

El virus de papiloma humano: ¿un enemigo vencido?

Autor Vicente Spinoso Cruz y José Ángel Muniesa Soriano
sábado, 09 de febrero de 2008

EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO: ¿UN ENEMIGO VENCIDO?

1) INTRODUCCIÓN

Al hablar de la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) estamos refiriéndonos a una de las situaciones epidemiológicas más importantes de cuantas existen. Su prevalencia en diversas latitudes alcanza valores insospechadamente elevados, con el agravante de que no se dispone de registros pertinentes que nos den una imagen real. Todo lo que se sabe y discute sobre él se basa en datos parciales y locales, pero en general se acepta que posiblemente se trate de un problema peor de lo que creemos (1).

Este tipo de infección ha sido relacionada de manera evidente con diversos tipos de carcinomas epiteliales, en especial el de cuello uterino, de ahí la importancia de su estudio y adecuado manejo como responsables que somos de la salud de nuestras pacientes.

2) HISTORIA

A pesar de que las verrugas son conocidas desde tiempos remotos, su naturaleza infecciosa solo se reconoció a principios del siglo pasado (2). Shope, en 1933, demostró su naturaleza infecciosa al infectar conejos cola de algodón salvajes (3), denominándolo más tarde Virus del Papiloma del conejo cola de algodón. Pero debido a la imposibilidad de hacer crecer el VPH en cultivos tisulares, el progreso de su conocimiento fue mínimo hasta que se realizaron adelantos en biología molecular con técnicas de hibridación y clonación.

Desde mediados de la década de los 70 hemos asistido a una explosión informativa sobre el VPH y en la medida que se han ido acumulando más datos, han ido sugiriendo un número cada vez mayor de preguntas sobre el posible papel etiológico del VPH en las neoplasias cervicales. Zur Hausen sugirió que el VPH era, dada su condición de agente de transmisión sexual, un candidato probable en la génesis de las neoplasias genitales (4). Posteriormente, durante la misma década, Meisel publicó una serie de artículos en los que describía una nueva lesión condilomatosa del cuello uterino inducida por virus. Estos autores subrayaron la presencia del VPH intranuclear en las células cervicales y más tarde comprobaron su asociación con Neoplasia Intracervical (CIN) (5). En contraste con la clásica lesión en coliflor, se apreció que el VPH producía una lesión plana y blanquecina, visualizable por colposcopia, que se consideró precursora de la neoplasia cervical (fig 1)

Sabia (1977) describió cambios en el cuello uterino con características citológicas idénticas a las del condiloma acuminado pero sin su aspecto papilar.

Estas lesiones planas eran clínicamente indistinguibles de la displasia cervical de bajo grado. Las células de los condilomas planos se denominan Coilocitos (del griego Koilos, hueco) y fueron descritas por Koss y Durfee en 1956 para describir las células que tienen un citoplasma claro perinuclear en tomas provenientes de lesiones precursoras y de cánceres de cuello uterino (fig. 2) (6).

Fig. 2: Coilocitos en citología y biopsia

En 1978, Della Torre y col. (7) y Lavertt y col. (8) detectaron partículas virales en condilomas planos utilizando microscopía electrónica y la evidencia de que el virus era realmente el VPH fue proporcionada por Jensen y col. (9) en 1980, quienes desarrollaron anticuerpos específicos de grupo que actuaban contra proteínas de cápside de papilomavirus animales y humanos (fig. 3). {multithumb thumb_width=400 thumb_height=400}

Fig. 3
Microscopía electrónica de transmisión de partículas virales de VPH y recreación artística del virus.

A finales de los 80 ya se había acumulado un volumen importante de conocimientos (10):

- Se detectaron ADN de VPH en biopsias de cáncer de cuello uterino en todo el mundo.

- La totalidad de estos cánceres expresaron productos de transcripción de los genes virales E6 y E7.

- Estos genes eran capaces de inmortalizar células epiteliales ano genitales y la transformación maligna de células de roedores.

- Los mismos eran esenciales para el mantenimiento del fenotipo maligno de las células del cáncer de cuello uterino.

Hoy en día está firmemente establecido que ciertos tipos de VPH son la principal causa del cáncer cervical (10-11).

3) EPIDEMIOLOGIA DE LA INFECCIÓN POR EL VPH

3.1 Prevalencia de la infección por el VPH

La infección por el VPH es la enfermedad de transmisión sexual mas frecuente.

Su prevalencia es muy elevada en varones y mujeres jóvenes sexualmente activos, evolucionando en forma natural hacia la curación espontánea, la cual se observa en el 85-90% de los casos (12). En la segunda década de la vida se estima una prevalencia del 20-25%, pero en algunos grupos de adolescentes la infección puede llegar a afectar hasta un 70% de los individuos (13). En la tercera década la prevalencia disminuye considerablemente y a partir de los 35 años se mantiene estable en unos valores estimados de alrededor del 5% (14).

{multithumb thumb_width=600
thumb_height=600}

Fig. 4: Prevalencia según la edad, de la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) en mujeres con citología negativa y de lesiones de bajo grado (LSIL) y alto grado (HSIL) confirmadas por Biopsia. Tomado de Myers et al (14)

En algunos estudios se ha observado un pico de prevalencia en mujeres post-menopáusicas que ha sido atribuido a la reactivación de una infección latente no detectada en las edades intermedias de la vida y que puede asociarse a la reducción fisiológica de la inmunidad natural en las mujeres de edad avanzada.

Mediante técnicas de hibridación molecular de alta sensibilidad (Reacción de cadena polimerasa, PCR) puede considerarse una aproximación plausible ligeramente inferior al 10% en mujeres de países desarrollados y alrededor del 15% en los países en vías de desarrollo (15). Se estima que el volumen de mujeres infectadas por el VPH es de alrededor de 300 millones y unas 490 mil tienen un cáncer de cuello uterino. A esta casuística deberíamos añadir 68.400 cánceres de vulva, vagina, pene y cavidad oral atribuibles al VPH (16).

3.2 Transmisión de la infección por VPH

Tanto la mujer como el hombre pueden ser portadores asintomáticos y vehículos de la infección genital por el VPH. La transmisión se produce por contactos sexuales, probablemente a través de erosiones mínimas o imperceptibles de la piel o mucosas. Los órganos más susceptibles de infección, con potencial de iniciar una transformación neoplásica, son aquellos que poseen zonas de transición epiteliales, a saber, la zona de transformación del cérvix y la línea pectínea del canal anal.

Aunque la vía de contagio más frecuente es mediante el coito, se ha descrito, en mujeres homosexuales, auto inoculación proveniente de otra zona afectada, como la ano-genital. Las infecciones por VPH son frecuentes en cuello, vulva, vagina, canal anal, pene y escroto, sin embargo existen evidencias a partir de análisis de casos, estudios casos-control y análisis de cohortes que el virus del VPH juega un papel causal en un porcentaje alrededor del 25% en los cánceres de oro-faringe, amígdala y base de la lengua (17).

Estudios no concluyentes postulan la transmisión del virus mediante material médico-quirúrgico inadecuadamente esterilizado, comportándose como un vehículo trasmisor. Esta condición puede observarse en instituciones hospitalarias de países en vías de desarrollo. También la inadecuada protección naso-bucal en profesionales de la salud constantemente expuestos al virus al realizar procedimientos terapéuticos en lesiones cervicales sospechosas puede predisponer al contagio de la enfermedad.

Aunque son plausibles, las vías de transmisión distintas al coito son menos frecuentes. A pesar de que la infección oral y digital de VPH genitales es un hecho establecido, el riesgo de transmisión por contacto digital-genital u oral-genital parece ser mínimo. De modo similar, la infección por VPH mediante transmisión perinatal también ocurre ya que se ha detectado ADN de VPH en bebés y niños. Los datos sugieren que se tratan de casos poco frecuentes y con pocas posibilidades de desarrollar una infección persistente (18).

3.3 Historia natural

Un 25% de las mujeres infectadas muestran cambios de CIN I (Neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado) atribuibles al virus. El CIN I remite en un 61% en pacientes jóvenes a los 12 meses y en 91% a los 36 meses (19). La probabilidad de remisión es menor en edades más avanzadas. En mujeres con una media de 32 años la remisión fue del 54.9% a los 2 años y de progresión del 19.8% (20).

En una extensa revisión de literatura se muestra que las lesiones CIN I remiten en el 60% de los casos, persisten en el 30%, progresan a CIN III en el 10% y a la invasión 1% (21) (fig. 5). Los análisis virológicos parecen evidenciar que el aclaramiento de la infección del VPH precede a la remisión de los cambios citológicos (20). Cuando se constataba el cese de infección mediante técnicas moleculares, estos eran seguidos por normalización de la citología.

Algunos estudios sugieren que el uso del preservativo facilita el aclaramiento del VPH y la remisión de los cambios intraepiteliales del tracto genital, por lo que su uso es recomendable en estos casos (22), así como también un

adecuado cribado citológico disminuye el riesgo de cáncer invasor (23). Existen ciertos cofactores que influyen en el riesgo de progresión de la enfermedad tales como el serotipo viral involucrado, carga viral, inmunidad celular, paridad, uso de anticonceptivos orales, tabaco, inmunosupresión, infecciones genitales asociadas y el estado nutricional de la paciente.

4) PATOGÉNESIS

El VPH es un miembro más de la familia de los papovavirus, de doble cadena de DNA circular, al cual se le han descrito más de 118 serotipos, los cuales han sido clasificados en función a su potencial oncogénico. Tanto los VPH que infectan la mucosa oral y genital como los cutáneos han sido divididos en alto y bajo riesgo en función de su asociación con el carcinoma de cuello uterino o sus lesiones precursoras. Los VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82 son considerados de alto riesgo así como los 26, 53 y 66 probablemente también lo sean. De estos, el 16 y el 18 son los responsables del 70% de los casos de carcinoma de células escamosas (24,25).

{multithumb thumb_width=400 thumb_height=400}

Tomado de Muñoz et al. (45)

Después del contagio el virus infecta los estratos basales y parabasales del epitelio escamoso produciendo:

- a) Infección latente: El virus se mantiene en las capas profundas del epitelio adoptando forma de una pieza de ADN circular llamado Episoma sin unirse al ADN de las células. Las células invadidas son histológicamente indistinguibles de las sanas.
- b) Infección productiva: Se replica el ADN episomal en las capas basales y en la medida que las células maduran y migran a la superficie se va replicando el virus sucediéndose su ensamblaje. Esta fase se asocia a un epitelio patológico caracterizado por la vacuolización citoplasmática, agrupación de cromatina e hiper cromasia, formando los Coilocitos. Hay proliferación de la capa basal, formación de queratina (hiperqueratosis, paraqueratosis) y crecimiento en proyecciones papilares (papilomatosis).
- c) Infección no productiva: En los casos de infección por VPH potencialmente oncogénicos las células infectadas no maduran observándose una pérdida de la polaridad celular, impidiéndose así la culminación del ciclo vital del virus. Los cambios coilocíticos disminuyen a medida que aumenta la displasia.

El virus posee una serie de proteínas virales fundamentales para su replicación, entre ellas están las E6 y E7 que interactúan íntimamente con varias proteínas celulares. En sistemas experimentales estas interacciones han mostrado inducir la proliferación y, eventualmente, la inmortalización y transformación maligna de las células (26).

La actividad constante de las proteínas E6 y E7 lleva a una creciente inestabilidad genómica, acumulación de mutaciones

oncogénicas, pérdida adicional de control del crecimiento celular y, finalmente, al desarrollo del cáncer (27).

5) PATOLOGÍAS NO CANCEROSAS ASOCIADAS AL VPH:

Los tipos del VPH 6 y 11 son catalogados como de bajo riesgo. Fueron clonados por vez primera a partir de verrugas genitales (también conocidas como verrugas ano genitales o condilomas acuminados) y papilomas laringeos en los años 81 y 82 (24). Estas lesiones excepcionalmente sufren transformaciones malignas, sin embargo el 20-50% de estas lesiones muestran co-infecciones por tipos del VPH de alto riesgo.

5.1 Verrugas genitales

Las verrugas genitales no suelen resultar en una morbilidad importante, pero sí ocasionalmente conllevan a una connotación social significativa y elevados costes para el sistema sanitario. Éstas ocasionalmente persisten durante periodos prolongados y, en raras ocasiones, estas lesiones duraderas pueden malignizarse. Son altamente infecciosas, con una tasa de transmisión del 65% aproximadamente, con un período de incubación de entre 3 y 8 meses, dando a lugar a la aparición de verrugas en la mayoría de los individuos infectados en 2-3 meses (28). Una vez desarrolladas las verrugas genitales, pueden mostrar cambios mínimos en el tiempo, aumentar o remitir espontáneamente.

Una vez tratadas, las recidivas son comunes y suelen producirse en menos de tres meses en el 25% de los casos, inclusive se han descrito tasas de recidiva de hasta el 67%. Éstas se observan a menudo en el mismo lugar de las lesiones anteriores, por lo que se ha planteado que el virus se mantiene en las células basales con una posterior reactivación (28).

5.1.1 Manejo:

Generalmente las verrugas genitales son percibidas como antiestéticas y desfigurantes por el individuo, estando asociadas con elevadas tasas de morbilidad psicológica y sentido de vergüenza (28), por lo que estas pacientes desean ser tratadas para la eliminación de sus lesiones.

Agentes antiproliferantes: Se han descrito varios tratamientos que engloban esta categoría. Actúan sobre los factores celulares implicados en la replicación del VPH. En España disponemos de:

- Podofilotoxina (Wartec^o

0.15% en crema): La podofilotoxina es el principio activo de la antigua podofilina, que durante mucho tiempo se utilizó en el tratamiento de los condilomas. Se aplica fácilmente con los dedos durante tres días y luego cuatro días de descanso, repitiendo semanalmente por un período máximo de cuatro semanas.

-
5-Fluorouracilo (Efudix^o ungüento): 1-2 aplicaciones diarias durante tres a cuatro semanas, mediante el uso de un bastoncillo o aplicador. Conviene el lavado de manos después de aplicar el tratamiento.

-
Imiquimod (Aldara^o crema): Aplicar tres veces por semana antes de dormir dejándolo actuar de 6 a 10 horas, al dormir, y luego lavar la zona con agua y jabón. Aplicar por un período máximo de 16 semanas.

Estos medicamentos tienen la ventaja de poder ser autoaplicados por la paciente en la intimidad de su domicilio.

Terapias destructivas: Son tratamientos ampliamente utilizados en los centros sanitarios. La crioterapia induce a una necrosis epidérmica y dérmica de la zona afectada. El ácido tricloro acético (ATCA) es un agente cáustico útil para la destrucción de lesiones pequeñas y separadas. También se ha descrito tratamiento mediante excisión con bisturí, tijeras, electrocirugía y láser. Tienen como ventaja su eliminación en una sola sesión, sobre todo para cuando fracasa el tratamiento médico.

5.2 Papilomatosis respiratoria recurrente

La papilomatosis respiratoria recurrente o papilomatosis laríngea es una patología poco frecuente caracterizada por el crecimiento de papilomas benignos de las vías respiratorias. Puede aparecer en cualquier parte de las vías aéreas pero su localización más frecuente es la laringe. Los síntomas más frecuentes son la ronquera y la obstrucción respiratoria. Aunque son benignas, su carácter recurrente y su localización obligan a extirpaciones quirúrgicas frecuentes para mantener las vías aéreas despejadas. Entre sus complicaciones se incluyen la diseminación a la traquea, bronquios y su transformación maligna, sobre todo en pacientes traqueotomizados.

El virus se transmite desde el tracto genital infectado de la madre al niño durante el parto. Existen evidencias indirectas que sugieren que el parto por cesárea otorga cierta protección aunque no completa y su baja incidencia no establece esta conducta en pacientes gestantes (29).

Es una enfermedad rara vez mortal, pero es difícil de llevar y acarrea una tremenda carga para los pacientes y sus familiares.

6) DIAGNÓSTICO

Los cambios morfológicos que provoca la infección por el VPH constituyen un espectro de lesiones que van desde alteraciones celulares transitorias, pasando por cambios neoplásicos pre-malignos, hasta llegar al carcinoma invasivo (12). En las lesiones pre-invasoras producidas por el VPH la lesión no es visible por lo que el diagnóstico se realizará mediante métodos auxiliares.

6.1) Citología

Fue descrita por vez primera por Papanicolau en 1943, basándose en el hecho de que los diversos tejidos que revisten el tracto genital descaman células continuamente que se acumulan en el interior de las cavidades naturales. El epitelio vaginal se renueva cada 8 días y el endocervical cada dos semanas. En condiciones patológicas la descamación es más intensa, ya que hay una disminución de las fuerzas cohesivas entre sí.

La morfología de las células exfoliadas indican la normalidad o anormalidad de los tejidos de donde proceden, es por ello que la citología se ocupa del estudio de las células descamadas de los tejidos, tanto en condiciones normales como patológicas.

La paciente, antes de ir al médico, no se debe realizar duchas vaginales por lo menos un día antes del estudio, no debe usar fármacos o preparados vaginales por lo menos una semana antes y no debe haber coito por lo menos 24 horas antes.

En la zona de transformación se hace un barrido con espátula de Ayre, en endocervix con un hisopo o cepillo, el fondo vaginal con espátula de madera o pipeta y estas muestras se colocan en una lámina que inmediatamente es fijada con fix-cell o laca.

La técnica de Papanicolau ha sido prácticamente usada sin cambios durante 50 años, lo cual pone de manifiesto su elevada eficacia. Sin embargo, durante los últimos 10 años ha habido dos avances tecnológicos que han destacado por encima de los demás.

6.1.1) Citología en fase

líquida (CFL): En ella el contenido de las muestras no es depositado en una lámina, sino que es colocado inmediatamente en un recipiente que contiene un conservante y, al llegar al laboratorio, las células son aspiradas sobre un filtro y teñidas sobre una laminilla. En esta técnica hay dos aspectos a resaltar:

-La laminilla tiene una preparación celular extendida mas homogéneamente, sin grumos y sin células blancas que puedan interferir en su interpretación.

-El residuo líquido puede ser utilizado para pruebas adicionales, como la detección del VPH sin necesidad de llamar al paciente para una nueva toma (30).

Se ha afirmado que la CFL es más sensible que la citología convencional.

En un extenso estudio llevado a cabo en el Reino Unido en el que participaron 100.000 mujeres se puso de manifiesto que la CFL redujo las extensiones defectuosas en un 80%, reduciendo sustancialmente el número de citaciones para repetir la citología y aumentando la productividad del

laboratorio (31). También reportó que ofrecía una buena relación coste beneficio, por lo que el Instituto Nacional de Excelencia Clínica recomendó su implantación a escala nacional (32), convirtiéndose la CFL en el método de elección en los Estados Unidos y Reino Unido.

6.1.2) Automatización: Utilizan

algoritmos de reconocimiento que pueden identificar las zonas más anómalas de la laminilla y presentarlas para su lectura. Mediante su uso, es posible clasificar las laminillas por ordenador en términos de anomalía, reservando lo normal para no proseguir su estudio, lo cual supone que sea precisa ninguna lectura humana. Esta tecnología existe desde hace algún tiempo pero nunca ha sido sometida a ensayos como para mostrar sus beneficios o su justificación para ser implantada a gran escala (30).

En la citología se ha extendido ampliamente la terminología unificadora propuesta por un grupo de expertos denominada Sistema de Bethesda, propuesta en 1986 y revisada en el 2001 (33). Las alteraciones del epitelio escamoso se denominan Lesiones Escamosas Intraepiteliales (Squamous Intraepithelial Lesions, SIL), las cuales se subdividen a su vez en Lesiones de Bajo Grado (LSIL) y alto grado (HSIL) según su riesgo de progresión a carcinoma invasivo.

Todas las SIL se caracterizan por alteraciones nucleares en forma de aumento del tamaño nuclear, superior a tres veces el de las células escamosas normales, hiper cromasia e irregularidad de contornos nucleares. En las LSIL, que representan por lo general infecciones transitorias por el VPH, las alteraciones nucleares se detectan en células de tipo superficial, con abundante citoplasma y frecuentemente se acompañan de halos claros perinucleares (Coilocitos) y paraqueratosis (fig. 7). En las HSIL, consideradas lesiones neoplásicas pre malignas, las alteraciones nucleares, habitualmente más notorias que en las LSIL, se presentan las células con escaso citoplasma, lo que indica una alteración en la maduración celular (fig. 8). El Sistema de Bethesda reconoce además una serie de atipias de las células escamosas (Atypical Squamous Cells, ASC) las cuales se dividen a su vez en ASC de significado indeterminado (ASCUS) y atipias que no permiten descartar HSIL (ASC-H). Estas alteraciones no constituyen una entidad biológica, sino que representan una serie de cambios celulares en las que el estudio citológico no permite determinar si corresponden a alteraciones asociadas con la infección por el VPH o a otras alteraciones reactivas. El sistema de Bethesda incluye también criterios diagnósticos para el adenocarcinoma cervical (AIS) así como también atipias en las células glandulares de significado incierto (AGC) (12).{multithumb thumb_width=300 thumb_height=300}

Fig. 7: Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL) (Citología Líquida, 60X).

Fig. 8: Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL) (Citología Líquida, 60X).

6.2) Biopsia

El examen histológico es el método diagnóstico clave de las lesiones pre-malignas del cérvix uterino. Todo diagnóstico de las lesiones intraepiteliales de alto grado y de carcinoma invasivo debe estar fundamentado en el examen anatomopatológico.

Las lesiones cervicales por el VPH pueden estar asociadas con displasia epitelial leve, moderada o severa. Ésta última graduación de la neoplasia ha sido clasificada según los criterios de Richart en Neoplasias Cervicales Intraepiteliales (Cervical Intraepithelial Neoplasia, CIN) de grado I, II o III. La expresión morfológica de la infección por el VPH asociado a CIN II y III se consideran auténticas neoplasias (12).

En la actualidad, muchos patólogos utilizan la terminología de Bethesda en el diagnóstico histológico, pero siempre deberá acompañarse del grado Richart.

Los criterios utilizados son similares a los de la citología: alteraciones nucleares en forma de aumento del tamaño nuclear, hiper cromasia e irregularidad de los contornos nucleares. Una vez establecido el diagnóstico de CIN, la graduación de la lesión se realiza según la gravedad de la alteración madurativa, afectando al tercio inferior en los CIN I y todo el epitelio en los CIN III (fig. 9 y 10).{multithumb thumb_width=400 thumb_height=400}

6.3) Métodos de detección del ADN del VPH

Las pruebas para la detección del VPH analizan la presencia de fragmentos de ADN viral. En la actualidad se disponen de varias técnicas moleculares sensibles, fiables y reproducibles que han mejorado notablemente los resultados que se obtenían con las técnicas anteriores.

6.3.1) Reacción de Cadena

Polimerasa (PCR): La PCR es un método que se basa en la identificación de pequeñas cantidades de DNA del virus. Es muy sensible, capaz de detectar 10 copias de DNA viral entre un millón de células. Su principal ventaja es que permite identificar el tipo específico de VPH (34), permitiendo así la identificación de pacientes portadoras de VPH de alto riesgo.

6.3.2) Métodos de

amplificación de señal: El único sistema basado en esta tecnología es el test de Captura de Híbridos. Esta prueba incluye dos mezclas de sonda, una para la detección de trece tipos de VPH de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68) y otro para la detección de 5 tipos de bajo riesgo (6, 11, 42, 43 y 44). El ensayo puede realizarse con la sonda de bajo o alto riesgo.

El método de captura de híbridos ha sido utilizado ampliamente en el diagnóstico de infección, con una elevada reproducibilidad. Sus características de ser estandarizado, validado y con posibilidad de automatización en su procesamiento, hacen que sea una técnica de elección para el despistaje inicial y seguimiento de los pacientes, sin embargo tiene como inconvenientes:

- Discrimina entre los tipos de alto y bajo riesgo, no permitiendo la identificación del tipo de VPH.

- Se han descrito hibridaciones cruzadas entre los grupos de alto y bajo riesgo.

- Su sensibilidad es algo inferior a la PCR (35).

6.4) Colposcopia

Ante el resultado de una citología anormal, debe establecerse siempre que sea posible, un diagnóstico de confirmación basado en el estudio histológico del tejido afectado. Para esta finalidad, la colposcopia es la técnica de elección ya que es un método insustituible en el protocolo de diagnóstico y tratamiento de las lesiones intraepiteliales y del cáncer inicialmente invasivo del tracto genital inferior (TGI) (12).

La colposcopia consiste en la visualización aumentada del epitelio cervical y la trama vascular sub epitelial con un microscopio binocular de poca magnificación, dispone de varios aumentos, desde el 6X hasta el 40X, pero los más útiles son el 8X y el 20X. Posee además un filtro verde para destacar los patrones vasculares.

Con esta técnica se realiza primero una inspección del cuello con solución salina para observar la presencia de alteraciones cervicales visibles, posteriormente se aplica una solución de ácido acético al 3-5%, esta sustancia tiene la particularidad de producir una coagulación de las proteínas nucleares adquiriendo estas una tonalidad blanquecina y realzando así aquellas zonas de densidad nuclear aumentada, objetivo fundamental de la biopsia dirigida por colposcopia.

La biopsia dirigida permite confirmar el diagnóstico antes de efectuar el tratamiento definitivo y se considera el patrón estándar en el diagnóstico de las lesiones cervicales. En toda colposcopia debe realizarse una evaluación integral de la unión escamo-columnar, de lo contrario será considerada como insatisfactoria.

6.4.1) Indicaciones:

-Citológicas: - ASCUS

-

ASCUS
con test de DNA-HPV positivo

-

LSIL repetida 2 veces en menores de
25 años

-

LSIL en mujeres de más de 25 años o ASC-H,
HSIL o cáncer

-

AGCI, AGC-N, AIS o adenocarcinoma

-

Citologías repetidamente inflamatorias.

-Clínicas:

- Mujeres de más de 25 años con VPH-AR
positivo más de un año

- Seguimiento de mujeres con LSIL-CIN I

-

Seguimiento de SIL durante el embarazo

-

Seguimiento después de tratamiento de CIN o cáncer

-

Cuello uterino sospechoso, aún con citología normal

-

Hemorragia post-coital

-

Lesiones en vulva, vagina o ano

-

Estudio de neoplasia vulvar (NIV), vaginal (NIVA) o perianal (PAIN)

-

Parte del estudio del VPH

-

Revisión ginecológica a demanda del paciente (12).

6.4.2) Objetivos de la colposcopia:

-

Identificación y estudio magnificado de las lesiones del trato genital inferior

-
Visualización de la unión
escamo-columnar

-
Biopsia dirigida de las
lesiones

-
Discernir si la lesión es
única o multifocal, central o periférica.

7) MANEJO (Tomado de Puig-Tintoré LM, et al. Prog Obstet Ginecol
2006;49;2:5-62)

7.1) Cribado

Se inicia el cribado a los tres años de inicio de las relaciones sexuales o a partir de los 25 años de edad si la mujer es sexualmente activa. Esto se fundamenta en el hecho de que muchas pacientes se infectan por el VPH y presentan cambios citológicos de LSIL-CIN I, pero el 80% de estas infecciones remiten espontáneamente evitándose así un estudio diagnóstico y un eventual tratamiento de una infección transitoria (19).

Se repite la citología en forma anual por dos años y si son negativas, realizar citologías cada tres años. Esto se fundamenta en estudios que evalúan el riesgo beneficio de realizar un seguimiento citológico cada 1-2 o 3 años observando que estas pacientes tenían un riesgo similar de desarrollar HSIL o cáncer, el 95% de las lesiones encontradas fueron ASCUS-LSIL sin relevancia clínica, evitándose así tratamientos injustificados, mayor coste económico o morbilidad psicológica. Existe una excepción en los casos de pacientes VIH positivos o inmunosuprimidos, en cuyo caso la citología se realizará en forma anual.

{multithumb thumb_width=500 thumb_height=500}

Si hay disponibilidad de test de ADN-VPH-AR, se realizará a los cinco años un test de ADN-VPH conjuntamente con la citología, si ambos son negativos, repetir ambos cada 5 años. Si la citología es negativa y el VPH positivo, repetir al año y si la citología es positiva, se seguirá el protocolo de citología anormal.

Si se cumple adecuadamente el programa, se finalizará el cribado a los 65 años.

En aquellos casos donde la paciente vaya a ser sometida a una histerectomía sub-total por patología benigna, se recomienda citología y test de VPH-ADN en forma previa.

Una vez que la paciente haya sido sometida a una histerectomía total por patología benigna en donde se confirmó la no existencia de patología cervical en pieza operatoria no se justifica que continúe el cribado citológico.

Aquellas pacientes que hayan sido sometidas a una histerectomía total por CIN se recomienda re-evaluación a los 6 meses con citología y test de ADN-VPH.

7.2) Conducta ante una citología anormal

{multithumb thumb_width=400 thumb_height=400}

7.2.1) Atíпия de las células escamosas de significado indeterminado (ASCUS): Ante una citología con ASCUS se admiten tres opciones igualmente validas:

- Colposcopia

- Control mediante citología: Se realizarán dos citologías repetidas a los 6 y 12 meses, si ambas son negativas se remite a la paciente al programa de cribado normal, si cualquiera de las dos son positivas para ASCUS o SIL, se repetirá la colposcopia.

- Determinación del ADN-VPH-AR:

Si es negativa se repite la citología al año, si es positiva, se remite a colposcopia. Dada la naturaleza mayoritariamente transitoria de estas lesiones, la determinación del ADN-VPH sólo está indicada en pacientes mayores de 25 años. Si la paciente está embarazada o inmunosuprimida siempre se realizará una colposcopia, si es post-menopáusica, se indica tratamiento con estrógenos locales y luego se repite la citología.

7.2.2) Lesión escamosa

intraepitelial de bajo grado (LSIL): Si la paciente es menor de 25 años se repite la citología en dos oportunidades cada seis meses, si ambas son negativas, se remite a la paciente al programa de cribado normal, si alguna es positiva, la paciente es remitida a colposcopia.

Si la paciente es de edad igual o superior a 25 años, se realizará colposcopia con eventual biopsia dirigida descartándose de esta manera una lesión mas avanzada.

7.2.3) Lesión escamosa

epitelial de alto grado (HSIL), atípicas de las células escamosas que no puedan excluir HSIL (ASC-H) o carcinoma escamoso: Estas pacientes serán remitidas sin demora para la realización de estudio histológico dirigido por colposcopia.

7.2.4) Células glandulares

atípicas (AGC), AGC posiblemente neoplásico (AGC-H) o adenocarcinoma: En todas estas pacientes debe realizarse una colposcopia con biopsia de canal. En presencia de células endometriales atípicas deberá incluirse estudio endometrial.

Es importante recalcar que existen autores de reconocida trayectoria que difieren en algunas facetas del protocolo anteriormente expuesto, catalogándolo de rígido, mercantilista e incompleto. Entre sus observaciones plantean que aquellas pacientes con citología de ASC-US siempre deberán ser sometidas, siempre y cuando exista el recurso, a determinación de ADN-VPH ya que con un resultado negativo no esta indicada la colposcopia, pues esta suficientemente documentado que citología de ASC-US y test de ADN-VPH negativo no se correlaciona con lesiones de alto grado (39)

8) CONDUCTA

La conducta terapéutica ante las lesiones intraepiteliales depende de su diagnóstico, que a menudo debe integrar los resultados de citología, colposcopia, biopsia y análisis de ADN-VPH. La mayor exactitud diagnóstica y mejor conocimiento de las lesiones han motivado los cambios experimentados en el tratamiento, pasando de una cirugía agresiva a un tratamiento más expectante y conservador (12).

8.1) Observación:

La remisión espontánea de LSIL-CIN-I justifica la observación sin tratamiento, en pacientes menores de 25 años se repetirá la citología a los 6 y 12 meses remitiéndola a colposcopia solo en aquellos casos que persista el LSIL. Tras la confirmación por colposcopia de aquellos casos de CIN-I deberán ser observados por un período de 24 meses para permitir su remisión espontánea. Es imprescindible explicarle a la paciente como es la historia natural de la enfermedad, que no existe tratamiento para la infección, que deberá someterse a los controles que están indicados y que solo se adoptará esta conducta si da su consentimiento.

El problema se plantea en aquellos casos de CIN-I que en el seguimiento aparezcan CIN-II o CIN-III, ya que es difícil precisar si estas lesiones suponen una progresión de la enfermedad o simplemente si ya estaba presente pero oculta desde el inicio (40).

Para decidir si la conducta ante un LSIL-CIN-I será expectante o intervencionista, las pacientes serán seleccionadas según los siguientes criterios (tabla1):

Observación

Tratamiento

Edad

<35a

>35a

Citología-biopsia

concordante

discordante

Colposcopia

satisfactoria

insatisfactoria

Cambios colposcópicos

menores

mayores

Extensión de la lesión

limitada

extensa

Localización de lesión
periférica

central

Endocervix

libre

afectado

Seguimiento

posible

imposible

Persistencia > 2 años

no
si

Tabla 1: Criterios de observación o tratamiento en pacientes con CIN I – LSIL.

Si la paciente va a ser sometida a una conducta expectante, deberá ser seguida durante 24 meses realizando una determinación de ADN-VPH-AR a los 12 meses. Esto tiene una elevada sensibilidad para determinar su progresión a CIN-II o III. Si es negativa se remite a la paciente al programa de cribado, si es positivo se repetirá la colposcopia. Saenz de Santamaría (39) plantea repetir la citología a los seis meses y citología con ADN-VPH al año, si son negativos remitir a la paciente al programa de cribado, si es positiva repetir citología y determinación de DNA-VPH al año, opción similarmente aceptada por la sociedad americana de colposcopia.

8.2) Tratamiento

8.2.1) Tratamientos

destructivos: Vaporización con Láser, Crioterapia,

Electrocoagulación: Presentan como inconveniente la no obtención de pieza para su estudio histológico, por ello sólo deberá estar limitada a aquellos casos

donde la lesión esté situada completamente en el exocervix. Compromiso o extensión de la lesión al endocervix contraindicará su uso. Las lesiones

extensas deberán ser tratadas con vaporización con láser, no con crioterapia o electrocoagulación, por tener en estos casos un mayor porcentaje de recidiva.

8.2.2) Tratamientos escisionales

(Bisturí frío, Asa Diatérmica): Es el tratamiento de elección en los casos de CIN II-III, ya que otorga una pieza para su estudio histológico. En estos casos se procederá a la exéresis de una porción del cérvix en forma de cono cuya base abarque el exocérvix y la unión escamo-columnar y un vértice orientado hacia el orificio cervical interno. Este procedimiento tiene la ventaja de poseer fines diagnósticos y terapéuticos cuando las márgenes del mismo quedan libres de lesión y el control post-tratamiento al cabo de seis meses, mediante colposcopia, citología y determinación de VPH-ADN, son negativos.

9) SEGUIMIENTO

Tras una conización por un CIN II-III existen tasas de recidiva luego de un intervalo de tiempo muy variable que oscilan entre el 5 y el 30% (42). Al parecer, los bordes tomados de la pieza obtenida y la persistencia de la infección por el VPH predisponen a mayores tasas de recidiva.

El hallazgo de márgenes tomados en la biopsia excisional no es indicativo de por sí a una nueva conización o histerectomía, ya que el 60% de las pacientes con bordes positivos no presentan lesión a posteriori y un 12% de las pacientes con márgenes negativos presentan recidiva de la enfermedad. Es por ello que un adecuado seguimiento de estas pacientes, aparte de ser necesario, indicará la conducta a seguir.

Se realizará un primer control a los tres meses si los márgenes estaban afectados y a los seis meses si eran libres, con citología, colposcopia, acompañado o no de determinación de ADN-VPH si es factible, siguiendo posteriormente las siguientes opciones:

- 1) Todo negativo: La paciente es remitida al programa de cribado.
- 2) Determinación de DNA-VPH positiva y el resto negativo: Se repetirán la citología y el DNA-VPH a los seis meses y si ambos son negativos, se remitirá a la paciente al programa de cribado. Si cualquiera de estos es positivo, se realizará una colposcopia.
- 3) LSIL o CIN I con endocérvix negativo: Se trata de una lesión enteramente localizada en el exocérvix por lo que se procederá a la escisión o destrucción de la misma.
- 4) HSIL, CIN II o III, endocérvix positivo: Se trata de una lesión de alto grado o localizada en endocérvix, por ello se planteará la realización de un re-cono seguido o no de histerectomía en aquellos casos donde estén cumplidos los deseos generativos de la paciente, afectación de dos o tres márgenes, paciente difícil de controlar o patología benigna uterina concomitante.

10) PREVENCIÓN

Hasta la fecha se han desarrollado dos vacunas que se encuentran en fase III de ensayos clínicos. Consisten en proteínas L1 auto-ensambladas en cápsidas vacías o Partículas Similares al Virus (Virus Like Particles, VLP's) que desde el punto de vista inmunológico son casi idénticas a los viriones originales. Cervarix^o es una vacuna VLP-L1 bivalente contra los VPH de tipo 16 y 18 desarrollada por Glaxo-Smithkline-Biologals. Este producto se administra mediante inyección intramuscular siguiendo una pauta de administración de tres dosis de 0,5 ml a los 0, 1 y 6 meses. Por otro lado Gardasil^o es una vacuna VLP-L1 cuadrivalente contra los VPH's 16, 18, 6 y 11 desarrollada por Merck and Co., se administran también 0,5 ml por vía intramuscular siguiendo una pauta de 0, 2 y 6 meses.

10.1) Población diana:

Las poblaciones diana para la vacunación contra el VPH todavía no han sido definidas con claridad. Las vacunas disponibles en la actualidad tienen una naturaleza más bien “profiláctica” que “terapéutica”.

Se ha demostrado su efectividad en la prevención por VPH en mujeres jóvenes de 15-25 años con títulos negativos de ADN de los tipos de virus incluidos en las formulaciones (44). Sin embargo también existen datos que ponen de manifiesto que las vacunas otorgan una buena respuesta en niños y niñas con edades comprendidas entre los 9 y 14 años.

Por otro lado, aún se desconoce si la vacunación beneficiaría a: 1) Personas previamente expuestas a los VPH incluidos en las vacunas. 2) Pacientes mayores de 25 años. 3) Pacientes del sexo masculino.

El VPH puede transmitirse no sólo mediante el coito, sino también por contacto sexual sin penetración. Por lo tanto, para aportar una protección máxima, las vacunas deberían ser administradas antes de que se inicie cualquier actividad sexual.

Es bien sabido que la edad de la primera relación sexual varía mucho de país a país y entre hombres y mujeres de un mismo país, por lo que establecer un criterio rígido de edad hasta la que se puede aplicar la inmunización es un tema de controversia. Tampoco se ha establecido si los pacientes mayores de 25 años de edad, expuestos previamente al virus y títulos negativos de ADN de los tipos incluidos en las formulaciones se beneficiarían de esta inmunización.

Si las vacunas contra el VPH muestran ser eficaces en los hombres, probablemente exista la tentativa de administrar la vacuna tetravalente a los varones adolescentes con el fin de reducir el riesgo de padecer verrugas ano genitales. Además, el número de casos de cáncer de pene, ano y orofaringe asociados a los VPH 16 y 18 no es despreciable. Muchos autores afirman que para inducir a una inmunización colectiva lo suficientemente potente como para producir un impacto sobre la frecuencia de la enfermedad, debería practicarse la inmunización a ambos sexos como sucede con la vacuna de la rubéola. Actualmente no se disponen de datos suficientes sobre la eficacia de las vacunas de VPH en varones. Debido a las diferencias en las respuestas inmunológicas a nivel de mucosas entre ambos sexos sería un error afirmar que si las vacunas son efectivas en las mujeres, también lo sean en los hombres (44).

10.2) Impacto sobre las políticas de cribado

La implantación de la vacuna profiláctica contra el VPH se llevará a cabo mediante un proceso gradual que dependerá de las políticas sanitarias de cada país.

Las dos vacunas disponibles en la actualidad; Gardasil⁰ y Cervarix⁰ no protegen contra todos los tipos de VPH que causan cáncer de cuello uterino y aquellos países que asuman los costos de un programa masivo de vacunación sufrirán un importante impacto económico que tratarán de compensar mediante modificaciones sustanciales de los programas de cribado existentes (45). Estos cambios deberán ser revisados y realizados con cautela ya que de producirse una disminución de la vigilancia citológica, muchas lesiones pre-cancerosas pasarán inadvertidas hasta que se desarrolle un cáncer invasor, con todas las consecuencias personales, sanitarias y sociales que estas acarrearán.

BIBLIOGRAFÍA:

1.
Folia clínica en obstetricia y ginecología, pp 4-5, No. 62, abril 2007-09-29
2.
Ciuffo G. Inesto positivo con filtrado di verrugae volgare. Ital Mai Venerol. 1907; 48:12-5.
3.
Shope
RE, Infectious Papillomatosis of rabbits. J Exp Med. 1933; 58: 607.
4.
Zur
Hausen H, Meinhof W. Attempts to detect virus specific DNA in human tumors. Int J Cancer. 1974;13:650.
5.
Meisels
A, Fortin R. Condylomatosis lesions of cervix and vagina, Cytologic patterns. Acta Cytol. 1976;20:505.
6.
Koss
LG, Durfee GR. Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: cytologic and pathologic study of koilocytic atypia. Ann NY Acad Sci. 1956;63:1245.
7.
Della
Torre G, Pilotti S, et al. Viral particles in cervical condylomatosis lesions. Tumori. 1978;64:459.

8.
Lavery
CR, Beoth N, Hills E, et al. Noncondylomatous wart virus infection of the postmenopausal cervix. *Pathology*. 1978; 10:373.

9.
Jenson
AB, Rosenthal JD, Olson C, et al. Immunological relatedness of papillomavirus from different species. *J Natl Cancer Inst*. 1980; 64:495.

10.
Zur
Hausen H. *Infections causin human cancer*. 1st ed. Weinheim wiley-vch; 2006.

11. Zur Hausen H. Papillomavirus infections: a major cause of human cancers. *Bochim Biophys Acta*. 1996; 1288(2):f55-78.

12. Puig-Tintore LM, Cortes J, Castellsague X, et al. Prevencion del cancer de cuello uterino ante la vacunación frente al Virus del Papiloma Humano. *Prog Obstet Gynecol*. 2006;49 supl 2:5-62.

13.
Moscicki
AB, Shiboski S, Broering J, et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeat DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr*. 1998;132:277-84.

14. Myers ER, Mc Crory DC, Nanda K, et al. Mathematical model of the natural history of human papillomavirus infection and cervical carcinogenesis. *Am J Epidemiol*. 2000;151:1158-71.

15. De
San José S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Epidemiología de las infecciones por Virus del Papiloma Humano (VPH): riesgo de carcinoma cervico-uterino y de otros tumores ano-genitales. Nuevas opciones preventivas. *Virus del Papiloma Humano y Cáncer: Epidemiología y Prevención*. 2006; 31-50.

16. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med*. 1997;102:3-8.

17. Nieto
García MA, Sanchez Perez MJ. El Virus del Papiloma Humano (VPH) en el cáncer de la cavidad oral y oro-faringe. *Virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención*. 2006; 51-70.

18.
Burchell AN, Winer RL, De Sanjosé S, et al. Epidemiología y dinamica de la transmisión de la infección genital por el VPH. *Vaccine 24S3* (2006) 54-65.

19.
Moscicki
AB, Shiboski S, Mills NK, et al.
Regression of low grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet*. 2004; 364:1678-83.

20.
Nobbenhuis
M, Melher T, Van Den Brule A, et al.
Cytological regression and clearance of high risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet*. 2001; 358:1782-3.

21.
Oster
A, Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Cancer*. 1993; 12:186-92.

22.
Hogewoning
C, Bleeker M, Van Den Brule A, et al.
Condom use promotes regression of cervical intraepithelial neoplasia and clearance of human papillomavirus: a randomized clinical trial. *Int J Cancer*. 2003;107:811-6

23.
Thomas
D, Roy R, Qin Q. WHO collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives. Risk factors for progression of squamous cell cervical carcinoma in situ to invasive cervical cancer: results of a multinational study. *Cancer causes control*. 2002;13:683-90.

24.
De
Villiers E, Fauquet C, Brisser T, Bernard H, et al. Classification of papillomavirus. *Virology*. 2004;324(1):17-27.

25.
Muñoz
N, Bosh F, De Sanjosé S, et al.
Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Eng J Med*. 2003;348(6):518-27.

26.
Longworth
M, Laimis L. Pathogenesis of human papillomavirus in differentiating epithelia. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2004;68:362-72.

27.
Duensing
S, Munger K. Mechanisms of genomic instability in human cancer: insights from studies with human papillomavirus onco-proteins. *Int J Cancer*. 2004;109:157-62.

28. Lacey C. Therapy for genital human papillomavirus related disease. *J Clin Virol.* 2005;32(1):S82-90.
29. Lacey C, Lowdes C, Shah K. Magnitud y tratamiento de las patologías no cancerosas asociadas al VPH: patologías asociadas a los VPH 6 y 11. *Vaccine.* 2006;S3:35-42.
30. Kitchener M, Castle P, Cox J. Logros y limitaciones del cribado citológico cervical. *Vaccine.* 2006;S3:67-75.
31. Moss S, Gray A, Legood R, et al. Evaluation of HPV/LBC cervical screening pilot studies: first report to the department of health on evaluation of LBC survey. Institute of Cancer Research; 2003.
32. NICE. Guidance of the use of the liquid-based cytology for cervical screening technology appraisal guidance. National Institute for Clinical Excellence. 2003;296:31.
33. Santamaria M. Bethesda actualizado en Puig-Tintoré L, Andía D. Patología del tracto genital inferior y colposcopia en España 2005. Barcelona: Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. 2006. 76-83.
34. Alba Menendez A. Técnicas de detección del VPH. Nuevas tecnologías. XVI reunión de la AEPCC. Libro de ponencias 2004:63-6.
35. Ortiz M, Torres M, García A. Determinación de VPH: aspectos técnicos. Monografía de la Sociedad Española de Epidemiología. 2006;4:89-105.
36. Soller K, Bender H, Jones III H, et al. FIGO Comité on Gynecologic Oncology. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. *Int J Gynecol Obstet.* 2000;70:209-62.
37. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI) Canada. Cervical cancer screening. Health care guidelines (updated 2002)
38. Sáenz J.

Detección del ADN del virus del papiloma humano: una técnica complementaria a la citología ginecológica.

Rev Esp Patol.
2007;40;2:67-68.

39.

Shenck

U. Management of the patient with an abnormal cervical smear. European guidelines for quality assurance in cervical screening. 2003. Disponible en www.cancer-network.de/cervical/sp-index.htm.

40.

Wright

T, Cox T, Massad L, et al. 2001 ASCCP sponsored consensus workshop. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. Am J Obstet Gynecol. 2003;189:295-304.

41.

Holloway

P, Miller A, Rohan T, et al. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. J Natl Cancer Inst. 1999;91:252-8.

42.

Paraskevoidis

E, Kalantaridou S, Paschoupolos M, et al. Factors affecting outcome. Health Care Guidelines (updated 2000).

43. Wright T, Van Damme P, Schmitt M, et

al. La introducción de las vacunas contra el VPH en los países industrializados. Vaccine. 2006;24S3:131-142.

44. Franco

E, Cuzick J, Hildesheim A, et al.

Planificación del cribado del cáncer de cuello uterino en la era de la vacunación contra el VPH. Vaccine. 2006;24S3:188-195.

45. Muñoz

N, Castellsague X, Berrington A, et al.

El VPH en la etiología del cáncer humano. Vaccine. 2006;S3:67-75.

Autores: Vicente Spinoso Cruz y José Ángel Muniesa Soriano. Servicios de Gineco-Obstetricia y Anatomía patológica. Hospita General Obispo Polanco. Teruel.

