

**HOSPITAL GENERAL DOCENTE  
"DR. AGOSTINHO NETO"  
GUANTANAMO**

**INFECCION POR EL VIRUS  
DEL PAPILOMA HUMANO.**

*Dra. María Cristina Ruiz Martínez<sup>1</sup>, Dr. José Antonio Bordelois Abdo<sup>1</sup>, Dra. Ileana Fernández Ramírez<sup>1</sup>, Dr. Oscar Chacón Benítez.<sup>2</sup>*

**RESUMEN**

Se realiza una revisión bibliográfica sobre la enfermedad infecciosa viral de transmisión frecuentemente social, también conocida como verrugas genitales, condiloma acuminado o cresta de gallo. Se presenta el cuadro clínico y se hace una revisión detallada de varios aspectos.

**Palabras clave:** CONDILOMA ACUMINADO/ etiología; CONDILOMA ACUMINADO/ diagnóstico; CONDILOMA ACUMINADO/ tratamiento.

**INTRODUCCION**

El perfeccionamiento de los programas de estudio y planes en todos los sistemas educacionales conforman una actividad permanente de los profesionales que trabajan vinculados a la docencia, asistencia médica, investigación científica y pedagógica. Con el desarrollo de la tecnología y la ciencia nos vemos obligados a mantener una superación constante en nuestra labor.

Entre las múltiples funciones del profesor universitario en las ciencias médicas, se encuentra la de educar la formación de convicciones personales y

---

<sup>1</sup> *Especialista de I Grado en Dermatología.*

<sup>2</sup> *Especialista de I Grado en Otorrinolaringología.*

hábitos de conducta, unido a una conducta general y médica, para el logro de personalidades desarrolladas integralmente.

Se ha decidido revisar este tema del virus del papiloma humano dada la importancia que tienen las infecciones de transmisión sexual (ITS) en nuestro sistema de salud, la dedicación y los recursos que día a día proporciona nuestro estado para el mantenimiento de la calidad de vida de la población y tomando como tópicos fundamentales la prevención, promoción y terapéutica a seguir, así como su relación con otras ITS y su génesis en la incidencia de enfermedades malignas.

Las ITS representan mundialmente un serio problema, tanto en términos de salud como económicos y sociales. Su control es decisivo para mejorar la salud reproductiva de toda la población, y representa uno de los grandes desafíos de la salud pública contemporánea.

El impacto creciente que tienen las ITS en la salud de las mujeres y los niños, y la conexión que existe entre este grupo de enfermedades y la prevención de la infección por el VIH, son dos elementos de enorme importancia para que sean consideradas un problema prioritario de nuestros tiempos.

Las ITS son un conjunto de infecciones que se transmiten fundamentalmente a través de las relaciones sexuales. Algunas de ellas, también pueden transmitirse a través del contacto con la sangre o de la madre infectada a su hijo. Son muy comunes en todo el mundo como causa de morbilidad, complicaciones y secuelas, como es el caso de la enfermedad pélvica inflamatoria en la mujer (EPI), estrechez uretral en el hombre, infertilidad en ambos sexos, cáncer cervical y cáncer de pene.

En mujeres en edad fértil, las ITS constituyen un importante problema en la morbimortalidad materno-infantil, debida entre otras causas a abortos espontáneos, muerte fetal y/o materna, partos prematuros, bajo peso al nacer, infección ocular y pulmonar de los neonatos, y sífilis congénita.

La OMS ha estimado que las ITS, incluyendo el VIH-SIDA, constituyen a escala mundial la causa de enfermedad más importante entre hombres de 15-44 años y la segunda causa más importante (después de las causas maternas) en mujeres jóvenes de países en vía de desarrollo.

Cálculos recientes informan que cada año se presentan en todo el mundo más de 340 millones de casos de ITS curables (que incluyen sólo infecciones bacterianas, fúngicas y parasitarias susceptibles de tratamientos efectivos) y que por lo menos 1 millón de contagios ocurren cada día. Solamente para Latinoamérica y el Caribe se estimaron entre 35 y 40 millones en este grupo de ITS, con más de 100 mil infecciones promedio por día.

Los síntomas más comunes de las ITS incluyen: secreción uretral, secreción vaginal, úlcera genital, dolor abdominal bajo, aumento de volumen del escroto, bubón inguinal e inflamación de los ojos en el recién nacido.

Ellos son causados por una gran variedad de patógenos virales: Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), virus de la hepatitis B (VHB), virus del herpes simple o herpes genital (VHS); y virus del papiloma humano (VPH), entre ellos: bacterianos (*Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *Haemophilus Ducrey*, *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*), hongos (*Candida albicans*), protozoos (*Trichomonas vaginalis*) y parásitos (*Sarcoptes scabiei*).

## **CONCEPTO**

Enfermedad infecciosa viral de transmisión frecuentemente sexual, también conocida como verrugas genitales, condiloma acuminado o "cresta de gallo."

## **CUADRO CLINICO**

La mayoría de las infecciones por el VPH son sintomáticas, pueden presentarse clínicamente, pero pueden adoptar formas subclínicas, solamente visibles a través de técnicas de amplificación tras la aplicación de sustancias químicas como el ácido acético.

Es posible la ocurrencia de infecciones latentes en las que no existen lesiones manifiestas ni clínicas ni subclínicas que solamente pueden ser diagnosticadas a través de la detección del DNA viral por medio de técnicas moleculares.

Se desconoce con exactitud el tiempo que el virus puede permanecer en este estado de latencia, así como los factores que pueden desencadenar la

aparición de lesiones, por lo que no es posible determinar con precisión el período de incubación.

Varios genotipos de papovavirus se localizan en la mucosa genitoanal y áreas cutáneas circunvecinas y ocasionalmente en la mucosa oral (posiblemente por relaciones bucogenitales), también se pueden localizar en la mucosa laríngea, por contagio durante el parto. En la actualidad estos virus han adquirido una gran importancia por el riesgo oncogénico que conllevan.

Algunos estudios demuestran que la infección, detectada o no, puede tener carácter transitorio o permanecer hasta años en estado de latencia y después originar nuevas lesiones, por lo que las recidivas están más relacionadas con la activación de reservorios del mismo paciente que con reinfección de transmisión sexual.

Entre los factores que determinan la persistencia de la infección y su progresión hacia displasias o carcinoma in situ, se encuentra el tipo de virus y la presencia de cofactores como el estado inmunológico del individuo.

La clásica lesión vegetante de superficie áspera y rugosa, de número y tamaño variable, con exudación serosa mal oliente, todavía es frecuente, pero hay que tener en cuenta que cada vez se presentan más casos que no tienen estas características; pueden ser solo máculas eritematosas, erosiones o incluso fisuras que sangran al contacto sexual, todo lo cual se engloba con el título de verrugas subclínicas.

En dependencia del tamaño y localización, los condilomas pueden ser: dolorosos, friables, y/o pruriginosos. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples, localizadas y difusas y de tamaño variable. En hombres se presentan con mayor frecuencia en el glande, surco balanoprepucial incluyendo frenillo, dorso de pene, región inguinal y región perianal y en mujeres en periné, región perianal, vagina, vulva, región inguinal, así como en cuello uterino donde son con mayor frecuencia de tipo subclínica.

La mucosa anal y áreas cercanas también pueden afectarse, tanto en mujeres como en hombres, por el tipo de relación sexual, así como la mucosa orofaríngea, con menor frecuencia.

Las lesiones que comprometen la piel se muestran más duras y queratinizadas, en cambio las de las mucosas son más exudativas.

A nivel de mucosas, en especial genitoanal, esta relación es cada vez más evidente por los métodos de diagnóstico de la biología molecular (PCR) se han detectado virus oncogénicos, responsables de diversos cuadros preneoplásicos o neoplásicos; la relación más comprobada es la de cáncer cervicouterino que es causada por VPH 16 y 18, así como en los siguientes cuadros: papulosis bowenoide, enfermedad de Bowen, eritroplasia de queyrat, condiloma gigante y carcinoma verrugoso (estos dos últimos, según algunos autores, son sinónimos o simplemente la transición de una verruga venérea a un cáncer de poca agresividad).

Es posible que en la patogenia de todo espinocelular de mucosas los papovavirus jueguen un importante papel.

Como su nombre lo indica, la forma principal de transmisión es por las relaciones sexuales con penetración vaginal, anal u oral sin protección o solo por aproximación de genitales. Durante el parto se puede transmitir de madre infectada a recién nacido.

Las lesiones de laringe parece que se adquieren con frecuencia de esta manera pero no se desarrollan de inmediato. La transmisión indirecta por objetos muy contaminados es posible pero no frecuente.

Dado que la relación sexual es el modo más importante de la transmisión de esta infección, los factores que a continuación señalamos aumentan el riesgo de padecerla:

- a) Cambiar constantemente de pareja sexual.
- b) Tener más de una pareja sexual.
- c) Tener una pareja sexual que tiene otros compañeros sexuales.
- d) Tener relaciones sexuales ocasionales con otras parejas. (Personas desconocidas y de las que no se sabe si tienen esta infección o alguna otra transmitida sexualmente)
- e) Mantener relaciones sexuales a pesar de tener síntomas de la enfermedad.
- f) No informar a las parejas sexuales que uno tiene una ITS y que ambos necesitan tratamiento.

**El no usar condón en cualquiera de las situaciones anteriores expone a ambos miembros de la pareja a un alto riesgo de infección.**

Existen factores sociales y biológicos que influyen y repercuten en la transmisión del virus:

## **FACTORES SOCIALES**

### **1. No adoptar hábitos de relaciones sexuales sin riesgo, como el uso del condón.**

Hay muchas razones por las cuales los individuos no adoptan prácticas sexuales sin riesgo, entre ellas podemos incluir:

- El desconocimiento de las prácticas sexuales sin riesgo.
- El no tener acceso a los condones.
- El rechazo al uso del condón.
- Razones culturales o religiosas.
- Ciertos comportamientos sexuales que están arraigados a la vida cotidiana de las personas y las comunidades.

### **2. No buscar atención médica para el tratamiento de la infección.**

Algunas de las razones por la que las personas no solicitan atención inmediata son:

- En ocasiones son portadoras del virus y no presentan síntomas.
- Pueden existir otras alternativas para obtener el tratamiento.
- El estigma que puede ir asociado a las ITS puede hacer que las personas escondan su afección y soliciten atención sólo cuando los síntomas produzcan mucho malestar.

### **3. No completar el tratamiento indicado. No declarar a todas las parejas sexuales para que sea realizado el examen físico y el tratamiento en caso de ser tributarios del mismo.**

Sentir temor en revelar aspectos de la vida íntima también puede afectar la disposición del paciente para informar a su pareja y la disposición que tiene la pareja misma para aceptar el tratamiento.

## **FACTORES BIOLÓGICOS**

Además de los factores sociales y de comportamiento, los factores biológicos también influyen en el aumento de la transmisión de las infecciones por VPH y otras ITS.

### **1. Edad.**

La constitución de la mucosa vaginal y del tejido cervical de la mujer joven la hacen muy susceptible a las ITS. El riesgo de las jóvenes aumenta cuando tienen actividad sexual en la pubertad temprana.

### **2. Sexo.**

Las mujeres se contagian principalmente por contacto vaginal. Es más fácil que un hombre transmita la infección a una mujer que lo contrario porque las mujeres tienen una mayor superficie expuesta (la vagina) durante la relación sexual con penetración y, además, un relativo mayor tiempo de exposición a las secreciones de su pareja.

### **3. Circuncisión.**

Los hombres circuncidados se contagian menos.

### **4. Grupos vulnerables.**

En todas las comunidades, países, independientemente de su desarrollo, existen grupos de personas que son vulnerables a estas infecciones. Esta vulnerabilidad está relacionada con factores de tipo biológico, social y conductuales.

Cada lugar tiene sus características particulares, pero en nuestro país donde existe un programa de prevención bien establecido, el equipo de salud del área debe identificar los grupos vulnerables.

De forma general los más comunes son:

- Adolescentes sexualmente activos de ambos sexos.
- Mujeres y hombres que tienen varias parejas.
- Hombres que tiene sexo con otros hombres. (HSH)
- Hombres y mujeres cuyo empleo los aleja por plazos prolongados de su familia o compañeros sexuales regulares.
- Personas de cualquier sexo que practican la prostitución.

Existe marcada relación entre las ITS y el VIH pues las primeras facilitan la transmisión del virus del SIDA. La relación entre esta infección y otras ITS puede explicar en parte, la rápida propagación del virus en unos países en comparación con otros, en dependencia entre otros factores de la prevalencia de determinados tipos de infección y la existencia o no, de programas de control para el manejo de estas entidades.

El VIH se ha encontrado en los exudados de úlceras genitales de hombres y mujeres. Así mismo, la liberación del virus en las secreciones genitales aumenta con los exudados y las reacciones inflamatorias de lesiones asociadas con cualquier ITS, lo que hace que tanto hombres como mujeres con ITS y VIH, transmitan el virus más fácilmente.

También se ha demostrado que las ITS con lesiones ulcerativas o vegetantes en personas no infectadas por el VIH, aumentan la susceptibilidad, por ser dichas lesiones una puerta de entrada fácil para el virus. Es por eso que el manejo y tratamiento adecuado de cualquier ITS en una comunidad, reduce el riesgo de transmisión del VIH, a tal punto de considerar su control como una de las medidas más efectivas para la prevención primaria de la infección por el VIH.

#### **4. Control.**

Como enfermedad transmisible se hace necesario:

- a)** Interrumpir la cadena de transmisión.: Identificación de casos, diagnóstico precoz, tratamiento adecuado, inmediato y completo del paciente y su o sus parejas sexuales.
- b)** Prevenir nuevas infecciones: Por medio de programas educativos, cumplimiento del tratamiento indicado y que promueva la adopción de medidas que minimicen el riesgo de infección. Este control es difícil, además de los factores biológicos y sociales ya mencionados, por;
  - La dificultad de cambiar el comportamiento sexual.
  - Hablar de las relaciones sexuales da vergüenza.
  - Muchos de los portadores del virus no presentan o no reconocen síntomas.
  - El tratamiento no es siempre simple ni efectivo.

Es por eso que se hace necesario para controlar esta enfermedad realizar el diagnóstico precoz y oportuno de las personas infectadas para reducir la



transmisión y educar a la población sobre los riesgos de las relaciones sexuales desprotegidas, persuadirlos de que usen condones correctamente y limiten el número de sus parejas sexuales, así como cumplir el tratamiento indicado tanto por el paciente como por sus parejas sexuales.

## **DESARROLLO**

Desde tiempos remotos, la humanidad se ha visto afectada por enfermedades de transmisión sexual que han llegado a infectar grandes grupos poblacionales. Este es el caso del SIDA que es causado por el VIH, virus altamente agresivo que cada vez cobra mayor número de víctimas.

Otras infecciones, quizás menos conocidas, aunque no por esto menos importantes, también están afectando a muchas personas en el mundo entero, fundamentalmente en las edades de mayor actividad sexual, como es el caso del VPH.

El VPH es un virus ADN que está asociado a lesiones benignas, premalignas y malignas de diferentes localizaciones. Actualmente se reconocen alrededor de 120 tipos divididos en bajo, medio y alto riesgo de producir cáncer. Los pertenecientes al primer grupo, entre los que se encuentran los tipos 6 y 11, son los responsables de la aparición de las verrugas genitales o condilomas, que constituyen la enfermedad venérea de origen viral más difundida en el mundo.

Los tipos de alto riesgo, donde se incluyen el 16, 18, 33, 35, 45, 52, etc., se han detectado en lesiones premalignas y malignas del tracto anogenital por lo que se plantea la existencia de una fuerte asociación entre estos y la aparición del cáncer. Recientes estudios epidemiológicos han demostrado que los tipos 16 y 18 son agentes etiológicos de cáncer de cérvix.

La persistente infección por algunos tipos del VPH es considerada como una enfermedad de transmisión sexual y como el factor de riesgo principal en la patogénesis del cáncer de cuello uterino. El cáncer de cérvix continúa siendo la segunda causa de muerte por enfermedades malignas en la mujer aunque es, teóricamente, una enfermedad prevenible. El conocimiento de las bases moleculares de la acción de estos cofactores podría prevenir el desarrollo de lesiones malignas en el cuello uterino.

Numerosos estudios<sup>4,5</sup> han abordado la estructura, el mecanismo de acción y el poder oncogénico de los diferentes tipos de VPH. Evidentemente, la influencia de un sólo factor no transforma a una célula normal en una que prolifera sin restricción.

Muchas pruebas indican que es necesario que sobre una célula sucedan de 3 a 7 eventos mutacionales independientes para que ocurra la transformación maligna.

La infección por VPH parece ser la "causa fundamental" en la génesis del cáncer de cérvix, sin embargo, la contribución de otros factores de riesgo asociados a la etiología de los tumores en esta localización no ha recibido la debida atención.

El cáncer de cérvix continúa siendo, a nivel mundial, la segunda causa de muerte por enfermedades malignas; por lo que el conocimiento exacto de las bases moleculares de los factores de riesgo constituye un elemento esencial para lograr mayor entendimiento de la enfermedad.

## **ANTICONCEPTIVOS ORALES**

El uso de anticonceptivos orales por más de 5 años ha sido registrado que es un cofactor que incrementa 4 veces el riesgo de padecer cáncer de cérvix en mujeres portadoras de VPH.

Otro hallazgo de las investigaciones epidemiológicas expone que tras un diagnóstico de displasia, en aquellas mujeres que consumen anticonceptivos orales, la progresión a carcinoma in situ es más rápida.

Existen varios mecanismos por los cuales las hormonas sexuales (estrógeno y progesterona) pueden catalogarse como factores que favorecen los efectos celulares de la persistente infección por el VPH.

Uno de ellos es que en ausencia de hormonas, el receptor para estas es inactivo y se localiza en el núcleo de la célula "blanco" como un gran complejo molecular asociado a muchas proteínas de choque térmico.

También los esteroides inhiben la efectiva respuesta inmunológica contra las lesiones inducidas por VPH.

## **RELACION CON EL PLASMA SEMINAL**

El diagnóstico de neoplasia cervical no es sinónimo de promiscuidad femenina, ya que muchas mujeres que sólo han tenido una pareja sexual desarrollan la enfermedad, por lo que es interesante considerar la influencia del hombre en la génesis del cáncer uterino.

La probabilidad de que las mujeres sean portadoras del VPH y el riesgo de padecer de cáncer de cérvix se ha relacionado con la presencia de ADN viral en el pene o la uretra de su pareja sexual. Además, las mujeres tienen un riesgo 3 veces superior de padecer la enfermedad si su compañero ha tenido previas esposas que han desarrollado la enfermedad.

Seguido al contacto sexual, los espermatozoides penetran rápidamente a través del canal endocervical. Gran número de ellos se depositan en los pliegues mucosales de las criptas cervicales, y es alta la concentración de éstos cerca de la unión escamocolumnar donde precisamente se desarrolla el mayor número de neoplasias. Con este objetivo se han realizado estudios sobre la constitución del plasma seminal.

El plasma seminal constituye el 90 % del líquido eyaculable y contiene entre sus componentes, inmunosupresores que afectan las funciones de diferentes células del sistema inmune (SI) y que incluyen: linfocitos T, linfocitos B, células asesinas naturales (NK), macrófagos y anticuerpos del sistema de complemento.

Experimentalmente se ha comprobado que existe una fracción de alto peso molecular responsable de la inhibición de linfocitos T, entre las que se encuentran la proteína plasmática asociada a la gestación y la proteína placentaria, ambas con propiedades inmunosupresoras aún a bajas concentraciones, según informa Turner MJ.

Entonces, vale cuestionarse, ¿Por qué pocas mujeres que son sexualmente activas desarrollan cáncer cervical? Como ya se ha analizado, el plasma seminal desempeña un importante papel fisiológico inmunosupresor que es determinante para la fertilización.

El tracto cervicouterino normalmente produce leucocitosis en respuesta a los espermatozoides pero el plasma seminal los protege de la destrucción poscoital por parte de las células del SI. Sin embargo, sólo en presencia de carcinógenos

este efecto puede constituir un cofactor que acelera o contribuye al desarrollo de neoplasias. Es por ello que se considera importante en la génesis del cáncer de cuello.

## **RELACION CON EL TABAQUISMO**

El tabaquismo se ha asociado con la presencia de carcinomas de célula escamosa, predominante en cáncer cervicouterino, de pulmón y de laringe. Se ha propuesto la hipótesis de que los carcinógenos procedentes del consumo del tabaco (nicotina y cotina), al ser transportados por el sistema circulatorio y llegar al epitelio cervical, puedan iniciar o actuar como cocarcinógenos en las células ya afectadas por agentes transformantes, posiblemente por transmisión venérea como el VPH y el herpes virus tipo II.

Otro mecanismo atribuido a este factor para explicar su efecto en el cáncer de cerviz es la inducción indirecta de inmunosupresión y la reducción de antioxidantes provenientes de la dieta.

Sin embargo, actualmente se le da una importancia moderada a este factor pero se acepta que, junto a otros, aumenta 3 veces el riesgo de padecer la enfermedad comparado con las mujeres no fumadoras. Se ha registrado que existe una fuerte relación dosis-respuesta.

## **DIETA Y FACTORES NUTRICIONALES**

El estado nutricional puede influir en la progresión de la infección por VPH. El patrón de metilación del ADN VPH in vitro se ha asociado con la actividad transcripcional viral pues la RNA polimerasa, enzima encargada de la transcripción, se une con menos afinidad al ADN metilado, según ha informado Rawn DJ.

Se conoce que los genes metilados ("impriming" genómico) son inactivos, mientras que los metilados o hipometilados pueden ser transcritos para generar un producto proteico.

La pérdida del "impriming" en los fenómenos de carcinogénesis podría vincularse con factores fisiológicos, ambientales y dietéticos, que poseen la capacidad de metilar al ADN; así, el folato, la vitamina B6, la vitamina B12 y la

metionina pueden tener su mecanismo de acción en la prevención del cáncer de cuello uterino a través de su papel en la metilación.

Se ha comprobado que durante el embarazo ocurre una cierta depresión de los niveles de folato, lo cual se ha relacionado con el aumento de riesgo de aparición de la enfermedad en multíparas. La ingestión de comidas ricas en vitamina A y, particularmente en retinol, fue asociado con la reducción del riesgo de padecer traumas de desgarro del epitelio que pueden producirse durante el parto y por sus propiedades antioxidantes está asociado con la afección en análisis.

## **FACTOR GENETICO**

Aunque el VPH es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de cérvix, sólo pocas mujeres infectadas desarrollan la enfermedad. La susceptibilidad genética a la infección por el VPH parece ser importante en determinar el riesgo individual de desarrollo viral de cáncer. La habilidad de ciertos haplotipos de HLA es predisponentes a aumentar la susceptibilidad a la iniciación y persistencia de la infección por VPH y, por consiguiente, al desarrollo de tumores malignos en el cuello uterino.

## **INMUNOSUPRESION**

La respuesta inmune está considerada como un potente mecanismo de resistencia al desarrollo de tumores desde la fase de iniciación hasta el crecimiento y progresión de los mismos.

La infección viral es común en pacientes con supresión/defecto en el SI demostrado por linfopenia, relación linfocitos B/linfocitos T, migración espontánea y quimiotaxis de neutrófilos disminuida.

Un ejemplo evidente ha sido demostrado en pacientes infectadas con el VIH las cuales muestran un incremento en la incidencia de lesiones intraepiteliales escamosas, debido al deterioro de las células y de los mecanismos de la respuesta inmune contra la progresión de la enfermedad.

Además, el comportamiento de los mecanismos efectores de la respuesta inmune en pacientes con lesiones del cuello uterino varía según el estadio y el tipo de VPH que infecta.

La regresión de las lesiones inducidas por VPH está acompañada de una reacción característica de hipersensibilidad retardada dependiente de linfocitos T auxiliares (Th1), de acuerdo con lo publicado por la Agencia Internacional para Investigaciones sobre el Cáncer.

Se ha informado la existencia de un desbalance en el patrón de interleucinas producidas por las células T donde se afecta el patrón Th1 y se detecta disminución en los niveles de interferón gamma y aumento de la interleucina 10 (IL-10) que se corresponde con el patrón Th2. Estas alteraciones inducen trastornos en la secuencia de eventos necesarios para que la respuesta inmune, tanto humoral como celular, sea efectiva.

## **PERSPECTIVAS**

La asociación entre el VPH y el cáncer de cuello uterino ha constituido el punto de partida tanto, para implementar los programas de pesquiasaje como para el desarrollo de vacunas.

La ciencia de las vacunas se nutre de la inmunología y la microbiología, en estrecha relación con la biología molecular. Actualmente, las vacunas basan su principio en el uso de antígenos estructurales del VPH, en las oncoproteínas E6 y E7. Sin embargo, sólo una décima parte de este porcentaje va a necesitar atención clínica.

La regresión espontánea es común, lo cual nos hace pensar que un manejo demasiado agresivo, particularmente en cambios menores, probablemente no estaría indicado.

Finalmente se puede concluir que la biología del cáncer de cuello uterino, en su relación con el VPH, se ha convertido en un paradigma de la oncogénesis mediada por virus. Esencialmente todos los tipos de infección por VPH producen verrugas, pero sólo los de alto riesgo promueven el desarrollo de lesiones malignas y premalignas.

Si se confirma la influencia de otros factores en la génesis de esta afección, esta conclusión implicaría que multíparas, fumadoras y mujeres que han utilizado anticonceptivos orales por largo tiempo podrían considerarse como un grupo de riesgo aumentado, susceptible de necesitar una consulta de seguimiento más estricta y una estrategia personalizada de terapia.

De acuerdo con su potencial o riesgo oncogénico el VPH se clasifican en:

- a) Virus de bajo riesgo: 6, 11, 41, 42, 43, 44.
- b) Virus de riesgo medio: 31, 33, 35, 39, 51, 52.
- c) Virus de alto riesgo: 16, 18, 45, 46.

Una proporción considerable de mujeres (40 ó 60 % probablemente) presenta lesiones subclínicas, las cuales solamente son detectada mediante lentes de aumento.

Tampoco necesitan terapia las lesiones escamosas de bajo riesgo; aquí vale una excepción para las lesiones cervicales que permiten métodos terapéuticos como la crioterapia, ya que es fácil lograr la ablación de estas lesiones en la consulta, en lugar de hacer un seguimiento muy intensivo en la paciente.

En la mayoría de los casos la infección por el VPH ocurre por microtraumas durante el coito con una persona infectada.

Sin embargo, los casos de afecciones por VPH que ocurren con cierta frecuencia en niños pequeños son clínicamente inaparentes y transmitidas por vías diferentes a la sexual, por lo que la historia natural de la infección por VPH de alto riesgo no esté bien comprendida.

Recordemos que también se plantea la posibilidad de infección por el uso de una toalla, el uso de un servicio sanitario y la vía perinatal.

El cáncer asociado con VPH se encuentra en las áreas cervicales, vulvar, anal, perineal, uretral, peniano, laríngeo, oral, lingual, paranasal, esofágico, bronquial, de la cornea, conjuntiva y en la piel.

Se espera que los esfuerzos para desarrollar la vacuna contra el VPH sean una realidad. El cáncer cervical es claramente una enfermedad multifactorial y de modo muy específico la deficiencia del sistema inmunológico; algunos de éstos al actuar sinérgicamente podrían en un tiempo de alrededor de 10 años, evolucionar hasta la enfermedad maligna pasando por las lesiones intraepiteliales.

## **DIAGNOSTICO**

El diagnóstico es básicamente clínico, a través de la identificación de las típicas lesiones vegetantes; es relativamente fácil de reconocer. El problema se presenta en las formas subclínicas que son cada vez más frecuentes.

El acetoblanqueamiento es un procedimiento que como toda prueba tiene sus reacciones falso-positivas y negativas pero es de gran ayuda, se aplica solución de ácido acético al 3 o 4 % en el área sospechosa y se espera unos 2 minutos, cuando hay células afectadas por el virus el área se pone blanca.

Cuando persiste la duda el examen histopatológico es necesario, la imagen patológica es bastante característica, en especial, por la presencia de las células coilocíticas. La biopsia no está recomendada de rutina y sólo se justifica cuando:

- Se sospecha una lesión maligna o premaligna. (Lesiones pigmentadas, adheridas o ulceradas.) .
- No existe respuesta a los tratamientos convencionales.
- Las lesiones aumentan de tamaño durante o después del tratamiento.
- Se trata con pacientes con comprobada inmunodeficiencia.

En la mujer el examen citológico (PAP) es de gran ayuda para detectar formas subclínicas de la infección o incluso portadoras aparentemente sanas; diversos estudios realizados a parejas de enfermos con verrugas venéreas han demostrado por este examen que son portadoras del papovavirus, e incluso cuando la infección es por papovavirus de alto riesgo oncogénico, que está desarrollando una displasia cervical.

La detección oportuna de estos trastornos displásicos hace que esta prueba sea de gran utilidad en la prevención de la infección y de cáncer cervicouterino.

## **TRATAMIENTO**

La medida de prevención como es el uso del condón, constituye la única medida efectiva.



## **Terapias encaminadas a la eliminación de la lesión**

Las terapias basadas en las diferentes variantes quirúrgicas y químicas son todavía el estándar para tratar la mayoría de los casos de verrugas no anogenitales y para un número de verrugas genitales. Tales tratamientos están asociados con altas tasas de recurrencia después de eliminar la verruga, ya que el VPH latente permanece en la piel clínicamente normal y/o en las membranas y mucosas que rodean el sitio de la verruga.

También es posible observar verrugas recurrentes por nuevas infecciones por VPH. En los casos donde se emplea la terapia antiviral no es frecuente la recurrencia; se piensa que esto se debe a una reducción de la carga viral y a la estimulación de la inmunidad local, gracias a la liberación de antígenos virales, lo cual podría permitir una inmunidad celular para todo el VPH residual.

Existen casos en los cuales las verrugas genitales han regresado espontáneamente aún sin aplicar ningún tratamiento, también en estas condiciones las lesiones pueden aumentar su tamaño o permanecer inalteradas.

## **Métodos quirúrgicos**

La escisión quirúrgica ofrece como ventaja la eliminación rápida de la verruga, con tasas de hasta el 90 %. Las tasas de recurrencia asociadas son de un 20 % aproximadamente. Este proceder terapéutico puede ser beneficioso en enfermedades extensas, casos refractarios o verrugas aisladas.

La escisión quirúrgica causa menos dolor al compararla con otras técnicas para la eliminación física de las lesiones. Otros autores plantean que la cirugía está asociada con altas tasas de recurrencia así como con la posibilidad de sangrado, cicatrices e infecciones bacterianas.

La electrocirugía es el uso de corriente de alta frecuencia para destruir tejidos afectados por verrugas genitales; puede reducir el sangrado, pero no resuelve el problema de las recurrencias. En un estudio realizado, la electrocirugía demostró tener la mayor tasa de eliminación total de verrugas, mayor incluso a aquellas alcanzadas con el empleo de la podofilina y la crioterapia (94 % contra 41 y 79 %, respectivamente). Sin embargo, las tasas de recurrencia después de estos tratamientos han sido similares.

Una alternativa para la electrodissección de las verrugas genitales es el asa de LEEP (Loop Electrosurgical Excisional Procedure), el cual combina la electroescisión y la fulguración. Se emplea para tratar tanto las neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) como los condilomas externos. La seguridad y la eficacia del asa de LEEP son similares al láser, y además es menos costosa.

La eliminación de las verrugas genitales y comunes con láser de CO<sub>2</sub> puede tener excelentes resultados; algunos autores prefieren este tratamiento pues lo consideran efectivo, seguro y simple. Las tasas de recurrencia pueden ser tan altas como con otros tratamientos quirúrgicos. Las desventajas del láser de CO<sub>2</sub> son su alto costo y la posibilidad de que el ADN de VPH permanezca en la pluma láser causando nuevas infecciones.

La crioterapia es un tratamiento citodestructivo que consiste en la aplicación de nitrógeno líquido para congelar y destruir verrugas, así como el área inmediata que las rodea. Por lo general, son requeridas de 2 a 3 sesiones con intervalos de 1 y 2 semanas.

La crioterapia ha demostrado eliminar las verrugas en el 75 % de los pacientes con VPH. Las tasas de respuesta completa no son tan altas como con la cirugía y frecuentemente requieren una serie de tratamientos por varias semanas. Como la mayoría de los medios quirúrgicos, la crioterapia puede ser usada de forma segura para tratar verrugas en mujeres embarazadas.

### **Métodos químicos**

El antimetabolito 5-fluoracilo (5FU), con diferentes nombres comerciales (Efudex, Fluoroplex), actúa inhibiendo la síntesis de ADN y ARN. Una terapia tópica con 5FU en las verrugas genitales tiene como resultado buenas tasas de eliminación, pero produce una marcada inflamación. La crema, que es altamente cáustica y tiende a causar un alto nivel de irritación local, debe aplicarse de 1 a 3 veces por semana y eliminarse dentro de las 3 a 10 horas de la aplicación.

El tratamiento puede continuarse por varias semanas en caso de ser necesario. En un estudio realizado donde participaron 359 pacientes, se aplicó 5FU intralesión (30 mg/ml en un gel viscoso que contenía epinefrina 0.1 mg/ml y colágeno bovino) y se obtuvo una tasa de eliminación completa del 61 %.

Este método requiere la inyección individual en cada verruga, es doloroso y está asociado con altas tasas de recurrencia. El empleo del 5FU durante el período del embarazo está contraindicado por sus efectos teratogénicos.

Tanto el ácido bicloroacético (BCA) como el ácido tricloroacético (TCA) causan coagulación química de las verrugas genitales. Cualquiera de estos agentes puede ser empleado para tratar verrugas genitales pequeñas y húmedas.

Se emplean soluciones al 80 ó 90 % del TCA o el BCA y se aplican directamente a la verruga genital evitando el contacto con la piel normal y las membranas mucosas; por el alto poder citodestructivo que presentan estos medicamentos, los mismos deben ser administrados por un médico o una enfermera. El TCA es el más indicado para tratar verrugas pequeñas, este puede ser usado en los genitales externos, la vagina y el cérvix.

Es preciso que se tomen precauciones acerca de la profundidad del tratamiento con el objetivo de minimizar las ulceraciones y cicatrices que el mismo pueda provocar en la piel. En el caso de que ocurriera algún tipo de quemadura, se recomienda neutralizar el ácido con bicarbonato de sodio. El TCA y el BCA pueden ser empleados durante el embarazo ya que no causan efectos adversos sistémicos. Las tasas de recurrencia con este tratamiento también son altas.

La solución de podofilina (Podocon-25, Podofin) ha sido un tratamiento ampliamente usado en las verrugas genitales. Se emplea con una concentración entre 10 y 25 % en alcohol o benzoína, produciendo necrosis del tejido. La podofilina debe permanecer en el área infectada de 1 a 4 horas, después de este tiempo debe ser eliminada y reaplicada semanalmente por un período de hasta 6 semanas. Con este esquema de tratamiento se han obtenido modestas tasas de curación (30 al 60 %) y altas tasas de recurrencia (30 al 70 %).

Otros autores plantean el uso de una solución o gel de podofilina al 0.5 % cuyos efectos adversos más comunes son los signos y síntomas de irritación local en la piel. La solución de podofilina está asociada con una iniciación local de ligera a moderada. El empleo de este tratamiento no es recomendado durante el embarazo pues se conoce que puede provocar efectos adversos sistémicos como mielotoxicidad y neurotoxicidad.

## **Heberon Alfa R (Interferón alfa 2b recombinante)**

Características del producto: El principio activo de Heberon Alfa R es el interferón alfa 2b humano recombinante, obtenido en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB) mediante técnicas de recombinación del ADN de células de Escherichia Coli. El interferón alfa recombinante es un importante modulador de la respuesta biológica activa.

Indicaciones del producto: Heberon Alfa R se indica para el tratamiento de infecciones por VPH, hepatitis virales B y C, herpes zoster, infección por el VIH, neoplasias malignas en el tejido hematopoyético (leucemia a células peludas, leucemia mieloide crónica, linfoma no-Hodgkin de malignidad baja y media), tumores sólidos, tumores carcinoides, carcinoma renal metastático, carcinoma de células basales de la piel, sarcoma de Kaposi asociado al SIDA y melanomas.

Forma de Presentación: Bulbos de 1, 3, 5 ó 10 millones UI de interferón alfa-2b humano recombinante, en preparado liofilizado, y en cajas de 1, 10 ó 25 bulbos.

Países donde se comercializa actualmente el producto: Argentina, Bolivia, Brasil, Bulgaria, Chile, China, Colombia, Cuba, India, Jamaica, Laos, México, Nicaragua, Perú, República Dominicana, Rumania, Uruguay, Venezuela, Vietnam y Yemen.

El Instituto Oncológico estudia la efectividad de un anticuerpo monoclonal (AM) destinado al diagnóstico del VPH. Dicho AM mostró ser eficaz en los primeros experimentos al ser capaz de identificar la presencia del papiloma, y ahora se trabaja en su validación y comparación con otros similares existentes en el mundo.

Al igual que el proyecto sobre el cáncer de mama, este se inició hace dos años y cuenta con el apoyo del Ministerio de Salud Pública y el financiamiento, por parte de Canadá, de la Fundación Terry Fox; promotora de la carrera homónima en Cuba y otros 60 países. La entidad ha organizado tres maratones en la isla con el fin de recaudar fondos para la lucha contra el cáncer.

Un grupo de investigadores mexicanos descubrió una vacuna genética contra el VPH, el principal factor de riesgo para la aparición de cáncer cervicouterino

en las mujeres. La vacuna será patentada y aplicada en especial a la población adolescente para la prevención del cáncer.

Más del 50 % de las mujeres son portadoras de VPH y si no reciben tratamiento oportuno quizás desarrollen cáncer cervical, el cual causa cada año la muerte de 200 mil mujeres en el mundo y la aparición de 500 mil casos nuevos.

El equipo de investigadores que desarrolló la vacuna contra el VPH incluye a los doctores Jorge Alejandro, Leticia Rocha y Víctor Valdés. Las autoridades de salud de México mantienen una campaña permanente para que las mujeres se practiquen en forma regular el examen del Papanicolau para la prevención de enfermedades de alto riesgo.

El INF, agente biológico de reconocida actividad antiviral, antiproliferativa e inmunomodulador, ha sido un arma importante en el tratamiento de muchas enfermedades virales. Actualmente el INF se presenta en forma de bulbos, cremas y tabletas; esta última desde el punto de vista del costo de fabricación presenta ventajas económicas con relación a los demás.

## **CONCLUSIONES**

1. La infección por el VPH requiere del adecuado y oportuno diagnóstico y tratamiento, por ser la ITS de etiología viral más difundida en el mundo y con aumento de su incidencia en nuestra provincia y país.
2. En nuestra provincia se realizan grandes esfuerzos por lograr mayores alternativas de tratamiento para esta entidad, como son: crioterapia y laserterapia.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

1. Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res* 2002; 89(2):191-9.
2. Jastreboff AM, Cymet T. Role of the human papillomavirus in the development of cervical intraepithelial neoplasia and malignancy. *Postgrad Med J* 2002; 78:225-8.

3. Magnusson PK, Gyllensten UB. Cervical cancer risk: is there a genetic component? *Mol Med Today* 2000; 6(4):145-8.
4. Shannon J, Thomas DB, Ray RM, Kestin M, Koetsawang A, Chitnarong K, *et al.* Dietary risk factors for invasive and in situ cervical carcinoma in Bangkok, Thailand. *Cancer Causes Control*. 2002; 13(8):691-9.
5. Edjo RL, Roe DJ, Abrahamsen M, Harris RB, Craft N, Baldwin S, *et al.* Vitamin A, carotenoids and risk of persistent oncogenic human papilloma virus infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11(9):876-84.
6. Acladios NN, Sutton C, Mandal D, Hopkins R, Zaklama M, Kitchner h. Persistent human papilloma virus infection and smoking increase risk of failure of treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). *Int J Cancer* 2002; 98(3):435-9
7. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz NC, Meijer JLM, Shah KV. The causal relation between human papilloma virus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55:244-65.
8. Benedet JL, Cabero-Roura L. Strategies for the modification of risk factors in gynecological cancers. *Eur J Gynecol Oncol* 2002; 23(1):5.
9. Stanley M. Chapter 17. Genital human papilloma virus infection-current and prospective therapies. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31:117-24.
10. Savoca S, Nardo LG, Rosano TF, D'Agosta S, Nardo F. CO<sub>2</sub> laser vaporization as primary therapy for human papilloma virus lesions. A prospective observational study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80(12):1121-4.
11. Fan Q, Tay SK, Shen K. Loop electrosurgical excision procedure: A valuable method for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2001; 36(5):271-4.
12. Beutner KR, Wiley DJ, Douglas JM, Tyring SK, Fife K, Trofatter K *et al.* Genital warts and their treatment. *Clin Infect Dis* 1999; 28(1):37-56.
13. Lee AN, Mallory SB. Contact immunotherapy with squaric acid dibutylester for the treatment of recalcitrant warts. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41:595-9.
14. Greenfield I, Cuthill S. Human papilloma virus. Clinical and scientific advances. London (UK):Arnold 2001:120-30.
15. Manual para el Control de las Enfermedades Transmisibles. publicación Científica No.564. OPS-OMS, 1997.
16. Módulos para la capacitación en el manejo sindrómico de ITS. OPS.

17. Savoca S, Nardo LG, Rosano TF, D'Agosta S, Nardo F. CO<sub>2</sub> laser vaporization as primary therapy for human papilloma virus lesions para su tratamiento. Ministerio de Salud Pública 2004.
18. Van Dyck E, Meheus AZ, Piot. P. Laboratory diagnosis of a prospective observational study. Acta Obstet Gynecol Scand 2001; 80(12):1121-4.
19. Fan Q, Tay SK, Shen K. Loop electrosurgical excision procedure: a valuable method for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2001 May; 36(5):271-4.
20. 23467. Iafolla M. Las nuevas medicinas contra el VIH. SIDA ahora 2004;(1):8-18.
21. T-20 un inhibidor de fusión. SIDA ahora 2003;(1):20-2.
22. ¿Cuándo iniciar el tratamiento? SIDA ahora 2002;(2):9-11.
23. Gatell JM, Buira E, Soriano A, Totajada C, Soriano E, *et al.* Historia natural, clas
24. Greenfield I, Cuthill S. Human papilloma virus. Clinical and scientific advances. London (UK): Arnold 2001:120-30.
25. Infecciones de Transmisión Sexual. Pautas Sexually Transmitted Diseases. WHO 1999.
26. Dick. Eddy V, *et al*: Diagnóstico de laboratorio de las enfermedades de transmisión sexual. OMS. 2000.