

Tamización y prevención del cáncer cervical causado por papilomavirus

Ana Isabel Toro Montoya¹, Christian Piedrahita Ochoa², Gildardo Gallego Noreña³

Resumen: el papilomavirus humano (PVH) ha sido implicado como el agente causal del condiloma acuminado y de carcinomas anogenitales. Los papilomavirus son pequeños virus tumorales compuestos por DNA que infectan células epiteliales e inducen lesiones proliferativas. Los datos epidemiológicos en conjunto con estudios *in vitro* e *in vivo* han implicado los PVH en el desarrollo de estas enfermedades malignas epiteliales. Más del 90% de todos los carcinomas cervicales son positivos para la infección por PVH. La mayoría de estas lesiones son ocasionadas por tipos del PVH de alto riesgo. En esta revisión se analizan las propiedades biológicas básicas del PVH, los mecanismos de transformación celular, también los mecanismos del PVH asociados a la carcinogénesis en los huéspedes normales y en condiciones especiales como la gestación o en los pacientes inmunocomprometidos. El artículo plantea el importante papel que juega el tamizaje cervical oportuno y periódico en la prevención del cáncer, y de igual manera presenta al personal de salud la terminología adecuada y aceptada para el informe de los hallazgos citológicos. Finalmente, se describen las vacunas disponibles contra el PVH, su utilidad en la prevención y se mencionan las controversias que se han generado a su alrededor.

Palabras clave: PVH, papilomavirus, cáncer, epidemiología, patogénesis, clínica, diagnóstico, vacunas.

Toro-Montoya AI, Piedrahita-Ochoa CA, Gallego-Noreña G. Tamización y prevención del cáncer cervical causado por papilomavirus. *Medicina & Laboratorio* 2010; 16: 511-546.

Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 83. Editora Médica Colombiana S.A., 2010®.

Recibido el 28 de agosto, 2010; aceptado el 10 de septiembre, 2010.

Los virus del papiloma o papilomavirus incluyen un grupo de virus epiteliotrópicos de cadena de DNA, desnudos, que causan lesiones benignas en la piel, comúnmente llamadas verrugas, y en las membranas mucosas, llamadas condilomas. Algunos papilomavirus también se asocian con el desarrollo de lesiones malignas, en particular el cáncer de cuello uterino y otros tumores del tracto urogenital. El aumento de la prevalencia de la infección por estos virus en los últimos años, particularmente en las mujeres jóvenes [1-2], ha tenido como consecuencia un esfuerzo intenso para desarrollar vacunas efectivas de uso masivo.

Los papilomavirus están ampliamente distribuidos en el reino animal y se han aislado de

¹ Bacterióloga y Laboratorista Clínica. Magíster en Virología. Coordinadora Científica, Editora Médica Colombiana S.A. Carrera 43C No. 5-33. Medellín, Colombia. E-mail: infoedi@edimeco.com

² Microbiólogo y Bioanalista, Estudiante de Maestría. Grupo Reproducción, Grupo Centauro, Grupo Nacer-SSR, Sede de Investigación Universitaria, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

³ Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Ginecólogo y Mastólogo, Clínica Las Américas. Medellín, Colombia.

múltiples hospederos mamíferos y de aves, son específicos para determinadas especies de animales y para ciertos tejidos, especialmente los epiteliales. Se han aislado cientos de tipos de papilomavirus y alrededor de 100 han sido secuenciados sólo de virus humanos. Debido a que los papilomavirus son específicos de especie, el estudio del papilomavirus humano (PVH) se ha dificultado en animales [3-6].

Las verrugas se conocen desde la época de los griegos y romanos; sin embargo, aunque se reconocía su naturaleza infecciosa, las verrugas genitales se consideraban como una forma de sífilis o blenorragia, y fue sólo hasta principios del siglo XX cuando finalmente se demostró que eran causadas por virus [3].

Agente viral

Históricamente, los papilomavirus se clasificaban de manera conjunta con los poliomavirus como la familia Papovaviridae, debido a que comparten varias características, como el hecho de tener un genoma DNA circular de doble cadena y una cápside icosaédrica compuesta por 72 pentámeros. Sin embargo, con el advenimiento de la biología molecular que permitió el secuenciamiento de los virus, se encontró que no había homología significativa entre ambos grupos de virus. Esto llevó al Comité Internacional de Taxonomía de Virus a separar los papilomavirus de los poliomavirus, y crear la familia Papillomaviridae [7].

Tradicionalmente, la clasificación de los papilomavirus se ha fundamentado en la especificidad de especie, en los sitios de infección y en las enfermedades con las que se asocian; sin embargo, la secuenciación de sus genomas ha llevado a una organización filogenética. Hoy en día se clasifican de acuerdo con su homología en género, especie, tipo, subtipo y variante. Se dividen en 12 géneros, cada uno de ellos designado por una letra del alfabeto Griego; los PVH en particular, se ubican en 5 de los 12 géneros: alfa, beta, gamma, mu y nu [3].

Estructura y genoma viral

Como se mencionó, el PVH pertenece a la familia de los Papillomaviridae. El virus tiene 55 nanómetros de diámetro y posee una cápside icosaédrica compuesta por 72 capsómeros. Es un virus desnudo, lo que lo hace menos antigénico. Su genoma está compuesto por una cadena doble de DNA en forma circular, con aproximadamente 8.000 pares de bases. El genoma del PVH contiene dos clases de genes: tempranos y tardíos. Estos genes se expresan de acuerdo con el estado de diferenciación de la célula epitelial; los genes tempranos (E) regulan la replicación viral y la transformación de la célula hospedera, en tanto que los genes tardíos (L) codifican para las proteínas estructurales de la cápside, como se esquematiza en la **figura 1** [8]. El virus se replica en el núcleo de las células epiteliales escamosas, utilizando la diferenciación del epitelio para regular su propia replicación [9-10], como se discutirá más adelante.

PVH y cáncer cervical

Desde hace más de 30 años se asoció por primera vez el papilomavirus y el cáncer cervical. Meisels y colaboradores en 1977 [11], detectaron células con cambios morfológicos por PVH (coilocitos) en condiloma y cáncer cervical. Hills y Laverty en 1979 [12] observaron por microscopía electrónica el PVH en las displasias. Jensen y colaboradores en 1980 detectaron un antígeno de cápside del PVH en neoplasias intraepiteliales cervicales, y Zur Hausen en 1983 clonó y replicó el DNA del PVH a partir de cáncer cervical [13].

Existen numerosos hechos epidemiológicos y estudios *in vivo* e *in vitro* que apoyan la relación

causal del virus con tumores benignos y malignos [14-15], aunque también se estudia la participación de otros cofactores endógenos y exógenos. Más del 90% de todos los carcinomas cervicales y del 40% al 85% de los anogenitales son positivos para el PVH [15-17].

Los PVH que infectan el epitelio anogenital y que causan cáncer son pocos y la mayoría de las infecciones son auto-limitantes. El riesgo de que una célula infectada por PVH sufra transformación maligna puede predecirse conociendo el tipo viral que la infecta. Se consideran tipos de bajo riesgo el 6, 11, 42, 43 y 44, de riesgo intermedio el 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58 y 59, y de alto riesgo el 16 y el 18 [18-21]. Los tipos 6, 11, 31 y 35 se relacionan con condilomas acuminados, y específicamente los tipos 6 y 11 tienen un promedio alto de regresión [5]. Sin embargo, la infección persistente en el epitelio anogenital por más de cinco años por uno de los tipos de alto riesgo, se asocia con el desarrollo de cáncer. Este intervalo de tiempo largo entre la infección inicial y el desarrollo de cáncer implica que además de la infección persistente por un virus de papiloma asociado a cáncer, puede haber factores ambientales y del hospedero que contribuyan con la progresión a enfermedad maligna, como se discutirá más adelante.

Hasta el momento los tipos virales de PVH que se asocian con mayor frecuencia con cáncer son el 16 y el 18 (ver **tabla 1**); no obstante, la infección por el PVH-16, el genotipo de mayor riesgo, es la responsable del 70% de los cánceres cervicales invasivos a nivel mundial [22], pero se debe tener presente que más del 95% de las infecciones por PVH se resuelven por sí solas en 3 a 5 años [19].

Los papilomavirus también están relacionados con la aparición de otros cánceres anogenitales, como son el cáncer anal, el cáncer de vulva y el cáncer de pene, y cánceres orales y laríngeos [3].

A nivel mundial, el cáncer cervical es el tercer cáncer más común en mujeres. A pesar de su distribución, la incidencia del cáncer cervical varía considerablemente entre los países, como se observa en la **figura 2**. Más del 85% se presenta en los países en desarrollo, donde representa el 13% de todos los cánceres en mujeres. En Colombia, de acuerdo con GLOBOCAN 2008, que estima la incidencia con base en el Registro Poblacional de Cáncer de Cali, es la segunda causa de cáncer en las mujeres, después del cáncer de mama, con una incidencia de 21,5 por 100.000 y una mortalidad de 10 por 100.000, para el año 2008 [23], como se observa en la **figura 3**. Para su control se hacen necesarios la tamización mediante la citología cérvico-vaginal, la prevención con las vacunas disponibles y un tratamiento eficaz realizado temprano.

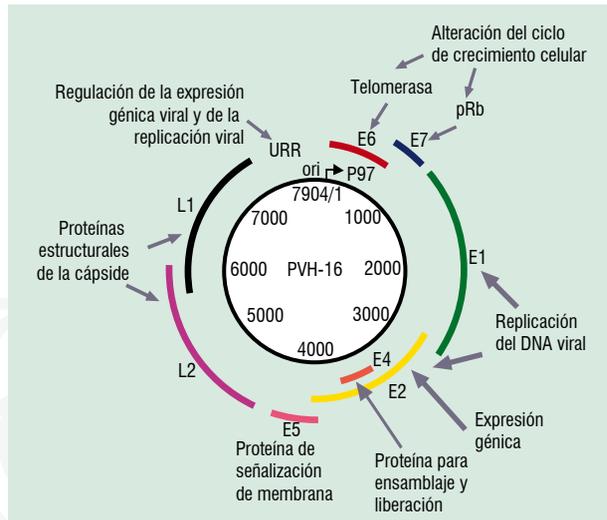


Figura 1. Estructura del genoma viral del PVH. E1 y E2 son las dos proteínas virales necesarias para la replicación del DNA viral, junto con la maquinaria de la célula hospedera. Las proteínas E4 y E5 se requieren para la amplificación del genoma viral en las capas superiores del epitelio. Las proteínas E6 y E7 de los tipos de PVH de alto riesgo son oncogénicas y participan en la inmortalización de las células; E6 inactiva la proteína supresora de tumores p53 y aumenta la actividad de la telomerasa, en tanto que E7 inactiva la proteína del retinoblastoma pRB110. L1 y L2 son las proteínas que forman la cápside viral y son expresadas tarde en la infección, en las capas superiores del epitelio.

Tabla 1. Principales condiciones clínicas asociadas con papilomavirus humano [3]

Asociación clínica	Virus
Tracto genital	
Infección subclínica	Todos los PVH
Condiloma exofítico	PVH-6, PVH-11
Condiloma plano	PVH-6, PVH-11, PV-16, PVH-18, PVH-31 y otros
Papulosis bowenoide	PVH-16
Condiloma gigante	PVH-16, PVH-11
Cáncer cervical	
Asociación fuerte	PVH-16, PVH-18, PVH-31, PVH45
Asociación moderada	PVH-33, PVH-35, PVH-39, PVH-51, PVH-52, PVH-56, PVH-58, PVH-59, PVH-68
Asociación débil o no asociación	PVH-6, PVH-11, PVH-26, PVH-42, PVH-43, PVH-44, PVH-53, PVH-54, PVH-55, PVH-62, PVH-66
Cáncer de vulva	PVH-16
Cáncer de pene	PVH-16
Papilomas respiratorios recurrentes	PVH-6, PVH-11
Papilomas de conjuntiva	PVH-6, PVH-11
Cavidad oral	
Hiperplasia epitelial focal	PVH-13, PVH-32
Infección con PVH genital	PVH-6, PVH-11, PVH-16
Lesiones en labio	PVH-2
Cáncer oral y de amígdalas	PVH-16

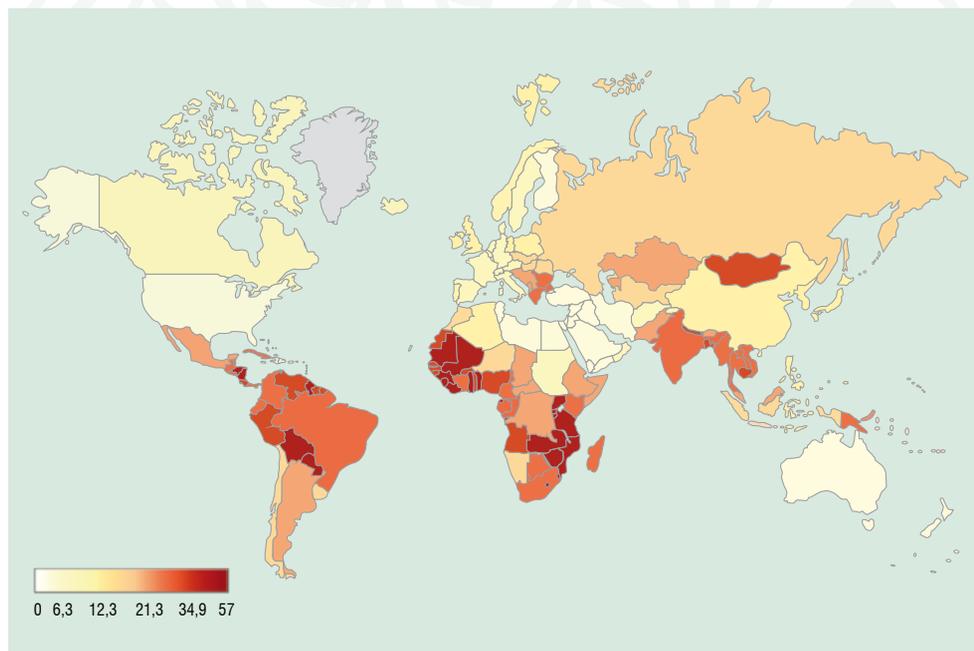
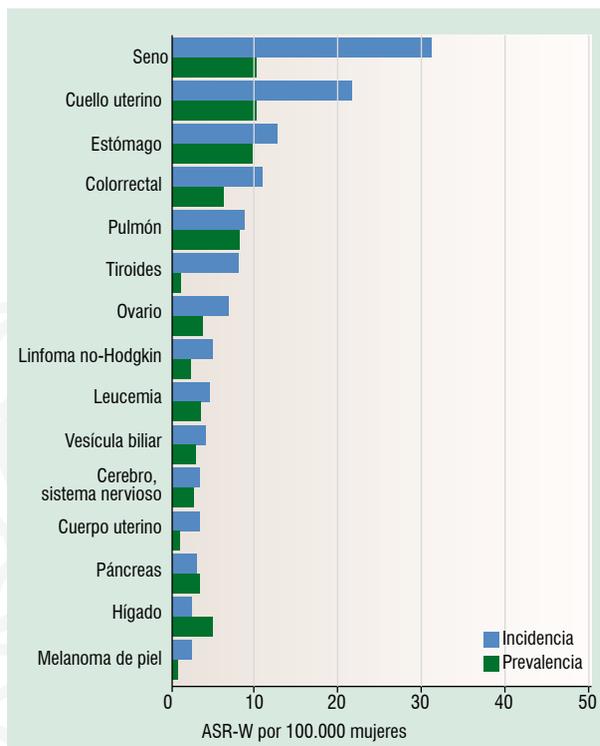


Figura 2. Incidencia mundial de cáncer cervical en 2008 [23].

Historia natural de la infección por PVH

Uno de los principales descubrimientos logrados al final del siglo XX es la relación epidemiológica establecida entre las infecciones genitales por el PVH y la epidemiología del desarrollo de neoplasias cervicales, e inclusive de los cambios displásicos que preceden al carcinoma cervical [14, 19]. Cabe destacar que esta fuerte asociación epidemiológica entre la infección por PVH y los cambios neoplásicos cervicales, no se logró establecer con anterioridad dado que las pruebas diagnósticas utilizadas para la detección del DNA viral no habían sido validadas, dando lugar a resultados tanto falsos positivos como falsos negativos; una vez estandarizadas y validadas las técnicas de detección para el DNA viral, se confirmaron las sospechas que ya se tenían sobre la asociación entre el PVH y el cáncer cervicouterino, hallando de igual manera una fuerte relación entre los PVH de alto riesgo y el desarrollo de displasias cervicales y de cáncer invasivos [24-26].

La mayoría de las infecciones genitales por PVH son asintomáticas y transitorias. Cerca del 70% de las mujeres infectadas se vuelven negativas para el DNA del PVH en un año y el 91% en dos años [27]. Muchas de las infecciones subclínicas por PVH y de lesiones displásicas leves tienen una alta frecuencia de regresión espontánea, y este potencial es también observable aun en mujeres con lesiones displásicas de alto grado [28-31], como se observa en la figura 4. En relación con las características epidemiológicas y el curso natural de la enfermedad, actualmente se ha establecido que



Cáncer	Incidencia		Mortalidad	
	Número	ASR-W	Número	ASR-W
Seno	6.655	31,2	2.120	10,0
Cuello uterino	4.736	21,5	2.154	10,0
Estómago	2.679	12,5	2.065	9,6
Colorrectal	2.275	10,7	1.284	6,0
Pulmón	1.772	8,6	1.656	8,0
Tiroides	1.821	7,9	175	0,8
Ovario	1.457	6,8	730	3,5
Linfoma no-Hodgkin	1.012	4,8	438	2,1
Leucemia	959	4,4	721	3,3
Vesícula biliar	808	3,9	555	2,7
Cerebro, sistema nervioso	685	3,2	505	2,4
Cuerpo uterino	629	3,1	163	0,8
Páncreas	605	2,9	651	3,1
Hígado	487	2,3	979	4,7
Melanoma de piel	475	2,2	110	0,5

Figura 3. Incidencia y mortalidad de los cánceres más frecuentes en mujeres en Colombia para el 2008. Convenciones: ASR-W: Tasas de incidencia crudas y estandarizadas por 100.000 mujeres [23].

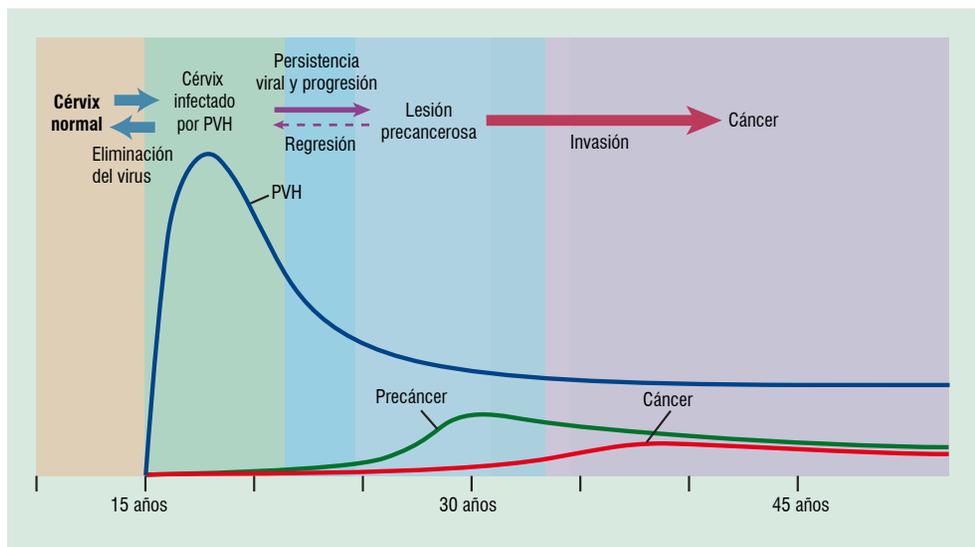


Figura 4. El pico máximo de la prevalencia (línea azul) de las infecciones transitorias con los tipos oncogénicos del PVH, en mujeres, se presenta durante la adolescencia y en edades cercanas a los 20 años, después del inicio de la actividad sexual. La prevalencia máxima de condiciones precancerosas de cuello uterino se produce aproximadamente 10 años después (línea verde), y la prevalencia máxima de los cánceres invasivos se da en las edades comprendidas entre los 40 a 50 años (línea roja). Nota: los picos de las curvas no están a escala [32].

el pico máximo de prevalencia de la infección por PVH en la población femenina se da en edades entre los 15 y los 25 años, alcanzando niveles de frecuencia que varían dentro de un 25% a un 40% [32]. Los estudios epidemiológicos lograron establecer que la prevalencia desciende a medida que se superan los 25 años de edad; este hecho probablemente se relaciona con la naturaleza autolimitada a menos de 6 meses en la mayoría de las infecciones por PVH, adicionalmente puede haber un descenso en la exposición al virus concomitante a un aumento en la resistencia a reinfecciones [28-32].

Varios estudios han demostrado que el riesgo de desarrollar un cáncer invasivo o un NIC-3 es igual en mujeres en las que no se ha detectado el virus que en las pacientes que eliminan la infección viral [28-31]. En este sentido, cabe destacar que las infecciones persistentes son generalmente asociadas a PVH de alto riesgo y en estas infecciones hay un mayor riesgo de desarrollo de neoplasias cervicales o de un cáncer invasivo; actualmente no hay disponible un criterio definitivo de qué tan largo debe ser el periodo en que debe detectarse el DNA viral para declarar la infección como infección persistente, pero es usual definir la infección persistente como la detección del mismo tipo de PVH en dos o más evaluaciones con un intervalo entre 4 a 12 meses. En la mayoría de infecciones persistentes el tipo viral más frecuente es el PVH-16 [33]. Las infecciones persistentes en sí mismas no necesariamente progresan a lesiones displásicas de alto grado; no obstante, las infecciones persistentes son generalmente causadas por tipos de PVH de alto riesgo [34].

Como se mencionó, los papilomavirus son virus específicos de especie y tienen tropismo por células epiteliales escamosas; también se ha informado que el PVH puede colonizar las células glandulares del canal endocervical. Sin embargo, no tienen la capacidad de adherirse a la superficie epitelial cuando ésta se conserva íntegra. Se requiere por lo tanto de la exposición de la membrana basal en sitios donde se interrumpa el epitelio, y particularmente, se requiere que haya exposición de proteoglicanos tipo heparán sulfato, considerados como el principal receptor de las proteínas de la cápside viral L1 y L2. Una vez el virus se une a la membrana basal infecta las células madre epiteliales, que son las únicas células del epitelio escamoso con capa-

cidad de división celular. En estas células y en sus derivadas, el virus replica su DNA en forma episomal, utilizando las proteínas E1 y E2, y la maquinaria celular. A medida que estas células infectadas comienzan a poblar la capa basal del epitelio, se empiezan a expresar las proteínas E6 y E7 del virus. Cuando finalmente se completa el proceso de diferenciación de las células epiteliales a queratinocitos maduros, las proteínas estructurales virales L1 y L2 se ensamblan en el núcleo de las células, conformándose así las partículas virales maduras que son liberadas con las células superficiales epiteliales, como se observa en la **figura 5** [35].

Los virus de bajo riesgo tienden a permanecer como episomas, en tanto que en la infección con PVH de alto riesgo, en algunos casos, la integración es en forma covalente al DNA de la célula hospedera. Si la integración interrumpe el gen viral E2, hay sobreexpresión de las proteínas E6 y E7, como resultado de la no supresión de estos genes controlados por E2. Las proteínas E6 y E7 inactivan los genes supresores de tumores p53 y pRB110, respectivamente, estimulando el ciclo celular y la diferenciación celular, produciendo el engrosamiento de la piel. Las células infectadas con virus integrados prolongan su vida media, conservan su capacidad de proliferación, y tienden a desarrollar y perpetuar las mutaciones. Estas células son displásicas y son las precursoras del cáncer de cuello uterino [35]. Finalmente, hay que tener en cuenta que aunque el tipo de virus es importante en la progresión de la enfermedad, y que se pueden tener simultáneamente varios tipos de PVH [28], los factores inmunes y hormonales del hospedero juegan un papel fundamental.

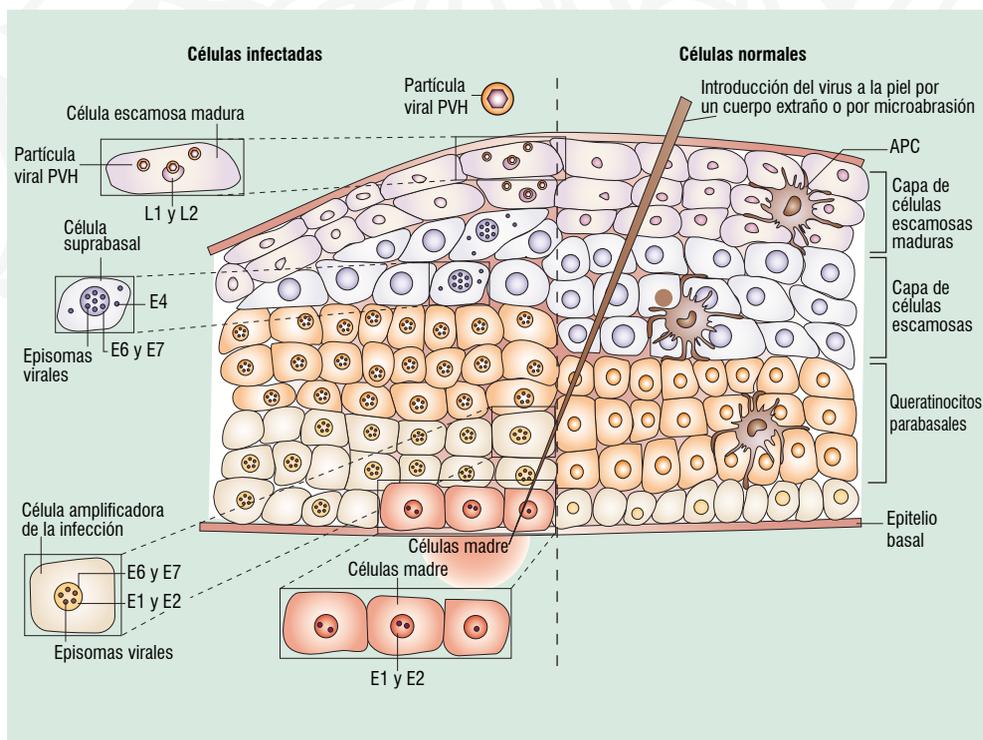


Figura 5. Arquitectura de las células del epitelio escamoso estratificado del cuello uterino y expresión de las proteínas virales del PVH después de la infección. En condiciones normales, las células madre epiteliales se dividen a lo largo de la membrana basal y las células hijas maduran verticalmente a través del epitelio, sin divisiones celulares posteriores (lado derecho de la figura). Si hay introducción del PVH en las células madre de la capa basal del epitelio, se inicia la expresión de proteínas virales no estructurales; bajo la regulación de estas proteínas, la población de células madre se divide y expande verticalmente y el proceso de diferenciación celular se retrasa y no se completa. Las proteínas virales se expresan de forma secuencial en forma paralela con la diferenciación celular, como se muestra en el lado izquierdo de la figura, y los viriones maduros se producen sólo en las capas más superficiales del epitelio. Las células presentadoras de antígeno (APC) intraepiteliales se encuentran ausentes en el epitelio infectado por el PVH [35].

Respuesta inmune a la infección por PVH

La infección por papilomavirus induce una respuesta inmune muy débil, en comparación con la de otros virus (ver **tabla 2**). Es así como el PVH es capaz de evadir los eventos que pueden iniciar una respuesta inmune en el hospedero, quien desconoce inmunológicamente que está infectado. Además, factores virales como la proteína E6 que inhibe las interacciones entre las células epiteliales y las dendríticas [36], contribuyen con la evasión de la inducción de una respuesta inmune. Se ha encontrado que la producción de anticuerpos contra la proteína viral L1 puede tardar entre 4 meses y 5 años después de la infección inicial, y entre un tercio y la mitad de los pacientes infectados no desarrollarán dichos anticuerpos [37]. De manera similar, los anticuerpos contra la proteína E7 sólo aparecen cuando se establece el cáncer cervical invasivo, a pesar de que la proteína se expresa durante la infección aguda y durante los 10 a 20 años que puede durar la progresión de la enfermedad desde la infección crónica hasta el cáncer invasivo [35]. La falla para montar una respuesta inmune efectiva mediada por células tiene como resultado la infección persistente, y en las infecciones por tipos de alto riesgo conlleva a una probabilidad mayor de progresión hacia la enfermedad maligna. La alta prevalencia de las infecciones por PVH y de lesiones de grado avanzado en los pacientes infectados con VIH, demuestra la importancia de los linfocitos T CD4+ en el control de la infección por PVH. Por lo tanto, si durante una infección persistente hay sobre-expresión de proteínas virales, en particular de las proteínas oncogénicas E6 y E7, y si ésta no conlleva a una respuesta inmune por parte del hospedero, es muy factible la progresión de la enfermedad a las etapas malignas [38].

Tabla 2. Características del papilomavirus que lo hacen poco inmunogénico [35]

Es un virus de cadena doble de DNA sin RNA intermediario que induzca una respuesta inmune innata
Codifica principalmente para proteínas que no son secretorias y que no pueden presentarse de forma efectiva por parte de las células infectadas
La mayoría de las proteínas no estructurales se expresan a niveles muy bajos, en comparación con las de otros virus
Sólo infecta células epiteliales, las cuales conforman un ambiente poco inflamatorio
La infección produce proliferación celular en vez de citolisis que pueda inducir inmunidad innata
La infección no tiene fase vírémica, ya que las células infectadas no sufren lisis. Esto disminuye sustancialmente la posibilidad de presentación antigénica

Epidemiología

La infección por PVH es muy común, y como se mencionó antes, la mayoría de las personas infectadas eliminan el virus sin desarrollar ninguna manifestación clínica. La prevalencia de la infección por PVH es mayor en las mujeres jóvenes, con un pico en las menores de 25 años, ya que la mayoría de las infecciones ocurren poco después de iniciarse la actividad sexual [28,39], [40]. El PVH se transmite generalmente por contacto directo de persona a persona particularmente cuando hay penetración.

La infección por PVH es una causa establecida de cáncer cervical y cada vez es mayor la evidencia que apoya la asociación entre el PVH y otros cánceres anogenitales, como son los del ano, vulva, vagina y pene; además, también se ha encontrado asociación entre la infección por este virus y la aparición de cáncer de cabeza y cuello. Se estima que en un momento dado, cerca del 11% de las mujeres en la población general mundial están infectadas con PVH en el cuello uterino [22]. Cada año se diagnostican cerca de 500.000 casos de cáncer cervical a nivel mundial y mueren cerca de 280.000 mujeres. En Colombia, en el año 2008 se diagnosticaron 4.736 nuevos casos de cáncer cervical y se registraron 2.154 muertes, como se observa en la **tabla 3**, y se estima que en un momento dado, cerca del 16% de la población de mujeres está infectada con PVH [41].

Tabla 3. Estadísticas en Colombia

Población		
Mujeres en riesgo de cáncer de cuello uterino (población femenina con edad ≥ 15 años)	15,35 millones	
Incidencia de cáncer de cuello uterino y otros cánceres relacionados con el PVH		
Número de casos de cáncer de cuello uterino anuales	4.736	
Número de muertes por cáncer de cuello uterino anuales	2.154	
Número proyectado de casos nuevos de cáncer de cuello uterino para el año 2025*	7.594	
Número proyectado de muertes por cáncer de cuello uterino para el año 2025*	3.693	
Tasas netas de incidencia por 100.000 habitantes por año:	Hombre	Mujer
Cáncer cervical	–	20,7
Cáncer de ano	0,4**	1,2**
Cáncer de vulva	–	0,9**
Cáncer de vagina	–	0,8**
Cáncer de pene	1,5**	–
Cavidad oral	2,0	1,8
Faringe (excepto nasofaringe)	0,9	0,5
Incidencia de la infección cervical por PVH		
Prevalencia (%) del PVH en población general (entre mujeres con citología normal)	15,9	
Prevalencia (%) del PVH-16 y/o PVH-18 en mujeres con:		
Citología normal	4,5	
Lesiones cervicales de bajo grado (LSIL/NIC-1)	17,1	
Lesiones cervicales de alto grado (HSIL/NIC-2/NIC-3/CIS)	32,8	
Cáncer de cuello uterino	57,6	
Otros factores que contribuyen al cáncer de cuello uterino		
Prevalencia (%) de tabaquismo en mujeres	–	
Tasa de fertilidad total (nacidos vivos por mujer)	2,4	
Uso de anticonceptivos orales (%)	9,7	
Prevalencia (%) del VIH, adultos (15-49 años)	0,6	
Comportamiento sexual		
Edad (mediana) de la primera relación sexual en hombres (25-54 años)/mujeres (25-49 años)	-/18,4	
% de hombres/mujeres jóvenes (15-24 años) que tuvieron relaciones sexuales antes de los 15 años	-/13	
Tamizaje cervical (prácticas y recomendaciones)		
Cobertura de la tamización para cáncer de cuello uterino, % (intervalo de edad de tamización)		
▪ 84,8% (mujeres de 18-69 años tamizadas cada año)		
▪ 67,0% (mujeres de 18-69 años tamizadas cada 2 años)		
▪ 65,7% (mujeres de zonas urbanas entre 18-69 años tamizadas cada 2 años)		
▪ 60,9% (mujeres de zonas rurales entre 18-69 años tamizadas cada 2 años)		
Edades para tamización (años)	25-64	
Intervalo de tamización (años) o frecuencia de tamización	Cada 3 años	
Vacuna contra el VPH		
Licencia para la vacuna contra el PVH		
Vacuna bivalente (Cervarix®)	Sí	
Vacuna tetravalente (Gardasil®)	Sí	
Introducción de la vacuna contra el PVH	–	
Calendario de vacunas contra el PVH	–	
Introducción en parte o en todo el país	–	
Comentario	–	
Recomendaciones para la vacunación contra el PVH	–	
Recomendación para la población objetivo principal	–	
Recomendación para la población de mayor edad no vacunada	–	
Recomendación para la vacunación de los hombres	–	

* La incidencia proyectada para el año 2025 se calcula mediante la aplicación de las predicciones para la población del país, asumiendo que la incidencia actual de las tasas de mortalidad de cáncer cervical son constantes en el tiempo.

** Tasa de incidencia neta de los registros de Cali.

En relación con los otros cánceres anogenitales, aunque son mucho menos frecuentes que el cáncer de cuello uterino, se ha encontrado un aumento en la incidencia. El cáncer de ano se presenta con mayor frecuencia en las poblaciones de hombres homosexuales y en los infectados con VIH; el cáncer vulvar es más común en mujeres de mayor edad, aproximadamente el 66% son diagnosticados en mujeres mayores de 70 años; el cáncer vaginal, aunque raro, se presenta por lo general en países en desarrollo, en tanto que el cáncer de cabeza y cuello, particularmente el cáncer orofaríngeo, se asocia usualmente con la práctica del sexo oral [22]. El PVH es también responsable de otras lesiones benignas que incluyen la papilomatosis respiratoria juvenil y las verrugas genitales, ambas causadas principalmente por los tipos 6 y 11 [42].

La infección en hombres también es común, aunque no se ha estudiado tan exhaustivamente como en el caso de las mujeres. Los estudios de prevalencia en hombres muestran que varía dependiendo del país de origen y de la población de estudio; por ejemplo, en Sudáfrica, se encontró una prevalencia del 78% en 204 hombres heterosexuales que consultaron a una clínica para enfermedades sexuales [43], en tanto que otro estudio en Estados Unidos en 290 hombres mostró una prevalencia de más del 50% [44]. A su vez, un estudio en Holanda mostró una prevalencia del 25% en hombres sin enfermedades sexuales [45] y un estudio realizado en 1.160 hombres de Brasil, México y Estados Unidos estimó la prevalencia general en 65%, siendo un poco mayor en Brasil que en Estados Unidos y México, con valores de 72,3%, 61,3% y 61,9%, respectivamente [46]; sin embargo, se requieren estudios grandes poblacionales de múltiples países para determinar la prevalencia de la infección a nivel mundial y la distribución de acuerdo con las edades y el tipo de virus infectante.

La prevalencia del PVH aumenta a medida que aumenta la severidad de la lesión; el PVH causa casi el 100% de los casos de cáncer cervical y si no se detecta el virus se debe usualmente a problemas en la metodología para su detección [22] o a deficiencias en el sistema de salud. Un estudio reciente que se realizó en Colombia con el objetivo de evaluar el impacto de la tamización por citología sobre la mortalidad por cáncer de cuello uterino entre los años 2000 y 2005, años en los que en promedio se presentaron 2.918 muertes, demostró que nuestra realidad dista de ser óptima, dado que muchas mujeres a pesar de haberse realizado la citología, murieron por no haber tenido un seguimiento apropiado o un tratamiento adecuado [47].

Factores de riesgo

Se han determinado múltiples factores de riesgo para la infección por PVH y para la progresión de la infección a cáncer; los principales se enumeran en la **tabla 4**. El riesgo más consistente para la infección por PVH es el número de compañeros sexuales, de igual manera sucede cuando es el compañero sexual el que ha tenido múltiples contactos sexuales en su vida. El hábito del cigarrillo también se ha asociado a la infección con PVH, incluso si la persona fue fumadora en el pasado, ya que se sabe que los productos metabólicos del cigarrillo, especialmente la nicotina, crean un ambiente facilitador a nivel

Tabla 4. Factores de riesgo que contribuyen a la infección por PVH y su progresión a cáncer [48]

Múltiples compañeros sexuales
Edad temprana en la primera relación sexual
No recurrir a pruebas para detectar la infección por PVH
Elevado número de partos
Inmunosupresión
Infección persistente con un PVH de alto riesgo (PVH-16 y PVH-18)
Pareja con múltiples compañeros sexuales presentes o pasados
Hábito del cigarrillo
Coinfección con VIH, <i>Chlamydia trachomatis</i> y virus herpes simplex tipo-2
Uso de anticonceptivos orales
Determinados subtipos de HLA

cervical para la infección por el PVH. El uso de anticonceptivos orales es más difícil de asociar, ya que existe una relación consistente entre el uso de los mismos y la actividad sexual, lo que dificulta el análisis independiente de estas variables [28]. De otra parte, el factor de riesgo más importante para la persistencia de la infección y el desarrollo posterior del cáncer se considera que es el no someterse a pruebas que busquen la detección de la infección por PVH, como son la citología vaginal y las pruebas que detectan el genoma del virus.

Patogénesis

El periodo de incubación de la infección varía de 3 semanas a 8 meses. El espectro de la enfermedad anogenital asociada con los diferentes tipos del PVH varía desde el condiloma hasta el carcinoma invasivo [18]; usualmente el cáncer cervical se forma en la zona de transformación del epitelio cervical.

Para que la infección evolucione a cáncer se requieren cuatro pasos secuenciales: 1) infección por PVH; 2) persistencia del virus; 3) progresión de un clon de células infectadas en forma persistente a precáncer; y, 4) invasión [21]. La infección comienza con lesiones menores en el área anogenital que favorecen la penetración del virus a la capa basal de la epidermis. Luego viene la activación de ciertos genes y la expresión de proteínas virales (E6 y E7) que inmortalizan los queratinocitos y estimulan la proliferación celular, y al mismo tiempo se para o se retrasa la diferenciación celular. A medida que aumenta el proceso de diferenciación de los queratinocitos infectados, se aumenta a su vez la expresión de otras proteínas del virus hasta que se forman partículas virales completas que son liberadas con la descamación celular.

Hay varios aspectos que confirman la participación del virus en la patogénesis del cáncer cervical:

- Se encuentra DNA del virus tanto en tumores primarios como metastásicos, lo mismo que en líneas celulares (Hela) establecidas a partir de biopsias [4, 6, 8].
- Se ha demostrado que el DNA viral se replica de manera activa dentro de las células tumorales.
- En las infecciones benignas el genoma viral se encuentra como un episoma extracromosómico, mientras que en las lesiones malignas está integrado al genoma de la célula [49].
- El PVH tiene la capacidad de controlar genes supresores de tumores humanos [8, 49]; es decir, la proteína E6 del PVH-16 y PVH-18 se une a la proteína del gen supresor de tumores p53 y promueve su degradación. La degradación de la proteína p53 bloquea las respuestas celulares que controlan el daño del DNA, lo que permite la acumulación de alteraciones genéticas, creándose un genotipo maligno. De forma similar, el producto del gen E7 de estos PVH se une a la proteína del gen supresor de tumores Rb (retinoblastoma) para inactivarla [4, 8, 50].
- Además de la asociación entre el papilomavirus y las lesiones precancerosas y cancerosas cervicales, se ha encontrado su participación en el desarrollo de lesiones del tracto genital inferior, principalmente en el cáncer de vulva y en el cáncer de pene [8,51-52], entre otros [8, 53-54].

Como se mencionó previamente, a pesar de estas asociaciones, se conoce la necesidad de cofactores que pueden modular los efectos del virus (ver **tabla 4**) [12, 50, 53, 55]. Además, entre más larga sea la persistencia del virus, mayor la probabilidad de desarrollar un precáncer. También se debe tener presente que la mayoría de las infecciones por PVH son controladas

dentro de los primeros dos años posexposición [21].

Según el esquema de Zur Hausen de 1982 [56] y modificado a la luz de los conceptos actuales, en la **figura 6** se puede ver la secuencia del estímulo del PVH en la célula normal hasta el cáncer invasor. Actualmente se sabe que algunas células infectadas por virus de alto riesgo producen cáncer invasivo sin pasar por las etapas de iniciación [57].

Evaluación clínica

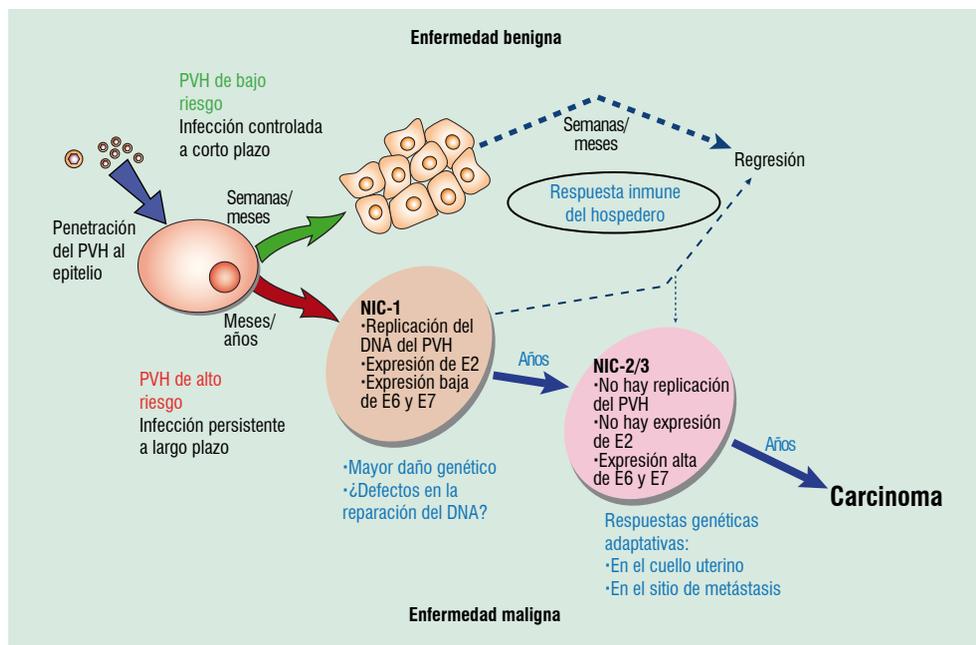


Figura 6. Infección por PVH y desarrollo de cáncer cervical. La infección del epitelio genital con tipos de bajos riesgo tiene como resultado, a corto plazo, una infección con lesiones benignas que se controlan y hacen regresión. Las infecciones con tipo de alto riesgo pueden eventualmente convertirse en lesiones premalignas NIC-1 y NIC-2. La integración del DNA viral y la expresión de los oncogenes E6 y E7, junto con la acumulación de daño genético, induce con los años a la progresión de las lesiones premalignas a malignas.

El paso inicial en el diagnóstico es determinar el tipo de lesión, ya que la interpretación de los hallazgos puede ser compleja, debido a que son varias las entidades que hay que descartar antes de confirmar la infección por PVH; entre ellas, erosiones, inflamación por *Candida albicans*, eczema genital y herpes genital. Se debe iniciar la evaluación con la observación de las lesiones con la ayuda de una lupa, o mejor aún, un colposcopio, y buena iluminación [58].

Las infecciones del tracto genital inferior por el papilomavirus humano pueden manifestarse de tres maneras, lo cual indirectamente implica diferentes estados replicativos del virus. Las fases clínicas de la entidad son infección latente, infección subclínica e infección clínica o productiva. La localización de las lesiones es variable, pero los sitios más comunes son las áreas genitales y regiones adyacentes. Al examen clínico es difícil diferenciar entre las lesiones benignas y las malignas, por lo tanto se debe recurrir al examen citológico e histológico para confirmarlas [59].

Infección latente

Se caracteriza porque la infección viral no puede identificarse histológicamente; sólo por métodos moleculares como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y las técnicas de hibridación. El virus no se replica, la célula no muere y da lugar a la progenie celular que lleva inserto el material genético viral total o parcial. No hay citólisis.

Las condiciones por las cuales se favorece la latencia o se pasa a fase productiva son desconocidas. Es posible que los cofactores antes mencionados influyan en la activación del virus de la fase latente a la productiva; por ejemplo, durante el embarazo se pueden presentar lesiones clínicamente visibles que se vuelven desapercibidas en el posparto y que se reactivan nuevamente en los embarazos siguientes.

Infección subclínica

Se define como aquella que es visible sólo con magnificación después de la aplicación de ácido acético al 5% o yodo, los cuales permiten la visualización de las lesiones. La infección subclínica es prevalente en el cuello uterino, aunque también se observa en la vagina. Más del 50% de las mujeres tratadas por NIC y cambios por PVH tienen lesiones de este tipo en el tercio superior de la vagina y en el cuello adyacente a la zona de transición. La reinfección a partir del reservorio vaginal explica el fracaso del tratamiento conservador del NIC [60].

Histológicamente la infección subclínica se caracteriza por hiperplasia basal mínima, coilocitosis leve y disqueratosis variable. Aunque a veces pueda verse una histología aparentemente normal, se puede detectar DNA del PVH en biopsias de vagina o cuello uterino.

Infección clínica o productiva

Esta forma aguda o productiva es frecuentemente citolítica para la célula infectada. Las lesiones jóvenes son más virulentas que las antiguas. Existe una enorme variabilidad en cuanto a sitios afectados, extensión, morfología de la lesión, evolución clínica, respuesta terapéutica y riesgo de transformación neoplásica.

Los condilomas cervicales pueden ser papilares (exofíticos), planos o endofíticos. El papilar es el más frecuente, microscópicamente presenta paraqueratosis, acantosis y papilomatosis con engrosamiento de redes papilares, además se puede presentar coilocitosis en las capas superficiales.

A veces no se ven a simple vista, pueden ser lesiones aisladas, únicas o multifocales, y en el 40% de los casos existen simultáneamente condilomas en vagina, vulva y periné. Macroscópicamente se aprecian proyecciones digitiformes alargadas en forma de dedo de guante, tienen color rosado o blanco, dependiendo del grosor del epitelio. Pueden ser pequeños o grandes, únicos o múltiples, confluentes o diseminados. En otros casos se presentan como placas planas o micropapilares de leucoplasias e indican superficie queratósica. Pueden presentarse en todas las áreas del tracto genital inferior, siendo más común en el cuello uterino las formas planas. Su crecimiento es lento.

Cerca del 75% de los pacientes con verrugas anogenitales son asintomáticos; sin embargo, puede haber prurito, sensación de quemadura, dolor y gran sensibilidad [61]. Cuando las lesiones por PVH ocurren en la adolescencia tienen una posibilidad más alta de convertirse en infecciones crónicas, lo cual conlleva a un mayor riesgo de cáncer cérvico-uterino [62]. En la **figura 7** se observan lesiones causadas por el PVH.

Diagnóstico

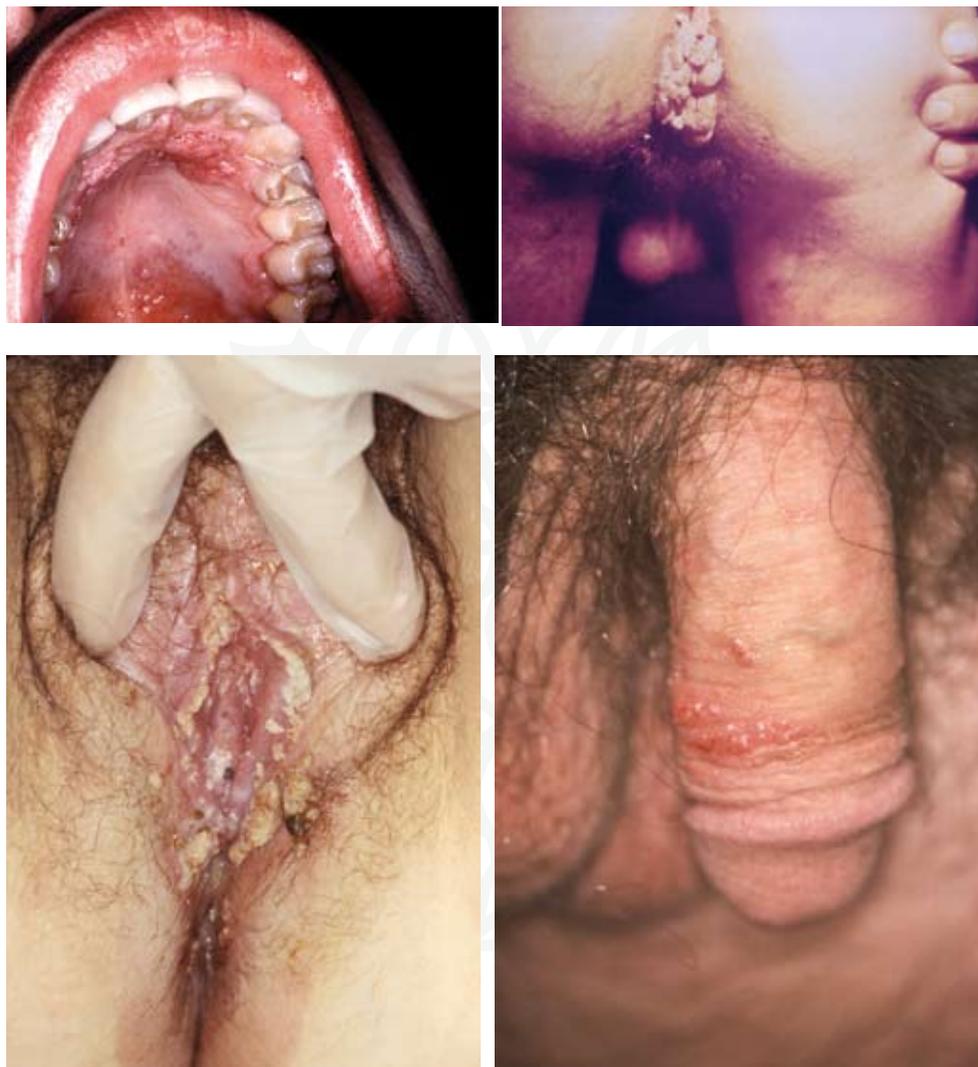


Figura 7. Lesiones causadas por virus de papiloma humano.

Son varios los métodos disponibles para diagnosticar la infección por PVH, algunos detectan la presencia directa del virus, como son las pruebas moleculares, y otros detectan indirectamente la infección, como son la presencia de coilocitos en la citología cérvico-vaginal.

Citología cérvico-vaginal

En los países desarrollados la incidencia de cáncer cervical es relativamente baja en comparación con la de los países en desarrollo, en gran parte debido a la efectividad de los programas de tamización mediante estudio citológico para detectar los estadios iniciales del cáncer [39, 63]. La citología exfoliativa es un método que puede detectar la neoplasia intraepitelial y el virus. Se debe contar con una técnica depurada que incluya control de calidad y personal idóneo en la lectura. No siempre es posible detectar el PVH por la presencia de coilocitos, que se consideran patognomónicos de infección por PVH [61], porque puede tratarse de fases subclínicas o latentes de la entidad o aun de fases clínicas que no están exfoliando suficiente

número de células. En las **figuras 8 a 19** se observan microfotografías con resultados citológicos normales y anormales.

Se pueden presentar resultados falsos negativos, usualmente por una muestra inadecuada de la zona de transformación, donde se unen el epitelio escamoso y el columnar, y donde se presentan con más frecuencia las lesiones cervicales premalignas; sin embargo, el intervalo de tiempo es tan largo entre la aparición de las lesiones intraepiteliales y el desarrollo del carcinoma, que la citología realizada en forma regular ofrece varias oportunidades para la detección de la infección [39].

Los resultados de la citología se pueden clasificar como lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL por low-grade squamous intraepithelial lesions), lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL, por high-grade squamous intraepithelial lesions) y cáncer; además, hay una categoría adicional, células escamosas atípicas (ASC, por atypical squamous cells, se estima que en el 5% de las citologías se observan estas células), la cual se subdivide en presencia de células “de significancia indeterminada” (ASC-US, por undetermined significance) o en que “no se descarta lesión intraepitelial escamosa de alto grado ASC-H”.

Al evaluarse el resultado de una citología, es importante tener en cuenta dos criterios; la calidad de la muestra y el grado de anormalidad. Como regla general, las muestras no satisfactorias se deben repetir en un lapso entre 2 y 4 meses. Las muestras satisfactorias deben reportarse como tal e incluirse si hay ausencia o presencia de células endocervicales. Si el resultado es normal, la citología puede repetirse en un año, pero si una paciente ha tenido un resultado reciente de una citología anormal sin 3 resultados normales posteriores, o no ha tenido muestra adecuada, o está inmunosuprimida, se debe repetir la citología en 6 meses. Todas las citologías con resultados anormales (ASC-H, LSIL, HSIL o cáncer) deben ser remitidas para colposcopia y posiblemente biopsia. Las pacientes con citologías ASC-US pueden tener mas opciones de manejo, así: repetir la citología en 4 a 6 meses, en caso de existencia de infección se debe tratar o identificar la presencia del PVH y si es positiva, la paciente debe ser sometida a colposcopia [64].

Histopatología

La infección por papilomavirus se confirma por estudio histológico del tejido con técnicas tradicionales con hematoxilina-eosina. Se considera el efecto citopático viral como signo patognomónico de infección. El hecho de no encontrarlo no significa que no haya infección, puede estar en capas profundas y ser desapercibido histológicamente.

Desde el punto de vista clínico, las lesiones son variables: exofíticas, papilares o micropapilares, planas, pequeñas o grandes. Pero el aspecto microscópico es típico; los hallazgos histopatológicos son papilomatosis, acantosis, paraqueratosis, cambios coilocíticos de las capas intermedias e irregularidad nuclear variable. El tipo viral específico es el elemento que determina si las lesiones progresan o regresan o evolucionan hacia cambios neoplásicos [5]. Pueden usarse también técnicas de inmunohistoquímica o de inmunofluorescencia directa para buscar antígenos específicos del virus [59]. En las **figuras 20 a 27** se observan cambios histológicos típicos de la infección por PVH.

Clasificación histológica y citológica

En el año 2001 en Bethesda, Estados Unidos, se modificó y actualizó el sistema de informes citológicos cervicales publicado anteriormente en 1991, con el fin de establecer términos estándares para definir los hallazgos de laboratorio al evaluar las muestras y al hacer el reporte de las mismas [65]. Uno de los principales objetivos planteados por el sistema Bethesda

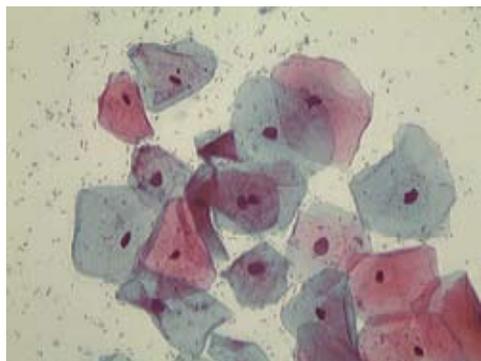


Figura 8. Citología con coloración de Papanicolau normal, en donde se observan células superficiales e intermedias, 400X.

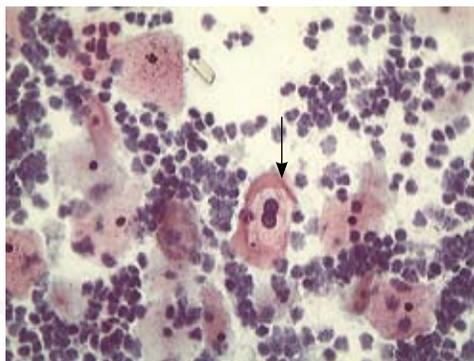


Figura 9. Citología con coloración de Papanicolau anormal, en la que se observan cambios en las células producidos por la infección por PVH. La flecha señala un coilocito binucleado y se observan abundantes polimorfonucleares, 400X.

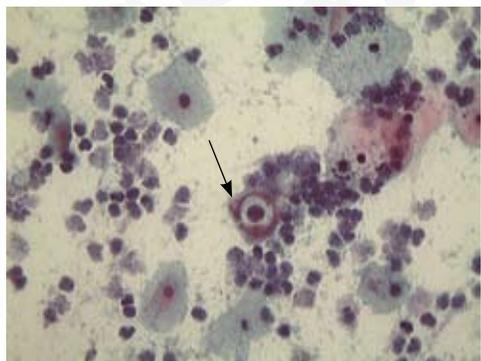


Figura 10. Citología con coloración de Papanicolau anormal, en la que se observan cambios en las células producidos por la infección por PVH. La flecha señala un coilocito y se observan abundantes polimorfonucleares, 400X.

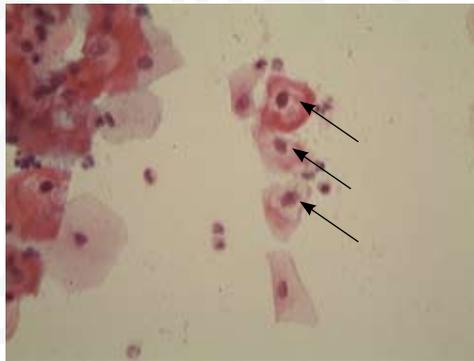


Figura 11. Citología con coloración de Papanicolau anormal, en la que se observan tres coilocitos, 400X.

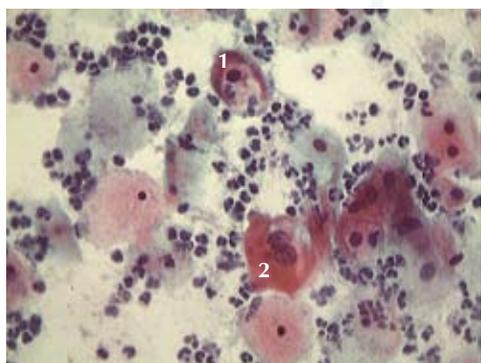


Figura 12. Citología con coloración de Papanicolau anormal, en la que se observa un coilocito (1) y un coilocito binucleado (2), 400X.

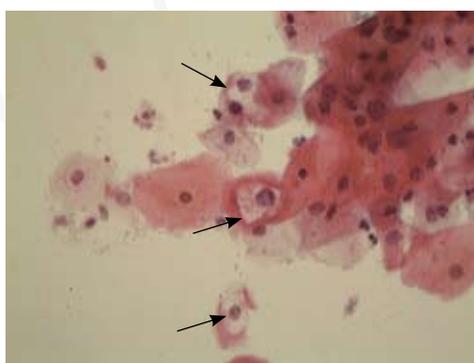


Figura 13. Citología con coloración de Papanicolau anormal, en la que se observan tres coilocitos. El coilocito del centro muestra las características típicas de los cambios producidos por la infección por PVH, 400X.

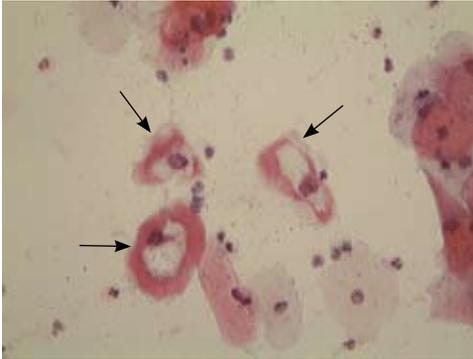


Figura 14. Citología con coloración de Papanicolau anormal, en la que se observan tres coilocitos típicos, 400X.



Figura 15. Citología con coloración de Papanicolau anormal, en la que se observa un grupo de coilocitos, 400X.

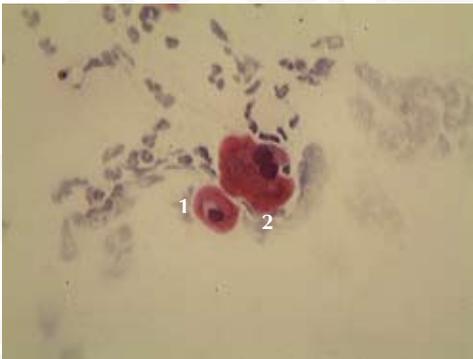


Figura 16. Citología con coloración de Papanicolau anormal, en la que se observa un coilocito típico (1) y un coilocito atípico (2), 400X.

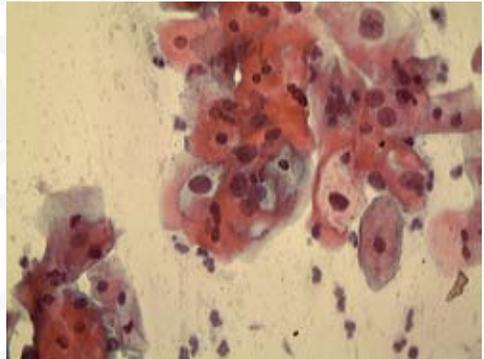


Figura 17. Citología con coloración de Papanicolau anormal, en la que se observa un grupo de coilocitos, 400X.

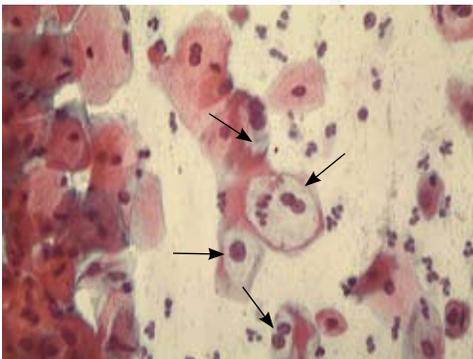


Figura 18. Citología con coloración de Papanicolau anormal, en la que se observan varios coilocitos, 400X.

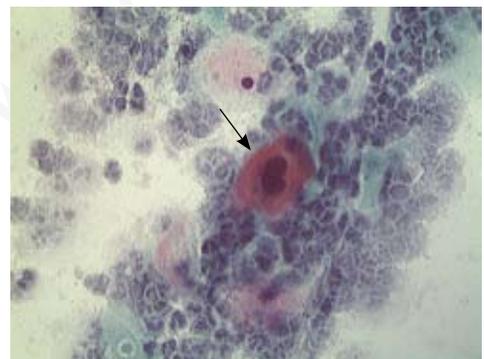


Figura 19. Citología con coloración de Papanicolau anormal, en la que se observa un coilocito parcialmente enmascarado por células inflamatorias, 400X.

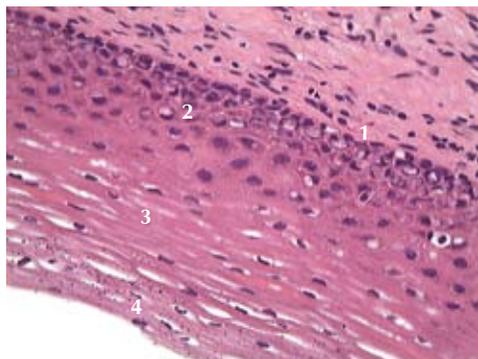


Figura 20. Corte histológico de epitelio exocervical normal, con coloración de hemotoxilina-eosina. Capa de células basales (1), células parabasales (2), células intermedias (3) y células superficiales (4), 400X.

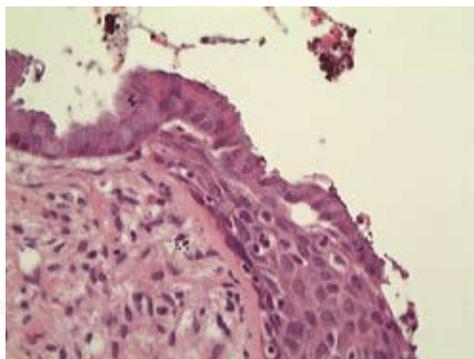


Figura 21. Unión escamo-columnar con coloración de hemotoxilina-eosina. Al lado izquierdo de la imagen se observa el epitelio cilíndrico y al lado derecho el escamo normal, 400X.

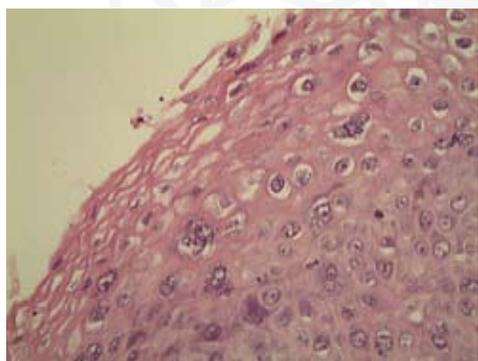


Figura 22. Cambios coilocíticos por infección con PVH, en los que se observan células vacuoladas, algunas binucleadas o con núcleos retraídos como una "uva pasa" o dobles. Coloración de hemotoxilina-eosina, 400X.

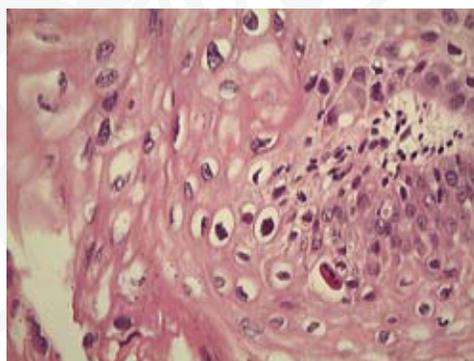


Figura 23. Biopsia de cérvix con coloración de hemotoxilina-eosina. Coilocitos con cierto pleomorfismo nuclear asociado. Cambios debidos a infección por PVH, 400X.

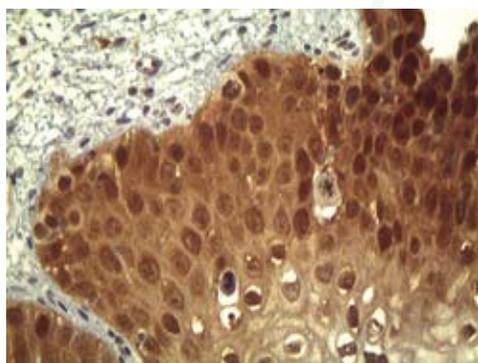


Figura 24. Biopsia de cérvix con coloración inmunohistoquímica P-16 positiva para PVH de alto riesgo. P-16 colorea (color marrón) el citoplasma y el núcleo de las células infectadas por PVH, 400X.

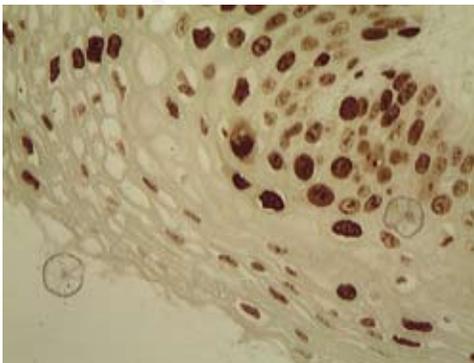


Figura 25. Biopsia de cérvix con coloración inmunohistoquímica Ki67. Ki67 colorea los núcleos activos, en este caso sugiere NIC asociado a la infección por PVH, 400X.

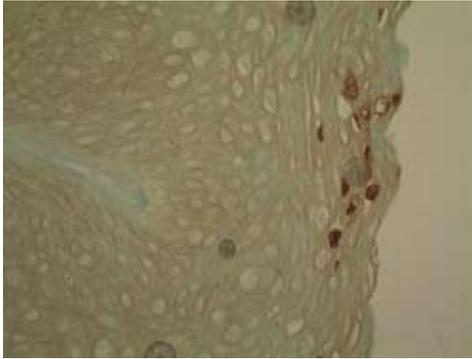


Figura 26. Biopsia de cérvix con coloración inmunohistoquímica positiva para PVH, que colorea los núcleos de las células infectadas por el virus, 400X.

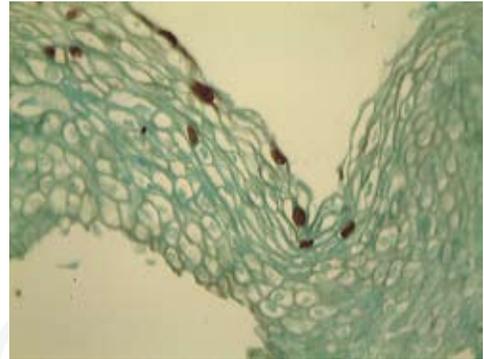


Figura 27. Biopsia de cérvix con coloración inmunohistoquímica positiva para PVH, que colorea los núcleos de las células infectadas por el virus, 400X.

2001 es lograr unificar los criterios de interpretación y de diagnóstico que debe emplear el médico al tener en sus manos el informe citológico. En *Medicina & Laboratorio* ya con anterioridad se había publicado un artículo [66], que de manera detallada resumió este informe y puso a consideración del lector las posibles implicaciones y alcances que tendrían lugar con la implementación de los estándares. En la **tabla 5** se describen los términos histológicos y citológicos que son empleados en los informes cervicales y que son adoptados por el sistema Bethesda, y en la **tabla 6** la descripción de los mismos [63].

Este sistema tiene cuatro categorías básicas y la información contenida en cada una de éstas deberá estar de acuerdo con las recomendaciones del sistema Bethesda; las categorías son calidad de la muestra, categorización general, interpretación/resultado y sugerencias:

- **Calidad de la muestra:** se debe informar si la muestra es adecuada para hacer la lectura y el diagnóstico, el reporte deberá entonces decir si la muestra es **satisfactoria** o **insatisfactoria**. En caso de que la muestra sea insatisfactoria es necesario repetir la toma de muestra.
- **Categorización general:** agregar esta información es opcional, y en caso de hacerse, deberá informarse así: “negativa para lesión intraepitelial o malignidad”, “anormalidad de células epiteliales” u “otras” (por ejemplo, presencia de tricomonas y leucocitos).
- **Interpretación/resultado:** en esta categoría se debe detallar el hallazgo, y en caso de encontrar alteraciones no relacionadas con los cambios neoplásicos, deberán informarse

Tabla 5. Términos empleados para los hallazgos cervicales citológicos e histológicos

Hallazgo	Siglas
Citológico	
Célula escamosa atípica	ASC
Célula escamosa atípica de significado indeterminado	ASC-US
Célula escamosa atípica, no se descarta HSIL	ASC-H
Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado	LSIL o LIE-BG
Lesión intraepitelial escamosa de alto grado	HSIL o LIE-AG
Células glandulares atípicas	AGC o ACG
Adenocarcinoma <i>in situ</i>	AIS
Histológico	
Neoplasia intraepitelial grado 1	CIN-1 o NIC-1
Neoplasia intraepitelial grado 2	CIN-2 o NIC-2
Neoplasia intraepitelial grado 3	CIN-3 o NIC-3
Adenocarcinoma <i>in situ</i>	AIS

Tabla 6. Descripción de los hallazgos citológicos e histológicos

Mujeres normales citológicamente

No se observan células anormales de superficie de su cuello uterino en la citología.

Neoplasia intraepitelial cervical (NIC)/Lesiones intraepiteliales escamosas (LIS)

LIS y NIC son dos términos utilizados para describir lesiones precancerosas o anormales a partir del crecimiento de las células escamosas observadas del cuello uterino. LIS es un hallazgo de células anormales de cuello uterino luego del tamizaje citológico o prueba de Papanicolaou. NIC es un diagnóstico histológico realizado en el análisis de tejido del cuello uterino obtenido por biopsia o escisión quirúrgica.

Lesiones cervicales de bajo grado (LISL/NIC-1)

Las lesiones cervicales de bajo grado se definen por los cambios tempranos en el tamaño, forma y número de células anormales formadas sobre superficie del cuello uterino y puede ser referida como displasia leve, LISL/NIC-1.

Lesiones cervicales de alto grado (HSIL/NIC-2/NIC-3/CIS)

Las lesiones cervicales de alto grado se definen por un gran número de células precancerosas sobre la superficie del cuello uterino que son claramente diferentes de las células normales. Ellas tienen el potencial de convertirse en células cancerosas e invadir los tejidos más profundos del cuello uterino. Estas lesiones pueden ser referidas como displasia moderada o severa, HSIL, NIC-2, NIC-3, o carcinoma de cuello uterino *in situ* (CIS).

Carcinoma *in situ* (CIS)

Células cancerosas que se limitan al cuello uterino y no se han diseminado a otras partes del cuerpo.

Cáncer cervical invasivo (CCI)/cáncer de cuello uterino

Si las células precancerosas de alto grado invaden los tejidos más profundos del cuello uterino o de otros tejidos u órganos, entonces la enfermedad es denominada cáncer invasor de cuello uterino o cáncer cervical.

Carcinoma invasor de células escamosas

El carcinoma invasor está compuesto de células parecidas a las del epitelio escamoso.

Adenocarcinoma

Tumor invasivo con elementos glandulares y escamosos entremezclados.

también. En la **tabla 7** se describen los hallazgos frecuentes y cómo se deben informar.

- **Sugerencias:** incluir sugerencias es opcional, generalmente se hace para hacer claridad a los términos que puedan ser ambiguos o confusos en el reporte de **interpretación/resultado**.

Colposcopia

La colposcopia de ser ordenada iniciando por la evaluación vulvar (vulvoscopía), luego vaginal (vaginoscopia) y finalmente cervical (colposcopia); este medio diagnóstico ordenado aumenta la posibilidad de descubrir el PVH en cualquiera de estos sitios anatómicos.

La solución reveladora más usada es el ácido acético al 3% o al 5%. También puede ser de utilidad el uso del yodo (Iugol) para evaluar lesiones cervicales. Después de un lapso de 5 minutos las lesiones por PVH se tornan de color blanco-grisáceo (acetoblanca) por unos minutos. La interpretación de estas lesiones se debe de hacer con mucha precaución porque las lesiones vulvares por trichomonas, conidias y por herpesvirus pueden presentar lesiones acetoblanas en parches [39,61].

Se requiere de un colposcopista bien entrenado, porque la colposcopia tiene poca especificidad y no es recomendada como prueba de tamización; sin embargo, es útil para identificar lesiones de las cuales se debe tomar muestras para biopsias y para demarcar lesiones durante la terapia quirúrgica [58]. La colposcopia es ideal para diagnóstico, seguimiento y control post-tratamiento de todas las lesiones del PVH [67].

Durante la vulvoscopía además del ácido acético para evidenciar lesiones causadas por el

Tabla 7. El sistema Bethesda 2001 (abreviado)**1. Calidad del espécimen**

- 1.1. Satisfactorio para evaluación (anotar presencia/ausencia de componente endocervical/zona de transformación)
- 1.2. Insatisfactorio para evaluación (especifique la razón)
 - 1.2.1. Especimen rechazado/no procesado (especifique la razón)
 - 1.2.2. Especimen procesado y examinado, pero insatisfactorio para la evaluación de anomalía epitelial debido a (especifique la razón)

2. Categorización general (opcional)

- 2.1. Negativa para lesión intraepitelial o malignidad
- 2.2. Anormalidad de células epiteliales
- 2.3. Otras

3. Interpretación/resultado

- 3.1. Negativa para lesión intraepitelial o malignidad
 - 3.1.1. Con organismos
 - *Trichomonas vaginalis*
 - Organismos micóticos compatibles a especies de *Candida*
 - Cambios en la flora sugestivos de vaginosis bacteriana
 - Bacterias con morfologías compatibles a especies de *Actinomyces*
 - Cambios celulares compatibles al herpes virus simple
 - 3.1.2. Con otros cambios no neoplásicos (opcional al reporte)
 - Cambios reactivos asociados con
 - Inflamación
 - Radiación
 - Dispositivo intrauterino
 - Células glandulares poshisterectomía
 - Atrofia
- 3.2. Anormalidades de células epiteliales
 - 3.2.1. Células escamosas
 - Células escamosas atípicas (ASC)
 - De significancia indeterminada (ASC-US)
 - No se descarta lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H)
 - Lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL)
 - Comprende: infección por papilomavirus humano, displasia leve y neoplasia intraepitelial cervical (NIC-1)
 - Lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL)
 - Comprende: displasia de moderada a severa, carcinoma *in situ*, NIC-2 y NIC-3
 - Carcinoma escamocelular
 - 3.2.2. Células glandulares
 - Células glandulares atípicas (AGC) (especifique si es endocervical, endometrial o no especificado)
 - Células glandulares atípicas a favor de neoplasia (especifique si es endocervical o es no especificado)
 - Adenocarcinoma endocervical *in situ* (AIS)
 - Adenocarcinoma
- 3.3. Otros
 - 3.3.1. Células endometriales en mujer de más de 40 años

4. Revisión automatizada y pruebas auxiliares (incluya las apropiadas)**5. Sugerencias (Opcional)**

PVH, se puede usar la prueba de Collins que usa azul de toluidina y se decolora con ácido acético, y las zonas que permanecen azules son las adecuadas para tomar la muestra de biopsia. Las lesiones vulvares son un poco más lentas en captar el ácido acético debido a la queratinización de la piel vulvar.

En cervix y en vagina las lesiones por el PVH pueden presentarse como lesiones acetoblanco, planas o levantadas, zonas de punteado blanco y zonas de mosaico y se les debe realizar biopsia. Si las lesiones se presentan en el canal endocervical también se debe tomar biopsia. En la paciente gestante las lesiones son iguales, aunque ocasionalmente pueden tener cambios vasculares propios de la gestación y se les debe tomar biopsia [68].

Curetaje endocervical

Las lesiones por PVH pueden comprometer el canal endocervical y según algunos autores este evento se da en el 34% de los casos [69-70]. Estas lesiones se pueden evidenciar usando el espéculo endocervical y aplicando ácido acético. El estudio del canal endocervical complementa el diagnóstico de las lesiones condilomatosas. El informe del curetaje endocervical es determinante cuando se va a elegir tratamiento destructivo local con láser o con crioterapia.

Pruebas moleculares

Hay varias técnicas moleculares que permiten la detección del DNA del PVH y cada una ofrece diferentes ventajas. Por ejemplo, la PCR es una prueba altamente sensible y específica que ha facilitado la búsqueda del DNA viral por su capacidad de amplificar secuencias del genoma viral [8,59]; usualmente se amplifican secuencias del gen L1 y se pueden detectar entre 10 a 100 blancos de DNA del PVH a partir de una muestra [71]. Sin embargo, a veces pueden haber casos de pacientes con citología y biopsia positivas con PCR negativa, por poco DNA viral en la muestra, degradación del mismo o presencia de inhibidores de la enzima polimerasa en el moco cervical [62]. Las técnicas de hibridación, como la captura híbrida (Hybrid Capture I y II), pueden detectar de 1 a 13 tipos de PVH y utiliza una tecnología de amplificación de la señal, que le permite tener una sensibilidad muy cercana a la de la PCR [64].

Actualmente también se encuentran disponibles estuches comerciales que tienen como finalidad buscar RNA mensajero (mRNA) de las proteínas oncogénicas E6 y E7, lo que demuestra en caso de ser positiva la prueba la activación de los oncogenes que se asocian con la progresión de la infección a un estadio maligno; en la literatura científica se han empezado a publicar las primeras experiencias que confirman que las pruebas tienen valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo buenos, reforzando su utilidad diagnóstica.

En la **tabla 8** se hace una comparación de las diferentes pruebas para el diagnóstico de infección por PVH disponibles en nuestro medio.

Tabla 8. Pruebas para el diagnóstico de infección por PVH disponibles en nuestro medio

Prueba	Detección	Utilidad	Sensibilidad	Especificidad	Lesión asociada
Citología por Papanicolaou	Células anormales en raspado cervical	Posible lesión cervical	50% a 84%	91,25%	Posible lesión cervical
Colposcopia	Neoplasia cervical	Lesiones cervicales	95%	63,75%	Lesión cervical
PCR	DNA de PVH	Detección y genotipificación	99,5%	97,5%	Lesión cervical
Captura híbrida I	DNA de PVH	Detección de diferentes tipos virales de alto (9) y bajo (5) riesgo (pruebas separadas)	71,2%	88,9%	HSIL
Captura híbrida II	DNA de PVH	Detección de diferentes tipos virales de alto (n=13) y bajo (n=5) riesgo (pruebas separadas)	1.000 copias de DNA viral o 0,2 a 1 pg de DNA viral > 96%	66,7%	Depende de la carga viral HSIL (NIC-2/3+)
NASBA (amplificación de ácidos nucleicos)	mRNA de PVH	Detección de síntesis de proteínas oncogénicas E6/E7	76%	63%	NIC-2+

Interpretación de los resultados

Actualmente existe evidencia suficiente para establecer el valor predictivo positivo entre los hallazgos citológicos con los hallazgos obtenidos en la colposcopia y la detección del DNA viral, en gran parte como consecuencia de la adopción por los laboratorios del sistema Bethesda 2001. En Estados Unidos en un estudio en el que participaron 759 laboratorios se logró establecer que en cerca del 4% a 5% de las citologías practicadas se detectaron anomalías que se clasificaron como ASC-US [72], pero este valor se hace más importante al relacionarlo con otro estudio, donde se logró reconocer que la citología debe complementarse preferiblemente con la detección del DNA viral, puesto que en mujeres no adolescentes (mayores de 20 años), el riesgo de presentar un NIC-2 o una anomalía más seria es mucho mayor que lo que se alcanza a detectar sólo con la citología [73]. En relación con el hallazgo de ASC-H en la citología, se logró establecer que bajo esta condición, la prevalencia de NIC-2 o NIC-3 supera el 50%, lo que hace de la colposcopia en estas pacientes un paso necesario [74]. De otra parte, también se sugiere que luego de clasificarse una muestra compatible con una lesión intraepitelial de bajo grado (LSIL), también debe hacerse una colposcopia, puesto que el 28% de las pacientes podrían desarrollar en un periodo de 2 años un NIC-2 o un NIC-3. Además, se logró determinar que 12% de las mujeres con LSIL en un periodo de 2 años desarrollan un NIC-2, un NIC-3 o lesiones más severas, independientemente de que inicialmente tengan una biopsia negativa o un NIC-1 [75]. Las lesiones intraepiteliales de alto grado (HSIL) alcanzan una frecuencia de sólo el 0,5% en las muestras citológicas evaluadas, pero este hallazgo debe comprometer aún más la actitud vigilante sobre estas pacientes, ya que en la evaluación histológica entre un 70% a un 75% pueden tener un NIC-2 o un NIC-3, y entre el 1% al 4% pueden tener un cáncer invasivo [76-77].

De otra parte, el hallazgo de células glandulares atípicas (AGC) en Estados Unidos se da en sólo el 0,2% de los extendidos evaluados y reportados según el sistema Bethesda 2001 [72], las enfermedades benignas son generalmente la causa que subyace a esta manifestación; no obstante, se debe considerar que encontrar AGC en el 38% de los casos es indicativo de lesiones escamosas o lesiones glandulares [78]. Al ser el hallazgo de NIC la patología asociada a AGC más común en mujeres menores de 35 años [79], es importante que independiente de la subcategoría de la AGC presente en la muestra, se practique una colposcopia o se haga detección del DNA viral en este grupo de pacientes.

El hallazgo de células endometriales se dio entre un 0,5% y un 1,8% de las citologías en un estudio desarrollado por la Facultad de Medicina de la Universidad de Arizona en el 2006, que contó con mujeres mayores de 40 años [80]. Este hallazgo generalmente no se asocia con manifestaciones de malignidad, aunque es muy importante considerar obtener tejido endometrial en mujeres posmenopáusicas en las que se hallen estas células, ya que cerca de un 7% de estas mujeres pueden tener una alteración endometrial significativa [81].

PVH y gestación

A diferencia de lo inicialmente descrito, actualmente se considera que durante el embarazo no se acelera el progreso de las lesiones cervicales ni del cáncer de cuello uterino, el cual se estima sólo se presenta en 5 de cada 100.000 gestaciones; adicionalmente, la tasa de incidencia de NIC-2 o NIC-3 es del 3,7% en el posparto, luego de un diagnóstico prenatal con ASC-US o LSIL [82]. De otra parte, los porcentajes de regresión observados en el posparto son comunes en mujeres con NIC-1 (36%) y aun en NIC-2 o NIC-3 [83-84]. En el caso de las mujeres embarazadas diagnosticadas con HSIL, se les debe practicar una colposcopia prenatal con biopsia de lesiones sospechosas de ser NIC-2, NIC-3 o cáncer, y esta evaluación deberá repetirse después del parto, antes de seis semanas posparto, si no se encuentra un NIC-2 o un NIC-3 [85-86]. En

las mujeres con NIC-2 o NIC-3 se debe repetir la citología y la colposcopia cada 12 semanas, con biopsia si la lesión empeora o si la citología sugiere invasión [87-88].

La clínica en la mujer embarazada es igual a la de la no gestante. Se afecta con mayor frecuencia la zona de transición inmadura, luego el epitelio vaginal, el vulvar y el anal. Por lo general en el cuello uterino la infección se expresa como condiloma plano causado por el tipo 5 y el 11; por el contrario, el 16 y el 18 se relacionan con aneuploidía y patrones colposcópicos anormales como mosaico burdo o punteado o ambos. En vagina, vulva, introito y ano se pueden presentar formas digitiformes acuminadas. El colposcopista experto debe estar familiarizado con los cambios vasculares y violáceos para no confundir y tomar biopsias innecesarias.

El condiloma acuminado en la gestación produce prurito, leucorrea, infección urinaria y hemorragias secundarias a bacterias que se retienen entre los pliegues o criptas de las papilas. Citológicamente, dada la intensa descamación celular, es posible que exfolien pocos coilocitos. La disqueratosis entonces puede llegar a ser la única manifestación de la lesión viral. Los condilomas infectados pueden ser fuente de contaminación para el feto, ocasionar ruptura de membranas y corioamnionitis. Cuando crecen demasiado en el canal del parto lo obstruyen, se puede presentar hemorragia severa al pasar el feto y se constituyen en causa de distocia blanda.

Una preocupación grande es la transmisión del virus al recién nacido durante el parto. Desde 1932 Ulman postuló la causa viral de la papilomatosis benigna. El contagio del recién nacido al pasar por el canal del parto infectado puede originar proliferación epitelial benigna en las vías respiratorias, disfonía y obstrucción de las vías aéreas, lo que se denomina papilomatosis aérea recurrente. La mayoría de casos mejoran después de la extirpación local, pero en algunos la situación se torna complicada. La frecuencia de papilomatosis respiratoria del recién nacido es de 1 en cada 400 partos [89], aunque otros autores la estiman en 1 de cada 1.500 partos [90]. Teniendo en cuenta estas cifras, se piensa que no se justifica la culminación del embarazo por cesárea y sólo se haría en los casos en los cuales la infección por el papilomavirus esté causando obstrucción del canal del parto [89]. Recientemente, en un estudio se estimó que 3% de los recién nacidos son positivos para el DNA viral del PVH cuando su madre es positiva, en tanto que el 0,8% de los recién nacidos son positivos para el DNA del virus cuando sus madres son negativas [91]. Se cree que los tipos 6 y 11 son los más asociados con papilomatosis laríngea recurrente. En los condilomas planos o en los casos de infección subclínica, aparentemente no se producen una cantidad de viriones suficientes para infectar al feto. En este sentido, los condilomas durante la gestación no deben ignorarse, siempre se deben diagnosticar, controlar y tratar.

Algunas sustancias no se deben administrar en la paciente gestante, son: 1) podofilina, puede absorberse y dar vasoconstricción del lecho placentario produciendo la muerte fetal y abortos; 2) 5-fluoruracilo, antimetabolito que se puede absorber y producir malformaciones fetales; 3) bleomicina, produce fibrosis pulmonar; 4) interferones, impiden la función normal linfática de la médula ósea. La mayoría de estas sustancias producen daños vasculares graves para la madre y el feto.

La mayoría de las lesiones subclínicas o latentes se hacen clínicamente aparentes durante el embarazo y disminuyen en el posparto. Es importante entonces hacer un seguimiento a la paciente gestante, que se facilita por la mayor dilatación del cuello uterino, permitiendo la obtención de muestras de buena calidad del tejido sospechoso de estar infectado por PVH [92].

PVH en hombres

Con el descubrimiento del papilomavirus en la mujer y su papel en la etiopatogenia del cáncer cervical, se ha recalado la influencia del compañero sexual en la epidemiología de la enfermedad. Un metanálisis recientemente publicado, indica que entre las parejas sexuales positivas para el PVH, el 63,2% mostraban concordancia con el tipo o los tipos virales [93].

Los sitios anatómicos en hombres más frecuentemente infectados son el prepucio, el frenillo, el surco balanoprepucial, el glande, el meato uretral y la región inguinoperineal. En la uretra se puede albergar el PVH en un 5% a un 20% de los casos [6,94]. La mayoría de los hombres afectados están entre los 20 y los 40 años de edad.

Se debe interrogar cuidadosamente al paciente en cuanto a la edad, ocupación, tabaquismo, uso de drogas, circuncisión, frecuencia del coito, número de parejas y uso de preservativo. En ocasiones se tiene el antecedente de tratamiento para un condiloma previo a la enfermedad actual. No es raro encontrar un hombre negativo para PVH genital, cuya compañera presente lesión genital positiva para el virus, lo cual es explicable por la labilidad del virus al agua y jabón.

El diagnóstico se hace por colposcopia (penoscopia). Con ayuda de ácido acético se hacen evidentes lesiones acetoblanco planas y, a veces, micropapilares. Se confirma el diagnóstico con biopsia de dichas lesiones, para lo cual se usan pinzas tipo Hartman, previa infiltración del área con anestesia local.

En relación con la prevención del cáncer anal y de pene, para el CDC aún no hay evidencias suficientes que apoyen la tamización en los hombres para detectar signos tempranos del cáncer de pene o anal. Algunos expertos recomiendan que los hombres homosexuales, bisexuales y personas VIH-positivas se hagan la prueba de Papanicolau anal cada año para detectar el cáncer anal, debido a que es más común en estos grupos de individuos [95]. En una revisión sistemática de la literatura se sugiere que la realización de la prueba de Papanicolau anal es una herramienta valiosa para detectar los cambios citológicos relacionados con la infección por PVH. Para las personas que participan en el coito anal receptivo, este procedimiento de diagnóstico ofrece la oportunidad de detección temprana para orientar un seguimiento adecuado y su tratamiento [96].

El tratamiento puede hacerse con topicación de ácido tricloroacético o podofilina, o con la aplicación de 5-fluoruracilo; en casos especiales es necesaria la extirpación quirúrgica con electrocoagulación.

PVH y VIH

Las mujeres infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tienen un riesgo alto de infección por PVH, de persistencia del PVH y de progresión de las lesiones a cáncer de cuello uterino [97]. La infección por VIH se asocia con una alta prevalencia de infección por PVH, al igual que la prevalencia de NIC (cinco veces mayor que en VIH-negativos); además, se ha observado que cerca del 40% de las mujeres infectadas por VIH tienen cambios displásicos en la citología cérvico-vaginal, estas lesiones por lo general se encuentran en estadios avanzados de cáncer cervical, con compromiso de ganglios y a menudo metástasis, y tienen una respuesta muy pobre a la terapia y una alta incidencia de enfermedad recurrente o persistente con mal pronóstico [39,53]. Es muy probable que la inmunodeficiencia, principalmente de tipo celular, inducida por el VIH, sea el factor que promueva el paso del estado latente del PVH al replicativo. También se ha encontrado que las mujeres infectadas por VIH en diferentes regiones del mundo, también parece que son más susceptibles a infectarse con los tipos de PVH de alto riesgo menos frecuentes, diferentes a los tipos 16 y 18 [98].

Como resultado de estas observaciones, el cáncer cervical ha sido designado como una

enfermedad que define el Sida. El CDC recomendó desde 1993 que la citología hiciera parte de la evaluación inicial de la paciente infectada por VIH. Si la citología es normal, se debe hacer otra después de seis meses para descartar un resultado falso negativo. Después de dos citologías normales, se deben repetir cada año; sin embargo, la mayoría de los expertos recomiendan continuar la tamización cada seis meses en las mujeres con recuentos de linfocitos CD4 menores de 200/ μ L. Si por el contrario la citología inicial muestra cambios inflamatorios, se debe repetir después de tres meses. Si la paciente muestra lesiones intraepiteliales o células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS), se le debe hacer coloscopia y biopsia [39].

Pautas generales para el tratamiento

Lo ideal antes de tratar las lesiones causadas por el papilomavirus es conocer el tipo viral que está produciendo la infección, para ser más cautelosos con los de alto riesgo.

En general, las lesiones se tratan con medidas destructivas locales. Estas incluyen sustancias tóxicas como la podofilina, el ácido tricloroacético al 86%, el 5-fluoruracilo en crema al 5% y el Imiquimod al 5% (comercialmente Aldara o Imik) que es un modulador inmune; estas sustancias se aplican cada 15 ó 20 días hasta desaparecer la lesión. Los rayos láser se usan para casos especiales porque es un método costoso, lo cual hace que la crioterapia sea el método más usado para el tratamiento de las lesiones cervicales, siempre y cuando no exista compromiso endocervical. La electrocoagulación o electrodiatermia se usa para casos especiales de condilomas gigantes; se requiere anestesia local o general [99]. Finalmente, para los casos rebeldes o resistentes a otros tratamientos, se puede considerar el uso de interferones intralesionales o por vía sistémica [59].

Prevención

Es claro que un programa de tamización organizado junto con una citología de óptima calidad puede reducir la incidencia de cáncer cervical y la mortalidad asociada. En la **figura 28** se observa un algoritmo para el uso de la citología cérvico-vaginal. Con la introducción de vacunas se espera que se disminuya significativamente la aparición de nuevos casos en las próximas décadas. Además, se debe tener presente que la circuncisión y el uso del preservativo protegen parcialmente porque siempre hay contacto de piel del escroto y de la región perianal, por lo tanto la protección ofrecida no es total.

Vacunas

Hasta el momento, la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA) ha aprobado dos vacunas para la prevención de la infección por PVH, Gardasil® y Cervarix® [100], y en esta misma dirección, la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2009 propuso que las dos vacunas comercializadas fueran incluidas en los programas sistemáticos de vacunación a nivel mundial [101]. Ambas vacunas son efectivas en la prevención de infecciones persistentes por los tipos 16 y 18 de PVH, ambos de alto riesgo y agentes causales de la mayoría de los cánceres de cuello uterino. Para el diseño de ambas vacunas se utiliza tecnología recombinante, con la cual se consigue expresar la proteína del PVH L1 (proteína estructural de la cápside viral) en células eucarióticas, y como resultado se producen partículas no infecciosas semejantes al virus (virus-like particles, VLPs), que tienen la capacidad de inducir la producción de anticuerpos neutralizantes [35, 102]. Ambas vacunas deben ser administradas en tres inyecciones intramusculares, a los 0, 2 y 6 meses.

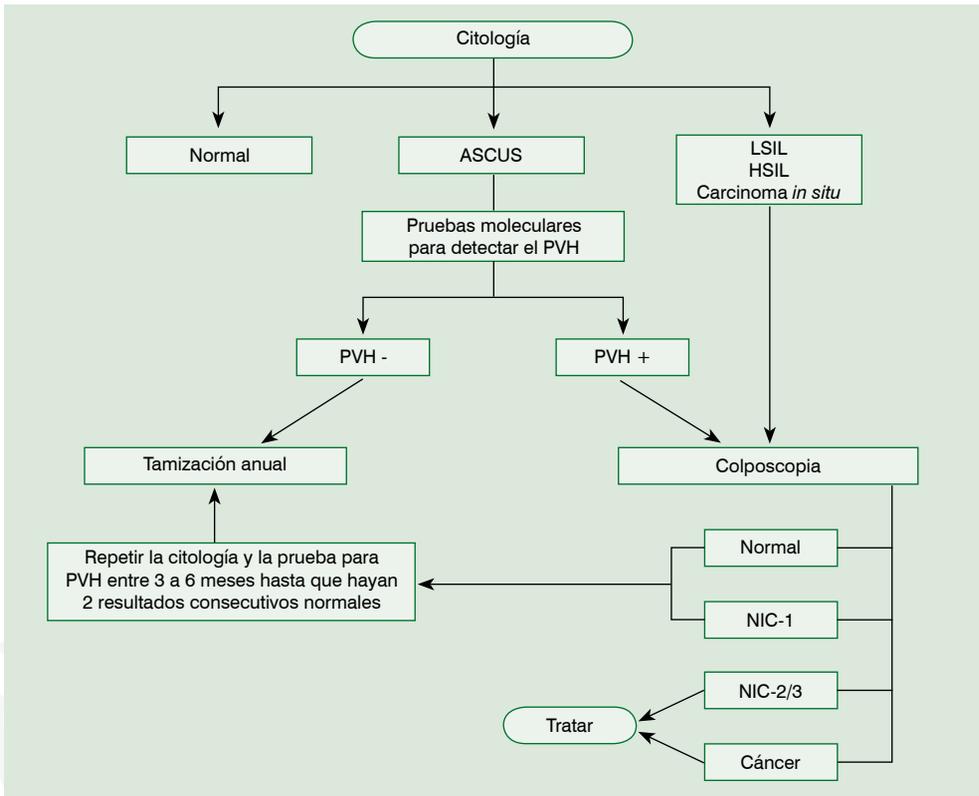


Figura 28. Algoritmo para el uso de la citología cervicovaginal como prueba de tamización para cáncer cervical.

Vacuna tetravalente HPV4 (Gardasil®)

Gardasil® (Merck & Co., Inc.) es una vacuna recombinante tetravalente que protege contra cuatro tipos de PVH; dos oncogénicos (PVH-16 y 18) y dos no oncogénicos (PVH-6 y 11). La vacuna fue aprobada para ser distribuida comercialmente en junio de 2006 por la FDA, en enero de 2007 por el Comité de Inmunización de Canadá (National Advisory Committee on Immunization, NACI) y en septiembre de 2006 por la Comisión Europea [100, 103-104]. Gardasil® inicialmente fue aprobada por la FDA para su uso en mujeres de 9 a 26 años de edad con el fin de prevenir el cáncer de cuello uterino, las verrugas genitales (condiloma acuminata) y las lesiones displásicas o precancerosas, como el adenocarcinoma cervical in situ (AIS), la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grados 1, 2 y 3, la neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) grados 2 y 3, y la neoplasia intraepitelial vaginal (VaIN) grado 2 y 3.

Como parte del proceso de aprobación, se realizó un estudio multicéntrico de fase II, en el que se comparó la efectividad de la vacuna con la de un placebo. El estudio incluyó 552 mujeres, de las cuales 227 recibieron la vacuna y 225 recibieron placebo [105]. Las participantes tenían edades entre 16 y 23 años, con pruebas citológicas previas normales y con historia de cuatro o menos compañeros sexuales previos. Las mujeres fueron vacunadas al tiempo 0, a los 2 meses y a los 6 meses, y se hizo el seguimiento durante 36 meses. El objetivo principal del estudio fue evaluar la eficacia de la vacuna por pruebas moleculares y serológicas para determinar la ocurrencia de infecciones persistentes de PVH (dos pruebas positivas con un intervalo máximo de 7 meses). A partir de las observaciones y evaluaciones desarrolladas en el estudio, se estimó que la eficacia de la vacuna era del 90% en la prevención de la infección persistente por los PVH 6, 11, 16 y 18, e igualmente se presentaron títulos de anticuerpos

significativamente altos en las mujeres vacunadas con respecto al grupo placebo. De las 552 mujeres incluidas inicialmente, 241 fueron seleccionadas al azar para un seguimiento adicional por 24 meses [106]. Después de los 5 años de haberse administrado la vacuna, las infecciones persistentes por los PVH 6, 11, 16 y 18 continuaron siendo muy bajas, alcanzando la vacuna una eficacia del 95,8% e igualmente demostró prevenir en un 100% la aparición de lesiones anogenitales y vaginales asociadas a los PVH del tipo 6, 11, 16 y 18.

El estudio de fase III fue dividido en dos y se denominaron *FUTURE I* y *FUTURE II* (por *Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease*). El estudio *FUTURE I* fue un ensayo clínico controlado de asignación aleatoria, doble ciego, que incluyó 5.455 mujeres (placebo: 2.732; vacuna: 2.723), con edades entre los 16 y 23 años, a quienes se les hizo un seguimiento por un periodo de 36 meses, luego de recibir la vacuna con el mismo esquema anterior [107]. El principal objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre los PVH 6, 11, 16, 18 y la ocurrencia de verrugas vulvares, neoplasia intraepitelial vaginal, neoplasia intraepitelial vulvar, adenocarcinoma in situ y cáncer. Luego de los tres años de seguimiento, la eficacia de la vacuna fue del 100% (0 casos en el grupo vacunado versus 60 casos en el grupo placebo). Además, la vacuna también fue 100% eficaz en prevenir las neoplasias intraepiteliales cervicales grados 1 a 3, asociadas a los PVH 6, 11, 16 y 18. Por su parte, el estudio *FUTURE II* consistió también en un ensayo clínico controlado de asignación aleatoria, multicéntrico, doble ciego en el que fueron incluidas 12.167 mujeres, con edades de 15 a 26 años, a quienes se les hizo seguimiento durante 36 meses para evaluar la ocurrencia de lesiones graves como el NIC-2 y NIC-3, adenocarcinoma in situ y cáncer cervical, asociadas a los PVH tipo 16 y 18 únicamente [108]. Los resultados mostraron que la vacuna alcanzó una eficacia del 98% (1 caso en el grupo vacunado versus 42 casos en el grupo placebo).

Posteriormente, en octubre de 2009, Gardasil® fue aprobada por la FDA como la primera vacuna para uso en hombres de 9 a 26 años de edad, con el objetivo de prevenir las verrugas genitales causadas por los PVH tipo 6 y 11 [109]. Los estudios de fase III llevados a cabo en 4.065 hombres de Norteamérica, Suramérica, Europa, Australia y Asia, con edades entre los 16 y los 26 años, mostraron una eficacia del 89,4% para la prevención de verrugas genitales [110].

Vacuna bivalente HPV2 (Cervarix®)

Cervarix® (GlaxoSmithKline) es una vacuna recombinante bivalente que protege contra dos tipos de PVH (16 y 18). La vacuna fue aprobada en octubre de 2009 por la FDA y en septiembre de 2007 por la Comisión Europea, para usarse en mujeres de 10 a 25 años de edad. Las evaluaciones de la vacuna demostraron que previene el desarrollo de cáncer cervical y de lesiones displásicas o precancerosas, como la neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grados 1 a 3 y el adenocarcinoma in situ, causados por estos dos tipos virales [110-111].

Como parte del proceso de aprobación de esta vacuna, se diseñó un estudio de fase II para evaluar su eficacia, en términos de incidencia y persistencia de infecciones por los PVH tipo 16 y 18, evaluados por pruebas serológicas y detección de DNA. El ensayo clínico aleatorio, multicéntrico, doble ciego, hizo un seguimiento inicial por 27 meses a 1.113 mujeres que cumplieran con criterios de inclusión como ausencia de alteraciones citológicas previas, ausencia de DNA viral en pruebas previas y durante un año posterior a la vacunación, y el haber tenido menos de 6 compañeros sexuales [112]. Adicionalmente, se hizo un seguimiento extendido por otros 47,7 meses a 776 mujeres elegidas al azar del grupo original [113]. Luego de combinar los datos obtenidos de los seguimientos realizados a las mujeres hasta después de 6,4 años de haber sido vacunadas, se logró establecer que la vacuna tenía una eficacia en prevenir la incidencia de infecciones del 95,3% y de prevenir las infecciones persistentes del 100%. Al evaluar la eficacia de la vacuna específicamente para las lesiones NIC-2 o más severas

asociadas a la infección por PVH tipo 16 y 18, demostró ser de 100%; además, se conservaron los títulos de anticuerpos en más del 98% de las mujeres [114].

El estudio de fase III incluyó 18.644 mujeres con edades entre los 15 y los 25 años, de las cuales 9.319 recibieron la vacuna y 9.325 representaron el grupo control; este estudio recibió el nombre de PATRICIA (por Papilloma Trial Against Cancer In Young Adults) El principal objetivo del estudio consistió en evaluar la eficacia de la vacuna para prevenir el desarrollo de lesiones NIC-2 o más severas, asociadas a los PVH tipo 16 y 18, y como objetivo secundario se buscó evaluar la eficacia de la vacuna en prevenir NIC-1 por estos mismos tipos virales. Los resultados permitieron estimar que la vacuna puede alcanzar una eficacia del 92,9% en prevenir la aparición de lesiones NIC-2 o más severas asociadas a los PVH tipo 16 y 18, y una eficacia contra el NIC-1 de 89,2%. Los resultados de la investigación también mostraron que la vacuna brindaba protección cruzada, luego de 6 meses de administrada, contra otros tipos de PVH (45, 31, 52) comúnmente asociados a cáncer cervical [115].

Idealmente, las vacunas deben aplicarse antes del inicio de la actividad sexual; sin embargo, las mujeres sexualmente activas pueden también beneficiarse con la vacuna, obteniendo protección para el tipo o los tipos con los cuales no están infectadas. En la **tabla 9** se observa la eficacia de ambas vacunas en mujeres [110].

Tabla 9. Eficacia de las vacunas contra el papilomavirus humano bivalente (PVH2) y tetravalente (PVH4) en mujeres

	Vacuna		Control		Eficacia de la vacuna	
	No.	Casos	No.	Casos	%	IC ^a
Vacuna bivalente^b						(96,1% IC)
NIC-2/3 o AIS ^c						
PVH-16 y/o 18	7.344	4	7.312	56	92,9	(79,9-98,3)
PVH-16	6.303	2	6.165	46	95,7	(82,9-99,6)
PVH-18	6.794	2	6.746	15	86,7	(39,7-98,7)
Vacuna tetravalente^d						(95% IC)
NIC-2/3 o AIS ^e						
PVH-6, 11, 16 y/o 18	7.864	2	7.865	110	98,2	(93,3-99,8)
PVH-16	6.647	2	6.455	81	97,6	(91,1-99,7)
PVH-18	7.382	0	7.316	29	100,0	(86,6-100,0)
NIV-2/3 o ValN-2/3 ^f						
PVH-6, 11, 16 y/o 18	7.900	0	7.902	23	100,0	(82,6-100,0)
PVH-16	6.654	0	6.467	17	100,0	(76,5-100,0)
PVH-18	7.414	0	7.343	2	100,0	(<0-100,0)
Verrugas genitales ^f						
PVH-6 y/o 11	6.932	2	6.856	189	99,0	(96,2-99,9)

Convenciones: NIC-2/3: neoplasia intraepitelial cervical grado 2 o 3; AIS: adenocarcinoma in situ; NIV-2/3: neoplasia intraepitelial vulvar grado 2 o 3; ValN: neoplasia intraepitelial vaginal grado 2 o 3; PVH: papilomavirus humano.

^a Intervalo de confianza

^b Ensayo de fase III, análisis de acuerdo al protocolo de eficacia en mujeres con edad entre los 15 a 25 años que recibieron las tres dosis de la vacuna, que fueron seronegativas en el día 1 y negativas para el DNA de PVH desde el día 1 hasta el mes 6 en que recibieron la vacuna y mujeres que tenían una citología normal o hallazgos de bajo grado al día 1, el recuento de casos inició el día 1 luego de la tercera dosis de la vacuna; la duración promedio del seguimiento posterior a la tercera dosis de la vacuna fue de 34,9 meses

^c Fuente: referencia (Paavonen 2009)

^d Análisis combinado de un ensayo de fase II y dos ensayos de fase III. El protocolo principal de eficacia incluyó mujeres con edades entre los 16 y los 26 años quienes recibieron las tres dosis de la vacuna, que fueron seronegativas en el día 1 y negativas para el DNA de PVH desde el día 1 hasta el mes 7 en que recibieron la vacuna; el recuento de casos inició el mes siguiente luego de la tercera dosis de la vacuna; la duración promedio del seguimiento posterior a la tercera dosis de la vacuna fue de 42 meses

^e Fuente: referencia (Kjaer SK 2009)

^f Fuente: referencia (FDA 2010)

Seguridad de la vacuna y eficacia

Ambas vacunas son actualmente consideradas seguras tanto por la FDA, como por el CDC de Estados Unidos, aunque siguen siendo objeto de seguimiento para la evaluación de los efectos adversos reportados luego del inicio de su comercialización [116]. Sin embargo, todos los estudios clínicos controlados que antecedieron la aprobación de ambas vacunas, demuestran su seguridad y efectividad, con efectos secundarios que no revisten riesgos, como dolor y eritema en el sitio de la inyección, dolor de cabeza, náuseas y fiebre. Actualmente no se cuenta con ningún estudio sobre seguridad en mujeres embarazadas, por lo que su uso en esta población no es permitido [102]. El seguimiento de las cohortes iniciales durante más de seis años ha mostrado niveles de anticuerpos superiores a los producidos con la infección natural, los cuales se estima que tengan una duración de al menos 20 años [114]. Eventualmente se van a requerir estudios que demuestren si habrá necesidad o no de refuerzos. Se debe tener presente que con la vacunación no se van a prevenir todos los casos de cáncer de cuello uterino, ya que las vacunas no incluyen todos los tipos virales asociados con el desarrollo de cáncer; por lo tanto, la vacunación nunca va a reemplazar la tamización anual mediante la citología.

Efectos adversos luego de la comercialización de las vacunas

*Después de 4 años de haberse iniciado la comercialización de la vacuna Gardasil[®], un estudio publicado en el 2009 en la revista JAMA sobre los efectos adversos reportados voluntariamente por las pacientes que recibieron la vacuna, mostró que se presentaron 53,9 reportes de efectos adversos por cada 100.000 dosis distribuidas. De los 12.424 reportes recibidos, 772 (6,2%) fueron efectos secundarios severos, incluyendo 32 reportes de muertes; de estas muertes, sólo 20 pudieron ser confirmadas por autopsia y en 14 de ellas se había aplicado únicamente la vacuna Gardasil[®], los otros 6 casos incluyeron otras vacunas diferentes aplicadas en el mismo lapso de tiempo. Las causas de muerte incluyeron 4 de muerte no explicada, 2 de cetoacidosis diabética, 1 caso por abuso de medicamentos con prescripción, 1 por esclerosis amiotrófica lateral, 1 por meningoencefalitis (*Neisseria meningitidis*), 1 por sepsis por influenza, 3 casos por embolismo pulmonar, 6 por eventos cardíacos y 2 por trastornos convulsivos [117]. Las tasas de frecuencia por cada 100.000 dosis administradas fueron de 8,2 para síncope, 7,5 para reacciones locales en el sitio de la inyección, 6,8 para mareo; 5,0 para náuseas, 4,1 para dolor de cabeza, 3,1 para reacciones de hipersensibilidad, 2,6 para urticaria, 0,2 para episodios tromboembólicos, trastornos autoinmunes y síndrome de Guillain-Barre, 0,1 para anafilaxia y muerte, 0,04 para mielitis transversa y pancreatitis, y 0,009 para enfermedades neuromotoras [117-118]. La conclusión de este estudio fue que la mayoría de los efectos adversos secundarios no superaron las tasas que son reportadas con otras vacunas, y que al parecer hubo informes desproporcionados por parte de los medios. Es necesario interpretar con cautela todos los reportes de reacciones severas, ya que no todos pueden ser validados y pueden ocurrir de forma coincidencial con la vacunación. El CDC y la FDA continúan evaluando la seguridad de la vacuna con un estudio observacional que dará más información sobre el uso simultáneo del Gardasil[®] con otras vacunas recomendadas y sobre el efecto en mujeres embarazadas.*

Con relación a la vacuna Cervirex[®], debido a que sólo fue comercializada a finales del año 2009, no se tienen aún resultados de los estudios posteriores a la licencia de aprobación [119].

Controversias

El primer evento que salta a la vista y que ha sido presentado igualmente en el desarrollo de esta revisión, es que existen 15 tipos de PVH que confieren riesgo para el desarrollo del cáncer y ambas vacunas sólo protegen contra dos de éstos; no obstante, no se debe ignorar

que los PVH-16 y 18, como se ha mencionado repetidamente, son responsables del 70% o más de los casos de cáncer. Aunque ambas vacunas demostraron ser eficaces en evitar la aparición de lesiones precancerosas asociadas a los PVH tipo 16 y 18, quizá la principal controversia vigente sobre ambas vacunas es la duración de la protección que brindan, y si ésta es suficiente para evitar el desarrollo del cáncer cervical, ya que los estudios de eficacia no superaron los 5 años y la aparición del cáncer puede tardar décadas, a esto se suma que existen vacíos en el conocimiento de cómo luego de la infección por el virus se desarrolla el cáncer 20 a 40 años después y en este contexto habría que plantear la aplicación de la vacuna [118].

De otra parte, los datos de seguridad de la vacuna actualmente hacen parte de una minuciosa vigilancia si consideramos, como mencionamos antes, que hubo descripción de efectos adversos graves posteriores a la vacunación, aunque fueron pocos y similares a los reportados luego del uso de otras vacunas [120]. Otro tópico incluido en esta discusión, es la edad recomendada para recibir la vacuna, pues el rango de edad recomendado es en la pre-adolescencia, cuando probablemente aún no se haya iniciado la vida sexual, y que durante la ventana de protección contra la infección no haya exposición al virus [118]. De otra parte, a pesar de que la vacuna Gardasil® fue aprobada por la FDA para la prevención de verrugas genitales en hombres, el comité asesor sobre prácticas de inmunización del CDC, no recomienda el uso rutinario de esta vacuna, al considerar que hace falta más información sobre la eficacia de su uso [121]. En este sentido es muy importante el papel que juega el personal de salud en el acompañamiento, en la información y en la educación de los adolescentes.

Agradecimientos

Al Doctor David Suescún Tarazona por las microfotografías que documentan este módulo.

Bibliografía

Abstract: Human papillomaviruses (HPV) have been implicated as the causative agents of condyloma acuminata and anogenital carcinomas. Papillomaviruses are small DNA tumor viruses that infect epithelial cells and induce proliferative lesions. Substantial epidemiologic data along with *in vitro* and *in vivo* studies have led to the implication of particular HPV in the development of epithelial malignancies. More than 90% of all cervical carcinomas are positive for HPV infection. Most of these lesions are caused by infection with high-risk HPV types. This review discusses the basic biological properties of HPV, the mechanisms of cell transformation, as well as the mechanisms of HPV carcinogenesis in normal hosts and in special conditions like pregnancy or in immunocompromised patients. The article presents the important role played by the timely and regular cervical screening in cancer prevention, and also the proper terminology for reporting the cytological findings. Finally, a description of the available vaccines against HPV is discussed, along with their utility in cancer prevention, and the controversies that have arisen.

Key words: HPV, papillomavirus, cancer, epidemiology, pathogenesis, clinic, diagnosis, vaccines.

Toro-Montoya AI, Piedrahita-Ochoa CA, Gallego-Noreña G. Screening and prevention of cervical cancer caused by papillomavirus infection. *Medicina & Laboratorio* 2010; 16: 511-546

Module 1 (Clinic and laboratory), number 83. Editora Médica Colombiana S.A., 2010®.

Received on August 28, 2010; accepted on September 10, 2010.

1. **Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, et al.** Prevalence of HPV infection among females in the United States. *JAMA* 2007; 297: 813-819.
2. **Weinstock H, Berman S, Cates W, Jr.** Sexually transmitted diseases among American youth: incidence and prevalence estimates, 2000. *Perspect Sex Reprod Health* 2004; 36: 6-10.
3. **Lowy DR, Howley, PM.** Papillomaviruses. In: *Knipe DM, Howley, P. M., ed. Field's Virology. Vol. 2 (ed 5th).* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer Business; 2007: 2299-2354.
4. **Hagensee M.** Progress in the development of HPV vaccines. *Infect Med* 1995; 14: 554-564.
5. **Walsh C, Kay, EW., Leader, B.** The pathology of cervical cancer. *Clin Obst Gyn* 3: 653-661.
6. **Mural J, Teyssie, AR., Baistocchi, CA., Alfonso, AD.** El virus papiloma en la pareja humana Buenos Aires, Argentina: Editorial Ascune Hermanos; 1993.
7. **de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H.** Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324: 17-27.
8. **Wiener J, Walther, PJ.** Human papillomaviruses I: biology and role in cervical and penile malignancy. *Infect Urol* 1995; 8: 139-145.
9. **Lowy D.** History of papillomavirus research. In: *Garcea R, ed. The Papillomaviruses;* 2007: 13-28.
10. **Rowson KE, Mahy BW.** Human papovavirus (wart) virus. *Bacteriol Rev* 1967; 31: 110-131.
11. **Meisels A FR, Roy M.** Condylomatous lesions of the cervix. II. Cytologic, colposcopic and histopathologic study. *Acta Cytol* 1997; 21: 379-390.
12. **Hills E, Laverty CR.** Electron microscopic detection of papilloma virus particles in selected koilocytotic cells in a routine cervical smear. *Acta Cytol* 1979; 23: 53-56.
13. **Durst M, Gissmann L, Ikenberg H, zur Hausen H.** A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983; 80: 3812-3815.
14. **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: 12-19.
15. **Alani RM, Munger K.** Human papillomaviruses and associated malignancies. *J Clin Oncol* 1998; 16: 330-337.
16. **zur Hausen H.** Papillomavirus infections--a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1288: F55-78.
17. **Centers-for-Disease-Control-and-Prevention.** HPV-Associated Cancers Statistics: <http://www.cdc.gov/cancer/hpv/statistics/>; Acceso agosto 31 de 2010.
18. **Henry M.** The Bethesda System, the pathology of preinvasive lesions, and screening technology. The Bethesda System (TBS) of nomenclature for cervical smears. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996: 13-16.
19. **Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al.** Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 518-527.
20. **Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al.** Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007; 121: 621-632.
21. **Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S.** Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370: 890-907.
22. **WHO-Institut Catalá d'Oncologia.** Human papillomavirus and related cancers. Summary Report Update. *World. February* 19, 2010. .
23. **GLOBOCAN 2008.** Cancer fact sheet. <http://globocan.iarc.fr/>. Acceso agosto 25, 2010.
24. **Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV.** The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-265.
25. **Resnick RM, Cornelissen MT, Wright DK, Eichinger GH, Fox HS, ter Schegget J, et al.** Detection and typing of human papillomavirus in archival cervical cancer specimens by DNA amplification with consensus primers. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1477-1484.
26. **Snijders PJ, van den Brule AJ, Schrijnemakers HF, Snow G, Meijer CJ, Walboomers JM.** The use of general primers in the polymerase chain reaction permits the detection of a broad spectrum of human papillomavirus genotypes. *J Gen Virol* 1990; 71 (Pt 1): 173-181.
27. **Campion MJ.** Clinical manifestations and natural history of genital human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987; 14: 363-388.
28. **Baseman JG, Koutsky LA.** The epidemiology

- of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005; 32 Suppl 1: S16-24.
29. **Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD.** Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423-428.
 30. **Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, Adam DE, Lee SK, Kuypers JM, et al.** Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis* 2005; 191: 731-738.
 31. **Woodman CB, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al.** Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001; 357: 1831-1836.
 32. **Schiffman M.** Epidemiology of cervical human papillomaviruses. In: H zH, ed. *Human Papthogenic Papillomaviruses*. Vol. 1; 1994.
 33. **Liaw KL, Hildesheim A, Burk RD, Gravitt P, Wacholder S, Manos MM, et al.** A prospective study of human papillomavirus (HPV) type 16 DNA detection by polymerase chain reaction and its association with acquisition and persistence of other HPV types. *J Infect Dis* 2001; 183: 8-15.
 34. **Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC, et al.** The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology* 2005; 337: 76-84.
 35. **Frazer IH.** Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 46-54.
 36. **Matthews K, Leong CM, Baxter L, Inglis E, Yun K, Backstrom BT, et al.** Depletion of Langerhans cells in human papillomavirus type 16-infected skin is associated with E6-mediated down regulation of E-cadherin. *J Virol* 2003; 77: 8378-8385.
 37. **Carter JJ, Koutsky LA, Hughes JP, Lee SK, Kuypers J, Kiviat N, et al.** Comparison of human papillomavirus types 16, 18, and 6 capsid antibody responses following incident infection. *J Infect Dis* 2000; 181: 1911-1919.
 38. **Stanley M.** Immune responses to human papillomavirus. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 1: S16-22.
 39. **Montero JA LJ, Houston SH, Toney J.** Examining the complex relationship of human papillomavirus to cervical dysplasia and carcinoma. *Medscape Women's Health* 1997.
 40. **Koutsky L.** Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102: 3-8.
 41. **WHO-Institut Catalá d'Oncologia.** Human papillomavirus and related cancers. Summary Report Update. Colombia. February 19, 2010.
 42. **Lacey CJ, Lowndes CM, Shah KV.** Chapter 4: Burden and management of non-cancerous HPV-related conditions: HPV-6/11 disease. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S3/35-41.
 43. **Muller EE, Chirwa TF, Lewis DA.** Human papillomavirus (HPV) infection in heterosexual South African men attending sexual health services: associations between HPV and HIV serostatus. *Sex Transm Infect* 2010; 86: 175-180.
 44. **StatBite: Prevalence of HPV in a cohort of U.S. men.** *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 223.
 45. **Bleeker MC, Hogewoning CJ, Voorhorst FJ, van den Brule AJ, Berkhof J, Hesselink AT, et al.** HPV-associated flat penile lesions in men of a non-STD hospital population: less frequent and smaller in size than in male sexual partners of women with CIN. *Int J Cancer* 2005; 113: 36-41.
 46. **Giuliano AR, Lazcano-Ponce E, Villa LL, Flores R, Salmeron J, Lee JH, et al.** The human papillomavirus infection in men study: human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 2036-2043.
 47. **Choconta-Piraquive LA, Alvis-Guzman N, De la Hoz-Restrepo F.** How protective is cervical cancer screening against cervical cancer mortality in developing countries? The Colombian case. *BMC Health Serv Res* 2010; 10: 270.
 48. **Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J.** Cervix: premalignant and malignant neoplasms. In *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*. Saunders (Elsevier). 8th ed, 2009.
 49. **Barbosa MS.** The oncogenic role of human papillomavirus proteins. *Crit Rev Oncol* 1996; 7: 1-18.
 50. **Arends MJ, Buckley CH, Wells M.** Aetiology, pathogenesis, and pathology of cervical neoplasia. *J Clin Pathol* 1998; 51: 96-103.
 51. **Hildesheim A, Han CL, Brinton LA, Kurman RJ, Schiller JT.** Human papillomavirus type 16 and risk of preinvasive and invasive vulvar cancer: results from a seroepidemiological case-control study. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 748-754.
 52. **Madeleine MM, Daling JR, Carter JJ, Wipf GC, Schwartz SM, McKnight B, et al.** Cofactors with human papillomavirus in a population-based study of vulvar cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1516-1523.
 53. **Cicogna C, White, M.** Human papillomaviruses in neoplastic disease. *Infect Urol* 1998; 8: 21-22.
 54. **Lopez-Beltran A, Escudero AL.** Human papillo-

- mavirus and bladder cancer. *Biomed Pharmacother* 1997; 51: 252-257.
55. **Franco EL, Villa LL, Ruiz A, Costa MC.** Transmission of cervical human papillomavirus infection by sexual activity: differences between low and high oncogenic risk types. *J Infect Dis* 1995; 172: 756-763.
 56. **zur Hausen H.** Human genital cancer: synergism between two virus infections or synergism between a virus infection and initiating events? *Lancet* 1982; 2: 1370-1372.
 57. **Robles SC, White F, Peruga A.** Trends in cervical cancer mortality in the Americas. *Bull Pan Am Health Organ* 1996; 30: 290-301.
 58. **von Krogh G, Lacey CJ, Gross G, Barrasso R, Schneider A.** European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Transm Infect* 2000; 76: 162-168.
 59. **Tchernev G.** Sexually transmitted papillomavirus infections: epidemiology pathogenesis, clinic, morphology, important differential diagnostic aspects, current diagnostic and treatment options. *An Bras Dermatol* 2009; 84: 377-389.
 60. **Krebs H.** Estrategias de tratamiento de la infección por VPH. *Clin Obstet Gynecol* 1989; 1: 191-202.
 61. **Bonnez W, Reichman, RC.** Papillomaviruses. In: Mandell D, Bennett ed. *Principles and practice of infectious diseases* (ed 4th). New York: Churchill Livingstone Inc; 1995: 1387-1400.
 62. **Muñoz N, Bosch F, De San José S, Vilandiv P, Torno J, Ascunce N, et al.** El virus del papiloma humano en la etiología del cáncer cervicouterino. *Bol of Sanit Panam* 1993; 115: 301-308.
 63. **Apgar BS, Kittendorf AL, Bettcher CM, Wong J, Kaufman AJ.** Update on ASCCP consensus guidelines for abnormal cervical screening tests and cervical histology. *Am Fam Physician* 2009; 80: 147-155.
 64. **Gravitt PE, Jamshidi R.** Diagnosis and management of oncogenic cervical human papillomavirus infection. *Infect Dis Clin North Am* 2005; 19: 439-458.
 65. **Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al.** The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114-2119.
 66. **Suescún-Tarazona D.** Interpretación del informe de la citología cervical de acuerdo al sistema Bethesda 2001. *Medicina & Laboratorio* 2005; 11: 479-490.
 67. **Reid R, Campion MJ.** HPV-associated lesions of the cervix: Biology and colposcopic features. *Clin Obstet Gynecol* 1989; 1: 157-179.
 68. **González-Merlo J.** *Oncología Ginecológica. Primera Edición.* Barcelona, Salvat Editores, 1991.
 69. **Duggan MA, Benoit JL, McGregor SE, Inoue M, Nation JG, Stuart GC.** Adenocarcinoma in situ of the endocervix: human papillomavirus determination by dot blot hybridization and polymerase chain reaction amplification. *Int J Gynecol Pathol* 1994; 13: 143-149.
 70. **Arosemena JR, Guerrero M, Causay D, Cuevas M, de Lao SL, Reeves WC.** [Prevalence of infection in the endocervix with human papillomavirus in a population of prostitutes in Panama City]. *Rev Med Panama* 1987; 12: 165-172.
 71. **Gutierrez-Xicotencatl L, Plett-Torres T, Madrid-Gonzalez CL, Madrid-Marina V.** Molecular diagnosis of human papillomavirus in the development of cervical cancer. *Salud Publica Mex* 2009; 51 Suppl 3: S479-488.
 72. **Davey DD, Neal MH, Wilbur DC, Colgan TJ, Styer PE, Mody DR.** Bethesda 2001 implementation and reporting rates: 2003 practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 1224-1229.
 73. **Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J.** Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006; 24 Suppl 3: S3/78-89.
 74. **Sherman ME, Castle PE, Solomon D.** Cervical cytology of atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H): characteristics and histologic outcomes. *Cancer* 2006; 108: 298-305.
 75. **Cox JT, Schiffman M, Solomon D.** Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1406-1412.
 76. **Jones BA, Novis DA.** Cervical biopsy-cytology correlation. A College of American Pathologists Q-Probes study of 22 439 correlations in 348 laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 1996; 120: 523-531.
 77. **Massad LS, Collins YC, Meyer PM.** Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda system. *Gynecol Oncol* 2001; 82: 516-522.
 78. **DeSimone CP, Day ME, Tovar MM, Dietrich CS, 3rd, Eastham ML, Modesitt SC.** Rate of

- pathology from atypical glandular cell Pap tests classified by the Bethesda 2001 nomenclature. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1285-1291.
79. **Sharpless KE, Schnatz PF, Mandavilli S, Greene JF, Sorosky JI.** Dysplasia associated with atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 494-500.
 80. **Greenspan DL, Cardillo M, Davey DD, Heller DS, Moriarty AT.** Endometrial cells in cervical cytology: review of cytological features and clinical assessment. *J Low Genit Tract Dis* 2006; 10: 111-122.
 81. **Simsir A, Carter W, Elgert P, Cangiarella J.** Reporting endometrial cells in women 40 years and older: assessing the clinical usefulness of Bethesda 2001. *Am J Clin Pathol* 2005; 123: 571-575.
 82. **Dunn TS, Bajaj JE, Stamm CA, Beaty B.** Management of the minimally abnormal papanicolaou smear in pregnancy. *J Low Genit Tract Dis* 2001; 5: 133-137.
 83. **Paraskevaids E, Koliopoulos G, Kalantaridou S, Pappa L, Navrozoglou I, Zikopoulos K, et al.** Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 104: 67-69.
 84. **Yost NP, Santoso JT, McIntire DD, Iliya FA.** Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 359-362.
 85. **Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D.** 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 346-355.
 86. **Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D.** 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *J Low Genit Tract Dis* 2007; 11: 201-222.
 87. **Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D.** 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197: 340-345.
 88. **Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D.** 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *J Low Genit Tract Dis* 2007; 11: 223-239.
 89. **Ferenczy A.** HPV-associated lesions in pregnancy and their clinical implications. *Clin Obstet Gynecol* 1989; 1: 191-199.
 90. **Patsner B, Baker D, Orr J.** Human papillomavirus genital tract infections during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1990; 2: 258-267.
 91. **Smith EM, Parker MA, Rubenstein LM, Haugen TH, Hamsikova E, Turek LP.** Evidence for vertical transmission of HPV from mothers to infants. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2010; 2010: 326369.
 92. **Selleret L, Mathevet P.** [Precancerous cervical lesions during pregnancy: diagnostic and treatment]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008; 37 Suppl 1: S131-138.
 93. **Reiter PL, Pendergraft WF, 3rd, Brewer NT.** Meta-analysis of Human Papillomavirus Infection Concordance. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010.
 94. **Krebs HB.** Genital HPV infections in men. *Clin Obstet Gynecol* 1989; 1: 180-190.
 95. **CDC.** HPV and Men - Fact Sheet: <http://www.cdc.gov/std/hpv/STDFact-HPV-and-men.htm>; 2010.
 96. **Lindsey K, DeCristofaro C, James J.** Anal Pap smears: Should we be doing them? *J Am Acad Nurse Pract* 2009; 21: 437-443.
 97. **Bosch FX, de Sanjose S.** The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Dis Markers* 2007; 23: 213-227.
 98. **McKenzie ND, Kobetz EN, Hnatyszyn J, Twigg LB, Lucci JA, 3rd.** Women with HIV are more commonly infected with non-16 and -18 high-risk HPV types. *Gynecol Oncol* 2010; 116: 572-577.
 99. **Wright T, Richard R, Ferenczy A.** Electrosurgery for HPV related diseases of the lower genital tract. *Editorial Arthur Vision.* New York, 1992.
 100. **FDA.** Human Papillomavirus Quadrivalent (Types 6, 11, 16, 18) Vaccine, Recombinant: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm111283.htm>; 2006.
 101. **WHO.** Weekly Epidemiological Record: <http://www.who.int/wer/2009/wer8415/en/index.html>; 2009.
 102. **NCI.** Human Papillomavirus (HPV) Vaccines: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Prevention/HPV-vaccine>; Acceso en septiembre de 2010.
 103. **Health-Canada.** Summary basis of decision: Gardasil: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/sbd-smd/phase1-decision/drug-med/sbd_smd_2007_gardasil_102682-eng.php#2; 2006.

104. **European-Commission.** Gardasil. human papillomavirus vaccine [types 6, 11, 16, 18] (recombinant, adsorbed): http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000703/human_med_000805.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124; 2006.
105. **Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al.** Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 271-278.
106. **Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Paavonen J, Iversen OE, et al.** High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006; 95: 1459-1466.
107. **Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al.** Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928-1943.
108. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915-1927.
109. **FDA.** FDA Approves New Indication for Gardasil to Prevent Genital Warts in Men and Boys: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm187003.htm>; 2009.
110. FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2010; 59: 630-632.
111. **FDA.** Approval Letter - Cervarix: <http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/Vaccines/ApprovedProducts/ucm186959.htm>; 2009.
112. **Harper DM, Franco EL, Wheeler C, Ferris DG, Jenkins D, Schuind A, et al.** Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757-1765.
113. **Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al.** Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247-1255.
114. **Romanowski B, de Borja PC, Naud PS, Roteli-Martins CM, De Carvalho NS, Teixeira JC, et al.** Sustained efficacy and immunogenicity of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine: analysis of a randomised placebo-controlled trial up to 6.4 years. *Lancet* 2009; 374: 1975-1985.
115. **Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al.** Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009; 374: 301-314.
116. **CDC.** Information from CDC and FDA on the Safety of Gardasil® Vaccine: <http://www.cdc.gov/features/HPVvaccineSafety/>; 2008.
117. **Slade BA, Leidel L, Vellozzi C, Woo EJ, Hua W, Sutherland A, et al.** Postlicensure safety surveillance for quadrivalent human papillomavirus recombinant vaccine. *JAMA* 2009; 302: 750-757.
118. **Haug C.** The risks and benefits of HPV vaccination. *JAMA* 2009; 302: 795-796.
119. **Markowitz LE, Hariri S, Unger ER, Saraiya M, Datta SD, Dunne EF.** Post-licensure monitoring of HPV vaccine in the United States. *Vaccine* 2010; 28: 4731-4737.
120. **FDA Ca.** The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS): <http://vaers.hhs.gov/index>; 2010.
121. **Liddon N, Dunne E, Markowitz LA.** Provider attitudes toward HPV vaccine for males. *J Adolesc Health* 2010; 47: 1-2.