias de ADN viral, o al menos de VPH del tipo 16, está relacionado con el incremento en el riesgo del desarrollo de una lesión cervical asociada a VPH. Actualmente, no existe un consenso sobre cuál de los métodos disponibles es el más exacto para la cuantificación de ADN viral en una muestra, pero la metodología que se desarrolla con mayor rapidez y tiene importantes ventajas frente al resto es el método de PCR en tiempo real ³⁵.

b) Detección de anticuerpos

Los métodos serológicos de VPH no se utilizan en el diagnóstico habitual. Hasta el momento no hay ningún método comercial validado. Las limitaciones de los métodos serológicos en el estudio de la infección por VPH, desde el punto de vista clínico, están asociadas con la gran variedad de tipos, con las reacciones cruzadas que existen entre diversos tipos y la respuesta inmunológica variable (la ausencia de anticuerpos no implica, como en otras infecciones víricas, la ausencia de infección) ⁴³.

Hasta el momento, todos los métodos serológicos descritos son de diseño “in house” y se realizan en un número limitado de laboratorios.

Algunos de estos ensayos se basan en la utilización de “virus-like particles” (VLPs), partículas originadas por el autoensamblaje de la proteína L1 ó L1/L2, que sirven como antígeno unido a soportes sólidos para detectar los anticuerpos presentes en el suero frente a las proteínas estructurales. Otra estrategia establece el uso de proteínas recombinantes y péptidos sintéticos de VPH, como antígenos. La técnica ELISA con antígenos VLP es específica de tipo y la más frecuentemente utilizada. Sin embargo, la

sensibilidad de la técnica varía en función del antígeno y el protocolo utilizado ⁴⁴. El desarrollo de nuevos métodos en formato múltiple (Luminex), es una tecnología que permitirá la detección de anticuerpos frente a diferentes tipos de VPH simultáneamente. Asimismo, se han desarrollado sistemas de detección de anticuerpos neutralizantes, basados en técnicas de cultivos celulares y biología molecular ⁴⁵.

c) Diagnóstico y tipificación del VPH mediante técnicas biomoleculares

Cada día se brinda mayor importancia a la asociación biológica entre el VPH y el hombre debido a la capacidad que éste posee en el desarrollo de atipias en las células cervicovaginales, ya que induce cambios en su genética molecular a través de la alteración de genes preexistentes a oncogenes cuyos productos son los causantes de la afección sobre los mecanismos que regulan la multiplicación celular, dando como resultado un clon de células que terminan formando una masa celular denominada tumor, por lo que queda claro que la mutación en el ADN celular es la clave en el desarrollo del cáncer cervicouterino. ⁴⁶

El VPH ahora se conoce como la mayor causa de cáncer del cuello del útero (cérvix). Algunos tipos de VPH se conocen como virus de “bajo riesgo” porque raramente se convierten en cáncer; éstos incluyen los VPH-6 y VPH-11. Los tipos de virus de papiloma humano que pueden llevar al desarrollo de cáncer se conocen como “tipos asociados con el cáncer”. Los tipos de virus más importantes de papiloma humano, transmitidos sexualmente, asociados con el cáncer en hombres y mujeres incluyen los VPH-16, VPH-18, VPH-31 y VPH-45. Estos tipos de VPH asociados con el cáncer causan crecimientos que normalmente parecen planos y son casi invisibles, comparados con las verrugas causadas por los VPH-6 y VPH-11. Las bases moleculares de la oncogénesis en el cáncer cervical se explican a través de la regulación y función de dos oncogenes virales conocidos como E6 y E7 debido a la habilidad de transformación en el ADN celular que poseen cuando son transferidos a líneas celulares in vitro. Dichos genes se encuentran bajo la regulación de otro gen viral conocido como E2; los VPH producen proteínas conocidas como E5, E6 y E7. Estas proteínas interfieren con las funciones de la célula que normalmente previenen el crecimiento excesivo ⁴⁰.

En más de 90% de los cánceres cervicales se ha podido detectar ADN de papilomavirus humano, ya que más de 30 tipos de VPH infectan el tracto genital y de algunos de ellos, se conocen los mecanismos moleculares que lo presentan como el virus de mayor potencial oncogénico. En los últimos años se han unificado criterios metodológicos para su diagnóstico y fundamentalmente para su tipificación. La técnica de PCR ha permitido amplificar selectivamente diferentes fragmentos del genoma viral que pueden ser utilizados para su diagnóstico y posterior tipificación ⁴⁰.

La detección de secuencias genómicas de VPH se basa especialmente en la amplificación de secuencias virales blanco por PCR o en la hibridación.

Las limitaciones de los métodos están dadas por su sensibilidad, utilidad clínica, complejidad, fiabilidad, facilidad de ejecución y disponibilidad comercial. Para un diagnóstico adecuado sin previa amplificación se requiere de grandes cantidades de muestra. En los últimos 20 años, con el advenimiento de nuevas técnicas de biología molecular, el diagnóstico directo del ADN de VPH ha cobrado importancia dado que el virus no

necesariamente debe estar intacto para inducir la enfermedad. Sin embargo, las metodologías utilizadas han sido variadas, cada una de ellas con su significativo impacto desde el punto de vista de sensibilidad y/o especificidad. En todos los casos, además del diagnóstico, se vuelve de importancia fundamental la identificación del genotipo viral.⁵⁷

PCR diagnóstico. Dada la cantidad de tipos de VPH descritos y su diferente potencial oncogénico, se han desarrollado estrategias que se basan en la amplificación por PCR de regiones consenso entre los VPH, que amplifican un amplio espectro de tipos. Los métodos de diagnóstico basados en la PCR con diferentes iniciadores han sido revisados ampliamente. Todos se basan en el reconocimiento de secuencias del ORF L1 y utilizan iniciadores consenso degenerados, los más empleados son los denominados MY09-11 y los generales GP5+-6+. La identificación del tipo de VPH presente en la infección se determina de diferentes maneras, comúnmente por un segundo PCR de los casos positivos. El diagnóstico morfológico de la infección por VPH, aunque es altamente específico (cuando es realizado por expertos), tiene una sensibilidad baja, siendo reconocido actualmente como una fuente de error, por lo que puede originar problemas en el

manejo de las parejas infectadas, sobre todo en las mujeres.⁵⁸

La dificultad básica para desarrollar una prueba de VPH ha sido la incapacidad del virus para multiplicarse en cultivo de tejidos, lo que ha impedido la producción de antígenos, antisueros y el desarrollo de sistemas serológicos clásicos. Se han desarrollado, por tanto, metodologías que aplican técnicas de biología molecular para el diagnóstico de VPH basándose en la detección de ADN viral específico en las muestras. Se han aplicado muchas variantes de detección de ADN con éxito relativo en el pesquisaje de VPH de muestras clínicas⁵⁸.

La captura híbrida de segunda generación (CH) se basa en la utilización de un anticuerpo monoclonal de híbridos de ADN/ARN. Las suspensiones celulares problema son desnaturalizadas, y luego el ADN es hibridado con sondas de ARN de secuencia de tipo específico. El híbrido conformado, en caso de que exista ADN de VPH, es capturado en una placa utilizando el anticuerpo, mismo que, marcado con una enzima, es utilizado para reconocer la estructura capturada. El substrato de esta enzima, cuando está metabolizado, emite luz y el resultado se obtiene por la lectura de unidades relativas de luz.⁵⁸

3.3. HISTORIA NATURAL DE LA INFECCION POR PVH ⁵⁹

La infección por VPH esencialmente es una enfermedad de transmisión sexual. De esta manera, tanto hombres como mujeres están involucradas en la cadena epidemiológica de la infección, pudiendo ser acarreadores asintomáticos, transmisores y también víctimas de la infección por VPH. Es por ello que 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. Las infecciones genitales por VPH pueden detectarse en cérvix, vagina y vulva en mujeres; glande, prepucio y piel del pene y escroto en hombres; y en canal anal y perianal tanto de mujeres como de hombres. 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. Es este grupo de portadoras crónicas de VPH de alto riesgo quienes presentan un riesgo incrementado de desarrollar lesiones del tracto anogenital.

Después de una infección solo la mitad de las mujeres desarrollan anticuerpos contra VPH detectables, los

cuales probablemente no son protectores. Los VPH infectan el epitelio cervical sin entrar en la circulación, por lo que las partículas no se exponen eficazmente al sistema inmune. Como resultado, la vigilancia inmunológica típica, que involucra el tráfico de células especializadas desde el sitio de la infección hasta órganos linfoides secundarios, se encuentra limitada o abatida. Aunado a esto, una vez dentro de la célula, la partícula del papilomavirus puede utilizar múltiples mecanismos para abatir la respuesta inmune que es necesaria para la eliminación de la infección.

Actualmente, solo hay evidencias indirectas de las infecciones latentes de VPH en humanos, pero se especula que aun cuando el VPH no pueda ser detectado en una muestra en un momento dado, permanece la posibilidad de que el virus se encuentre en forma latente. La reactivación de infecciones latentes de VPH se ha reportado en pacientes inmunocomprometidos. La historia natural del cáncer cérvico uterino implica la progresión gradual de una serie de etapas secuenciales en que las células del cérvix presentan ciertas anomalías histológicas conocidas como Neoplasia Intraepitelial Cervical, NIC I (displasia leve), NIC II (displasia moderada), NIC III (displasia severa/carcinoma in situ) y finalmente un cáncer invasor. La etiopatogenia de esta enfermedad se

ha investigado detalladamente gracias al avance de la biología celular, molecular e inmunología. Estos avances han permitido conocer el papel del virus del papiloma humano en el desarrollo de lesiones pre malignas y malignas del cuello uterino. La infección por el virus de papiloma humano se puede clasificar en: primero una infección latente, que se caracteriza por la presencia de VPH en las células o tejidos que son aparentemente normales y sin ninguna manifestación de enfermedad. Sin embargo el virus está ahí y en ocasiones puede ser detectado por técnicas específicas como Hibridación in situ o reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Finalmente la infección clínica se manifiesta por la aparición de tumores visibles y es en esta etapa donde podemos encontrar gran cantidad de tejido positivo para VPH. Estos virus se encuentran viables y con capacidad de infectar otros tejidos. Sin embargo, no siempre la enfermedad se manifiesta durante esta última etapa ya que varios casos llegan a permanecer en periodo de latencia o subclínico, tiempo durante el cual se puede adquirir un estado de resistencia o regresión de las lesiones, o bien de progresión hacia un cáncer invasor. Numerosos estudios han demostrado que la infección persistente con VPH parece ser de suma importancia en el desarrollo y avance de lesiones precancerosas a cáncer invasor, y que este proceso puede tomar de 1-

10 años. Aun no existe un consenso en la definición precisa de una infección persistente por VPH; sin embargo la asociación con neoplasia intraepitelial cervical es más fuerte para una persistencia de 12 meses, que para una de 6 meses, aunque esta relación puede variar dependiendo del tipo viral.

3.4. EPIDEMIOLOGÍA ⁶⁰

Los estudios epidemiológicos concluyen que el carcinoma cervical es una entidad de tendencia y comportamiento social, llegándose a decir que es una enfermedad de transmisión sexual (ETS) y cuya génesis a malignidad depende de una acción de mutación celular por acciones transformadoras del virus de papiloma humano.

El cáncer cervicouterino se ha constituido en uno de los más estudiados por todas las ciencias implicadas, en cuanto a los puntos críticos para el riesgo de la transformación celular y para el desarrollo de la neoplasia, lo han descrito con el inicio temprano de relaciones sexuales, sobretudo en la adolescencia cuando se encuentra frecuentemente material metaplásico escamoso, así mismo durante el primer embarazo, de tal manera que es el factor de riesgo más significativo.

Sociológicamente se ha demostrado la clara tendencia y asociación de la enfermedad, con estratos socio-

económicos bajos, involucrándose paralelamente otras variables propias de esta condición social. Hay una evidencia demostrada de la participación del hombre en la génesis de la neoplasia cervical. Procesos inmunológicos y de biología celular dan una protección bien diferenciada en cuanto a génesis de cáncer en el hombre.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Panamericana de la Salud Gen Salud Cáncer Cervicouterino 2004.
www.paho.org/Spanish/DPM/GPP/GH/Cervical/cancersp.PDF
2. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase N° 10 (Internet). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
3. Curado MP et al. Cancer Incidence in Five Continents Volume IX (2007). IARC Scientific Publications N° 160. International Agency for Cancer Research (WHO) and International Association for Cancer Registries; Lyon, France. Llanes A., Aída I., Barrientos C., Lin D- El Cáncer cérvico uterino, enemigo número uno de la salud de la mujer. Rev. electrónica Medicina, Salud y Sociedad. 2011, 1 (3):
4. Registro de Cáncer Poblacional de Trujillo, 1996-2002
5. Registro de Cáncer Poblacional de Arequipa, 2002-2003
6. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana, 2004-2005. Informe Ejecutivo. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Departamento de Epidemiología y Estadística, enero 2011.
7. Plan Nacional Para el Fortalecimiento de la Prevención y Control del Cáncer en el Perú 2008
8. Ndisang D, Budhram-Mahadeo V, Latchman DS. The Brn-3a transcription factor plays a critical role in regulating human

papilloma virus gene expression and determining the growth characteristics of cervical cancer cells. J Biol Chem 1999; 274: 28521-28527.

9. Poquioma E, Alarcón E. Epidemiología descriptiva de las neoplasias malignas en el INEN periodo 2000ND2004. Boletín del INEN. 2007;29(2):66-81.
10. Gutiérrez C, Alarcón E. Nivel de pobreza asociado al estadio de gravedad del cáncer ginecológico. An. Fac. med., dic. 2008, vol.69, no.4, p.239-243.
11. The National Women's Health Information Center. Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). [Internet] 2001. [Consulta 05 de noviembre de 2005] Disponible en: <http://www.4woman.gov/faq/pcos.htm>
12. Aliance for Cervical Cancer Prevention [ACCP]. Pap smears: An important but imperfect method. Cervical Cáncer Preventi3n Fact Sheet. [Internet] 2002. [Consulta 01 de noviembre de 2005] Disponible en: www.alliance.cxca.org.
13. Aliance for Cervical Cáncer Preventi3n [ACCP]. Estudios sobre estrategias de detecci3n y tratamiento. [Internet] 2003 [Consulota 11 de octubre de 2005] Disponible en: www.alliance.cxca.org/espa3nol/espcommunityinvolment
14. Lacruz C, Di Martino B y 3lvarez E. Incidencia de los diferentes tipos de HPV en las lesiones escamosas de cérvix uterino. Rev Esp Patol, (en prensa).
15. Sherris J, Wittet S, Kleine A, Sellors J, Luciani S, Sankaranarayanan R y Barone MA. Enfoques basados en evidencia para el tamizaje alternativo del cáncer cervical, en

entornos de bajos recursos. ACCP, OPS, IARC y PATH. Edición Especial: 2010.

16. Bernard HU, Chan SY, Manos MM, Ong CK., Villa LL, Delius H et al. Identification and assessment of known and novel human papillomaviruses by Polimerase Chain Reaction amplification, Restriction Fragment Length Polymorphisms, Nucleotide Sequence, and Phylogenetic Algorithms. J Infect Dis. 1994; 170:1077-85.
17. La Cruz C. Nomenclatura de las lesiones cervicales (de papanicolau a Bethesda 2001). Rev Esp Patol 2003; 36 (1):5-10
18. Editorial Committee of Acta Cytol. The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses. Acta Cytol, 1993, 37: 115.
19. Captura Híbrida. Detección y tipificación del papiloma Virus Humano.
<http://www.ariasstella.com/PRUEBAS/capturahibrida.html>.
20. Hernández P., Torres E., Rodríguez K. Neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) tratadas con Cono LEEP en la modalidad de ver y tratar en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas – IREN Norte, del 2008 al 2009. Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas – Norte. Trujillo Perú. 2010.
21. peru21.pe/2012/.../aumentan-casos-cancer-cuello-uterino-peru-2014

22. Poquioma E. Junio 2007. Estimaciones de parámetros epidemiológicos y cálculo de AVISA del Grupo Cáncer. Lima: Promoviendo alianzas y estrategias, Abt Associates Inc.
23. Puig AM, Guerra P, Martínez C, Cuesta P, Millana C y Fariña J. Subtipos de virus del papiloma humano y lesiones intraepiteliales e invasoras de cérvix uterino en mujeres de la provincia de Ciudad Real. Rev Esp Patol, 34: 311. 2001.
24. Carozzi FM, Del Mistro A, Confortini M, Sani C, Puliti D, Trevisan R et al. Reproducibility of HPV DNA Testing by Hybrid Capture 2 in a Screening Setting. Am J Clin Pathol. 2005; 124(5):716-21.
25. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, et al. The 2001 Bethesda System. JAMA, 2002, 287: 2114
26. DR. CARLOS A CHAVEZ CHIRINOS Abril 2009 / CANCER DE CERVIX
27. Herrera G., Camargo E., Chávez G. Lesiones preneoplásicas de cuello uterino en mujeres menores de 30 años. Ginecol Obstet. (Perú) 1999; 45 (1):33-7
28. Touzé A, de Sanjosé S, Coursaget P, Almirall R, Palacio V, Meijer C, et al. Prevalence of anti-human papillomavirus type 16, 18, 31, and 58 virus-like particles in women in the general population and in prostitutes. J Clin Microb. 2001; 39(12):4344-8.
29. Del Amo J, González C, Losana J, Clavo P, Muñoz L, Ballesteros J, et al. Influence of age and geographical origin in the prevalence of high risk human papillomavirus in migrant female sex workers in Spain. Sex Transm Infect. 2005; 81:79-84.

30. Losana J, Muñoz L, Fernández E, Maciá MJ, Belda J, Gómez I, et al. Prevalence and risk factors for high risk human papillomavirus infection in female sex workers in an aids information and prevention centre in Alicante (Spain). P-084. XXII Internacional Papillomavirus Conference and Clinical Workshop 2005. Vancouver 30 Abril-6 Mayo.
31. Valer V., Jara D., Asmat G., Tello D. Correlación clínico patológica del cáncer cervical y precursores en una población de Lima periférica. An Fac Med Lima 2005; 66(2):100-106
32. Valderrama M., Campos F., Cárcamo C. García P. Factores asociados a lesiones cervicales o presencia del virus del papiloma humano en dos poblaciones de estudiantes de Lima. Rev peru med exp salud publica 2007; 24(3):234-239.
33. Liu X, Zhang S, Ruan Q, Ji Y, Ma L, Zhang Y: Prevalence and type distribution of human papillomavirus in women with cervical lesions in Liaoning Province, China. Int J Gynecol Cancer 2010, 20:147-153.
34. Hariri S , Unger ER , Sternberg M , Dunne EF , Cisne D , Patel S , Markowitz LE La prevalencia del virus del papiloma humano genital en las mujeres en los Estados Unidos, el de Salud Nacional y Examen Nutricional, 2003-2006. J Infect Dis. 2011, 204(4):566-73
35. Wang S , H Wei , N Wang , Zhang S , Zhang Y , Q Ruan , W Jiang , Q Xiao, Luan X , X Qian , Zhang L , X Gao. La prevalencia y el papel de los genotipos de virus del papiloma

humano en el cribado primario de cuello uterino en el noreste de China. BMC Cancer. 2012, 1 (12):160.

36. Sánchez J., Huerta M., Rivera J., Pérez M. Infección por VPH y cáncer Cervicouterino. Rev Mex Patol Clin, 2005, 52 (4):222-233
37. Organización Panamericana de la SALUD. Situación del CaCu en la América. PAHO: [Internet] 2002. [Consulta 11 de octubre de 2005] Disponible en: www.paho.org/Spanish/ad/dpc/nc/cancer.
38. Muñoz, N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. N Engl J Med. 2003;348(6):518-27.
39. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999; 189(1):12-19.
40. Cervical cancer screening in developing countries : why is it ineffective? The case of Mexico. Arch Med Res 1999; 30: 240-250.
41. Torriente B, Martínez RV. Aplicación del Interferón en el tratamiento de la infección por virus del papiloma humano. Rev Cub Obstet Ginecol 2002; 28: 15-20.
42. Program for Appropriate Technology in Health. Natural History of Cervical Cancer: Even In Infrequent Screening of Older Women Saves Lives. Cervical Cancer Prevention Fact Sheet.

PATH; [Internet] noviembre 2000. Disponible en <http://www.path.org>.

43. Kurman RJ, Solomon D. The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis. New York. Springer Verlag, 1994.
44. Schenk U, Herbert A, Solomon D, y cols. Terminology. IAC Task Force Summary. *Acta Cytol*, 1998, 42:5.
45. Melo-Santiesteban G y Walizewsky SM. El virus del Papiloma Humano. *Ciencia y el hombre*, 2009; 22(2): 23-24.
46. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2003; 88(1):63-73.
47. Clifford GM, Rana RK, Franceschi S, Smith JS, Gough G, Pimenta JM. Human papillomavirus genotype distribution in low-grade cervical lesions: comparison by geographic region and with cervical cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(5):1157-1164.
48. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55(4):244-265. *Int J Cancer* 2006
49. Castellsague X, Diaz M, de Sanjose S, Muñoz N, Rolando Herrero SF, Ashley R et al. The worldwide Human Papillomavirus etiology of cervical adenocarcinoma and its cofactors: implications for screening and prevention. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98(5):303-315
50. Ferlay F, Bray F, Pisani P., Parkin D.M. GLOBOCAN 2002:

cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase N° 5 Version 2 0 Lyon: IARC Press, 2004 2005.

51. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004; 324(1):17-27.
52. García F., Granizo C., Huerta I., Barge M., García A-, González A., Rodríguez M. Virus del papiloma humano. Situación actual, vacunas y perspectivas de su utilización. Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Febrero 2007.
53. Opalka D, Lachman CE, MacMullen SA, Jansen KU, Smith JF, Chirmule N et al. Simultaneous quantitation of antibodies to neutralizing epitopes on virus-like particles for human papillomavirus type 6, 11, 16 and 18 by a multiplex luminex assay. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2003; 10(1): 108-15.
54. Kirnbauer R, Booy F, Cheng N, Lowy DR, Schiller JT. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci. USA*. 1992; 89(24):12180-4.
55. Ganén PI. Cancer y virus. Revisiones Bibliográficas de la Facultad de Ciencias Médicas Provincia Guantánamo 1997; 5: 23-27.
56. Ostrow RS, Manias DA, Clark BA, Okagaki T, Twiggs LB, Faras AJ. Detection of human papilloma virus DNA invasive carcinomas of cervix by in situ hybridization. *Cancer Res* 47: 649-653
57. Roda A et al. Microtiter format for simultaneous multianalyte detection and development of a PCR-chemiluminescent

enzyme immunoassay for typing human papillomavirus DNAs.
Clin Chem 2002; 54: 1654-1660.

58. Jastreboff AM, Cymet T. Role of the human papilloma virus in the development of cervical intraepithelial neoplasia and malignancy. PMJ Online 2002; 78: 225-228
59. Virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención Silvia de Sanjosé LLongueras IDIBELL, Institut Català d'Oncologia Ana M. García García Universidad de Valencia
60. Epidemiologia de las infecciones por virus del papiloma humano Dr. Carlos A. Lara Ginecoobstetra; 2012