

Virus del Papiloma humano

Human Papilloma virus (HPV)

José G. Sanabria Negrín.

Profesor Auxiliar. Doctor en Ciencias Biológicas. Especialista de Segundo Grado en Histología. Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna". Pinar del Río.

RESUMEN

Con el objetivo de actualizar la información existente sobre el Virus del Papiloma Humano (VPH) se realizó una revisión bibliográfica de artículos basados en la evidencia de nivel I-II. Fundamentalmente fueron revisados los publicados en la biblioteca Cochrane, Dynamed, Evidence-Based Medicine Updates, New England Journal of Medicine, J Clinical Oncology, Medscape, PubMed, artículos de la Agencia Internacional del Cáncer de Francia, y HPV Today, en inglés, francés, portugués o español, de los últimos 5 años, y se hace referencia a artículos originales de importancia de años anteriores. Se revisaron los siguientes aspectos: Definiciones, epidemiología, etiología: Virus del Papiloma Humano, factores de riesgo, clínica de la infección por el VPH, implicación clínica, pesquiasaje de masas, tratamiento, prevención primaria y secundaria; y problemas sociales derivados. La infección por el VPH es sexualmente transmitida, por lo tanto es prevenible, y puede ser curable. Es un virus ADN que necesita de un epitelio para su replicación y completar su ciclo vital. La expresión de sus genes constituyentes varía dentro del epitelio, y de una parte del epitelio a otra, dependiendo del tipo de lesión. Se ha detectado la infección desde la infancia, aún sin relaciones sexuales, para llegar a un clímax alrededor de los 30 años, para luego decrecer. Las alternativas actuales son la prevención primaria mediante el uso de anticonceptivos de barrera, el uso de las vacunas profilácticas, y después que está instaurada la infección las vacunas

terapéuticas que se están desarrollando. En todos los aspectos se pueden detectar problemas sociales, desde el diagnóstico con el peso de ansiedad, la carga social que proporciona la infección y las consecuencias que de ella derivan.

Palabras clave: virus, papiloma, enfermedades sexualmente transmisibles/prevencción, clínica médica.

ABSTRACT

Aimed at updating the current information on Human Papillomavirus (HPV) evidence-based articles and papers about levels I-II were reviewed. The articles and papers browsed on line were published in: Cochrane, Dynamed, Evidence-based Medicine Update, New England Journal

of Medicine, J Clinical Oncology, Medscape, PubMed, IARC and Human Papilloma Virus Today, in English, French, Portuguese or Spanish, from the last 5 years; taking also as reference important original articles from previous years. Terms used for the search were: definitions, epidemiology, etiology, HPV, risk factors, clinical features of the HPV infection, clinical implications, mass screening, treatment, primary/secondary prevention and social repercussion. HPV is a sexually-transmitted infection; thus it is preventable and curable. HPV is a DNA virus needing for an epithelium for its replication and to accomplish its vital cycle. The expression of the genes varies inside the epithelial tissue, and from one part of it to the other depending on the type of lesion. Infection is detected from the childhood, even without sexual intercourse, reaching a climax around 30 years old, and then decreasing. The current alternatives are: the primary prevention by means of the use of barrier methods of contraception and the prophylactic vaccines; mass screening and developing-therapeutic vaccines are used after the infection. In every step of the diagnosis and treatment of the disease social problems may arise from the anxiety burden, the infection and its consequences. A discussion about all these aspects was carried out.

Key words: virus, papiloma, sexually transmitted diseases/prevention, internal medicine.

INTRODUCCION

La importancia de este tema recae en que el Virus del Papiloma Humano (VPH) es el agente causal de varios tipos de cánceres y entre ellos los del cuello uterino en mujeres.¹ Se realiza por tanto una actualización de la infección producida por el mismo que incluye la biología, epidemiología, detección, pruebas de diagnóstico, tratamiento y consecuencias, prevención así como los problemas sociales que de todo ello deriva para la mujer.

MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica, basada fundamentalmente en las publicaciones de la biblioteca Cochrane, Dynamed, Evidence-Based Medicine Updates, New England Journal of Medicine, J Clinical Oncology, Medscape, PubMed, artículos de la Agencia Internacional del Cáncer de Francia (IARC), HPV Today, entre otros, y en su totalidad, los resúmenes o trabajos originales están guardados en base de datos bibliográfica realizada en Excel, realizada por el propio autor, con vínculos a los trabajos relacionados.

Se trató de utilizar la bibliografía de los últimos 5 años, y se hace referencia a artículos originales de importancia de años anteriores.

Se revisaron los siguientes aspectos: Definiciones, epidemiología, etiología: Virus del Papiloma Humano, epidemiología, diagnóstico, marcadores, factores de riesgo, clínica de la infección por el VPH, pesquiasaje de masas, barreras, aptitudes y creencias, alternativas, tratamientos, prevención primaria y secundaria y problemas sociales derivados basados en la evidencia fundamentalmente según clasificación de la misma de I o II nivel, cuando sea más bajo el nivel se señalará.

DESARROLLO

Los Virus del Papiloma Humano (VPH) Fig. 1 son un grupo de virus de ADN de doble banda que pertenecen a la familia Papovaviridae, no poseen envoltura, y tienen un diámetro aproximado de 52-55 nm. ²

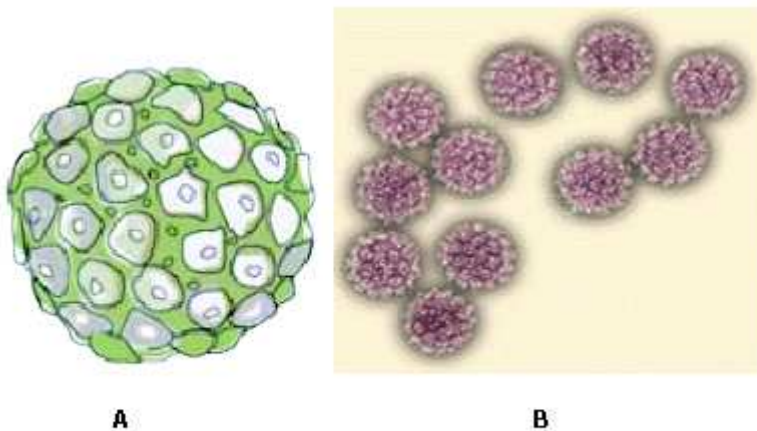


Fig. 1. Representación del VPH. B. Micrografía electrónica del VPH.

Las partículas virales están compuestas por una cápsida proteica, conformada en un 95% por la proteína L1 y en un 5% por la proteína L2, las cuales se ensamblan para formar capsómeros heicosaédricos³ y que serían usadas para la fabricación de vacunas profilácticas.

Hacia el interior de la cápsida se encuentra un DNA circular de doble cadena de aproximadamente 8000 pares de bases, constituido por ocho genes y una región reguladora no codificante, la cual contiene sitios de unión para factores proteicos y hormonales del hospedero, necesarios para que el virus pueda completar su ciclo de replicación.

El genoma del VPH, lo conforman dos tipos de genes, aquellos que son codificados en las etapas tempranas de la infección, conocidos como genes E (del inglés Early = temprano), y aquellos que son codificados durante las etapas tardías del ciclo de replicación del mismo, conocidos como L (del inglés Late = tardío). Se conocen seis genes tempranos: E1, E2, E4, E5, E6 y E7 (aunque se considera que E4 es en realidad un gene tardío), y dos tardíos: L1 y L2. Los genes tempranos codifican proteínas involucradas en la replicación y regulación viral, así como en su capacidad carcinogénica. Por otro lado los genes tardíos codifican las proteínas estructurales que conforman la cápsida viral.⁴

Una región de aproximadamente 4000 pares de bases codifica las proteínas para la replicación viral y la transformación celular; otra región que posee 3000 pares de bases codifica proteínas estructurales de las partículas virales y finalmente una región de 1000 pares de bases que no codifica y contiene los elementos reguladores de la replicación y transcripción del ADN viral.³ Fig. 2.

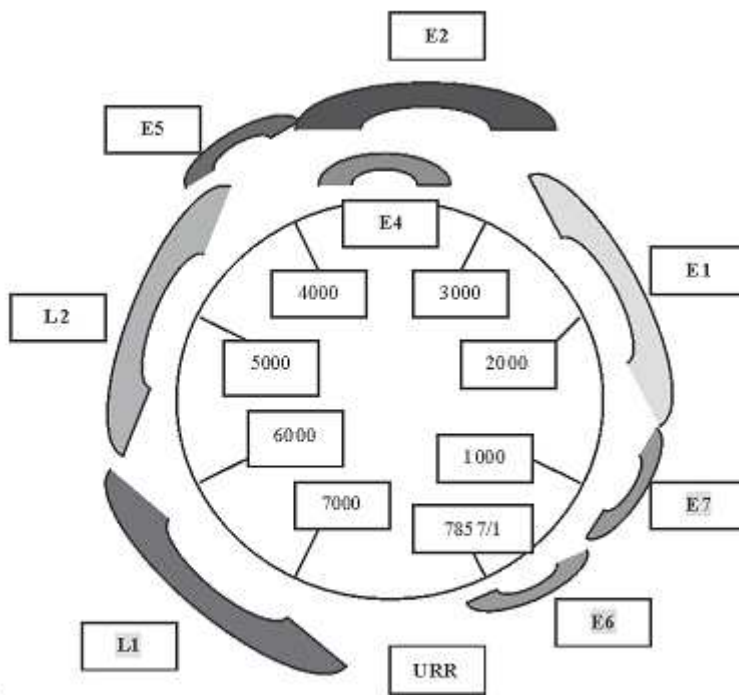


Fig. 2. Representación esquemática del genoma del VPH. E-1.a E7, genes de expresión

En resumen de las funciones de las proteínas del VPH se muestra en la fig. 3.

Proteína	Función
E1	ATPase y ADN helicasa; reconoce y está unido al origen viral de replicación de ADN como un complejo hexamérico; es necesario para la replicación viral del ADN.
E2	Regulador principal de la transcripción viral génica; se une al promotor viral transcripcional como un dímero; implicado en la replicación viral del ADN; interactúa con y recluta la E1 al origen.
E4	Actúa tardíamente en el ciclo vital viral; interactúa con la queratina del citoesqueleto y los filamentos intermedios; localiza ND10; induce la detención de G2; se cree que facilita el ensamblaje del virus y su emisión.
E5	Induce la proliferación celular no programada; interactúa con la subunidad de 16k c de ATPase vacuolar; activa receptores de factores de crecimiento y otras proteínas quinasa; inhibe la apoptosis; inhibe el tráfico de complejos de MHC a la superficie celular.
E6	Induce la síntesis del ADN; induce telomerasa; previene la diferenciación celular; interactúa con cuatro clases de proteínas celulares: co-activadores transcripcionales, proteínas implicadas en polaridad de célula y motilidad; supresores tumorales y inductores de apoptosis, principalmente p53, y replicación del ADN y factores de reparación.
E7	Induce a la proliferación celular no programada; interactúa con factores de transcripción y enzimas remodeladoras de cromatina; activa los reguladores positivos del ciclo celular e inhibe reguladores negativos y supresores de tumor, principalmente p105Rb; desestabiliza centrosomas y causa defectos mitóticos.
L1	Principal proteína viral estructural; se auto ensambla en capsómeros y cápsides; interactúa con L2; interactúa con el(los) receptor(es) de célula; contiene epítomos neutralizadores.
L2	La proteína viral estructural menor; interactúa con el ADN; interactúa con ND10S; se cree que facilita el ensamblaje del virión; puede interactuar con el(los) receptor(es) de célula; codifica el virus lineal que neutraliza epítomos.

Fig. 3. Principales funciones de las proteínas del VPH.

Tipos de VPH.

Desde la 6ta década del siglo XX cuando Zur Hausen ⁵ estableció la posible relación en el VPH y el cáncer del cuello uterino se han identificado más de 100 tipos virales y 85 se han caracterizado hasta la fecha, pero solamente 15 se han relacionado con el cáncer el cuello uterino y las lesiones premalignas de esta localización y de otras zonas mucosas. Son los denominados virus del alto riesgo, que tienen alto potencial oncogénico.⁶

Un tipo se diferencia de otro en que los aminoácidos estructurales de la proteína mayor L1 de su cápsida presentan una diferencia secuencial superior al 10%.⁵

Se clasifican en cutáneos y mucosos. Los tipos de VPH mucosos asociados con lesiones benignas (tipos 6 y 11 principalmente) son conocidos como tipos de "bajo riesgo" y se encuentra preferentemente en los condilomas acuminados, mientras que aquellos tipos asociados a lesiones malignas (tipos 16, 18, 30, 31, 33, 35, 45, 51 y 52, principalmente) son conocidos como virus de "alto riesgo".^{2, 3} Entre ellos,

los VPH 16 y 18 son los oncogénicos más comunes, que causan aproximadamente el 70 % de los cánceres cervicales en todo el mundo. Otras clasificaciones menos estrictas incluyen a los tipos 56, 58 y 59, 68, 73 y 82, y los tipos 26, 53 y 66 como probablemente carcinogénicos.⁷

Ciclo vital de los VPH.

El ciclo de los VPH está estrechamente ligado al crecimiento y diferenciación de las células epiteliales hospederas. El VPH inicia su ciclo productivo infectando a las células poco diferenciadas de las capas basales del epitelio, donde inicia la transcripción de sus genes. La forma en que el VPH alcanza las células de los estratos bajos del epitelio es a través de lesiones, micro-heridas y abrasiones del tejido.⁸ El virus se une a su célula blanco a través de un receptor de membrana, la molécula $\alpha 6$ -Integrina. Una vez ocurrida la infección el virus se establece dentro del núcleo de las células basales. El DNA viral permanece en estado episomal (circular) fuera de los cromosomas del hospedero, replicándose a niveles muy bajos en coordinación con la división celular. Fig. 4

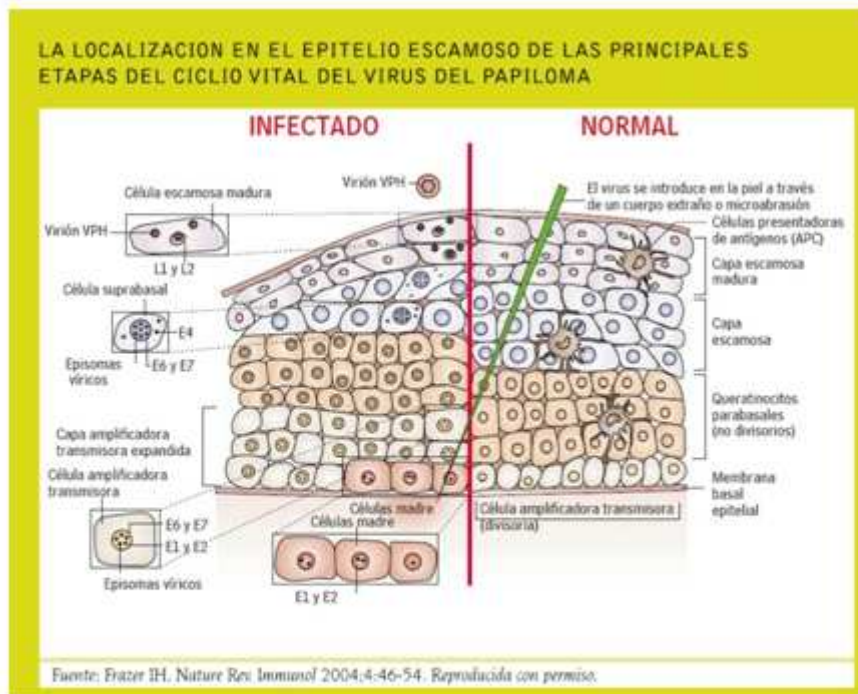


Fig. 4. Localización en el epitelio escamoso de las principales etapas del ciclo vital del virus del papiloma. Tomada de Frazer IH. Reproducida en HPV Today, ¹¹

Cuando las células infectadas se diferencian y migran desde la capa basal hacia el estrato espinoso del epitelio, la replicación viral se estimula, produciendo la acumulación de viriones dentro del núcleo. El análisis de las moléculas de ARN mensajero viral durante las diferentes etapas de diferenciación de las células infectadas demuestra que la expresión de los genes tempranos ocurre a lo largo de todos los estratos epiteliales, sin embargo la expresión de los genes tardíos se observa únicamente en los queratinocitos totalmente diferenciados de los estratos más superficiales, donde también ocurre el ensamblado de las cápsidas virales que dan lugar a la formación de viriones.⁹⁻¹¹ que al parecer siguen fases bien definidas pero variables en la infección transitoria y en el desarrollo de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino¹² que se han determinado por medio de marcadores

celulares. Para que estos permanezcan en la población general deben completarlo.¹¹

Los VPH no presentan una fase lítica, por lo tanto se valen de las características propias de las células que los albergan para propagar su progenie, la cual es liberada cuando las células terminales del estrato corneo sufren un proceso de descamación.^{8, 13}

Cuando se estudian las lesiones histológicas y los marcadores moleculares, en un mismo tipo de lesión histológica puede mostrar diferentes marcadores, y en dentro de una misma biopsia pueden haber diferentes expresiones. Estas anomalías tempranas en el ciclo viral pueden desencadenar el desarrollo de lesiones NIC o del CCU. Es decir, los marcadores celulares pueden constituir técnicas adecuadas para mejor predecir el futuro de las lesiones.¹¹

Epidemiología de la infección por el virus del papiloma.

La proporción de mujeres infectadas con el VPH varía entre poblaciones. Cuando se comparó la distribución en tres áreas de 11 países (Nigeria, India, Vietnam, Tailandia, Corea, Colombia, Argentina, Chile, Holanda, Italia y España), utilizando la prueba de HPV de la reacción en cadena de la polimerasa se encontró de 15 613 mujeres comprendidas entre los 15-74 años sin anomalías citológicas, la prevalencia de VPH estandarizada por edad varía cerca de 20 veces entre poblaciones, desde 1.4% (IC 95% 0.5-2.2) en España a 25.6% (22.4-28.8) en Nigeria. Aunque tanto la prevalencia total de VPH como la de VPH 16 eran más altas en el África Subsahariana, las mujeres positivas al virus en Europa estaban mayormente infectadas con el VPH 16 que las del África Sub-sahariana (OR 2.64, $p=0.0002$), y fueron significativamente menos infectadas por tipos de VPH de alto riesgo diferentes al VPH 16 (OR 0.57, $p=0.004$) y / o tipos de bajo riesgo (OR 0.44, $p=0.0002$).¹² Las mujeres de Suramérica tenían una prevalencia intermedia entre las de África y Europa. La heterogeneidad entre las áreas de Asia era significativa, y este hecho, debe ser tomado en cuenta cuando se desarrollen pruebas de cribado para el virus y predecir el efecto de las vacunas en la incidencia de la infección.¹²

Algunos ejemplos de la prevalencia de la infección por el VPH se muestran a continuación:

En Guanacaste, Costa Rica se determinó la seroprevalencia y los determinantes de la seropositividad en 10049 mujeres de un estudio de cohortes en base poblacional. Se buscaron la presencia de los tipos 16, 18, 31 y 45. Definieron la seropositividad como 5 desviaciones estándares por encima de la media de la densidad óptica obtenida por los estudios vírgenes (controles), y la seroprevalencia fue, respectivamente, de 15, 15, 16 y 11 %. De las mujeres ADN positivas para esos tipos virales, la seropositiva fue de 45, 34, 51 y 28 %. El pico de seroprevalencia ocurría a la década después de la prevalencia del ADN viral, y plantearon que el número de parejas sexuales tenidas, eran determinantes de la seropositividad, y que ésta era independiente del status del ADN y de la edad. Tanto la seropositividad como la seroprevalencia mostraban los mayores valores cuando estaban presentes las lesiones de NIC 3/cáncer, seguidos de de mujeres ADN positivas, pero seronegativas.¹³

Patogénesis.

La infección ocurre pronto después del comienzo de la primera relación sexual y la más alta prevalencia se observa en mujeres de menos de 25 años de edad. Luego la prevalencia decrece rápidamente. Se dice que las infecciones por VPH son

transitorias, pero varios factores incrementan la persistencia: genéticos, o adquiridos como la edad, la inmunodepresión, la contracepción oral, el tabaquismo, y factores virales (genotipo, variantes, carga viral, integración).¹⁴

El VPH es altamente transmisible y se considera hoy día como la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en la mayoría de las poblaciones. Aunque muchas de las mujeres infectadas con este virus se negativizan en los 2 años siguientes a la infección, las que presentan persistencia de infección con virus de alto riesgo están, valga la repetición en mayor riesgo de desarrollar cáncer cervical.²

La infección por VPH puede ser asintomática e inofensiva. El sistema inmune combate la infección, que luego se resuelve por si misma, con diferentes tiempos para lograr la resolución.^{15, 16}

Por otro lado se desconoce si las infecciones persistentes por el VPH se caracterizan por una detección continua del virus, o por un estado de latencia viral durante el cual el virus no se detecta, para luego reaparecer más tarde.¹⁷ La distinción entre una infección persistente o transiente es arbitraria y depende tanto del tiempo del muestreo en relación con la historia natural de la infección y el intervalo entre muestras. Los estudios longitudinales muestran que las infecciones por VPH recurrentes no ofrecen evidencia de que el episodio recurrente se correlacione con la re-emergencia del mismo genotipo, pero la detección secuencial o concurrente de otros tipos de VPH es común. No existe aún evidencia de competencia entre los tipos de VPH, pero frecuentemente muestran un riesgo aumentado de adquisición de nuevos tipos de VPH las pacientes ya infectadas, comparadas con aquellas que habían sido VPH-negativas.¹⁸

Se ha planteado que hay especificidad de los tipos virales por las diferentes partes del cuello uterino, lo que podría contribuir a las diferencias en el potencial carcinogénico,¹⁹ así como también hay diferente distribución de los tipos virales en diferentes regiones del mundo, por ejemplo en Corea los más de mayor prevalencia han sido el 52, 58 y 51.²⁰

Más recientemente se ha encontrado que el VPH 18 es más oncogénico que el VPH 16, aunque éste último es más prevalente 21 (Nivel de evidencia III)

Pruebas de detección viral.

Se han diseñado varias pruebas que difieren en su sensibilidad, especificidad, valores predictivos, y complejidad técnica. Entre ellas: Immunoperoxidasa, la Hibridación in situ con fluoresceína (FISH), el Southern Blot, la Reacción en cadena de polimerasa (PCR) y la prueba de captura híbrida que no solamente mida la carga viral sino que detecta y diferencia entre virus oncogénicos y no oncogénicos.²²

Una segunda variante de la prueba de captura híbrida fue aprobada en los EEUU de Norteamérica en el 2003 para pesquisar a mujeres de menos de 30 años de edad, junto con citología. La prueba tenía un fuerte poder predictivo negativo, pero el número de falsas positivas era aún muy alto, da la alta incidencia de infección antes de esa edad, y que no siempre iba a estar previsto el desarrollo de una lesión premaligna o el cáncer del cuello, entonces se sugirió posponer la detección en el pesquiasaje primario hasta después de esta edad.²²

Otro inconveniente es que estas pruebas no pueden identificar si el VPH es episomal o ya está integrado al genoma del huésped, por lo que se han diseñado diferentes protocolos para hacer esta distinción.³

Entre otras pruebas recientes se encuentra la tecnología Invader, que también se basa en la hibridación de una sonda al ADN viral diana.²³

Entre las pruebas de sospecha de infección viral estarían la citología orgánica del cuello uterino y la inspección visual del cuello con ácido acético al 5 %.²⁴⁻³³ La infección por VPH produce cambios importantes en la morfología celular, por ejemplo se observa la formación de una amplia vacuola perinuclear, el núcleo agrandado, irregular e hiperocrómico, además de ser posible encontrar binucleaciones. Las células que han sufrido esta serie de cambios son conocidas como coilocitos, (Meissels y Fortin, 1976) 24 y son consideradas como la "huella digital" del VPH.²⁵ Fig. 5.

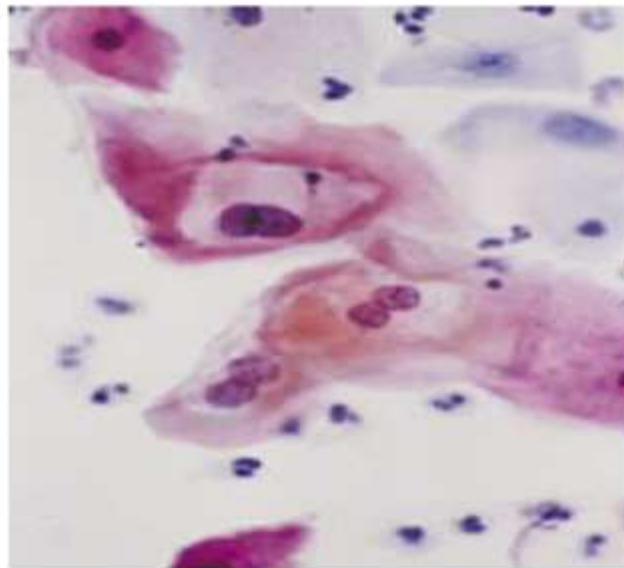


Fig.5. Frotis citológico. Lesión de bajo grado que muestra la vacuolización citoplasmática perinuclear (coilocitosis) la binucleación y los núcleos agrandados.²⁶

En Cuba es la prueba utilizada para pesquisaje masivo y como toda prueba diagnóstica tiene falsos positivos y falsos negativos, por lo tanto siempre se debe auditar tanto interna como externamente para mejorar la calidad de los diagnósticos. En Pinar del Río, la sensibilidad de la citología ha sido medida ya en dos períodos diferentes, y siempre ha resultado en más de un 70 %, con una especificidad de alrededor la misma cifra.^{26, 27} La infección viral en las células de epitelio cervical producen proteínas en exceso que pueden ser coaguladas reversiblemente con ácido acético al 5 % (IVA)²⁷ lo que ha proporcionado un método de diagnóstico rápido y que primero se utilizó en asentamientos de bajos recursos,²⁸⁻³⁰ para luego ser utilizado hasta en los países con un poco más de desarrollo.³¹ En Cuba no se había utilizado hasta el año 2007, pero nuestro grupo de trabajo realizó un estudio preliminar de esta técnica en el poblado de Puerto Esperanza en el 2008, con resultados impresionantes, ya que se logró aumentar el diagnóstico de lesiones cervicales de bajo o alto grado de malignidad en un 60 % con respecto a la citología sola³² Fig. 6



Fig. 6. IVA positiva. Lesión aceto-blanca, con márgenes digitantes irregulares que se localiza en la unión escamo columna tanto del labio anterior como del labio posterior del cuello uterino y que penetra en el canal. Tomado del Atlas de IVA, IARC. ³³

Es importante señalar las ventajas y desventajas de estas pruebas. Si bien las pruebas moleculares de la presencia del Virus son altamente sensibles y reproducibles entre laboratorios, a diferencia de la citología, no siempre se pueden realizar, no están al alcance de todos los países, y es por ello la estrategia de la VIA como prueba complementaria para el diagnóstico de mayor cantidad de lesiones cervicales premalignas. Para esta última además se necesita entrenamiento del personal que la va a efectuar en la Atención Primaria de Salud, ya que no tiene que ser hecha exclusivamente por ginecólogos.

Más recientemente se han diseñado nuevas pruebas diagnósticas basadas en propiedades ópticas, y se ha utilizado imágenes digitalizadas para localizar con precisión los lugares de la infección, donde se incluye la cervicografía, y la colposcopia digital ^{34, 35} que se han utilizado más bien con fines investigativos y no en todas partes.

Para que las pruebas de VPH moleculares se acepten en un pesquiasje primario tienen que estar validadas para asegurar que la obtención de un resultado positivo indique una elevada probabilidad de que haya una lesión de alto grado de malignidad. Es importante que esa prueba pueda diferenciar las infecciones transitorias de las que van a derivar en una lesión de alto grado, por tanto debe haber un equilibrio entre sensibilidad y especificidad. Se deberán emplear cócteles de sondas para detectar varios tipos virales a la vez. Otras pruebas como la de metilación están siendo sometidas a examen en estos momentos como pruebas de triangulación potencial para aumentar la especificidad, pero hasta ahora es la citología la que tiene la primacía. ³⁶

Desde el punto de vista del coste-efectividad, el primero se incrementaría, pero permitiría alargar el intervalo de pesquiasje hasta 6-7 años.

El uso de marcadores de proteínas, de ARN, de ADN se está generalizando hoy día ³⁷ y permiten determinar con mayor precisión no solamente la localización de las

diferentes partes del ciclo vital del VPH, sino también de la evolución de las lesiones, y de la respuesta inmune a la infección.^{38, 39}

Mecanismos moleculares de la malignización del epitelio cervical uterino.

Si bien la infección por el VPH es necesaria para el desencadenamiento de las lesiones cervicales de mayor severidad, no es suficiente. Otros factores del hospedero; genética e inmunodepresión y la presencia de otros co-carcinógenos, juegan papel fundamentalmente en su desarrollo.

En cuanto al VPH, las proteínas derivadas de los genes E6 y E7 de los VPH de alto riesgo son capaces de interactuar con moléculas importantes para la regulación del crecimiento y replicación celular, así como para la reparación de daños sufridos por el DNA de las células sanas. La E6 se une a la molécula p53, un importante factor regulador de la replicación celular, y el principal represor de tumores en el ser humano, e induce su degradación. La molécula p53 es capaz reguladora de la replicación celular y se conoce como la principal represora de los tumores en el ser humano. Detecta los cambios sufridos por el ADN en cualquier célula del organismo. Si el daño ha sido en una etapa del ciclo celular en la que aún no ha ocurrido la replicación del ADN, p53 envía una señal para que el ciclo celular se pare y el daño sea reparado, una vez ocurrida la reparación la célula continúa su ciclo normal. Cuando el daño es sufrido durante o inmediatamente después de la replicación del DNA, p53 envía una señal para detener el ciclo celular, y como a este nivel es imposible reparar los daños, la célula sufre un proceso de eliminación por apoptosis orquestado por la misma p53. Con esto no se permite que los daños causados al ADN sean heredados a células hijas que pueden, eventualmente, ser el origen de un tumor maligno.⁴⁰

Una alta proporción de cánceres humanos demuestra tener daños en el gen que codifica la proteína p53, el cáncer cervical es una excepción, ya que en este caso el gen se encuentra intacto pero la proteína no se encuentra presente en las células infectadas por VPH, ya que E6 se ha encargado de eliminarla. De esta manera la célula queda desprotegida y los tumores se desarrollan cuando el número de mutaciones desfavorables aumenta y, a la par, se incrementa la malignidad de las células.^{2, 40}

Por otra parte, la proteína codificada por el gen E7 se une específicamente al producto del gen represor de tumores Rb, otro factor regular del ciclo celular, que se une directamente al factor transcripcional E2F, que a su vez induce la transcripción de elementos involucrados con la replicación celular. La proteína E7 de los VPH de alto riesgo tiene una alta afinidad por el sitio de unión de Rb a E2F, cuando la célula ha sido infectada por el virus la proteína E7 se une a este sitio en vez de Rb impidiendo que éste mantenga controlado a E2F, el cual queda libre e induce la replicación celular continua. De esta manera E6 y E7 cooperan eficientemente en la transformación de las células, produciendo tumores cervicales a largo plazo.⁴¹

La expresión de los oncogenes virales E6 y E7 del VPH 16 da como resultado aneuploidía cromosómica, que favorece la integración del genoma del VPH en cromosomas celulares. La integración no siempre puede requerirse para la progresión a un fenotipo invasor distinto del ADN del VPH 18. Tales sitios de integración se distribuyen al azar sobre el genoma completo y más recientemente se dilucidado la susceptibilidad genética del codón 98 de la triada histidina frágil.⁴²

Por otra parte el proceso neoplásico asociado al VPH no se limita solamente al epitelio escamoso, sino que está involucrado también en el desarrollo de lesiones

en células cilíndricas. El VPH 18 se asocia fuertemente con el adenocarcinoma del cuello uterino.⁴³

El ciclo de infección viral depende del programa de diferenciación del queratinocito. El intervalo de tiempo transcurrido entre la infección y la liberación de las nuevas partículas víricas es muy variable pero puede estimarse en un mínimo de 4-6 semanas. Los estudios sugieren que en el caso de la infección del epitelio cervical por VPH 16, el intervalo es como mínimo 3-4 meses.³⁷ y Frazer ha esquematizado la diferencia entre un epitelio normal y uno infectado con el virus 11.

Impacto social de la infección por el VPH.

Entre los problemas sociales del diagnóstico de la infección por VPH se pueden citar varios:

El problema de a quienes examinar se basa en la alta prevalencia de tienen las mujeres muy jóvenes de infección por el virus, así en mujeres de 14-19 años la prevalencia de la infección es del 35 %, (IC 95 %: 32-38%), y luego entre las mujeres de 50-64 años la prevalencia es de 6 % (IC 95 %: 4- 8 %).⁴⁵

En EEU la prevalencia ha sido del 6 % en mujeres de 57-85 años, 46 mientras que entre las mujeres de 14-59 años llegó a ser del 26.8 % basado en un estudio de 1921 mujeres que se tomaron pruebas con aplicador entre 2003-2004, con variaciones por grupos de edades, llegando hasta un 44.8 % en la franja etaria de 20-24 años, para luego disminuir.⁴⁶

Inclusive antes de la primera relación sexual se han hecho detecciones virales, y en 110 niñas entre 4-15 años, la prevalencia de la infección era de 17 %, con 14,5 % de cepas de alto riesgo de VPH.^{47, 48}

La interrogante es, si la enfermedad se transmite por contacto sexual, entonces que pensará esa multitud de mujeres en todo el mundo que tienen la infección por el VPH. Esta situación presupone desde ya problemas psico-sociales. ¿Y las niñas, como contrajeron la infección? Es necesario recordar que el virus puede estar presente en superficies secas, y ser transmitido por los dedos y otros utensilios.⁴⁹

Se recomienda entonces comenzar el cribado del VPH después de los 25 años, y mejor aún después de los 30 años, ya que en edades anteriores a éstas, puede haber un sobre-registro de la infección sin consecuencias nefastas para las pacientes. Por otra parte, la detección de virus de alto riesgo puede ser útil para la referencia de las pacientes a la Consulta de Colposcopia.^{50, 51}

La utilización del sistema de clasificación de Bethesda en la citología orgánica, y la definición del grupo denominado ASCUS ha propiciado el uso del triaje (triangulación de métodos) para la diferenciación entre este tipo de lesiones y las de bajo grado producidas en el cuello uterino.⁵²

El pesquisaje de varios tipos virales se ha aprobado en algunos países del mundo para mujeres de 30 años y más, o que tienen citológica sin diagnóstico bien definido,^{53, 54} pero en Cuba no existe aún pesquisaje poblacional para esta infección viral.

En resumen, tanto la edad de la infección como la prevalencia, y los genotipos virales encontrados son variables, por tanto las estrategias deben ser personalizadas, específicas para cada contexto y escenario.

La mayoría de las mujeres se inquietan cuando se les comunica que padecen una enfermedad de transmisión sexual (ETS); con el VPH no hay una excepción.

La detección tanto del VPH como de lesiones cervicales produce un estado de ansiedad y depresión en muchas mujeres. Las mujeres con citología normal, pero positivas al VPH se encuentran muy ansiosas y estresadas que las mujeres que resultan negativas al ADN viral. Las mujeres con citologías anormales o no satisfactorias, VPH positivas, muestran más stress que las que son VPH negativas, pero no más ansiosas. Y sin tener en cuenta el resultado de la citología, las mujeres positivas al VPH reportaron peores relaciones sexuales. Alrededor de 1/3 de las mujeres positivas al VPH se sentían peor acerca de sus relaciones pasadas y futuras comparadas con menos del 2 % en las mujeres VPH negativas. Es decir, la prueba del VPH puede tener un impacto psicosocial adverso, con ansiedad aumentada, distress y preocupación por las relaciones sexuales.^{55, 56}

Todo ello parece estar relacionado con la falta de conocimientos sobre el tema en cuestión, la percepción del riesgo para la salud. Se necesitan mensajes adecuados, y es necesario transmitirles que se trata de un virus común, con relativamente bajo riesgo para la mayoría de las personas infectadas, y que en muchos casos se elimina, dejando a la persona protegida frente a otro ataque del mismo tipo, y que sólo las infecciones persistentes son claros marcadores de riesgo.⁵⁵

Otros de los aspectos que han sido considerados como preocupación, sobre todo de grupos religiosos o algunos políticos, es si la prevención primaria de la infección por VPH podría incentivar a los jóvenes a realizar relaciones sexuales sin protección.⁵⁷ Si bien es cierto que existe aún limitado conocimiento por la población de la asociación entre VPH (infección sexual transmisible) y el Cáncer del Cuello Uterino, la preocupación anterior no deja de ser cierta, hasta ciertos límites. Sin embargo, se han encuestado a madres australianas para escuchar y tener en cuenta su opinión, y el 98 % desea que sus hijas sean vacunadas para que no infecten con el VPH, el 91 % no consideró la posibilidad anterior de relaciones sexuales precoces sin protección, y se plantea que solamente la promoción, la educación sexual son las armas para lograr que estos desaciertos no ocurran.⁵⁸

Todas las mujeres a las que se detecta una citología con la presencia de la marca "coilocitos" son referidas a la Consulta de Patología de Cuello. ¿Cuántas irán? ¿Cuántas continuarán el seguimiento? ¿A cuántas se les diagnosticará una lesión de bajo grado o de alto grado de malignidad? ¿Cuánto stress deriva de todo ello? ¿Qué pasará con la pareja? ¿Se mantendrá el matrimonio en las mismas condiciones que antes de conocer el resultado de su prueba citológica alterada?

El diagnóstico citológico también puede traducir problemas si no se audita permanentemente, tanto interna como externamente, como señalábamos anteriormente.

Tratamiento de la infección por VPH.

El tratamiento de las lesiones verrugosas producidas por el VPH o del condiloma plano, como se le llamó en un tiempo, radican en la extirpación la lesión, y esto puede hacer mediante varios métodos, que pueden realizarse en el ambulatorio, con o sin anestesia local, como son la criocirugía, la radio cirugía, la utilización de ácido tricolor acético,⁵⁹ (Nivel de evidencia III) y la utilización de inmunomoduladores inespecíficos.

Cuando se usa la radiocirugía, es importante el examen de los bordes quirúrgicos, para predecir la remanencia de lesiones, y la recurrencia de la enfermedad.

Dado que la mayoría de las infecciones son transitorias, y no existe viremia, no es necesario el uso de antivirales sistémicos, aunque se han hecho pruebas con Aciclovir en combinación con la criocirugía ⁶⁰ con efectividad en el 80 % de las mujeres tratadas, (Nivel de Evidencia III)

Prevención primaria de la infección por VPH. Las vacunas preventivas y las terapéuticas. La prevención primaria estaría dada por la evitación de contraer la enfermedad.

Aunque la OMS promovió desde el 1985 el uso de los métodos de barrera para evitar las infecciones cervicales y el cáncer cérvico uterino ⁶¹ se ha demostrado que el mismo no es un método 100 % eficaz, y sólo protege hasta un 70 %, debido a que las personas no lo usan correctamente, sólo lo hacen al momento de la eyaculación, y las lesiones infectantes están en otras áreas genitales masculinas, no solamente en el pene. ⁶²

La otra estrategia en la que se trabaja actualmente es la vacunación.

Las vacunas profilácticas contra el VPH fueron hechas con subunidades (pseudo-cápsidas virales) generadas por auto ensamblaje de L1, la principal proteína de la cápsida, de los tipos 16, 18, 6 y 11, aislados o en combinación con sustancias estimuladoras de la respuesta inmune. Estas vacunas generan respuesta del tipo de anticuerpos neutralizantes en el suero. Como no existe viremia, entonces las IgG deben actuar en la superficie del epitelio para neutralizar a los virus, o quizás exista neutralización intracelular. ⁵⁸

Las preguntas resultantes serían ¿por qué tiempo producen protección? ¿Habría protección cruzada ante la infección por otros genotipos virales?

Por otra parte, existen las vacunas terapéuticas que inducen respuesta inmune, dependiente de la acción de los linfocitos T CD4+, que redundan en la formación de antígenos citotóxicos específicos CD8+. ⁵⁸ Entonces podría haber varios tipos de vacunas terapéuticas:

- Para que sean efectivas tras la exposición al VPH.
- Para que sean efectivas frente a lesiones de bajo grado de malignidad.
- Para que sean efectivas frente a lesiones de alto grado de malignidad. ⁶³⁻⁶⁹

Al parecer se necesitan combinaciones para lograr los efectos deseados. Cuba está produciendo y ensayando una vacuna terapéutica. ⁷⁰ Las vacunas profilácticas se deberán dirigir a mujeres no infectadas entre 15-25 años (se había planteado en el 2004). ⁶³ Los hombres debieran vacunarse junto con las mujeres para prevenir la transmisión, aunque no tengan efecto clínico en ellos. ⁶³

Según un panel de expertos reunidos en octubre 21-23 del 2004, en Niza, Francia, se planteó entre otros detalles que la vacunación debía comenzar entre los 9-13 años de edad. ^{64, 65}

Los modelos matemáticos desarrollados en Finlandia para la vacunación del 80 % de ambos sexos plantean una posible reducción disminuiría aún más la incidencia del cáncer invasor escamoso del cuello uterino. ⁶⁶

Según el documento de Consenso Europeo relativo a la vacunación se plantea que ya hay dos vacunas profilácticas disponibles, que son inmunógenas, carecen de ADN viral y no tienen capacidad infectiva, replicativa ni oncogénica.⁶⁵

El objetivo final a largo plazo de las vacunas frente al VPH es la prevención del cáncer invasor de cuello de útero. Objetivos asociados son la prevención de los otros cánceres relacionados con el VPH: vulva, vagina, ano, pene y orofaringe.

Persiguen tres objetivos.

- A corto plazo. Obtener un impacto apreciable en la disminución de resultados citológicos anómalos y de neoplasias intraepiteliales cervicales de bajo grado.
- A mediano plazo. Es la prevención de las lesiones precursoras del cáncer del cuello uterinos, de alto grado. También podrían prevenir las neoplasias de vulva y vagina, sobre todo, la tetravalente.
- A largo plazo. Prevención del cáncer invasor del cuello uterino.⁶⁵

Cervarix®

Vacuna bivalente que incluye VLP de los tipos 16 (20 mg) y 18 (20 mg) expresadas en Báculo virus que utiliza células Hi-5 Rix4446 derivadas de Trichoplusia ni. Utiliza como adyuvante AS04, una formulación compuesta por hidróxido de aluminio y MPL (3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A) un lipopolisacárido desintoxicado obtenido de Salmonella Minnesota.⁶⁵

Gardasil®

Vacuna tetravalente que incluye VLP de los tipos 6 (20 mg), 11 (40 mg), 16 (40 mg) y 18 (20 mg) expresadas en células de levadura Saccharomyces cerevisiae CANADE 3C-5 (Cepa 1895). Utiliza como adyuvante hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo.

La eficacia de estas vacunas se midió mediante la infección persistente y el CIN 2/3 histológicamente documentado y la misma está en el rango del 95-100 %.⁶⁶⁻⁷⁰

Es importante, entonces después de instaurado un sistema de vacunación, proponer nuevas guías de pesquiasaje citológico y viral, así como nuevos marcadores, como plantean otros.⁷¹

Reacciones adversas. Se han planteado algunas, entre las que destacan reacción anafiláctica reportada en 7 casos en Australia en 2008, con Gardasil, 2.6 x 100 000 dosis administradas, mayor que para otras vacunas,⁷² pero estos datos no están bien documentados. Inclusive se han visto muertes como reacciones adversas a estas vacunas en Estados Unidos de Norteamérica.⁷³

Posición del Grupo Nacional de Ginecología y Obstetricia del Ministerio de Salud Pública de Cuba respecto a la vacunación contra el VPH.⁷⁴

- Las vacunas son efectivas en mujeres no infectadas con el VPH, pero no es así en las ya infectadas.
- No hay protección cruzada contra otros genotipos virales.

- No existen evidencias de protección por más de cinco años en pacientes vacunadas, aunque es muy posible que sea así.
- Los estudios de seguimiento post vacuna sólo han llegado a 5 años. Es muy probable que sea necesario el uso de una cuarta dosis.
- Las vacunas para HPV son generalmente bien toleradas y los efectos adversos encontrados son leves.
- No hay estudios que avalen la seguridad de la vacunación durante el embarazo, ni durante la lactancia.
- No está probada su seguridad de ser administrada conjuntamente con otras vacunas que se aplican en edad infantil (edad probable de vacunación).
- El costo aproximado de las vacunas es de 100 USD por dosis (300 \$USD tratamiento completo) aunque hay perspectivas de ayuda internacional para ello.
- La implementación de la vacunación de manera masiva supondría un gasto mayor, pues sería necesario crear un programa de vacunación nuevo.
- Los beneficios de la vacuna se verán a largo plazo con la reducción de la incidencia de lesiones pre-malignas e invasivas.
- En reunión de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) celebrada en Washington DC el 5 de octubre de 2005, uno de los temas discutidos sobre la alianza para la introducción de la vacuna contra el VPH, fue, que una vez introducida, debía considerarse complementaria al tamizaje del cáncer cérvico-uterino.

La posible vacunación de la población femenina en edades prepúberes y adolescentes, pudiera reducir de forma importante la aparición del cáncer cérvico-uterino, y por tanto, la mortalidad por esta causa. Todavía hay muchos aspectos que deben aclararse en relación con las vacunas profilácticas colocadas en el mercado hasta el momento; por tanto nuestro deber es mantener nuestra información sobre cada uno de los aspectos relacionados con la definición de las dudas actuales y, si efectivamente las expectativas de esta vacunación se verifican en la práctica, no dudamos que nuestro sistema de salud pondrá a disposición y beneficio de nuestro pueblo este descubrimiento científico.⁷³

Se están desarrollando en fase de ensayo clínico ya vacunas terapéuticas en Cuba, frente a lesiones cervicales producidas por el VPH.

Como se ha visto la problemática de la infección por los Virus del Papiloma Humano es de vital importancia y es un serio problema de salud en todo el mundo, que ha sido y sigue siendo abordado multidisciplinariamente, y quedan muchos aspectos a resolver, en cuanto a la vacunación tanto la profiláctica como la terapéutica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Centers for Disease Control and Prevention. HPV vaccine questions and answers. Accessed at <http://www.cdc.gov/std/hpv/STDFact-HPV-vaccine.htm>, January 25, 2007.
2. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2008 Sep;110(3 Suppl 2):S4-7 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18760711>
3. Hopman AH, Kamps MA, Smedts F, Speel EJ, Herrington CS, Ramaekers FC. HPV in situ hybridization: impact of different protocols on the detection of integrated HPV. *Int J Cancer* 2005 Jun 20; 115(3): 419-28. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15688369>
4. Lupiani Castellanos MP y Fraga Hernández ME. Vacunas del Papiloma Humano: Se amplía el calendario vacunal. *Canar Ped*. Enero-Abril 2008; 32(1): Disponible en: http://www.comtf.es/pediatria/Bol_2008_1/Papiloma_Humano_vacuna_PLupiani.pdf
5. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Res Cancer*. 2002 may; 2(5):342-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12044010>
6. Jung WW, Chun T, Sul D, Hwang KW, Kang HS, Lee DJ, Han IK. Strategies against human papillomavirus infection and cervical cancer. *J Microbiol*. 2004 Dec; 42(4):255-66. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15650698>
7. Castro-Jiménez Miguel Ángel, Vera-Cala Lina María, Posso-Valencia Héctor Jaime. Epidemiología del cáncer de cuello uterino: estado del arte. *Rev Colomb Obstet Ginecol* [serial on the Internet]. 2006 Sep [cited]; 57(3): 182-189. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74342006000300006&lng=en
8. Burchell AN, Winer RL, De Sanjosé S, Franco E. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine*. 2006; 24 (Suppl) 3:52-61
9. Baseman JG, Koutsky LA. The epidemiology of human Papillomavirus infections. *J Clin Virol*. 2005 Mar;32 Suppl 1:S16-24. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15753008>
10. Frazer IH. Prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination. *Nat Rev Immunol*. 2004 Jan; 4(1):46-54. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14704767>
11. Doorbar J. Eventos del ciclo vital del VPH y selección de biomarcadores. *HPV Today*. Feb 13, 2007; No 10: Disponible en: <http://www.seap.es/bibliografia/HPVToday/HPVToday010SEAP.pdf>
12. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al.. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet*. 2005 Sep; 366(9490):991-8: Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16168781>
13. Wang SS, Schiffman M, Shields TS, Herrero R, Hildesheim A, Bratti MC, Sherman ME, Rodriguez AC, Castle PE, Morales J, Alfaro M, Wright T, Chen S,

Clayman B, Burk RD, Viscidi RP. Seroprevalence of human papillomavirus-16, -18, -31, and -45 in a population-based cohort of 10000 women in Costa Rica. *Br J Cancer*. 2003 Oct 6;89(7):1248-54.

14. Winer RL, Lee SK, Hughes JP, Adam DE, Kiviat NB, Koutsky LA. Genital Human Papillomavirus Infection: Incidence and Risk Factors in a Cohort of Female University Students. *Am J Epidemiol* 2003; 157 (3): 218-226. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12543621>

15. Dailard C. HPV in the United States and Developing Nations: A Problem Of Public Health or Politics? The Guttmacher Report on public policy. 2003 Aug; 6(3): Disponible en: <http://www.guttmacher.org/pubs/tgr/06/3/gr060304.html>

16. Syrjanen S, Shabalova I, Petrovichev N, Podistov J, Ivanchenko O, Zakharenko S, Nerovjna R, et al. Age-specific incidence and clearance of high-risk human papillomavirus infections in women in the former Soviet Union. *Int J STD AIDS*. 2005 Mar;16(3):217-23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15835076>

17. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, Adam DE, Lee SK, Kuypers JM, Koutsky LA. Development and duration of human papillomavirus lesions, after initial infection. *J Infect Dis*. 2005 Mar 1; 191(5):731-8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15688287>

18. Denis F, Hanz S, Alain S. Clearance, persistence and recurrence of HPV infection. *Gynecol Obstet Fertil*. 2008 Apr; 36(4):430-40. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18417407>

19. Castle PE, Jeronimo J, Schiffman M, Herrero Ro, Rodríguez AC, Bratti MC, et al. Age-Related Changes of the Cervix Influence Human Papillomavirus Type Distribution. *Cancer Res* 2006; 66(2): 1218-24. Disponible en: <http://cancerres.aacrjournals.org/cgi/content/full/66/2/1218>

20. Hwang HS, Park M, Lee SY, Kwon KH, Pang MG. Distribution and prevalence of HPV genotypes in routine Pap smear of 2470 Korean women determined by DNA chip. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Dec 2004; 13 (12): 2153-6. Disponible en: <http://cebp.aacrjournals.org/content/13/12/2153.full.pdf>

21. Berlin Grace VM. HPV type 18 is more oncopotent than HPV16 in uterine cervical carcinogenesis although HPV16 is the prevalent type in Chennai, India. *Indian J Cancer*. 2009 Jul-Sep; 46 (3): 203-207. Disponible en: <http://www.indianjancer.com/article.asp?issn=0019-509X;year=2009;volume=46;issue=3;page=203;epage=207;aulast=Berlin>

22. Cox JT, Lorincz AT, Schiffman MH, Sherman ME, Cullen A, Kurman RJ. Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172(3): 946-54. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7892889>

23. Banister C. Blair Holladay E, Cribado del VPH. Pruebas de VPH. *HPV Today*, 2005, Oct; No. 7: 4.

24. Meisels A, Fortín R. Condylomatous lesions of the cervix and vagina. I. Cytologic patterns. *Acta Cytol* 1976; 20(6): 505-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1069445>
25. Mathur RS, Mathur SP. Vascular endothelial growth factor (VEGF) up-regulates epidermal growth factor receptor (EGF-R) in cervical cancer in vitro: this action is mediated through HPV-E6 in HPV-positive cancers. *Gynecol Oncol*. 2005 Apr;97(1):206-13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15790460>.
26. Münger K. The role of human papillomaviruses in human cancers. *Front Biosci*. 2002 Mar 1;7: d641-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11861215>
27. Shastri SS, Dinshaw K, Amin G, Goswami S, Patil S, Chinoy R, Kane S, Kelkar R, Muwonge R, Mahe C, Ajit D, Sankaranarayanan R. Concurrent evaluation of visual, cytological and HPV testing as screening methods for the early detection of cervical neoplasia in Mumbai, India. *Bull World Health Organ*. 2005 Mar;83(3):186-94. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2624199/>
28. Jeronimo J, Castle PE, Herrero R, Burk RD, Schiffman M. HPV testing and visual inspection for cervical cancer screening in resource-poor regions. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 83 (2003) 311-313. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14643047>
29. Sankaranarayanan R, Esmey PO, Rajkumar R, Muwonge R, Swaminathan R, Shanthakumari S, Fayette JM, Cherian J. Effect of visual screening on cervical cancer incidence and mortality in Tamil Nadu, India: a cluster-randomised trial. *Lancet*. 2007 Aug 4;370(9585):398-406. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17679017>
30. Arbyn M, Sankaranarayanan R, Muwonge R, Keita N, Dolo A, Mbalawa CG, Nouhou H, Sakande B, Wesley R, Somanathan T, Sharma A, Shastri S, Basu P. Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India. *Int J Cancer*. 2008 Jul 1; 123(1):153-60. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18404671>
31. Sankaranarayanan R, Budukh AM, Rajkumar R. Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle-income developing countries. *Bull World Health Organisation* 2001; 79(10): 954-62. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11693978>
32. Sanabria Negrín JG, Salgueiro M, Vólquez C. Incremento de la detección de lesiones del cuello uterino con inspección visual con ácido acético en Puerto Esperanza, Pinar del Río. 2008. Tesis de Especialidad de Primer Grado en MGI. 2009.
33. IARC Screening Group - cervical cancer research studies. Atlas VIA IARC. Available online In: <http://screening.iarc.fr/cervicalindex.php>
34. Ferris DG, Litaker MS, Macfee MS, Miller JA. Remote diagnosis of cervical neoplasia: 2 types of telecolposcopy compared with cervicography. *J Fam Pract* 2003; 52(4):298-304. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12681091>

35. Li W; Venkataraman S; Gustafsson U; Oyama JC; Ferris DG; Lieberman RW . Using acetowhite opacity index for detecting cervical intraepithelial neoplasia. *Journal Of Biomedical Optics [J Biomed Opt]* 2009 Jan-Feb; 14 (1): 14-20. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19256708>
36. Miejer C. El próximo paso en el cribado del cáncer de cuello uterino. *HPV Today*.2009; Mar 17; 1-3. Disponible en: http://www.hpvtoday.com/hpvtoday-sus/pdf/HPV-Today_17_es.pdf
37. Hammes LS, Korte JE, Tekmal RR, Naud P, Edelweiss MI, Valente PT, Longatto-Filho A, Kirma N, Cunha-Filho JS. Computer-assisted immunohistochemical analysis of cervical cancer biomarkers using low-cost and simple software. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2007 Dec; 15(4):456-62. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18091391>
38. Meshcheriakova MV; Zakharov IuM; Kurenkov EL. Erythropoietin possible influence on the cellular renovation processes of exocervical epithelium in norm, in case of chronic cervicitis and cervical intraepithelial neoplasia 1 and 2 . *Ross Fiziol Zh Im I M Sechenova*. 2009 Feb; 95 (2): 143-52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19368312>
39. Conesa-Zamora P; Doménech-Peris A; Ortiz-Reina S; Orantes-Casado FJ; Acosta-Ortega J; García-Solano J; Pérez-Guillermo M. Immunohistochemical evaluation of ProEx C in human papillomavirus-induced lesions of the cervix. *J Clin Pathol*; 2009 Feb; 62(2), p. 159-62. Disponible en: <http://jcp.bmjournals.com/content/62/2/159.abstract>.
40. Hengstermann A, D'silva MA, Kuballa P, Butz K, Hoppe-Seyler F, Scheffner M, San José S, Muñoz N. Growth suppression induced by downregulation of E6-AP expression in human papillomavirus-positive cancer cell lines depends on p53. *J Virol*. 2005 Jul;79(14):9296-300. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994823>
41. McLaughlin-Drubin ME, Huh KW, Münger K. The Human Papillomavirus Type 16 E7 Oncoprotein Associates with E2F6. *Journal of Virology*. 2008 Sep; 82 (17): 8695-8705. Disponible en: <http://jvi.asm.org/cgi/content/abstract/82/17/8695>
42. Moodley M. Update on pathophysiologic mechanisms of human papillomavirus. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2005 Feb;17(1):61-4. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711413>
43. Altekruse SF, Lacey JV Jr, Brinton LA, Gravitt PE, Silverberg SG, Barnes WA Jr et al. Comparison of human papillomavirus genotypes, sexual, and reproductive risk factors or cervical adenocarcinoma and squamous cell carcinoma= Northeastern United States. *Am J Obstet Gynecol*, 2003 Mar; 188 (3): 657-63. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12634637>
44. Saveria Campo, M. Monografía. Las proteínas de transformación esenciales del VPH: E5, E6 y E7. *HPV Today*. 2005; Pág. 8.in: <http://www.hpv.today.com>
45. Datta SD, Koutsky LA, Ratelle S, Unger ER, Shlay J, McClain T, Weaver B, Kerndt P, Zenilman J, Hagensee M, Suhr CJ, Weinstock H. Human papillomavirus infection and cervical cytology in women screened for cervical cancer in the United States, 2003-2005. *Ann Intern Med* 2008 Apr 1; 148(7):493. Disponible en: <http://www.annals.org/content/148/7/493.full.pdf+html>

46. Lindau ST. Prevalence of high-risk HPV stable in older US women. *Obstet Gynecol* 2008; 112(5): 979-89. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18978096>
47. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M, McQuillan G, Swan DC, Patel SS, Markowitz LE. Prevalence of HPV infection among females in United States. *JAMA* 2007 Feb 28; 297(8): 813. Disponible en: <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/297/8/813>
48. Doerfler D, Bernhaus A, Kottmel A, Sam C, Koelle D, Joura EA. Human papilloma virus infection prior to coitarche. *Am J Obstet Gynecol* 2009 May; 200(5):487e1. Disponible en: <http://www.ajog.org/article/PIIS0002937808024344/fulltext>
49. Sonnex, C. et al. Detection of human papillomavirus DNA on the fingers of patients with genital warts. *Sexually Transmitted Infections*. October 1999 75(5):317-319. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1758241/>
50. Lee NW, Kim D, Park JT, Kim A. Is the human papillomavirus test in combination with the Papanicolaou test useful for management of patients with diagnoses of atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesions? *Arch Pathol Lab Med* 2001 Nov;125(11):1453-7. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11698001>
51. Goldie SJ, Kim JJ, Wright TC. Cost-Effectiveness of Human Papillomavirus DNA Testing for Cervical Cancer Screening in Women Aged 30 Years or More. *Obstet Gynecol* 2004 Apr; 103(4): 619-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15051550>
52. Solomon D. VPH en Cribado y Triage. Estudio ALTS sobre el Triage de ASCUS y LSIL. *HPV Today*. 2004; sep 5: 5. Disponible en: http://www.hpvtoday.com/webDocs/Esp/downloads/HPV/HPVToday05_Esp.pdf
53. Schiffman M, Khan MJ, Solomon D, Herrero R, Wahcolder S, Hildesheim A, Rodriguez AC, Bratti MC, Wheeler CM, Burk RD, PEG Group; ALTS Group. A study of the impact of adding HPV types to cervical cancer screening and triage tests. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97 (2): 147-50. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15657345>
54. Bais AG, Rebolj M, Snijders PJ, de Schipper FA, van der Meulen DA, Verheijen RH, Voorhorst F, van Ballegooijen M, Meijer CJ, Helmerhorst TJ. Triage using HPV-testing in persistent borderline and mildly dyskaryotic smears: proposal for new guidelines. *Int J Cancer* 2005; Aug 10; 116(1):122-9. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15751045>
55. McCaffery K, Waller J, Forrest S, Cadman L, Szarewski A, Wardle J. Testing positive for human papillomavirus in routine cervical screening: examination of psychosocial impact. *BJOG*. 2004 Dec;111(12):1437-43
56. Hellsten C, Lindqvist PG, Sjöström K. A longitudinal study of sexual functioning in women referred for colposcopy: a 2-year follow up. *BJOG*. 2008 Jan; 115(2):205-11 Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17903228>

57. Pitts M. Aspectos psico-sociales del VPH: ¿Podrían las vacunas VPH instar a los jóvenes a tener relaciones sexuales sin protección? HPV Today 2007; Feb; No. 10: 7. Disponible en:
http://www.hpvtoday.com/webDocs/Esp/downloads/HPV/HPVToday10_Esp.pdf
58. Stanley MA. Vacunas VPH. Expectativas y realidades. HPV Today, 2003; Mar; No. 2: 8-10. Disponible en:
http://www.hpvtoday.com/webDocs/Esp/downloads/HPV/HPVToday02_Esp+add.pdf
59. Fernández R, Ugueto C. Virus del papiloma humano: tratamiento. Tesis. Caracas; s.n; 31 oct. 1997. 38 p.
60. Fernández M; Soto Pérez J; Fúster Alfaro F; Steinkoler Paul. Tratamiento de las lesiones por virus del Papiloma humano (PVH) a nivel cérvico-vaginal (criocirugía asociado a 5-fluoracilo y aciclovir Rev. méd. Costa Rica 1998 oct-dic; 65(545):165-8.
61. World Health Organization (WHO). Primary Prevention of Cervical Cancer. CAN/85.1. Geneva: WHO (October 3 - November 2, 1985).
62. Winer RL. ¿Protegen los condones contra el VPH? Punto de vista en HPV Today, 2006, Aug. No. 09: 12. Disponible en:
http://www.hpvtoday.com/webDocs/Esp/downloads/HPV/HPVToday09_Esp.pdf
63. Harper D. El impacto real de las vacunas en los países desarrollados radicaré en la reducción del coste total de los programas de cribado. HPV Today 2005; Octubre No 7: 1-3 Disponible en:
http://www.hpvtoday.com/webDocs/Esp/downloads/HPV/HPVToday07_Esp.pdf
64. Muñoz N, Bosch FX, Garnett G, Pattnick J, Sultan C, Watson M. Vacunación preventiva contra enfermedades asociadas al VPH: directrices para un máximo beneficio en la salud europea. HPV Today 2005; Oct No. 7: 6. Disponible en:
http://www.hpvtoday.com/webDocs/Esp/downloads/HPV/HPVToday07_Esp.pdf
65. Cortés Bordoy J, García de Paredes M, Muñoz Zato E, Martínón Torres F, Torné Blade A, et-al. Vacunas profilácticas frente al virus del papiloma humano: Documento de consenso 2008. SEMERGEN. 2009; 35(1):20-8. Disponible en:
http://www.semergen.es/semergen/microsites/doc_sanitarios/consenso_vph08.pdf
66. Koutsky L, For the FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. N Engl J Med. 2007; 356(19): 15-27. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17494925>
67. Ault KA; for the Future II Study Group. Efficacy of a prophylactic human papillomavirus L1 virus-like-particle vaccine on risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2, grade 3, and adenocarcinoma in situ: a combined analysis of four randomised clinical trials. Lancet 2007; 369(9576): 1861-8.50. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17544766>
68. Garland SM, Hernández-Ávila M, Wheeler CM, Pérez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. N Engl J Med. 2007;356(19): 1928-43.51. Disponible en:
<http://content.nejm.org/cgi/content/full/356/19/1928>

69. Paavonen J, Jenkins D, Bosch FX, Naud P, Salmerón J, Wheeler CM, et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 369(9580): 2161-70.52. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17602732>
70. Dillner J. Efficacy of quadrivalent HPV vaccination against condylomata and low-grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasias. Presented at the 24th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop (IPCCW). Beijing, 3-9 de noviembre de 2007. Oral presentation 5B-04. Disponible en: http://www.semergen.es/semergen/microsites/doc_sanitarios/consenso_vph08.pdf
71. Kiviat NB, Hawes SE, Feng Q. Screening for cervical cáncer in the Era of the HPV vaccine-The urgent need for both new screening guidelines and new biomarkers. *JCNI* 2008; March 5; 100 (5): 290-291. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18314471>
72. Chustecka Z. True Hypersensitivity to HPV Vaccine Is Uncommon, Say Australian Researchers. *BMJ*. Published online before print December 2, 2008
73. Cabezas Cruz E. Aspectos relacionados con la vacuna contra el virus del Papiloma humano. *Rev Cubana Obstet Ginecol*[revista en internet] 2008; sept-dic[citado]; 34(3): Disponible en: http://bvvs.sld.cu/revistas/gin/vol34_3_08/gin04308.htm
74. Torrens T. Vacuna terapéutica en Cuba en fase preclínica. 2006. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/cpicm-cmw/temas.php?idv=20839>.

Recibido: 9 de Septiembre de 2009.
Aprobado: 18 de Septiembre de 2009.

Dr. José G. Sanabria Negrín. Universidad de Ciencias Médicas "Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna". Km 89 Carretera Central. Pinar del Río. Cuba E- mail: joseg50@fcm.pri.sld.cu