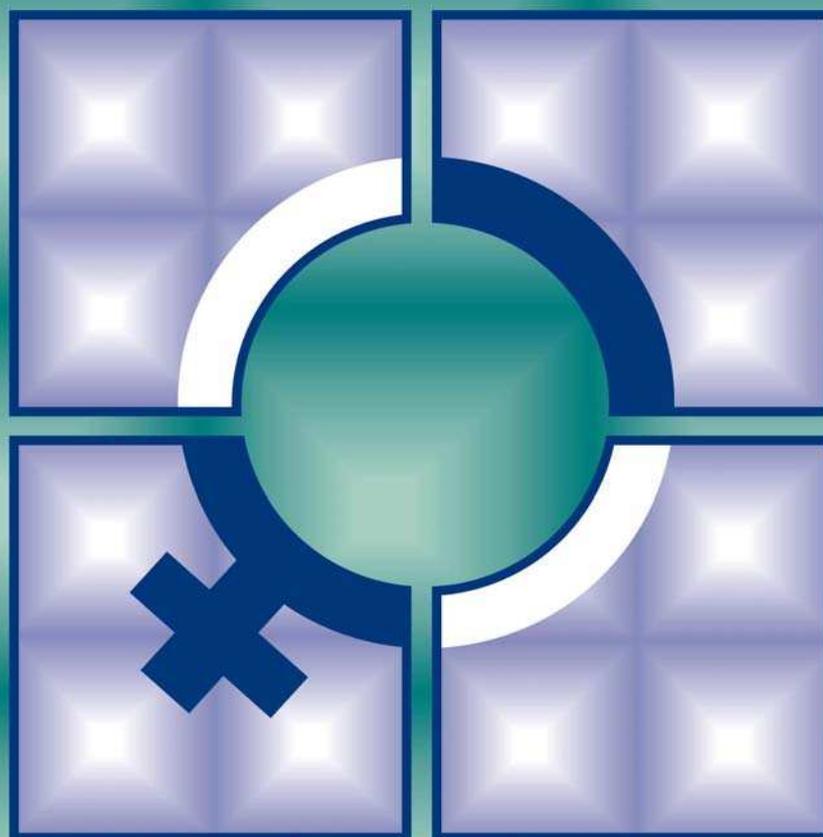


# LA INFECCIÓN POR PAPILOMAVIRUS

Separata de

## DOCUMENTOS DE CONSENSO



**S.E.G.O.**  
2002



# Documento de Consenso

## LA INFECCIÓN POR PAPILOMAVIRUS

*Este documento ha sido consensuado por:*



*Sociedad Española de Ginecología  
y Obstetricia (SEGO)*



*Sociedad Española  
de Citología (SEC)*



*Asociación Española de Patología  
Cervical y Colposcopia (AEPCC)*

Edición original

© Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia S.E.G.O.



SV 461-L-CM

Depósito Legal: M-35643-1998

ISSN: 1138-6185

Con el patrocinio de Schering.

*Coordinación técnica y editorial: Meditex, Grupo Saned.*

Separata de la edición original de marzo 2003, con autorización de la S.E.G.O.

Patrocinada por **3M Farmacéutica**

## Coordinador

### **Dr. Luis M. Puig-Tintoré**

*Ginecólogo. Profesor Titular de Ginecología. ICGON, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona.  
Presidente de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia.  
Presidente-Coordinador de la Sección de Ginecología Oncológica  
de la Sociedad Catalana de Obstetricia y Ginecología. Barcelona.*

## Miembros

### **Dr. Alfonso Alba Menéndez**

*Biólogo. Instituto de Estudios Celulares  
y Moleculares. Policlínico de Lugo. Lugo.*

### **Dr. Xavier Cortes Bordoy**

*Ginecólogo. Ex Presidente de la Asociación  
Española de Patología Cervical y Colposcopia.  
Oncología Policlínica Miramar. Palma de Mallorca*

### **Dr. F. Xavier Bosch**

*Epidemiólogo. Jefe de Servicio  
de Epidemiología y Registro de Cáncer.  
Institut Català d'Oncologia.  
Hospital Duran-Reynals. Hospitalet  
Barcelona.*

### **Dr. Aureli Torné Bladé**

*Ginecólogo. Especialista Senior. ICGON.  
Hospital Clínic, Universidad de Barcelona.  
Secretario de la Asociación Española de Patología  
Cervical y Colposcopia. Barcelona*

### **Dr. Xavier Castellsagué**

*Epidemiólogo. Institut Català d'Oncologia.  
Hospital Duran-Reynals. Hospitalet. Barcelona.*

### **Dr. José A. Vidart Aragón**

*Ginecólogo. Profesor Titular de Ginecología.  
Universidad Complutense de Madrid.  
Presidente de la Sección de Prevención del Cáncer  
Ginecológico de la SEGO. Madrid.*

### **Dra. Carmen Coll Capdevila**

*Ginecóloga. Directora del Programa d'Atenció  
a la Dona del Maresme. Institut Català de la Salut.  
Mataró. Barcelona.*

### **Dr. Eduardo Vilaplana Vilaplana**

*Ginecólogo. Ex Presidente de la Sociedad Española  
de Citología. Alicante.*



## INDICE

Introducción	9
Etiología, patogenia y oncogénesis	10
Estructura básica del genoma	10
Clasificación de los VPH. Tipos, subtipos y variantes. Relación con la patología	11
Biología del VPH. Infección latente. Infección productiva.	11
Interacción virus huésped. Inmunidad de la infección VPH	12
Mecanismos de oncogénesis. Regulación del ciclo celular.	13
Epidemiología e historia natural	14
Introducción	14
Impacto de la infección por VPH y lesiones asociadas	15
Transmisión de la infección por VPH	16
VPH y cáncer	17
Patología y clínica	21
Formas de expresión de la infección VPH	21
Lesiones clínicas	22
Lesiones subclínicas.	23
Cribado y diagnóstico	25
Cribado del cáncer de cuello	25
Citología	25
Análisis de VPH	27
Aplicación clínica de las técnicas de cribado	28
Poblacional	30
Oportunista (Cobertura de demanda asistencial)	30
Colposcopia	32
Estudio de la pareja y otras pruebas	34
Tratamiento y seguimiento	34
Tratamiento de los condilomas	34
Tratamiento de las lesiones intraepiteliales	36
Nuevos tratamientos y vacunas	39
Situaciones especiales	39
Inmunosupresión. VIH	39
Embarazadas	40
Prevención de la infección por VPH y educación sanitaria	40
Conclusiones	41
Bibliografía	43
Revisiones generales	43
Etiología, patogenia y oncogénesis	43
Epidemiología e historia natural	44
Patología y clínica	44
Cribado y diagnóstico	45
Tratamiento y seguimiento	46
Situaciones especiales	47
Prevención de la infección VPH y educación sanitaria	47

Apéndices		48
Apéndice 1.	Clasificación citológica, Bethesda 2001	48
Apéndice 2.	Terminología colposcópica, Barcelona 2002	49
Apéndice 3.	Técnicas de detección de VPH	50
Apéndice 4.	Preguntas y respuestas frecuentes	53
Abreviaturas		56

# LA INFECCIÓN POR PAPILOMAVIRUS

## Introducción

En los últimos 30 años se ha observado un notable incremento en la prevalencia de la infección por el virus del papiloma humano (VPH), tanto en sus formas clínicas o condilomas, como en sus formas de expresión subclínica, identificables por los cambios en la citología y/o la colposcopia. Mediante biología molecular se ha evidenciado, además, la presencia de ADN de VPH en la mayoría de lesiones intraepiteliales del tracto genital inferior (TGI) y en más del 99% de los cánceres cervicales. Aunque este hallazgo es insuficiente para explicar su papel oncogénico, en la última década los estudios epidemiológicos apoyados por las técnicas moleculares han confirmado el papel causal de ciertos tipos de VPH en el desarrollo del cáncer cervical y se ha definido un modelo molecular para la carcinogénesis inducida por el VPH. Hoy en día se acepta que el cáncer de cérvix es una enfermedad de transmisión sexual. Estos hechos tienen evidente repercusión en la práctica clínica y obligan a replantear el paradigma por el que se rige el ginecólogo en la prevención del cáncer cervical.

Los estudios sobre historia natural de la infección por VPH han evidenciado que un número importante de mujeres jóvenes se infecta en las edades de mayor actividad sexual. La mayor parte de estas infecciones se resuelve de forma espontánea y sin consecuencias. La persistencia del VPH ocurre en un 5% de las mujeres después de los 35-40 años. Este subgrupo constituye el de mayor riesgo para desarrollar lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL) y cáncer cervical.

La introducción, hace 50 años, de la citología de Papanicolaou como técnica de cribado ha producido una importante disminución en las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer cervical. Últimamente esta tendencia se ha reducido y al mismo tiempo se ha observado un aumento del número de adenocarcinomas. Por otra parte, la citología detecta un número no despreciable de anomalías celulares que carecen de significación clínica. Dentro de este grupo se encuentran los cambios citológicos producidos por las infecciones transitorias por VPH o las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL). Por ello, la citología anormal plantea en la práctica clínica el reto de su eficacia en la prevención del cáncer frente al posible sobre-diagnóstico o sobre-tratamiento y a la iatrogenia y costes asociados. Asumiendo que en el cribado un 5% de las citologías pueden ser anormales (0,5% HSIL; 1,5% lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL); 3% células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US)), en España más de 500.000 mujeres requerirían algún tipo de control.

Estos hechos, junto con la disponibilidad clínica de pruebas sensibles para la identificación y tipificación del VPH, han abierto un debate sobre sus posibles aplicaciones. Actualmente se plantean cuatro indicaciones: 1) Detección primaria, ya sea como técnica única o junto con la citología, para mejorar su sensibilidad; 2) Evaluación de las citologías con ASC-US, como test complementario de la citología; 3) Valoración pronóstica de progresión y seguimiento de la LSIL; y 4) Control de curación post tratamiento.

Otro campo en el que se han producido importantes avances es en el tratamiento. La introducción de medicaciones inmunomoduladoras, de utilidad demostrada en las lesiones condilomatosas de genitales externos, abre una nueva vía terapéutica. Actualmente se están investigando nuevos fármacos con actividad antivírica y se está trabajando intensamente en el desarrollo de vacunas, con resultados preliminares alentadores en humanos.

Tras la confirmación de la etiología vírica del cáncer de cuello, se han producido incesantes y continuos avances con importantes implicaciones prácticas. Por ello esta justificada la puesta al día de nuestros conocimientos sobre la infección genital por VPH, especialmente en base a las siguientes novedades:

1. Reconocimiento del papel causal del VPH en la oncogénesis cervical.
2. Mejor conocimiento de la historia natural de la infección por VPH en hombres y mujeres y de las lesiones precursoras de los cánceres del TGI y ano.

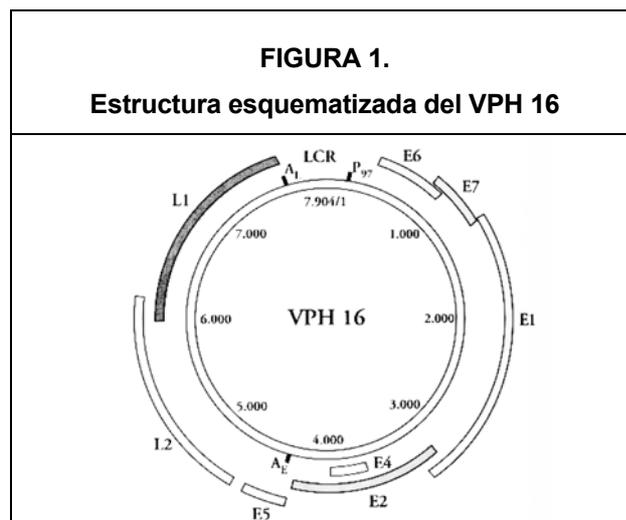
3. Revisión de la terminología citológica de Bethesda, en el año 2001.
4. Puesta a punto de nuevas técnicas, como la citología líquida.
5. Disponibilidad clínica de técnicas moleculares para identificar los tipos de VPH de alto riesgo y la expresión de los genes transformantes.
6. Publicación, en el año 2002, de nuevos protocolos de consenso, basados en los resultados de los estudios sobre conducta clínica en mujeres con citología anormal.
7. Avances en el reconocimiento colposcópico de las lesiones y posibilidad de emplear la colposcopia digital para el seguimiento de las lesiones de bajo grado.
8. Desarrollo de nuevos métodos de tratamiento y primeros resultados de vacunas para el VPH en humanos, lo que puede representar “el principio del fin del cáncer cervical”.

Por todo ello es pertinente que el ginecólogo disponga de un documento de consenso, basado en la evidencia, que revise el estado actual de los conocimientos y procedimientos disponibles y sirva de fundamento para orientar sus pautas de conducta en esta patología femenina tan frecuente y a menudo problemática.

## Etiología, patogenia y oncogénesis

### Estructura básica del genoma

Los papilomavirus humanos, miembros de la familia Papovaviridae, son pequeños virus de ADN circular encapsidado de escasamente 8.000 pares de bases. Su estructura, esquematizada en el figura 1, es compartida por los más de 100 tipos secuenciados hasta la fecha y consta de varios genes u “open reading frames” (ORF) de dos tipos diferentes: hasta 8 genes de expresión temprana o “early” (E1-E8), cuya expresión se traduce en proteínas implicadas en la regulación y replicación viral, y 2 genes de expresión tardía o “late” (L1, L2) cuya expresión genera las proteínas para el ensamblaje de la cubierta viral, la cápside. Una región de control, denominada “long control region” (LCR), será la encargada de controlar la expresión de los genes tempranos E6 y E7.



Mientras que los genes de expresión temprana difieren notablemente en su secuencia entre los diferentes tipos de VPHs, los genes de expresión tardía presentan notables similitudes entre ellos. Esta peculiaridad convertirá a estos genes, especialmente a L1, en la diana principal de la detección

de ADNs virales por métodos “consenso” al contrario de la detección “tipo específica” que utilizará genes con alta variabilidad Intertipo como E6 y E7.

### **Clasificación de los VPH. Tipos, subtipos y variantes. Relación con la patología**

Hasta el momento han sido secuenciados total o parcialmente más de 100 tipos y subtipos de VPHs. De todos ellos, aproximadamente 40 tipos se han aislado en lesiones del TGI y entre 15 y 20, según diferentes estudios, en carcinomas. Según su riesgo oncogénico, se clasifican en tipos de VPH de bajo riesgo (VPH-BR) y VPH de alto riesgo (VPH-AR), tabla 2.1. Debemos tener en cuenta que ciertos tipos virales pueden aparecer en lesiones cancerosas como resultado de una coinfección y no ser los agentes etiológicos causales de la transformación tumoral. Como es lógico, los estudios epidemiológicos atribuyen variaciones poblacionales importantes en la prevalencia y relación causa/efecto de los diferentes tipos virales, sin embargo, es indudable la gran prevalencia o implicación en las patologías de alto grado y carcinomas que en nuestra población tienen los tipos 16 y 18 y la que los tipos 6 y 11 tienen en las patologías de tipo condilomatoso.

<b>TABLA I</b> <b>Tipos de VPH</b>
<b>Bajo riesgo oncogénico (VPH-BR)</b> 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81
<b>Alto riesgo oncogénico (VPH-AR)</b> 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82

La creciente disponibilidad de técnicas de biología molecular ha permitido la secuenciación de grandes series de muestras infectadas revelando diferencias polimórficas en los genes de expresión temprana E6 y en la región de control LCR. Estas diferencias parecen revelar prometedoras expectativas en tanto en cuanto ciertas variantes parecen implicarse de forma diferencial en la progresión de la patología.

### **Biología del VPH. Infección latente. Infección productiva.**

Los papilomavirus humanos, al igual que otros virus, aprovechan la maquinaria celular para replicarse; son epiteliotróficos y una vez alcanzan las células basales pueden permanecer en forma episomal, en estado latente, o bien abandonar esa latencia y aprovechar la diferenciación celular propia del epitelio cervical. De este modo, paralelamente a la maduración del epitelio cervical, los VPHs expresan sus genes de forma secuencial; en primer lugar los genes tempranos (E1... E8), en las capas basales y posteriormente, en capas superficiales del epitelio más diferenciado, expresan sus proteínas tardías (L1 y L2) que forman la cápside y permiten el ensamblaje de nuevas partículas virales que repetirán el ciclo. En determinadas circunstancias fisiológicas de “permisividad inmunológica” y tras un período de persistencia de la infección, generalmente largo, las partículas de ADN viral que se encuentran en forma episomal, sufren un proceso de integración dentro del genoma celular y con ello una serie de acontecimientos que conducen a un proceso de bloqueo de proteínas con funciones importantes en el ciclo celular (p53 y Rb) y, como consecuencia, alteraciones en el crecimiento normal y diferenciación del epitelio cervical seguidas de un acumulo de errores genéticos (clastogénesis) que son la base de la transformación tumoral.

### **Interacción virus huésped. Inmunidad de la infección VPH**

La interrelación entre VPH y huésped es compleja y variada. En el caso del papilomavirus, no se ha encontrado un receptor celular específico que permita atajar la infección por bloqueo del mismo, además, diferentes estudios han demostrado que la molécula de superficie que sirve de unión a los VPH está muy conservada y parece tener otra serie de funciones celulares vitales que hace imposible su utilización como diana para el bloqueo de la infección. Al contrario de lo que ocurre con otras especies virales, no parece que los receptores de superficie estén implicados en la especificidad de tejido y especie ni en el tropismo de los VPHs.

Tanto el reconocimiento de la infección viral por la célula huésped como el tropismo específico de cada subtipo viral van a determinar los efectos citopáticos en los tejidos específicos.

#### ***Inmunidad celular e inmunidad humoral.***

La inmunidad celular está representada principalmente por los linfocitos T que actúan a nivel del tejido local mediante íntimo contacto célula a célula. La respuesta humoral, por el contrario, viene mediada por las células B bajo la inducción de las células T “helper”. Los productos biológicamente activos de los linfocitos B son los anticuerpos (Ac), quienes serán los efectores de la respuesta inmune. Tanto las células T como los anticuerpos tienen en común su actividad frente a los focos donde un antígeno extraño está presente, las diferencias radican en que, mientras las células T reconocen ese antígeno asociado a moléculas de la superficie celular (HLA), los anticuerpos lo hacen tanto frente a antígenos presentados en superficie como frente a antígenos en forma soluble, en este último caso con mayor especificidad.

En términos generales, tras la primera infección de las células del epitelio cervical por VPH se desencadenan una serie de respuestas inespecíficas acompañadas de procesos inflamatorios, quimioatracción de neutrófilos, activación de macrófagos, intervención de células “natural killer” (NK), de anticuerpos naturales, e incluso del sistema del complemento, que formarán una primera barrera defensiva de inmunidad inespecífica. La prolongación de la respuesta en el tiempo y la protección frente a futuras infecciones requiere, sin duda, mecanismos de inmunidad específica.

En el epitelio cervical existen células específicas con capacidad de actuar como presentadoras de antígenos, son las células reticulares de Langerhans, aunque algunos queratinocitos también desarrollan esta capacidad. Estas células fagocitan las partículas virales para digerirlas en endosomas y comenzar un proceso de activación que incluye la presentación en superficie de cadenas polipeptídicas del antígeno junto con HLA de clase II, CD40 y B7, así como la migración a los ganglios linfáticos locales. Estas células activadas serán reconocidas por linfocitos T CD4+, que serán activados, únicamente, si existe reconocimiento de todas y cada una de las moléculas de superficie implicadas: HLA de clase II a través del propio CD4, el polipéptido viral mediante el TCR, CD40 a través de CD40-ligando y B7 mediante CD28. Los linfocitos T CD4+ activados, evolucionarán hacia linfocitos “helper” (Th) en el contexto local de expresión de ciertas interleuquinas (IL), de modo que si predomina la de tipo IL-12, se promoverá la diferenciación hacia una vía Th1 que inducirá la activación y proliferación de los linfocitos T CD8+ citotóxicos específicos (CTL+8) y la producción de IL-2 e Interferón- $\gamma$  fundamentalmente; por el contrario si en el contexto local no se expresa IL-12, se promoverá la vía Th2 que inducirá la activación y expansión de linfocitos B, los cuales evolucionarán, diferenciándose, hacia células plasmáticas productoras de Ac frente a las proteínas virales; por otra parte, se inducirá expresión de interleuquinas del tipo IL4, IL5, IL6, IL10..... Una vez activados, los linfocitos T y B deberán reconocer a las células infectadas, ahora en el contexto del HLA de clase I, de lo contrario no se producirá el proceso de expansión clonal necesario para la elaboración de una respuesta inmunológica eficaz.

Los CTL+8 tendrán la capacidad de actuar frente a la infección viral establecida mientras que las células B plasmáticas producirán anticuerpos que actuarán frente a los antígenos virales de origen externo que sean expuestos durante ésta y las sucesivas infecciones por VPH.

### ***Mecanismo de evasión tumoral, persistencia de la infección viral.***

Muchos virus son capaces de mantener infecciones a largo plazo sin efectos citopáticos, aunque con producción de viriones, bien de forma crónica o bien con reactivaciones productivas intermitentes. El patrón de infección, crónica o latente, y la aparición de brotes con efectos citopáticos, va a ser totalmente dependiente de las condiciones celulares del huésped. La persistencia de la infección viral requiere la evasión de la detección y eliminación de las células virales por el sistema inmune. Estos procesos de evasión pueden ocurrir por diferentes vías; en ciertos casos los virus presentan antígenos de superficie muy variables que conducen a la síntesis de un exceso de anticuerpos, no neutralizantes, que pueden llegar a interferir con los que sí tienen esa capacidad de neutralización. Otro mecanismo de evasión se ha observado en ciertos tumores en los que la respuesta inmunitaria se evita mediante la depleción de la expresión de moléculas del MHC. Este mecanismo de evasión se evidencia, fundamentalmente, en aquellos tumores en los que no es posible mimetizar la presencia de antígenos de superficie por ser necesarios para el mantenimiento del fenotipo tumoral.

Muchas infecciones víricas toman como diana a células inmunocompetentes como CD4+T y células de Langerhans, comprometiendo así la eliminación de la infección por alteración de los mediadores en el montaje de la respuesta inmune. En verrugas genitales se ha observado una disminución notable del número de células de Langerhans, con la consiguiente disminución de la capacidad de presentación antigénica. También se han constatado importantes disminuciones en la actividad de las células NK, con funciones de inmunidad inespecífica, en lesiones premalignas y malignas.

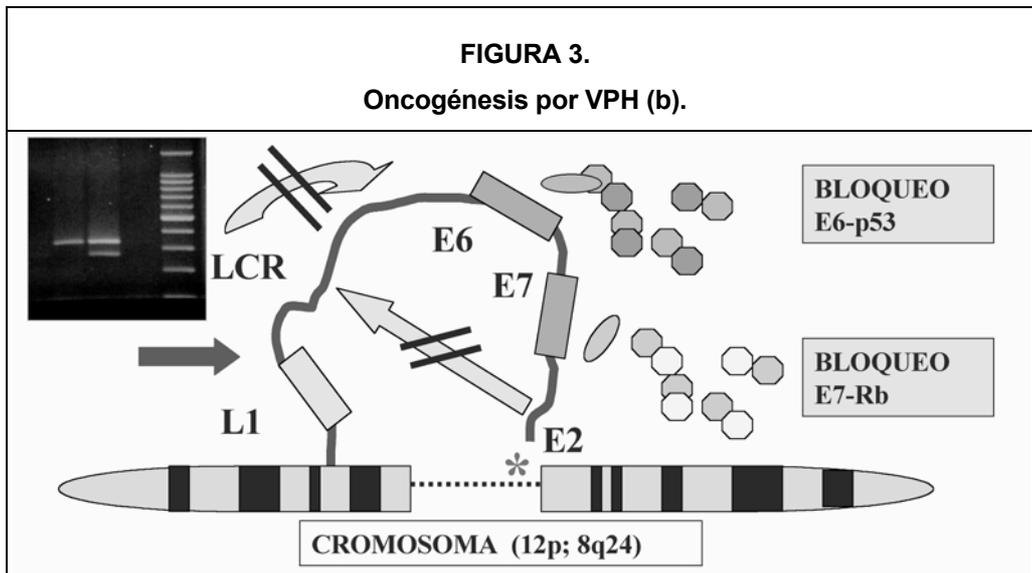
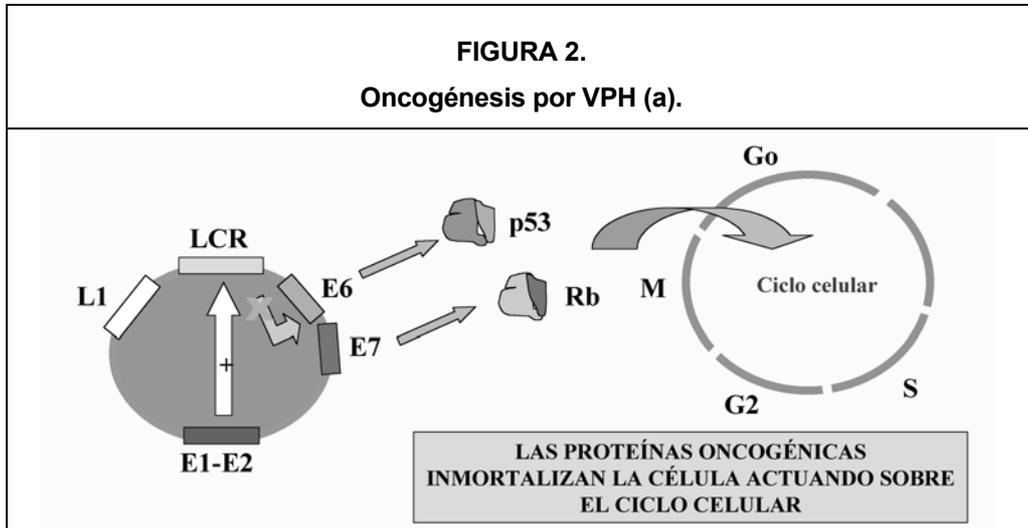
### **Mecanismos de oncogénesis. Regulación del ciclo celular.**

Como se ha explicado en puntos anteriores, los VPHs, infectan las células basales del epitelio cervical y aprovechan el proceso de diferenciación del epitelio para sintetizar las proteínas que le permitirán ensamblar nuevas partículas víricas. Las células epiteliales infectadas activan su mecanismo de defensa celular consistente en una revisión de la secuencia del ADN antes de dividirse. Este proceso ocurre durante una fase del ciclo celular y está dirigido por una cascada de proteínas entre las que destacan la p53 y la proteína Rb. Cuando la célula localiza el ADN viral, en un proceso perfectamente regulado, intenta reparar el error y dado que este ADN es excesivamente grande como para ser eliminado, p53 y Rb dirigen a la célula infectada a una “muerte celular programada” por apoptosis, evitando así que esta célula sirva de propagadora de la infección. Los tipos de VPH-AR, se protegen de este mecanismo celular sintetizando unas proteínas que bloquean este sistema de defensa celular. Los genes E6 y E7, transcriben un producto cuya traducción resultará en la producción de las proteínas E6 y E7 que respectivamente serán capaces de bloquear a p53 y Rb del ciclo celular y protegerse de la muerte de la célula por apoptosis, pudiendo de este modo seguir utilizándola como centro de producción de partículas virales. Por esto E6 y E7 deben considerarse, a todos los efectos, oncogenes virales (figura 3).

El proceso de bloqueo de p53 y Rb por las proteínas E6 y E7, no tendría mayor problema si no resultase en una inmortalización celular. Como consecuencia del bloqueo del sistema de reparación de errores, la célula no solamente es incapaz de eliminar el ADN viral, sino que también se ve imposibilitada para arreglar errores intrínsecos al ADN celular, de modo que va acumulando alteraciones genéticas y además, como el proceso de apoptosis también se ha bloqueado, se convertirá en una célula inmortalizada con ADN en progresiva decadencia, es decir, en una célula con fenotipo neoplásico.

Parece claro, que el mecanismo de oncogénesis por VPH comienza con la expresión de E6 y E7 que bloquean a p53 y Rb y que inmortalizan a la célula comprometiendo, con ello, la funcionalidad de su ADN; sin embargo, ciertos experimentos han demostrado que la expresión basal de E6 y E7 en los VPHs es muy baja ya que la proteína E2, por medio de la región reguladora URR (figura 3) mantiene prácticamente silenciada la expresión de las mismas. Ante esto, únicamente una infección con gran cantidad de virus sería capaz de producir las suficientes unidades de E6 y E7 como para iniciar este proceso. Efectivamente, las infecciones con alta carga viral, en las que el sistema inmune no es competente para eliminar la infección tienen un riesgo más alto de transformación neoplásica. Sin embargo, se ha demostrado que ciertas infecciones persistentes con baja carga viral, generan un fenotipo tumoral efectivo, ¿cuál es entonces el mecanismo de inmortalización con tan baja carga viral?. La demostración de que en la mayoría de los carcinomas el ADN viral estaba fragmentado e

integrado en el genoma celular, permitió contestar a esta cuestión. En la mayoría de los casos una porción del ADN viral, se fragmentaba por la región E2 (figura.3) perdiendo ésta su capacidad de actuar sobre URR y dar la orden de que ésta mantengan reprimida la expresión de E6 y E7, de este modo, una pequeña cantidad de virus estará desregulada y producirá grandes cantidades de proteína E6 y E7 que iniciarán el proceso de bloqueo de p53 y Rb de modo altamente efectivo.



## Epidemiología e historia natural

### Introducción

El desarrollo de las técnicas de biología molecular y su amplio uso en estudios epidemiológicos ha permitido estimar que entre un 2 y un 20 % de la población femenina mundial es portadora oculta del VPH en el cuello uterino. Además, bajo ciertas condiciones estas infecciones por VPH pueden convertirse en persistentes con capacidad de inducir o aumentar el riesgo de cáncer de cérvix.

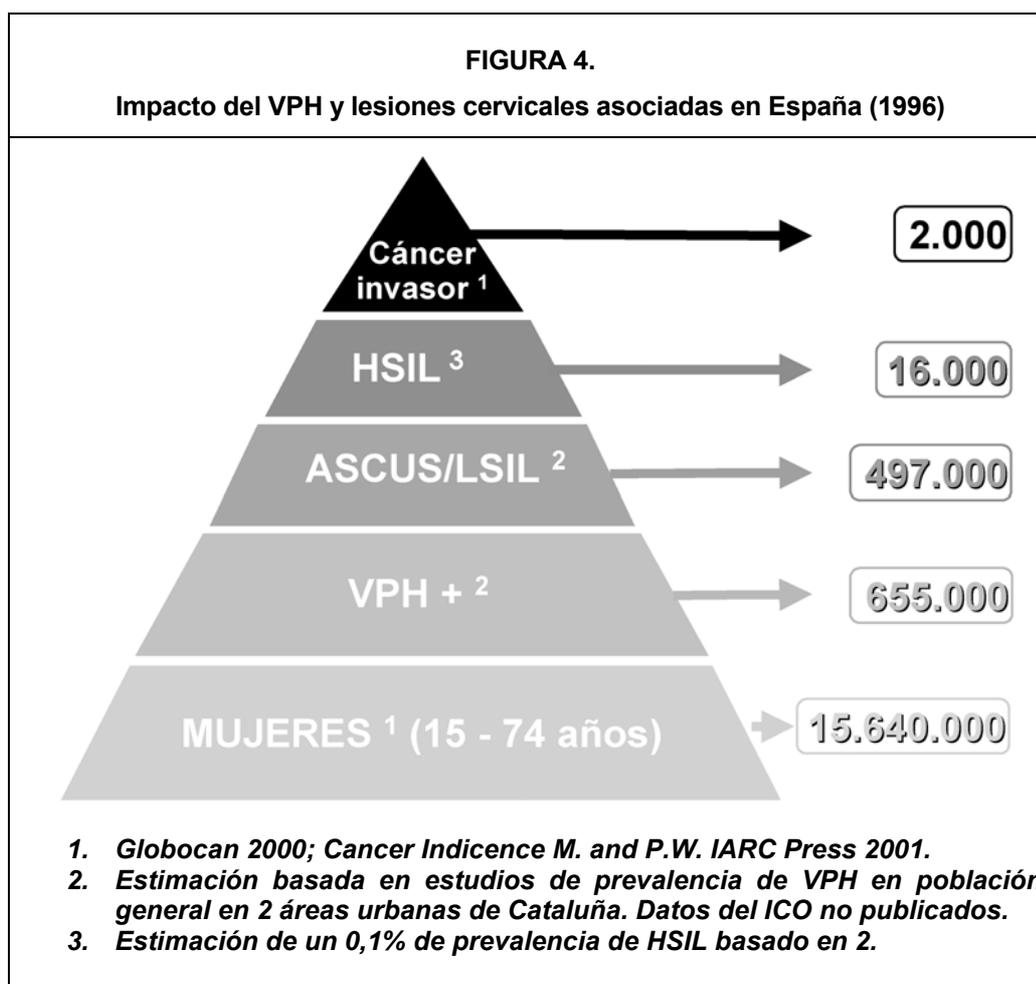
En la última década se ha confirmado la relación etiológica entre la infección por ciertos genotipos del VPH y el cáncer de cuello uterino. Esta relación ha sido clasificada como causal y necesaria para

el desarrollo del cáncer de cérvix y de su precursor inmediato, HSIL. Dicho descubrimiento afecta directamente a los protocolos de prevención primaria y secundaria de cáncer de cérvix así como a los protocolos de diagnóstico, seguimiento y tratamiento tanto de mujeres (y hombres) infectadas por VPH como en aquellas con neoplasia cervical. Existen grandes expectativas de que en un plazo de tiempo relativamente corto se desarrollen vacunas anti-VPH como recurso para la prevención y tratamiento de la infección por VPH y de cáncer de cuello uterino. En el campo de la investigación básica, este hallazgo constituye un nuevo modelo para estudiar el mecanismo viral de la oncogénesis. En el terreno de la epidemiología, la carcinogénesis cervical es de gran trascendencia dados los indicios crecientes que indican que los mismos tipos virales que afectan al cuello de útero están asociados etiológicamente a una fracción de otros tumores genitales en ambos sexos (pene, vulva, vagina y ano), así como a algunas neoplasias presentes en la cavidad oral, orofaringe, y piel.

## Impacto de la infección por VPH y lesiones asociadas

### Prevalencia del VPH

Se estima que la prevalencia de VPH cervical en la población general española oscila entre el 3 y el 6%, siendo una de las más bajas de Europa. Este dato concuerda con la baja incidencia de cáncer de cérvix en España que es también una de las más bajas del mundo.



***Incidencia del cáncer de cérvix***

A nivel mundial, los tumores genitales femeninos (sin incluir el cáncer de mama) representan, una quinta parte de los tumores de la mujer, siendo el más frecuente el de cérvix (12%). Aproximadamente la mitad de los casos fallecen a consecuencia de la enfermedad. En España, los tumores genitales representan una proporción menor - alrededor del 16% de los tumores femeninos- lo cual es debido a la baja incidencia del cáncer de cérvix. En España el primer lugar lo ocupa el cáncer de endometrio (6.7% de los tumores genitales), seguido del cáncer de ovario (4.7%) y del cáncer de cuello uterino (4.5%).

La tasa anual de incidencia ajustada del cáncer de cérvix en España, excluido el carcinoma in situ, es del 7,2 por 100.000 mujeres y la tasa de mortalidad del 2,7 por 100.000 mujeres/año. Se estima que en España se diagnostican unos 2.000 nuevos casos de cáncer invasor de cérvix al año, de los cuales algo menos de la mitad morirán por esta causa. La prevalencia en España se estima en unos 40.000 casos. El impacto del VPH y lesiones cervicales en España se resume en el figura 4.

***Tendencia temporal del cáncer de cérvix***

La tendencia temporal en la mortalidad por cáncer de cérvix, en la mayor parte de los países desarrollados, muestra un descenso mantenido desde la segunda mitad del siglo XX. A este patrón general, se le ha superpuesto en la última década una tendencia creciente de la mortalidad en algunos países desarrollados como Inglaterra, partes de Estados Unidos, Australia, y Nueva Zelanda. El análisis por grupos histológicos en 62 registros poblacionales de tumores de 24 países durante el periodo 1973-1991 (incluyendo cerca de 180.000 casos), concluyó que el incremento en la incidencia observado en algunos países era atribuible al subgrupo de adenocarcinomas y carcinomas adeno-escamosos, pero no al grupo mayoritario de los carcinomas escamosos.

En países con actividades de cribado las tasas de cáncer de cérvix han disminuido de forma sostenida.

**Transmisión de la infección por VPH*****Transmisión del VPH***

Los tipos de VPH que afectan a mucosas se transmiten predominantemente por vía sexual. A pesar de que se han descrito otras formas alternativas de transmisión (vertical o materno-fetal y horizontal o por fomites), el impacto potencial en el número de infecciones por VPH o en su patología asociada es probablemente muy pequeño.

***Factores de riesgo para infección por VPH***

**Edad:** La prevalencia de la infección, en la población general, disminuye con la edad reflejando el carácter de ETS de la infección por VPH.

**Conducta sexual:** Estudios prospectivos en mujeres vírgenes indican que el contacto sexual es un requisito necesario para adquirir el VPH en el tracto genital. El mayor riesgo de infección por VPH se relaciona con el inicio temprano de las relaciones sexuales, el elevado número de compañeros sexuales a lo largo de la vida, el cambio reciente de compañero sexual, o el contacto sexual con un varón de alto riesgo (con historia sexual promiscua o frecuentes contactos con mujeres que ejercen la prostitución).

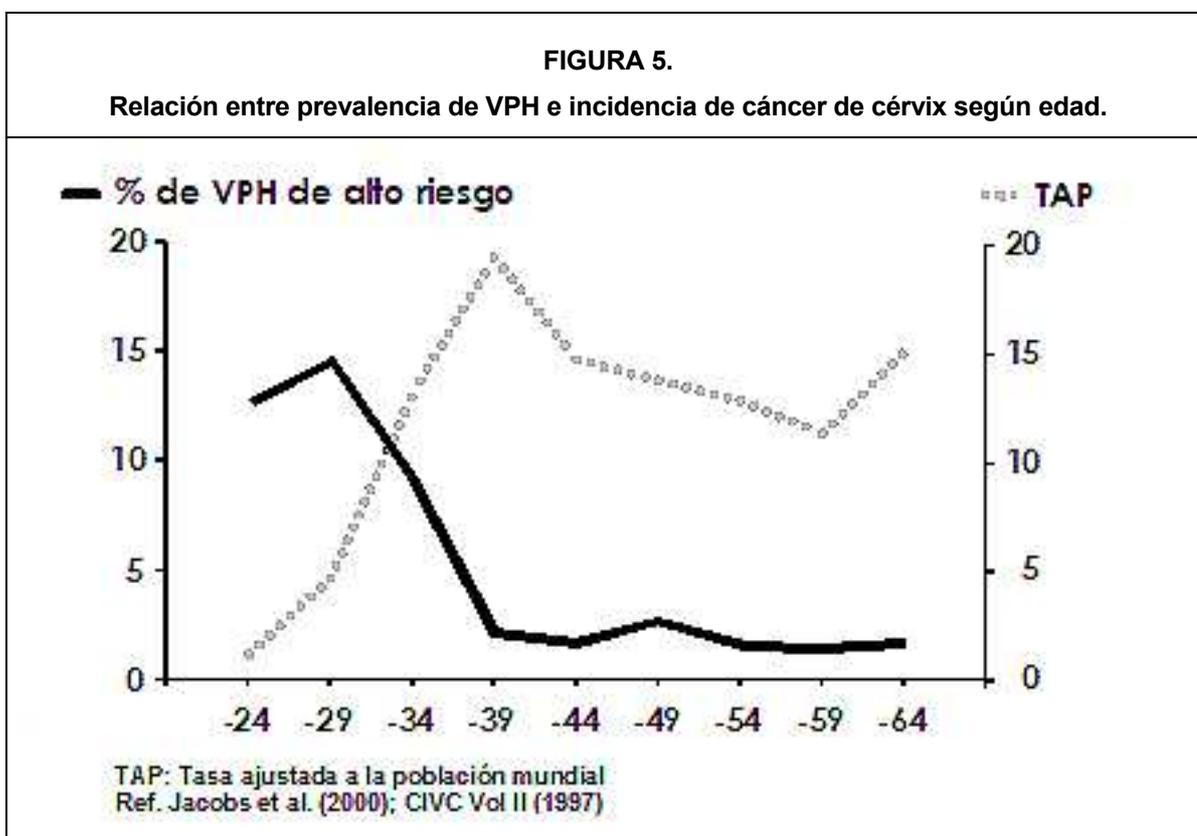
Un estudio reciente indica que la circuncisión masculina disminuye substancialmente el riesgo de infección por VPH. Otros estudios indican que el uso sistemático de métodos de barrera puede disminuir el riesgo de infección, aunque otros estudios no confirman este supuesto efecto protector. Aunque se ha sugerido que una pobre higiene genital se asocia con un mayor riesgo de infección por VPH, la evidencia epidemiológica no lo confirma.

### Regresión y persistencia

La prevalencia de infección subclínica por VPH estimada en una población de estudiantes en Estados Unidos, en la edad de mayor actividad sexual, fue del 40% con una tasa de infección anual del 10-15%. En mujeres mayores de 30 años, la prevalencia se reduce al 5-10%. La duración media de la infección por VPH se estima en 8-10 meses. La resolución de la infección parece ofrecer cierto grado de protección frente a re-infecciones por el mismo genotipo viral. Los casos con infección persistente constituyen el grupo de alto riesgo para la progresión neoplásica.

### VPH y cáncer

La figura 5 muestra la relación entre edad y prevalencia de la infección por VPH (alta en edades jóvenes y baja en edades adultas) y la tasa de incidencia de cáncer de cervix (baja en edades jóvenes y creciente a partir de los 30-35 años de edad). Este patrón prevalencia de VPH / incidencia de cáncer sugiere que, a nivel poblacional, el período de inducción entre la exposición al VPH y el cáncer de cervix es de aproximadamente unos 10 ó 15 años, y que son las portadoras crónicas de una infección por VPH (adquirida probablemente en la juventud) las que constituyen el grupo de alto riesgo para desarrollar cáncer.



### VPH como causa etiológica necesaria del cáncer de cervix

La asociación entre VPH y cáncer de cervix ha sido extensamente estudiada desde inicios de la década de los 90. Todas las revisiones académicas han concluido de forma consistente que la evidencia acumulada cumple con la mayoría (si no todos) de los criterios establecidos para considerar la asociación como causal. Hasta ahora, no ha existido ningún argumento fundamentado que justifique que los resultados observados puedan atribuirse a sesgo, azar o factores de confusión.

Los mecanismos biológicos mediante los cuales el VPH induce cáncer en humanos así como las bases genéticas y moleculares del proceso carcinogénico están siendo intensamente investigados.

De este modo, la naturaleza causal de esta asociación se basa en: 1) La detección regular de ADN viral en las células neoplásicas de los tumores; 2) La demostración de la expresión oncogénica viral (genes E6 y E7) en tejido tumoral pero no en tejido sano; 3) Las propiedades de transformación de los genes E6 y E7; 4) El requerimiento de la expresión de E6 y E7 para mantener el fenotipo maligno de líneas celulares de carcinoma cervical; 5) La interacción de las oncoproteínas virales con las proteínas reguladoras del crecimiento de las células huésped; y 6) Los resultados de múltiples estudios epidemiológicos realizados en distintas poblaciones, con distintos diseños, demuestran de forma coherente e inequívoca que las infecciones por ciertos tipos de VPH son, sin excepción alguna, el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer cervical.

Estudios más potentes, en los que se han utilizado técnicas de amplificación, indican que la prevalencia de ADN de VPH en el cáncer de cérvix es sistemáticamente superior al 90%, con varias series que encuentran secuencias virales en la totalidad de los casos, mientras que la detección en controles es sumamente menor (Tabla II).

<b>TABLA II</b>				
<b>Estudios caso-control de cáncer de cérvix (IARC)</b>				
	<b>VPH + (%)</b>		<b>OR</b>	<b>(IC 95%)</b>
	<b>Casos</b>	<b>Controles</b>		
Brasil	97.0	17.3	177.0	(65.5-478.3)
Paraguay	98.1	19.8	208.1	(46.4-932.8)
Perú	96.9	17.7	115.9	(48.6-276.4)
Malí	96.9	33.3	63.0	(10.0-400.6)
Marruecos	97.1	21.6	113.7	(42.3-305.3)
Tailandia	96.5	15.7	163.5	(82.0-325.9)
Filipinas	96.4	9.2	276.8	(139.7-548.3)
España	82.4	5.9	75.7	(32.9-174.2)
Muñoz et al. N Engl J Med 2003;95:518-27.				

<b>TABLA III</b>		
<b>Riesgo de cáncer de cérvix según genotipo viral</b>		
<b>Genotipo</b>	<b>OR</b>	<b>(IC 95%)</b>
16	434,5	(278,2-678,7)
18	248,1	(138,1-445,8)
45	197,6	(91,7-425,7)
31	123,6	(53,5-286,0)
52	200,0	(67,8-590,1)
33	373,5	(46,7-298,6)
58	114,8	(45,1-292,6)
35	73,8	(26,4-206,5)
59	419,2	(54,2-3.242,0)
51	66,5	(20,0-221,0)
Muñoz et al. N Engl J Med 2003;95:518-27.		

Los mejores estudios de casos y controles indican riesgos relativos superiores a 60 para VPH y más de 100 para los genotipos 16 y 18 (Tabla III). Las fracciones atribuibles calculadas a partir de estos estudios están alrededor del 90%. Según los estudios multicéntricos coordinados por la Agencia de Investigación sobre el Cáncer (IARC, Lyon, Francia), existe suficiente evidencia epidemiológica para

clasificar 15 tipos de VPH como oncogénicos (tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82); y 3 VPH (tipos 26, 53 y 66) como “probablemente” oncogénicos.

Dada toda esta evidencia virológica, clínica, epidemiológica y molecular acumulada existe un consenso multidisciplinario de la comunidad científica que considera la infección por ciertos tipos oncogénicos de VPH como la causa etiológica necesaria del cáncer de cuello uterino.

### ***Co-factores en la carcinogénesis cervical***

A pesar de que se considere al VPH como la causa necesaria de virtualmente todos los casos de cáncer de cérvix, no todas las mujeres infectadas por VPH de alto riesgo desarrollan HSIL o carcinoma invasor. De hecho, es bien conocido - clínica y epidemiológicamente - que la gran mayoría de mujeres infectadas resuelven espontáneamente su infección siendo sólo una pequeña fracción las que experimentan una persistencia - frecuentemente subclínica - que las pondrá en un riesgo elevado de progresión neoplásica. Por lo tanto, a pesar de ser la causa necesaria del cáncer de cérvix, la infección por VPH no es de ninguna manera una causa suficiente para el desarrollo de este tumor. Consecuentemente, si sólo algunas mujeres infectadas progresan a HSIL/cáncer probablemente existen otros factores - o co-factores - que interaccionando con el VPH modulan el riesgo de progresión.

Se han descrito co-factores **virales**, genéticos y relacionados con la conducta de la mujer o medioambientales. Los determinantes virales de progresión incluyen: el tipo viral, la carga viral por unidad celular, las variantes filogenéticas, y la integración con el DNA celular. Los posibles co-factores **genéticos** incluyen los marcadores de susceptibilidad genética, los factores que regulan la respuesta inmunitaria celular y humoral a la infección por el VPH, HLA, y el p53, entre otros muchos.

En las mujeres infectadas por VPH, los principales co-factores de progresión **medioambientales** identificados en estudios epidemiológicos son: el tabaco, el uso prolongado de contraceptivos orales y una alta paridad. El tabaco tiene una acción moderada multiplicando aproximadamente por 2 el riesgo de progresión neoplásica en la mujer infectada. Asimismo, la utilización prolongada de los contraceptivos orales puede resultar un factor favorecedor de la persistencia de VPH y de la progresión a neoplasia. Este hallazgo, sumado al efecto de la paridad, observado en algunos estudios epidemiológicos, sugiere que el ambiente hormonal endógeno y exógeno puede modular el riesgo de progresión desde infección viral hasta HSIL y carcinoma invasor. Estas observaciones concuerdan con observaciones clínicas que describen una exacerbación de las infecciones por VPH durante el embarazo y estudios experimentales que evidencian la hormono-dependencia in vitro de las regiones E6 y E7 del VPH 16.

Otros co-factores descritos son la infección por Chlamydia Trachomatis y HSV-2, probablemente debido a la cervicitis crónica. La inmunodepresión inherente a la co-infección por VIH es un factor determinante de progresión neoplásica.

Del conjunto de riesgos resultantes de estos co-factores probablemente depende el riesgo global de persistencia del VPH, requisito necesario en la carcinogénesis cervical, y por lo tanto del riesgo real para que una mujer infectada desarrolle HSIL y eventualmente cáncer.

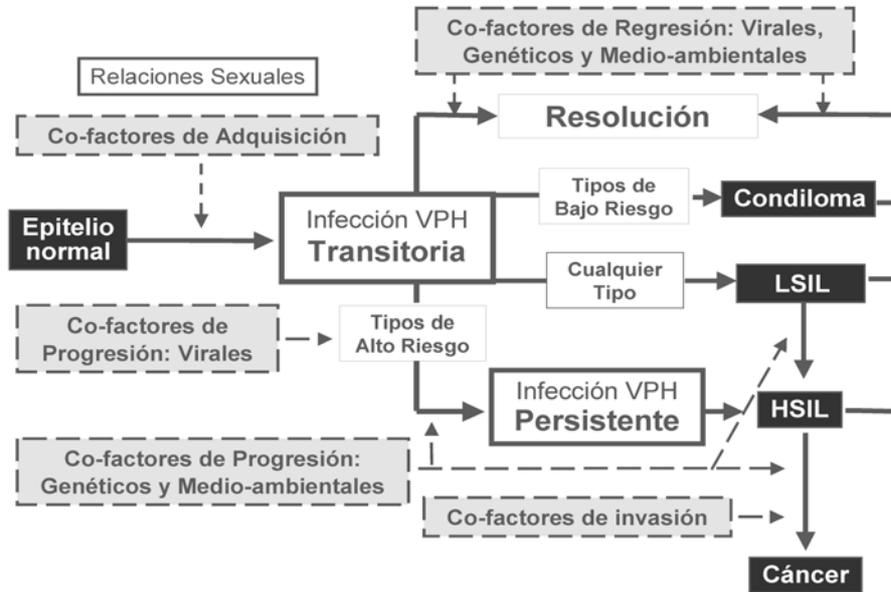
### ***Resumen de la historia natural de la infección cervical por VPH.***

La historia natural de la infección cervical por VPH y los co-factores implicados se resume en la figura 6. En conjunto, se considera que un 80-90% de las infecciones se resuelven espontáneamente y entre un 10-20% persisten.

La relación temporal entre la evolución de la infección por VPH y los cambios citopáticos detectados por citología explica las aparentes discrepancias que pueden observarse en la práctica clínica (Figura 7).

**FIGURA 6.**

**Historia Natural de la Infección Cervical por VPH**



**CO-FACTORES**

**De Adquisición:**

1. Conducta sexual de riesgo: Edad 1<sup>er</sup> coito. Promiscuidad. No preservativo.
2. Varones de riesgo elevado: Promiscuos. No circuncidados. Falta de higiene.

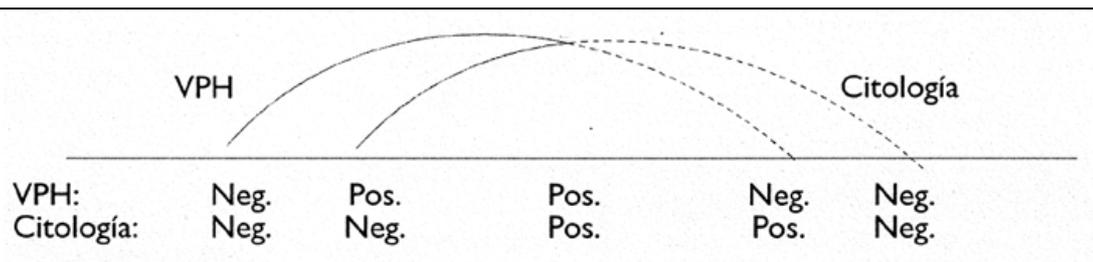
**De Progresión / Regresión:**

1. Virales: Genotipos y variantes. Integración. Carga viral.
2. Genéticos: Respuesta inmunitaria. Susceptibilidad genética.
3. Medio-ambientales: Edad. Tabaco. Contraceptivos orales. Paridad.  
Inmunosupresión y VIH. Otras ETS: Chlamydia, Herpes.

**De Invasión:** Factores angiogénicos

**FIGURA 7**

**Relación temporal teórica entre infección por VPH y cambios citológicos**



*En punteado evolución mas probable, pendiente de confirmación*

### VPH en otros tumores

La tecnología para detectar marcadores de exposición a VPH y la descripción de nuevas familias de VPH ha permitido estudiar la presencia viral en muestras de tejido neoplásico de otras localizaciones anatómicas.

Entre dichas localizaciones cabe destacar: 1) Los **tumores de canal anal**, en los cuales la presencia de VPH de alto riesgo es muy importante; 2) Los **cánceres de vulva**, cuya fracción de casos atribuible al VPH está entre el 30 y el 70%; 3) El **cáncer de vagina**, muestra marcadores virales en un 40-50% de los casos; 4) El **cáncer de pene** en un 70-80% de los casos (aunque las estimaciones para vagina y pene están en general basadas en pocos casos, con tecnología de detección viral variable y sin controles adecuados en muchos casos); 5) Los cánceres de la **cavidad oral y orofaringe**, dado que el VPH está también implicado en la etiología de un 25% de sus casos; y 6) Los **cánceres de piel**, puesto que los VPH dermatotrópicos están claramente implicados en los casos diagnosticados en pacientes con Epidermodisplasia Verruciforme (EV).

### Patología y clínica

#### Formas de expresión de la infección VPH

La infección por VPH se puede expresar en forma clínica, subclínica o latente. Su diagnóstico y prevalencia estimada se indica en la tabla IV. La manifestación clínica habitual de la infección son los condilomas acuminados (CA), verrugas genitales, papilomas venéreos o verrugas venéreas. El estudio histológico muestra acantosis, elongación de las papilas dérmicas, presencia de células vacuoladas con núcleos densos y arrugados y con cuerpos de inclusión basófilos compuestos por partículas virales e inclusiones eosinofílicas de queratina anormal en las capas superficiales de la epidermis (coilocitos).

La infección **subclínica** por VPH es de gran importancia, ya que al no ser aparentes las lesiones, se facilita el contagio. Las lesiones pueden objetivarse mediante visión colposcópica tras aplicación de ácido acético, siendo en general aplanadas y múltiples.

TABLA IV Infección Genital por VPH		
Tipo de Infección	Diagnóstico	Prevalencia (%) (USA, 1997)
Infección clínica	Clínico	1
Infección subclínica	Citología - Colposcopia	4
Infección latente	Sondas ADN-VPH	10
Infección previa	Anticuerpos	60
Sin infección actual ni previa	-	25
Koutsky, Am J Med. 1997;102:3		

La infección **latente**, sin evidencia clínica ni histológica, sólo es posible detectarla con métodos de determinación del ADN. Se desconoce el tiempo y las condiciones para que una lesión latente evolucione a subclínica o clínica. Los estados de inmunodeficiencia pueden activar una infección latente. Cualquier infección previa puede evidenciarse mediante el estudio de anticuerpos.

Las formas clínicas, generalmente causadas por tipos de VPH de bajo riesgo oncogénico (6 y 11), suelen ser benignas. Las formas subclínicas pueden incluir tanto lesiones benignas como lesiones con potencial premaligno, y suelen estar causadas por tipos de VPH de alto riesgo oncogénico (16 y 18).

## Lesiones clínicas

### Condilomas

En la mujer los CA aparecen en la mucosa o piel donde se ha producido el contagio. La localización primaria se observa en las zonas de mayor fricción durante el coito, (horquilla vulvar, labios mayores y menores), pero las condiciones de humedad del aparato genital femenino y las posibles infecciones asociadas favorecen la propagación al resto de la vulva, periné y área perianal. El cuello uterino, es la localización menos frecuente de los CA.

Los CA se caracterizan por la presencia de excrecencias carnosas. En la **piel de la vulva y periné** suelen ser exofícticos, en general pediculados y papulares, como masas blandas rosadas y vascularizadas, o blanquecinas, secas e hiperqueratósicas o como pápulas pigmentadas. En ocasiones pueden ser sesiles con múltiples proliferaciones finas y digitiformes, o incluso aplanados. En las **mucosas** suelen tener aspecto de lesión hiperplásica, carnosa y húmeda, de coloración rosa o blanca, por la maceración, por las secreciones vecinas o por una infección secundaria concomitante. En su evolución los CA pueden permanecer indefinidamente con las características anteriores, involucionar o extenderse de forma progresiva. En este último caso pueden formar grandes placas infiltradas de aspecto tumoral y mamelonado que llegan incluso a desfigurar la anatomía de la región sobre la que asientan (condilomatosis gigante).

Los condilomas iniciales que aparecen en el introito y cara interna de labios menores, deben diferenciarse de la **micropapilomatosis** vestibular, no relacionada con el VPH. El aspecto de esta última es el de pequeñas papilas en forma de digitaciones independientes, con un vaso central regular, superficie lisa y sin tendencia a confluir. Este aspecto difiere de los CA, cuyas papilas están agrupadas de forma y tamaño variables y con vasos irregulares en tamaño, forma y dirección.

Los CA de **cérvix** se reconocen por su proliferación epitelial papilar, frecuentemente con asas vasculares que se traslucen en la superficie del epitelio. Pueden ser únicos o múltiples, aislados o confluentes. Colposcópicamente pueden semejar un carcinoma invasivo, diferenciándose por sus vasos de tamaño y distribución regular. En ocasiones el test de Schiller puede ser útil ya que los CA captan el lugol de manera irregular, mientras que los carcinomas exofícticos son yodo negativos. En cuanto a la localización los CA suelen ocupar la zona de transformación pero con frecuencia también se observan lesiones satélites en el epitelio escamoso de la portio y ocasionalmente se extienden hacia el canal endocervical.

Los CA **anales** no siempre están relacionados con el coito anal ya que pueden propagarse a través de secreciones vulvares. Es imprescindible la exploración anal sistemática para su detección.

### Condiloma gigante.

Conocido también como tumor de Busche y Lowenstein, que lo describieron en 1925, se caracteriza por un crecimiento simultáneo endofíctico y exofíctico, con penetración profunda en los tejidos, simulando invasión. Es muy poco frecuente. Se localiza en el área genito-anal y también en el pene. Por PCR se identifica fundamentalmente ADN de tipo 6. La afección ocupa una relación incierta con la enfermedad maligna. La mayoría de estudios confirman que puede malignizarse, sin embargo, sus similitudes con el carcinoma verrucoso hacen difícil su diferenciación. Las metástasis son raras, pero su naturaleza infiltrativa y recidivante hace difícil su manejo. El tratamiento de elección es quirúrgico pero se han descrito también la crioterapia, bleomicina e interferón alfa. La radioterapia puede precipitar su malignización.

## Lesiones subclínicas.

### **Lesiones escamosas intraepiteliales (SIL) de cuello uterino.**

El concepto y la terminología de las alteraciones premalignas del epitelio cervical, han evolucionado paralelamente al avance del conocimiento de su biología e historia natural. Inicialmente se describió el carcinoma in situ, y en la década de los cincuenta se denominó displasia a los cambios epiteliales menos acusados. La demostración de cambios histológicos similares en algunas displasias y el carcinoma in situ condujo, a principios de los setenta, a la introducción del concepto de neoplasia cervical intraepitelial (CIN), que los unificaba clasificando las lesiones en tres grados. Esta terminología sigue empleándose en la actualidad en el diagnóstico histológico. En 1989 se propuso el sistema Bethesda para describir las alteraciones citológicas incluyendo nuevos conceptos sobre infección por el VPH. En el año 2001 se ha revisado y modificado ligeramente dicha clasificación (apéndice 11,1). En la tabla V. se expresan las equivalencias entre las diferentes clasificaciones.

<b>TABLA V</b>		
<b>Clasificación de las lesiones premalignas del cuello</b>		
<b>Años 1950-69 (Reagan)</b>	<b>Años 1970-89 (Richart)</b>	<b>Años 1990-actualidad (Bethesda)</b>
Leve	CIN 1	Infección VPH } SIL Bajo Grado (LSIL)
Displasia Moderada	CIN 2	
Grave	} CIN 3	} SIL Alto Grado (HSIL)
Carcinoma in situ		

En el sistema Bethesda se sustituye el término neoplasia por el de lesión escamosa intraepitelial (SIL), con dos categorías: bajo grado (LSIL) y alto grado (HSIL). Esta división en dos grupos se justifica por la evidencia de que las LSIL corresponden básicamente a infecciones víricas, en general autolimitadas y que sólo excepcionalmente progresan a carcinoma, mientras que las HSIL corresponden a verdaderos cambios premalignos.

La determinación del tipo de VPH, mediante PCR, en las lesiones intraepiteliales ha demostrado que en las LSIL se identifican tipos muy heterogéneos, de alto y bajo riesgo oncogénico, mientras que en la gran mayoría de HSIL se hallan tipos de alto riesgo.

### **Adenocarcinoma in situ (AIS)**

En las últimas décadas se ha observado un aumento del AIS, así como del adenocarcinoma invasivo y de los carcinomas adeno-escamosos. Se ha evidenciado la presencia de VPH en el 90% de estas lesiones. La asociación AIS/VPH es muy fuerte, con un aumento del riesgo de 68,7 veces (95% IC, 36.2 a 130.5). A diferencia de los cánceres escamosos, en los que el VPH-16 es el más frecuente, en los cánceres glandulares son más frecuentes el VPH-18 u otros tipos relacionados filogenéticamente (VPH 39, 45 y 59). Aunque se desconocen las razones de esta especificidad, los carcinomas glandulares comparten los mismos factores de riesgo que los escamosos.

El AIS se localiza en la zona de transformación y esta asociado en dos tercios de los casos con SIL, habitualmente HSIL. Con mucha frecuencia es el estudio diagnóstico de una citología con células escamosas anormales el que permite llegar al diagnóstico del adenocarcinoma in situ. En las mujeres con citología de atípia de células glandulares (AGC) el riesgo de una lesión escamosa o glandular de alto grado es superior al 30%.

### ***Neoplasia vulvar intraepitelial (VIN)***

La VIN se ha clasificado en tres grados, a semejanza de la CIN, pero el mejor conocimiento de su patología e historia natural aconsejan clasificarla por su histología y su relación con el VPH. La VIN muestra tres aspectos histológicos característicos: 1) Condilomatoso, 2) Basaloide y 3) Diferenciado. Los dos primeros se consideran relacionados con el VPH y el último no. Los estudios de hibridación molecular han mostrado la presencia de ADN de VPH en el 60%-90% de las VIN II-III. El VPH se halla con más frecuencia en los cánceres de tipo condilomatoso o basaloide (50-85%) y es muy raro en los de tipo diferenciado y queratinizante (4-22%). El tipo de VPH que con mas frecuencia se asocia a neoplasias de vulva es el 16.

Actualmente se aceptan dos tipos etiológicos distintos de cáncer de vulva. Uno, en las mujeres jóvenes, de tipo condilomatoso o basaloide y asociado a VPH, en el que la VIN sería su lesión precursora que le precede unos diez años. Otro, en mujeres 10 ó 20 años mayores, de tipo diferenciado y asociado a alteraciones epiteliales del tipo liquen escleroso o hiperplasia de células escamosas.

Se ha cuantificado el riesgo de padecer una neoplasia vulvar en relación al VPH. En pacientes con CA el riesgo de VIN aumenta 6 veces y el de carcinoma basaloide o condilomatoso 10, no observándose aumento del carcinoma diferenciado. La presencia de VPH-16 aumenta asimismo el riesgo de padecer VIN III de 3,6 a 13,4 veces.

### ***Neoplasia anal intraepitelial (AIN)***

En las neoplasias del ano la presencia de VPH de alto riesgo es muy frecuente. El ano incluye una región de transición epitelial semejante a la observada en el cuello uterino. Algunas comparaciones basadas en registros de tumores han estimado que la incidencia de cáncer de canal anal, en varones homosexuales, es semejante a la incidencia de cáncer de cérvix en poblaciones sin programas de cribado..

### ***Otras neoplasias. Neoplasias multicéntricas***

En el punto 3.4.4 se ha comentado la presencia de VPH en neoplasias de vagina y de pene, si bien debido a su baja frecuencia los estudios se basan en pocos casos, con técnicas de detección de VPH variables y sin controles adecuados.

La infección por VPH es una infección de campo, por ello es frecuente la asociación de diversas neoplasias del TGI. El concepto de síndrome neoplásico del TGI, propuesto por algunos autores, se justifica en que estos órganos tienen un mismo origen embriológico y comparten los mismos estímulos oncogénicos. En una revisión de la literatura, una tercera parte de las pacientes con VIN tienen neoplasias sincrónicas ó metacrónicas en otras localizaciones genitales, incluyendo cáncer invasivo. Esta asociación ocurre con mas frecuencia en mujeres jóvenes y además del VPH, estaría en relación con la infección por VIH, la inmunosupresión y el hábito tabáquico.

## **Cribado y diagnóstico**

### **Cribado del cáncer de cuello**

La prevención del cáncer cervical o sus lesiones precursoras es un aspecto importante de la ginecología preventiva, sin embargo, el protocolo para su cribado no debe marcar la pauta de los múltiples cuidados ginecológicos preventivos que debe recibir la mujer y que deben adaptarse a las situaciones específicas propias de cada etapa de su vida. En la adolescencia se debe informar a las jóvenes de los diversos riesgos que amenazan su salud, con especial énfasis en un conocimiento detallado de las enfermedades de transmisión sexual y de los métodos contraceptivos.

Para prevenir con eficacia el cáncer cervical invasivo, se requiere el cumplimiento estricto del protocolo de prevención secundaria que incluye: 1) cribado, 2) diagnóstico, 3) tratamiento y 4) seguimiento, tanto de las lesiones intraepiteliales de alto grado con potencial de progresar a cáncer como del carcinoma microinvasivo. El objetivo no han de ser, en absoluto, las LSIL, pues aunque sean expresión de infección por VPH, la inmensa mayoría de ellas son transitorias y carecen de potencial maligno.

### ***Cribado poblacional***

Es un trabajo de Salud Pública que pretende modificar la mortalidad que una determinada enfermedad, muy prevalente, provoca en la Comunidad, mediante la aplicación sistemática de una técnica de cribado previamente validada. Una técnica de cribado no es una técnica diagnóstica. El test de cribado ideal debe ser fiable, sencillo, reproducible, cómodo y barato. Para conseguir un impacto sobre la mortalidad debe conseguir una cobertura mínima del 70% sobre la población a cribar.

La técnica validada para cribado poblacional del cáncer de cérvix es la citología. Su eficacia y eficiencia han sido corroboradas ampliamente en los países en los que se ha aplicado de una forma programada, sistemática y continuada. En España no existen programas de cribado poblacional del cáncer de cérvix. El test de detección de ADN de VPH no ha sido validado como técnica de cribado y su utilización como tal esta pendiente de trabajos en curso. Sus características hacen que, probablemente, sea de aplicabilidad en países no desarrollados y con alta prevalencia de cáncer de cérvix.

### ***Cribado oportunista***

Es la cobertura de la demanda que plantea una persona que solicita una revisión preventiva. Deben ofrecérsele las garantías diagnósticas exigidas por la buena práctica. En la revisión preventiva del cáncer de cérvix la citología, que no es una técnica diagnóstica, deberá ser implementada con la colposcopia para mejorar su sensibilidad. Ambas simultáneas, ofrecen un valor predictivo negativo cercano al 100% para la neoplasia de cérvix, por lo que su práctica conjunta debe ser recomendada en asistencia.

La primera causa de fallo en cribado, poblacional u oportunista, es la inasistencia. La mayoría de casos de cáncer de cérvix ocurren en mujeres no cribadas. Captar a estas mujeres es un objetivo prioritario del programa de cribado. El cribado oportunista tiene sesgos de acceso y es frecuente que se reiteren exploraciones a mujeres sin riesgo ya muy revisadas.

## **Citología**

### ***Técnica***

Para obtener buenos resultados con la citología es requisito fundamental que la toma sea correcta, obteniendo el material directamente del endocérvix y del exocérvix. Para mejorar la toma endocervical se usa un cepillo, que introducido en el interior del endocérvix se adapta bien a sus

paredes y al rotarlo raspa su superficie. Para la toma de ectocérvix se usa una espátula de madera. La toma vaginal carece de utilidad para el cribado de las lesiones cervicales y únicamente en caso de estenosis vaginal que impida la visualización del cuello o después de la histerectomía, se hará una sola toma del fondo vaginal, haciéndolo constar así en la petición al laboratorio. También ha demostrado su utilidad la toma cervical única, endocervical y exocervical, mediante un cepillo de amplia base.

Aún siendo una técnica sencilla, la citología cervical requiere numerosos pasos desde que se practica la toma hasta que se recibe el informe. En cada uno de ellos puede ocurrir un error que sea la causa de un falso resultado. La mayoría de errores (2/3) ocurren al practicar la toma. Bien por ser esta inadecuada, si no se toma directamente la muestra del exocérvix y endocérvix o por características propias de la lesión, como ocurre en lesiones pequeñas que descaman pocas células o las que están queratinizadas en superficie o localizadas lejos del orificio cervical externo, en la parte alta del canal cervical o en la periferia del cuello. Puede sospecharse que la toma no es adecuada en ausencia de células endocervicales o metaplásicas. Asimismo, la presencia de inflamación o sangre puede dificultar la visualización de las células. El resto de errores (1/3) ocurren en el laboratorio, bien en el proceso de lectura, al no identificar células atípicas presentes en el frotis, o al observar células atípicas pero interpretarlas mal.

### ***Interpretación en el laboratorio***

La primera lectura, de rastreo o cribado la debe realizar un citotecnólogo experto y formado específicamente para tal fin. Todos los casos positivos para lesiones malignas o sus precursoras, incluidas las atípicas de origen indeterminado, deben ser revisadas por el citopatólogo. El control de calidad básicamente reside en dos pasos: el primero consiste en la lectura “rápida” realizada por otro citotecnólogo, y el segundo en la comprobación de que los porcentajes obtenidos no se apartan significativamente de los aceptados por los grupos de consenso. Es necesario insistir en que las conductas que se acepten deben estar basadas en criterios de calidad diagnóstica citológica.

### ***Clasificación Citológica de Bethesda***

En el apéndice 1 se expone la modificación de la clasificación citológica de Bethesda, adoptada en el año 2001, que a efectos prácticos para el ginecólogo difiere poco de la clasificación previa de 1991. Sin embargo, un aspecto conceptual importante es el reemplazo de la palabra “diagnóstico” por “interpretación” o “resultado” sugiriendo que la citología no da un diagnóstico definitivo. El diagnóstico final, que servirá para orientar la conducta en cada caso, debe integrar los datos clínicos y de laboratorio.

Se ha mantenido la clasificación principal de lesiones intraepiteliales de bajo grado (LSIL) y alto grado (HSIL). En un intento de reducir los casos con células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), que significaban un 5% o más de todos los diagnósticos citológicos en algunos laboratorios, se ha eliminado la categoría de ASC-US reactivo y estas pacientes se incluyen en la categoría negativa. Se ha añadido una nueva categoría ASC-H, que se emplea si no se puede excluir una lesión de alto grado. El término AGUS ha sido sustituido por “células glandulares atípicas” (AGC) y se ha incluido la categoría de “adenocarcinoma in situ endocervical” (AIS).

### ***Citología líquida***

La citología líquida o en capa fina parece ofrecer una serie de ventajas sobre la citología convencional, especialmente al mejorar la lectura de los frotis al eliminar los grumos, sangre y otros artefactos. Controversias mediatizadas por unos u otros intereses, capacidades económicas, etc... llenan diariamente la literatura de criterios a favor y en contra. No está claro que con este método se diagnostiquen más lesiones de bajo y alto grado, y desde luego que disminuya el número de ASC-US a expensas de un aumento de lesiones de bajo grado. También se acepta el aumento en el costo. Todo ello se puede resumir en una serie de ventajas e inconvenientes.

## VENTAJAS

- Muestras más representativas de todas las clases de células.
- Mejor conservación de la muestra.
- Menos casos de extendidos no satisfactorios o adecuados.
- Más casos de lesiones precursoras detectados. (En controversia)
- Disminución de casos imprecisos: ASC-US - AGC. (En controversia).
- Disminución del tiempo de lectura.
- Utilización del material restante para análisis ADN VPH.

## DESVENTAJAS:

- Tiempo de procesamiento más largo.
- Formación especializada para la interpretación de los extendidos.
- Necesidad de un período, variable, de adaptación para la lectura.
- Necesidad de mayor concentración en la lectura: mayor cansancio.
- Sensible aumento del costo, en todas las fases del proceso

Aún estando en controversia si la citología líquida puede mejorar la detección de lesiones, de lo que no hay evidencia actual es de que ello sea clínicamente significativo.

## **Análisis de VPH**

### ***Introducción***

La dificultad de desarrollar métodos a gran escala para la detección de la presencia de VPH radica, fundamentalmente, en que la tecnología necesaria se basa en el análisis de secuencias de ADN viral. Estos análisis, estaban hasta hace muy poco restringidos a centros especializados con personal entrenado. La progresiva implantación de esta tecnología ha puesto a disposición de los clínicos métodos fiables y reproducibles y disponibles comercialmente, como la captura de híbridos que, si bien no tienen la sensibilidad de la PCR, arrojan buenos resultados aún cuando no se disponga de un laboratorio especializado en biología molecular.

Independientemente del método utilizado, todas las técnicas de detección de antígeno se basan en la especificidad de la complementariedad entre los ácidos nucleicos. Una secuencia de ADN tiene la capacidad de hibridar específicamente con otros ADNs o ARNs de modo tan específico que a una determinada temperatura solamente se formarán híbridos si el 100% de las bases son complementarias. El modo de detección de estos híbridos, la composición de las sondas de ADN y la existencia o no de amplificación de la señal marcarán las diferencias entre las diferentes técnicas, como se describe en el anexo 11.3.

### ***Indicaciones del análisis de VPH***

#### ***Cribado***

El análisis del VPH tiene un gran potencial en el cribado primario. Sin embargo, son necesarios estudios poblacionales para valorar su utilidad y demostrar que con su empleo se reduce la tasa de cánceres invasivos, como se ha evidenciado con la citología. Una ventaja del test VPH es que posibilita la auto-toma de la muestra, facilitando el cribado de mujeres que no participan en el programa.

Para la detección de lesiones de alto grado se precisa una elevada sensibilidad y especificidad. Dada la historia natural del VPH, estaría indicado en el cribado de las mujeres mayores, por encima de los 35-40 años. En las jóvenes la determinación del VPH-AR serviría para seleccionar el grupo de riesgo elevado para cáncer. Están en curso estudios de coste-efectividad para valorar si las mujeres VPH-AR negativas pueden revisarse a más largo plazo, teniendo en cuenta no sólo el coste de la citología y del test de VPH sino también el intervalo de seguridad que confiere un cribado negativo.

*Selección de mujeres con citología anormal*

La orientación de la conducta a seguir en las mujeres con citología de ASC-US o LSIL es actualmente la principal indicación para el empleo del test VPH. El estudio ALTS ha mostrado que un 49% de las ASC-US son VPH-AR positivas. La utilidad de determinar el VPH en las LSIL es más limitada, ya que un 83% de las mismas son VPH-AR positivas. En ambos casos, la especificidad es mejor en mujeres mayores de 30 años, manteniendo la misma sensibilidad. Dado que si existe una lesión significativa la determinación de VPH-AR será prácticamente siempre positiva, un test negativo descarta con fiabilidad una lesión de alto grado. Las mujeres VPH-AR positivas, mayores de 30 años, deben estudiarse mediante colposcopia. Las mujeres VPH-AR negativas pueden ser seguidas con repetición de la citología.

*Conducta en mujeres diagnosticadas de LSIL*

No hay acuerdo sobre cual es la mejor conducta en las pacientes con diagnóstico histológico de LSIL. El problema se plantea porque sólo un 10-20% de ellas progresarán. Entre los co-factores bien establecidos de progresión está la persistencia de la infección por VPH-AR. Para evitar el tratamiento sistemático, muchas veces innecesario y no exento de morbilidad, se ha propuesto determinar VPH-AR y seguir su evolución para verificar su negativización o persistencia. En mujeres jóvenes seleccionadas (ver 6.2.1 y tabla 6.2), la abstención terapéutica con seguimiento de la evolución del VPH-AR durante un período de 24 meses, puede ser una opción válida antes de establecer un tratamiento definitivo.

*Seguimiento post tratamiento de lesiones intraepiteliales*

La determinación de VPH-AR parece ser útil en el seguimiento de las mujeres después del tratamiento de la SIL (ver 6.2.3 y tabla 6.3.). Varios trabajos han demostrado que el VPH-AR se negativiza en las lesiones extirpadas completamente, mientras que está presente si la lesión persiste o recurre. Su negatividad, después del tratamiento, permite devolver a la mujer al programa de cribado.

**Aplicación clínica de las técnicas de cribado*****Exactitud de las técnicas de cribado***

Ni la citología ni el análisis de VPH son técnicas diagnósticas. La sensibilidad de la citología para lesión intraepitelial de cérvix está bien documentada. En España, un estudio cooperativo en 1985, demostró que la sensibilidad mejora al aumentar el grado de la neoplasia intraepitelial, así para CIN 1, CIN 2 y CIN 3 era de 0.50, 0.68 y 0.90 respectivamente. En un meta-análisis sobre 26 trabajos, la sensibilidad de la citología para la detección de una CIN I o más avanzada, fue de 0.75 y la especificidad de 0.73. En el apartado 5.2.1 se han detallado los factores, relacionados con la técnica citológica, que limitan su sensibilidad. Estos datos explican, en parte, que sigan apareciendo cánceres de cuello en poblaciones con cribado citológico organizado. Sin embargo, al plantear el tema de la sensibilidad de la citología hay que diferenciar la sensibilidad de una citología aislada, de la sensibilidad de un programa de cribado citológico. La repetición de la prueba permite detectar casos que se han escapado a una citología previa. Sólo después de tres citologías repetidas, valorables y negativas, puede afirmarse la ausencia de neoplasia.

Una alta especificidad es crucial en el cribado poblacional. En estudios recientes (tabla 5.1.), el análisis de ADN-VPH ha demostrado una mejor sensibilidad que la citología para las lesiones de alto grado, con una especificidad aceptable pero menor que la de la citología. En mujeres "normales" de más de 35 años los falsos positivos son del orden del 3-10% pero todavía son mayores en las mujeres más jóvenes.

El elevado número de mujeres jóvenes positivas para el virus, que no presentan lesiones cervicales ni los presentarán, es la principal desventaja del test VPH. Aunque a menudo se designan estos casos como falsos positivos, esto no es del todo exacto pues se trata, en realidad, de infecciones transitorias que se resuelven espontáneamente. Si se incluyen las ASC-US como positivos la especificidad de la citología es peor, en mujeres jóvenes. El valor predictivo negativo

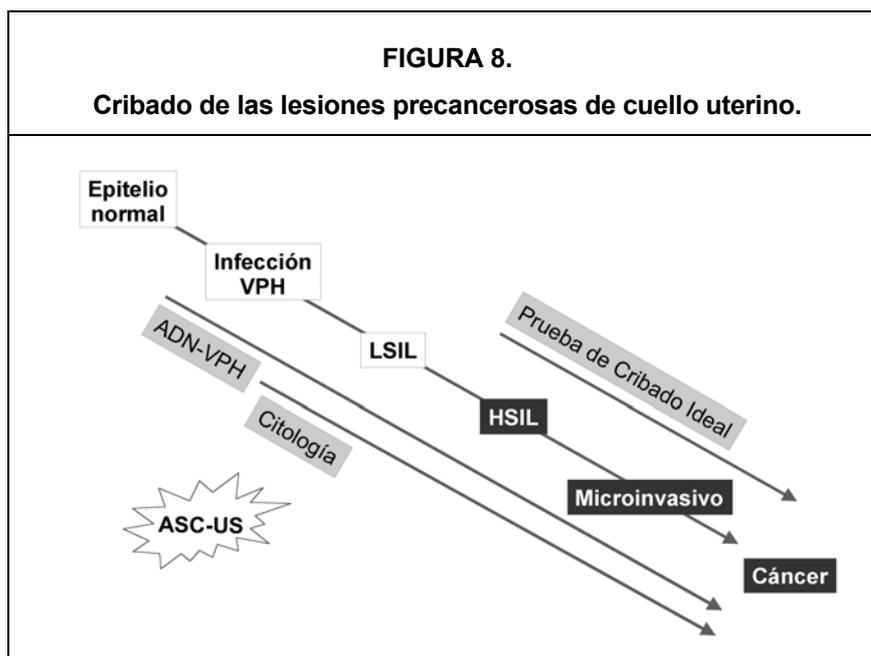
del test de VPH es habitualmente del 98-99%. Esto ofrece una gran seguridad de que la mujer negativa para VPH-AR no tiene HSIL o cáncer cervical.

TABLA VI					
ADN-VPH y Citología para detectar SIL					
	Umbral	ADN-VPH		Citología	
		Sensib.	Espec.	Sensib.	Espec.
Manos 1999	HSIL	89,2	64,1	76,2	-
Mitchell 1999	LSIL	0,65	0,73	75,0	73,0
Clavel 1999	HSIL	100	85,2	85,3	94,9
Cuzick 1999	HSIL	95,2	95,1	85,7	96,9
Wright 2000	HSIL	83,9	84,5	67,9	87,9
Nanda 2000	LSIL	-	-	69,0	81,0
Nanda 2000	HSIL	-	-	58,0	92,0
Schiffman 2000	HSIL	88,4	89,0	77,7	94,2
Solomon 2001	HSIL	96,3	-	85,3	-

Davies et al. *Bail Clin Obstet Gynecol.* 2001;15:677 (modificado)

### Test de cribado ideal

El test de cribado ideal debería tener, además de una elevada sensibilidad, un elevado valor predictivo positivo y seleccionar exclusivamente a mujeres con enfermedad significativa (HSIL o cáncer) o con potencial de progresión. Sin embargo, tanto la citología como el análisis de VPH-AR detectan un exceso de mujeres con resultado positivo o no concluyente, (ASC-US, LSIL), pero sin lesiones significativas o que regresarán espontáneamente (Figura 8). Esto motiva una elevada sobrecarga asistencial para su diagnóstico o tratamiento.



Para mejorar la especificidad y el valor predictivo positivo, se están investigando nuevos marcadores moleculares que sean mejores indicadores de enfermedad significativa o con potencial de progresión. La detección de la integración del genoma de VPH-AR, puede ser un parámetro útil para valorar el riesgo de progresión de las lesiones intraepiteliales. Otro parámetro que se está investigando es la detección de la transcripción activa de oncogenes del VPH-AR o de las proteínas resultantes de su expresión. Asimismo, la sobre expresión de la p16INK4a se ha detectado únicamente en las células basales o parabasales de preparaciones histológicas o citológicas de lesiones inducidas por VPH-AR que muestren desregulación celular por la expresión de oncogenes virales.

**Pautas de cribado citológico.**

*Inicio del cribado.*

Considerando que el riesgo de lesión cervical significativa (HSIL o cáncer) en los primeros años después del inicio de la exposición al VPH es bajo, se aconseja iniciar el cribado a los tres años después del primer coito vaginal o a la edad de 25 años, (tabla VII).

*Intervalo del cribado.*

El intervalo de repetición de la citología depende de la calidad de la citología previa, la edad y el nivel de riesgo. En mujeres menores de 30 años, se aconseja una citología anual. Tras tres citologías anuales satisfactorias y negativas puede considerarse su repetición cada tres años. En mujeres con conducta sexual de riesgo, con cambios en las circunstancias personales y/o de pareja, o inmunosuprimidas se aconseja seguir controles anuales. Asimismo, si en la citología no hay células endocervicales o metaplásicas o hay otros factores limitantes se debe considerar su repetición anual.

<b>TABLA VII</b> <b>Pautas mínimas de cribado</b>
<p><b>Poblacional</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Edad: 25-64 años</li> <li>- Intervalo: Citología cada 3 años</li> <li>- Opción sujeta a validación y disponibilidad: Añadir Test de VPH a los 35 años.</li> </ul> <p><b>Oportunista</b> (Cobertura de demanda asistencial)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Primer control, a cualquier edad</li> <li>- Citología y Colposcopia simultáneos</li> <li>- A partir de los 35 años: añadir Test de VPH</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tras tres citologías anuales satisfactorias y negativas y sin factores de riesgo pasar el intervalo de cribado a 3 años.</li> <li>• Con factores de riesgo, o cambios en las circunstancias personales y/o de pareja, seguir con controles anuales.</li> <li>• Citología negativa y test de VPH positivo: control al año con ambas técnicas.</li> <li>• Citología positiva: ver pautas de conducta recomendados.</li> </ul>

*Terminación del cribado*

En las mujeres cribadas regularmente y con citologías repetidas, satisfactorias y negativas, se ha aconsejado terminar el cribado a los 65 años. Sin embargo, algunos informes recientes aconsejan prolongarlo hasta los 70 años.

### *Cribado después de histerectomía*

No se aconseja seguir el cribado después de histerectomía por un proceso benigno, siempre que haya evidencia de la extirpación total del útero. Las mujeres con histerectomía subtotal deben seguir el cribado igual que las no operadas. Después de histerectomía por CIN se debe continuar el cribado por el riesgo de neoplasia intraepitelial de vagina (VaIN), en especial a nivel de la cúpula vaginal.

### **Conducta diagnóstica ante una Citología Anormal (Tabla VIII).**

#### *Atípicas de células escamosas, de significado indeterminado (ASC-US)*

En las mujeres con ASC-US, si no se dispone de colposcopia con facilidad, existen dos opciones para seleccionar las que precisan de todos modos ser enviadas a colposcopia:

1. Control con 3 citologías repetidas, cada 4-6 meses, hasta obtener dos citologías negativas en cuyo caso se devuelve a la mujer al programa de cribado. En presencia de una nueva citología de ASC-US o SIL se remitirá a colposcopia. Existe el riesgo de que una parte de las mujeres no acudan a control.
2. Selección mediante determinación de VPH-AR, remitiendo a colposcopia los casos positivos. Esta opción es la más adecuada por su buena relación coste-beneficio.

La ASC-US en las embarazadas y en pacientes inmunosuprimidas requiere siempre estudio colposcópico. En la menopausia con evidencia de atrofia se indicará tratamiento estrogénico previo, antes de repetir la citología.

<b>TABLA VIII</b> <b>Conducta diagnóstica ante una Citología Anormal</b>
<p><b>Atípicas de Células Escamosas, de significado indeterminado (ASC-US)</b>            Test de VPH</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Positivo: Colposcopia: Cambios Mayores: Biopsia Cambios Menores: Seguimiento*</li> <li>○ Negativo: Citología al año</li> </ul> <p>Embarazadas e inmunosuprimidas, siempre Colposcopia.            En la atrofia menopausica: tratamiento estrogénico previo.</p> <p><b>Lesión Escamosa de Bajo Grado (LSIL)</b></p> <p>Colposcopia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anormal cambios mayores: Biopsia / Eventual estudio endocervix</li> <li>○ Anormal cambios menores, o Normal: VPH y Seguimiento*</li> <li>○ Insatisfactoria: Estudio endocervix y vagina</li> </ul> <p><b>Lesión Escamosa de Alto Grado (HSIL)</b>  <b>Atípicas de Células Escamosas, sin poder descartar HSIL (ASC-H)</b>  <b>Atípicas de Células Glandulares (AGC). Adenocarcinoma in situ (AIS)</b></p> <p>Colposcopia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Anormal: Cambios mayores o menores: Biopsia / Estudio endocervix**</li> <li>○ Normal / Insatisfactoria: Estudio endocervix               <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Negativo: Conización</li> <li>▪ Positivo: Tratamiento</li> </ul> </li> </ul> <p>* Seguimiento: Control 6 meses con Colposcopia, Citología y VPH.            ** En AGC - AIS, practicar además toma endometrial simultánea.</p> <p>En casos de discordancia citología – colposcopia/biopsia se aconseja revisar la citología.</p>

*Lesión escamosa de bajo grado (LSIL)*

En las mujeres con citología de LSIL se prefiere realizar siempre una colposcopia, no sólo para descartar una posible lesión más avanzada, lo que ocurre en un 20-25% de los casos, sino también para orientar acerca de la patología asociada al VPH y eventualmente tratarla. En las mujeres mayores de 35 años, si no es fácil la realización de una colposcopia y dado el elevado valor predictivo negativo de la determinación de VPH, se ha sugerido la utilización de este test para discriminar los falsos positivos de la citología.

*Lesión escamosa de alto grado (HSIL). ASC sin poder descartar HSIL (ASC-H)*

Las mujeres con citología de HSIL o carcinoma deben ser remitidas sin demora para estudio con colposcopia/biopsia. Se enviarán también a colposcopia las mujeres incluidas dentro de la nueva categoría Bethesda de atípia de células escamosas sin poder excluir una lesión de alto grado (ASC-H). Se calcula que pueden representar de un 5 a un 10% de las pacientes con ASC, pero en ellas más del 10% corresponderán a lesiones de alto grado.

*Atípia de células glandulares (AGC). Adenocarcinoma in situ (AIS)*

En las mujeres con atípia de células glandulares (AGC) el riesgo de una lesión escamosa o glandular de alto grado es superior al 30%. Todas ellas, así como las mujeres con citología de adenocarcinoma in situ endocervical (AIS) se deben estudiar a colposcopia, incluyendo un legrado endocervical y endometrial.

**Colposcopia**

El estudio colposcópico permite la identificación de características sutiles de los epitelios, inapreciables a simple vista, que son la expresión de cambios patológicos. La colposcopia se ha consolidado como parte fundamental del protocolo para el diagnóstico de las lesiones intraepiteliales y el cáncer inicialmente invasivo del TGI.

**Bases histológicas**

Para entender el significado de las imágenes colposcópicas es imprescindible conocer la histología del TGI, tanto normal como patológica, ya que constituye el sustrato de las imágenes observadas. La luz que incide sobre el epitelio penetra a su través hasta el estroma. La coloración reflejada está en relación con la vascularización del estroma y el grosor del epitelio, que actúa como un filtro al paso de la luz. La observación de un color blanco se debe a la existencia de cambios epiteliales que impiden el paso de la luz hasta el estroma. Es un signo poco específico, ya que pueden originarlo: 1) Paraqueratosis o hiperqueratosis; 2) Acantosis; 3) Aumento de densidad nuclear; o 4) Infiltración inflamatoria del estroma. Sin embargo, es muy útil puesto que permite delimitar con toda precisión el área anormal.

En la historia natural de los tumores epiteliales malignos hay dos fases bien diferenciadas. En la primera fase o intraepitelial, las células neoplásicas muestran un aumento de su densidad nuclear. El crecimiento es lento, lineal, ya que la tasa de proliferación se equilibra con la tasa de muerte celular o apoptosis, pudiendo persistir así durante meses o años y careciendo de potencial metastático. La segunda fase, angiogénica, se origina por la expresión aumentada de factores de crecimiento del endotelio vascular, y se caracteriza por un crecimiento celular rápido, exponencial, y la capacidad de invadir y producir metástasis. La colposcopia permite diferenciar estas dos fases. La fase intraepitelial se corresponde con la observación de lesiones de color blanco, con imágenes de mosaico y/o punteado si los cambios epiteliales se acompañan de papilas vascularizadas del estroma. Si se afectan las glándulas se observan orificios glandulares con aros o gotas blancas. La segunda fase, angiogénica, se corresponde con la observación de una vascularización irregular o atípica que constituye un signo colposcópico de agravación bien conocido.

### **Indicaciones de la colposcopia**

La colposcopia está indicada en: 1) Diagnóstico de la citología anormal; 2) Mujeres VPH-AR positivas mayores de 30 años; 3) Exploración ginecológica en cribado a la demanda; 4) Cuello clínicamente sospechoso, incluso si la citología es normal; 5) Evaluación de lesiones de vagina, vulva y ano; 6) Seguimiento sin tratamiento, de mujeres seleccionadas con un diagnóstico de LSIL; 7) Seguimiento después del tratamiento de SIL o cáncer; y 8) No tiene indicación en el cribado poblacional.

### **Objetivos del estudio colposcópico**

En cribado a la demanda el objetivo de la colposcopia es aumentar la sensibilidad de la citología. En el diagnóstico de la citología anormal el estudio colposcópico tiene por finalidad: 1) confirmar la lesión; 2) descartar invasión; 3) establecer el grado lesional; 4) determinar las características de la lesión: topografía, extensión, afectación glandular; 5) diagnosticar neoplasias multicéntricas; y 6) seleccionar la conducta terapéutica y el tipo de tratamiento, si precisa.

### **Clasificación y terminología**

La terminología colposcópica vigente, ratificada por el Comité de Nomenclatura de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia en su Congreso de Barcelona 2002, se indica en el anexo 11.2. Aunque aporta pocas novedades respecto a la clasificación previa (Roma, 1990), tiene especialmente en cuenta la topografía de la zona de transformación (ZT), diferenciando tres tipos: 1) Localizada en el ectocérvix y totalmente visible; 2) Con extensión endocervical pero totalmente visible; o 3) Con componente endocervical no visible en su totalidad. En este caso, o cuando la unión escamo-columnar no es visible, la colposcopia se considera insatisfactoria.

La clasificación tiene en cuenta una serie de características de las imágenes, que permiten diferenciarlas en cambios menores, mayores o sugestivos de invasión que se corresponden, en general, con LSIL, HSIL o cáncer invasivo respectivamente. Los estudios más recientes, con análisis de las lesiones mediante colposcopia digital, han evidenciado que existe una asociación entre características morfológicas y topográficas de las lesiones colposcópicas y el grado histológico. Con frecuencia las LSIL son de pequeño tamaño y se localizan en el exocérvix, en la periferia de una ectopia/ZT. A diferencia de las LSIL, las HSIL son más extensas y se localizan en el exocérvix en una posición central, contactando con el orificio cervical externo. Un cambio acetoblanco denso en el epitelio columnar puede indicar enfermedad glandular. En el cáncer invasivo las imágenes son sangrantes, muy extensas y complejas y la afectación del endocérvix es casi constante.

### **Indicaciones para estudio histológico**

La pequeña **biopsia dirigida** del exocérvix, con pinza sacabocados, esta indicada en todas las colposcopias anormales con cambios mayores. Asimismo, se practicará biopsia de los cambios menores en mujeres con citología de HSIL, ASC-H o AGC y en las mujeres con citología de LSIL, para descartar una lesión más avanzada, antes de aconsejar la observación sin tratamiento.

El **estudio del endocérvix**, mediante citología por cepillado o con legrado endocervical, está indicado en: 1) colposcopia con zona de transformación anormal (ZTA) que penetra en endocérvix; 2) citología de LSIL y colposcopia no valorable; 3) citología de HSIL y colposcopia normal o no valorable; 4) citología con células glandulares atípicas o adenocarcinoma, en este caso junto con un estudio endometrial; 5) antes de indicar un tratamiento destructivo; y 6) después de practicar una conización.

La **conización** diagnóstica, practicada ambulatoriamente mediante doble exéresis con asa, exocervical y endocervical, o en quirófano con bisturí, esta indicada en: 1) lesiones endocervicales; 2) legrado endocervical diagnóstico de SIL; 3) citología de LSIL persistente, con colposcopia y legrado endocervical normales; 4) citología de HSIL o microinvasión, con colposcopia normal o anormal con biopsia no concordante; 5) microinvasión en la pequeña biopsia; y 6) citología con atípicas de células cilíndricas o adenocarcinoma. En estas dos últimas indicaciones se prefiere una conización con bisturí seguida de legrado.

**Exactitud de la colposcopia**

La exactitud de la colposcopia para diferenciar el epitelio normal del anormal, o entre epitelio normal-LSIL y HSIL-cáncer se muestra en la tabla IX, basada en un meta-análisis de nueve publicaciones [Mitchell et al. 1998]. La colposcopia ofrece una elevada sensibilidad para diferenciar el epitelio normal del que presenta cualquier anomalía. Sin embargo la especificidad es mejor para distinguir LSIL de HSIL que para diferenciar entre normal y anormal, lo que da validez a las características distintivas entre cambios mayores, propios de las HSIL/cáncer, de los cambios menores propios de las LSIL.-

<b>TABLA IX</b>				
<b>Eficacia de la Colposcopia – Biopsia</b>				
<b>Diagnostico</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>Valor predictivo Positivo</b>	<b>Valor predictivo Negativo</b>
Normal / Anormal	95% (87-99%)	45% (23-87%)	82% (53-96%)	79% (52-99%)
Normal-LSIL / HSIL-Cáncer	79% (64-99%)	67% (30-93%)	57% (20-84%)	85% (68-97%)
<i>Mitchell et al. Obstet Gynecol 1998; 91:626</i>				

**Estudio de la pareja y otras pruebas**

A las parejas de pacientes con lesiones clínicas se les debe explorar para descartar la presencia de condilomas, lo que ocurre en dos tercios de las mismas.

Las lesiones subclínicas del pene por VPH se encuentran con frecuencia en compañeros de mujeres con CIN. Habitualmente sólo son visibles después de aplicar acético, y se asocian con VPH-AR, siendo este grupo un reservorio de la infección. De acuerdo con las recomendaciones de la CDC, el examen sistemático de la pareja de mujeres con SIL se considera innecesario. Se desconoce si los pacientes con infección subclínica son tan contagiosos como los pacientes con condilomas, y tampoco se ha evidenciado que el tratamiento del varón reduzca la tasa de recurrencia de las lesiones cervicales en la mujer.

Es aconsejable descartar otras ETS mediante una batería de test que incluya: serología luética, VIH, marcadores de hepatitis B y C, gonococo, chlamydia y herpes.

**Tratamiento y seguimiento****Tratamiento de los condilomas**

El tratamiento vendrá determinado por una serie de factores, como son: 1) el cuadro clínico de la infección (tamaño y distribución anatómica de las lesiones, extensión de la enfermedad, grado de queratinización de las mismas, tiempo de evolución y resistencia a otros tratamientos); 2) el estado inmunitario del huésped; 3) la eficacia, disponibilidad y facilidad de aplicación; 4) la toxicidad; 5) el coste; 6) el potencial progresivo de ciertos tipos virales; y 7) las preferencias de la paciente.

Aunque puede existir una regresión espontánea, la tendencia generalizada es tratar los condilomas con el objetivo de controlar la enfermedad, aliviar la ansiedad de la paciente y mejorar su autoestima. Otro motivo de tratamiento es la posibilidad de que contengan virus oncogénicos, aunque sea poco frecuente.

En general, en lesiones iniciales, pequeñas y poco extensas, debe efectuarse un tratamiento médico, mientras que en lesiones antiguas, extensas y recidivantes deben emplearse tratamientos quirúrgicos. En lesiones muy extensas y recalcitrantes puede realizarse un tratamiento mixto, quirúrgico y médico.

### **Métodos terapéuticos administrados por el paciente**

Sólo para lesiones genitales externas. **Podofilotoxina** al 0.5 % local dos veces al día durante tres días consecutivos, seguido de cuatro días sin tratamiento, pudiendo repetirse hasta cuatro ciclos (cuatro semanas). Eficaz en lesiones cutáneas vulvares de extensión limitada. El riesgo de toxicidad sistémica es bajo y puede provocar irritación local leve. Está contraindicada en lesiones mucosas y durante la gestación. Podofilotoxina al 0.15% en crema es eficaz en condilomas anales. En general presenta recurrencias frecuentes, tabla X.

**Imiquimod.** No destruye las lesiones, sino que induce la secreción local de citoquinas, especialmente interferón alfa, que contribuyen a la eliminación de las lesiones al potenciar la inmunidad local. Se aplica sobre las lesiones, en forma de crema al 5%, en el momento de acostarse, tres veces por semana y durante un periodo máximo de 16 semanas. Debe lavarse con agua y jabón al día siguiente. Suelen desaparecer los CA tras 8-10 semanas de tratamiento o incluso antes (tabla 6.1). Los efectos adversos son leves y bien tolerados, si bien en algún caso se ha descrito dolor local. Al mantener un estado de inmunidad favorable, las recurrencias son menores que con la Podofilotoxina.

### **Métodos terapéuticos administrados por el médico**

Los métodos terapéuticos recomendados por los CDC para ser administrados por el médico, como la crioterapia con nitrógeno líquido, la resina de podofilino al 10-25 % o la extirpación quirúrgica con bisturí frío o electrocoagulación, deben ser aplicados por un especialista con experiencia en estos métodos, y disponer de equipos que suelen estar ubicados en centros de especialidades u hospitalarios.

<b>TABLA X</b>		
<b>Condilomas de Genitales Externos</b>		
<b>Tasas de Curación y Recurrencia</b>		
<b>Tratamiento</b>	<b>Curación (%)</b>	<b>Recurrencia (%)</b>
Podofilotoxina	45 – 88	33 - 60
Podofilino	32 - 79	27 - 65
Crioterapia	66	38
Láser CO <sub>2</sub>	27 – 82	7 - 72
Imiquimod (mujeres)	72 – 84	5 - 19
Imiquimod (varones)	33 – 59	6 - 23
<i>Beurner et al. Clin Inf Cis 1999; 28S:37</i>		

Otros tratamientos alternativos, como la cirugía con Láser CO2 o los tratamientos de localizaciones infrecuentes como los CA del meato uretral o los anales, que precisan en ocasiones de anestesia regional o general, deben efectuarse en medio hospitalario. En ocasiones precisan de la colaboración multidisciplinar.

De los tratamientos mencionados, la resina de podofilino se encuentra en desuso por su toxicidad y efectos secundarios. Los ácidos bi y tricloroacético, son poco utilizados en nuestro medio. La crioterapia con nitrógeno líquido es eficaz y muy utilizada. El tratamiento con láser de CO2 permite un control preciso de la profundidad y consigue buenos resultados, (tabla X).

### **Seguimiento de las pacientes tratadas y su(s) pareja(s)**

Tras el tratamiento y desaparición de los CA debe controlarse a la paciente periódicamente, con un primer control a los tres meses que es cuando se presentan más recidivas. No obstante su control debe ser más extenso, recomendando a la paciente su propia vigilancia y educándola y asesorándola sobre cualquier duda acerca de su contagiosidad, recidivas tardías y ayudarle en ocasiones en los aspectos psicológicos.

Respecto a su pareja(s), se debe aconsejar la exploración de genitales externos y ano por el especialista en ETS. A la mujer, pareja de un paciente con CA, se la debe enviar al ginecólogo que realizará una exploración vulvar y cérvico-vaginal, no sólo para la detección de CA sino de cualquier otra ETS asociada, y realizar una toma citológica.

Tras el tratamiento de ambos y la desaparición de las lesiones visibles, se les debe explicar que el VPH no se ha eliminado y que la utilización de preservativos puede disminuir, aunque no eliminar, el riesgo de transmisión a compañeros no infectados.

### **Tratamiento de las lesiones intraepiteliales**

Toda lesión de alto grado diagnosticada por biopsia debe ser tratada para evitar su progresión. Sin embargo, no hay acuerdo sobre cual es la mejor conducta, observación o tratamiento, en las mujeres jóvenes con diagnóstico histológico de LSIL. Los tratamientos pueden ser escisionales (asa diatérmica o conización), o destructivos (vaporización con láser, crioterapia o electrocoagulación).

En las mujeres diagnosticadas de CIN por biopsia que reúnen estrictos criterios de selección como colposcopia satisfactoria y legrado endocervical negativo, los resultados del tratamiento son semejantes con cualquiera de las técnicas: crioterapia, vaporización con láser o escisión con asa. Sin embargo, hay algunas razones que justifican elegir uno u otro método en un caso concreto. En general, en las mujeres con HSIL se aconseja tratamiento escisional, preferentemente mediante asa, para descartar así una eventual microinvasión inesperada, presente en el 1% de los casos. Por otra parte, el riesgo de enfermedad persistente se relaciona con el tamaño de la lesión y no con su grado, por ello las lesiones que afectan más de dos cuadrantes del exocérvix deben de ser tratadas con asa y seguirlas adecuadamente.

No está justificado el tratamiento inmediato sistemático, con exéresis de la zona de transformación, a todas las mujeres con cualquier citología anormal ("see and treat"), dado el elevado número de tratamientos innecesarios que resulta de aplicar este proceder. Previamente de debe realizar un estudio con colposcopia - biopsia. Sólo en una mujer con citología de HSIL y colposcopia con cambios mayores, podría omitirse la pequeña biopsia y realizar de entrada una exéresis con asa.

Asimismo, la histerectomía no está, en absoluto, justificada como tratamiento primario de las lesiones intraepiteliales. Sólo se indicaría cuando hay patología asociada, en general miomas o prolapso uterino. Una indicación poco frecuente en la posmenopausia es la atrofia vaginal con útero pequeño, en la que puede ser muy dificultoso realizar una conización, descartado a ser posible un eventual carcinoma invasor por legrado. Menos justificadas serían las indicaciones por esterilización o ante la actitud psicológica de la paciente.

### **Conducta terapéutica en mujeres diagnosticadas de LSIL**

Dada la posible regresión espontánea de la LSIL, el problema se plantea porque sólo un 10-20% de estas lesiones progresan. Entre los factores conocidos de progresión lesional están: el grado histológico, la aneuploidía, el estado inmunitario, el tipo de VPH y el tamaño lesional. El tratamiento sistemático representa, en muchos casos, un sobretratamiento y por todo ello la abstención terapéutica y control puede ser una opción válida. En este contexto, un cambio de conducta de la paciente dirigida a modificar los cofactores de riesgo medioambientales puede mejorar el estado inmunológico. Esto incluye suprimir el hábito tabáquico, el alcohol y hacer ejercicio físico.

La observación sin tratamiento puede estar indicada en las pacientes con diagnóstico de LSIL por biopsia, que reúnan las condiciones indicadas en la tabla XI. Un enfoque de conducta conservadora sería especialmente recomendable en pacientes que no han completado su descendencia.

<b>TABLA XI</b>
<b>Diagnóstico de lesión de bajo grado por biopsia</b>
<b>Condiciones para su seguimiento, sin tratamiento</b>
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Edad menor de 40 años</li><li>2. Citología concordante</li><li>3. Ausencia de CIN previo</li><li>4. Ausencia de inmunosupresión</li><li>5. VPH-AR negativo. Si es positivo, repetir cada 6 meses hasta su negativización.</li><li>6. Colposcopia valorable</li><li>7. Lesión con cambios menores, totalmente visible</li><li>8. Posibilidad razonable de seguimiento</li><li>9. Sin ansiedad por parte de la paciente o del médico</li></ol>

El control de las pacientes se realiza mediante monitorización seriada de VPH-AR, para detectar la persistencia de la infección, y la utilización de colposcopia digital que permite el registro gráfico de las lesiones y facilita su seguimiento. Los controles se hacen cada 6 meses durante dos años. Si la lesión aumenta de tamaño o muestra signos de agravación (cambios mayores), se practica una nueva biopsia. Las pacientes con persistencia de la infección requieren una valoración individualizada. Ante la imposibilidad de asegurar un adecuado seguimiento es preferible el tratamiento.

El láser de CO<sub>2</sub> es útil cuando se tratan mujeres con LSIL asociado a lesiones clínicas por VPH que se extiendan a la vagina y/o la vulva. En estas mujeres un examen bajo anestesia permite una exploración minuciosa de todo el tracto genital, seguida de una vaporización completa de todas las lesiones.

### **Conducta terapéutica en mujeres diagnosticadas de HSIL**

En estas lesiones es preferible el tratamiento escisional mediante asa diatérmica, o la conización clásica con bisturí, ya que permite el estudio histológico y descartar un inesperado carcinoma inicialmente invasivo en un 1% de los casos.

Con el asa puede practicarse una exéresis simple de la zona de transformación (LLETZ) o una doble exéresis cónica, que incluya exocérnix y endocérnix. Las técnicas destructivas sólo tienen indicación en lesiones pequeñas, después de un completo estudio pre-terapéutico, que incluya el estudio del

canal endocervical mediante legrado o citología con escobillón, y una valoración individualizada que asegure su seguimiento.

Una conización diagnóstica se considerará terapéutica si reúne las siguientes condiciones: 1) tamaño suficiente, en relación con el tamaño del cuello; 2) márgenes exocervical, endocervical y profundos libres de lesión; 3) legrado de la parte alta del canal, practicado después del cono, negativo; 4) colposcopia, citología y determinación de VPH-AR negativas en el control posterior.

**Seguimiento pos tratamiento de las lesiones cervicales intraepiteliales**

El seguimiento pos tratamiento es, probablemente, la parte del protocolo a la que se presta menos atención, por la falsa creencia de que una vez tratada la lesión intraepitelial se ha eliminado el riesgo de cáncer invasivo. Sin embargo, este riesgo esta aumentado hasta 20 veces con relación a las mujeres con citología siempre negativa.

Entre un 5 y un 10% de las pacientes tratadas presentarán persistencia o recidiva lesionales. En el seguimiento pos tratamiento los mejores resultados para detectar la persistencia o recurrencia de la neoplasia se consiguen mediante el empleo conjunto de la citología y colposcopia. Como mínimo el primer control se hará con ambas y si son normales pueden seguirse los controles con citología. Recientemente se ha propuesto determinar VPH-AR, a los seis meses del tratamiento, pues se ha evidenciado la ausencia de virus en las lesiones extirpadas completamente, mientras que en presencia del VPH las lesiones persisten.

El seguimiento pos tratamiento escisional de la SIL depende del estado de los márgenes de resección. Un margen afectado no es equivalente a lesión residual, pues solo un 15 a 20% de las pacientes con un margen de exéresis afecto presenta lesión residual en la histerectomía posterior. Un margen exocervical afectado es fácilmente controlable con citología y colposcopia. Sin embargo, la afectación del margen superior, a nivel de la parte alta del canal endocervical, o del margen profundo, a nivel de los fondos glandulares, plantea una mayor dificultad en el seguimiento, por la posibilidad de que en el proceso de curación quede enterrado tejido neoplásico, que se escape a las técnicas de detección pero pueda progresar a cáncer. En la tabla XII se resume el seguimiento pos tratamiento de la CIN.

Existe indicación de re-conización o histerectomía cuando los márgenes superior y/o profundo de la pieza de conización están afectados y persisten las citologías de SIL. Esta conducta se debe individualizar, valorando el análisis de VPH-AR, si la paciente no ha completado su descendencia.

<p><b>TABLA XII</b></p> <p><b>Seguimiento pos Tratamiento de la CIN</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Control clínico al mes</li> <li>• Citología, Colposcopia y eventual Biopsia, cada 4 meses</li> <li>• Margen endocervical afectado: Legrado endocervical</li> <li>• Dos controles negativos: Determinar VPH-AR</li> <li>– VPH-AR Positivo : seguir controles cada 6 meses</li> <li>– VPH-AR Negativo : devolver al programa de cribado y seguir con revisiones anuales</li> </ul>	

## **Tratamiento de la VIN**

La elección del tratamiento de la VIN requiere experiencia clínica para descartar con seguridad una enfermedad invasiva que pueda pasar inadvertida o insuficientemente tratada, especialmente si se realizan tratamientos destructivos (crioterapia o láser). Los tratamientos de elección son: 1) extirpación local simple, 2) vulvectomía cutánea parcial o total, 3) destrucción con crioterapia o láser y 4) técnicas combinadas de escisión y ablación. El seguimiento pos tratamiento se realizará mediante exploración clínico-vulvoscópica y eventual biopsia de áreas anormales, cada 4-6 meses durante al menos dos años.

## **Nuevos tratamientos y vacunas**

Con la intención de mejorar el tratamiento de las distintas formas de expresión de la infección por VPH, se están investigando nuevas terapéuticas, como la terapia fotodinámica, las terapias génicas y el desarrollo de nuevos medicamentos inmuno-moduladores derivados del Imiquimod. Pero el objetivo prioritario, y uno de los principales beneficios que cabe esperar de la investigación sobre papilomavirus, es el desarrollo de vacunas que sean eficaces y eficientes frente al VPH. El objetivo de la vacuna es doble, uno profiláctico para evitar la infección y otro terapéutico para impedir la progresión de lesiones precursoras existentes.

El desarrollo de vacunas profilácticas ha sido posible a partir del ensamblaje, por ingeniería genética, de las VLP o partículas semejantes a virus, conformadas por las proteínas L1 de la cápsula del VPH pero que carecen de ADN, por lo que no son contagiosas. Las VLP tienen una intensa capacidad antigénica que produce una elevada respuesta de anticuerpos neutralizantes. En noviembre de 2002, Koutsky y cols. han publicado el primer ensayo doble ciego con una vacuna profiláctica. La administración de una vacuna L1 VLP de VPH-16 en mujeres jóvenes redujo la incidencia de la infección por VPH-16 y de la neoplasia cervical intraepitelial relacionada, con una eficacia del 100%. Este trabajo abre la esperanza de que la inmunización de todas las mujeres jóvenes, VPH negativas, pueda reducir la incidencia o incluso erradicar el cáncer cervical.

Las vacunas terapéuticas se investigan a partir de las propiedades inmunogénicas de las proteínas de los genes precoces, E6 y E7, que persisten después de la integración viral y son un elemento necesario para la oncogénesis.

## **Situaciones especiales**

### **Inmunosupresión. VIH**

Las mujeres inmunodeprimidas, bien sea por la infección VIH, bien por tratamientos inmunosupresores, tienen un riesgo más elevado de desarrollar una infección por VPH, tanto en sus formas clínicas como subclínicas, o de que la infección sea más extensa y evolucione más rápidamente. El condiloma gigante de Busche-Lowenstein suelen observarse con más frecuencia en estas mujeres.

Las lesiones precursoras, especialmente en el cuello uterino, son más frecuentes y avanzadas y progresan más rápidamente y los fracasos de tratamiento son más numerosos, con un alto índice de recurrencias. Las pacientes de más alto riesgo son aquellas con niveles más bajos de CD4 (menos de 200) y las que presentan una alta carga viral del VIH. Desde que se realizan tratamientos anti-VIH altamente activos, existe una disminución o mejoría de las lesiones precursoras, aunque todavía no se haya comprobado un descenso significativo en la incidencia de cáncer cervical.

La valoración de las mujeres VIH positivas debe incluir un examen ginecológico completo con citología y colposcopia que se repetirá a los seis meses. Si no se detecta ninguna alteración se pueden hacer controles anuales, aunque, dependiendo de las condiciones inmunológicas del caso y de las posibilidades diagnósticas, es preferible un seguimiento cito-colposcópico semestral. En presencia de anormalidad citológica, cualquiera que sea su grado, se remitirá a la paciente para realizar un estudio colposcópico sin demora.

## Embarazadas

En la primera visita del embarazo se efectuará citología a todas las gestantes sin revisión en el año anterior. La citología de SIL requiere un estudio diagnóstico con colposcopia, semejante al practicado en la no embarazada. El resultado en la detección durante el embarazo de ADN de VPH en cuello o vagina no debe modificar la conducta de control evolutivo y propuesta de parto realizadas. Durante los dos primeros trimestres de la gestación hay una respuesta inmune baja contra el VPH, que explica la mayor frecuencia de persistencia durante el embarazo. Pero esta pobre respuesta se recupera de forma intensa al principio del tercer trimestre y se acentúa en el post-parto, con un aclaramiento muy alto de la infección. El riesgo de transmisión vertical o de infección persistente en el recién nacido son muy bajas.

La pequeña biopsia dirigida no se realizará rutinariamente pero sí cuando sea necesario descartar invasión. Puede realizarse en cualquier momento de la gestación, adoptando las debidas precauciones para una correcta hemostasia. No es aconsejable la conización durante el embarazo por la morbilidad hemorrágica asociada. En ausencia de cáncer invasor, debe recomendarse el parto vaginal, con control cito-colposcópico posterior. El tratamiento de la CIN se pospondrá después del parto.

## Prevención de la infección por VPH y educación sanitaria

Cuando hablamos de la infección por VPH nos referimos a un amplio abanico de las enfermedades de transmisión sexual. Cualquier estrategia de prevención debe encuadrarse dentro de las medidas universalmente aceptadas como efectivas en la prevención de las ETS. La modificación de los comportamientos de riesgo, de las conductas y actividades sexuales potencialmente más peligrosas para adquirir una ETS es, sin duda, la clave de cualquier programa de intervención cuyo objetivo sea disminuir la prevalencia de cualquier ETS.

La educación de la población y de los profesionales sanitarios resulta una medida fundamental. La información sobre estas enfermedades debe sustentarse en una adecuada formación sobre la sexualidad. La OMS considera los siguientes puntos clave en el desarrollo de cualquier política de prevención de las ETS:

1. Integración de la educación sexual en las escuelas de manera seria y responsable.
2. Utilizar un lenguaje "claro" en temas de sexo, especialmente accesible y asequible para los colectivos en mayor riesgo de exposición: adolescentes, homosexuales, prostitución y toxicómanos.
3. Facilitar a los potenciales usuarios todos los elementos que proporcionen una mayor seguridad durante las relaciones sexuales: preservativos de látex, preservativos para sexo anal y oral, preservativos femeninos de poliuretano, lubricantes compatibles con los preservativos etc.
4. La conjunción de estas actividades con otras de carácter más sanitario: diagnóstico y tratamiento correcto, declaración y control epidemiológico, prevención de la transmisión por fomites mediante esterilización adecuada y uso de material fungible en las exploraciones ginecológicas, seguimiento de los contactos e investigación.

Esta metodología permitirá obtener resultados eficaces y reducir la morbilidad y mortalidad derivada de estos procesos

Otro aspecto relevante es el impacto psicológico que puede tener el cribado del cáncer de cérvix, en especial si se detecta una citología o colposcopia anormales, por el riesgo de transformar una mujer sana, asintomática, en una paciente con temores y ansiedad (revisión reciente por Rogstad, 2002). En la actualidad, muchos médicos se enfrentan a la necesidad de aconsejar acerca de los controles y precauciones que debe tener la mujer y su pareja para evitar la infección por VPH y prevenir sus consecuencias. El grupo de consenso ha elaborado una serie de preguntas y respuestas más frecuentes en la consulta, que se recogen en el apéndice 4.

## Conclusiones

1. El VPH es la causa necesaria, pero no suficiente, del cáncer cervical y de sus lesiones precursoras, así como de una fracción de otros cánceres del tracto genital inferior. Esta evidencia tiene repercusión en la práctica clínica y obliga a replantear el paradigma por el que se rige el ginecólogo en la prevención del cáncer cervical.
2. La infección por VPH es primordialmente una enfermedad de transmisión sexual y es la ETS más prevalente en personas sexualmente activas. La mayor parte de las infecciones por VPH se resuelven de forma espontánea y sin consecuencias.
3. La presencia de VPH, aunque sea de alto riesgo oncogénico, no supone necesariamente un proceso de transformación neoplásica. Deben tener lugar una serie de eventos biológicos asociados, como la persistencia de la infección, para que se desarrollen lesiones intraepiteliales de alto grado y cáncer cervical.
4. Otros co-factores, tabaco o uso prolongado de contraceptivos orales, interactúan con el VPH y modulan el riesgo de progresión. El tabaco multiplica aproximadamente por 2 el riesgo de progresión neoplásica en la mujer infectada por VPH.
5. Las mujeres inmunodeprimidas, por infección VIH o tratamientos inmunosupresores, tienen un riesgo más elevado de desarrollar una infección por VPH, tanto clínica como subclínica y de que las lesiones sean más extensas y evolucionen más rápidamente.
6. Las técnicas más exactas para la tipificación de VPH son la secuenciación y la PCR, siempre y cuando se realicen en un laboratorio "experto". Sin embargo como técnicas clínicas de rutina, son poco asequibles y tienen un costo elevado. Por ello, la Captura de Híbridos, si bien no permite una tipificación individualizada, es el método de elección actual para la detección rutinaria del VPH.
7. Aunque la prevención del cáncer cervical o de sus lesiones precursoras es fundamental dentro de la ginecología preventiva, su protocolo de cribado no debe marcar de forma exclusiva la pauta de los diversos cuidados ginecológicos preventivos que debe recibir la mujer a lo largo de su vida.
8. Para el informe citológico se recomienda el uso del Sistema Bethesda 2001. No hay evidencia suficiente para abandonar la citología convencional a favor de la citología en fase líquida.
9. Tanto la citología como la prueba de detección de VPH identifican un exceso de mujeres que en realidad no tienen lesiones cervicales significativas o que regresarán espontáneamente. Para mejorar la especificidad y el valor predictivo positivo, se están investigando nuevos marcadores moleculares que sean indicadores de enfermedad significativa o con potencial de progresión.
10. La colposcopia y biopsia son imprescindibles para diagnosticar lesiones intraepiteliales y cáncer en mujeres con un resultado anormal de la citología (ASC-US, ASC-H, AGC, LSIL, HSIL o cáncer). Sin embargo, en las mujeres con ASC-US, está justificada una selección previa con análisis de VPH y remitir a colposcopia sólo las positivas para tipos de alto riesgo oncogénico.
11. La citología es una técnica de cribado del cáncer cervical, no de diagnóstico. Para mejorar su sensibilidad, en la revisión ginecológica a la demanda, se debe complementar con la colposcopia.
12. El tratamiento de los condilomas iniciales, pequeños y poco extensos, debe ser médico, de preferencia con Imiquimod. En lesiones condilomatosas antiguas, extensas y/o recidivantes, así como en la embarazada, deben emplearse métodos quirúrgicos. En ocasiones puede estar indicado un tratamiento médico previo al quirúrgico.

13. Toda lesión histológica de alto grado, debe tratarse para evitar su progresión. Sin embargo, no hay acuerdo sobre cual es la mejor conducta, observación o tratamiento, en las mujeres jóvenes con diagnóstico histológico de LSIL. Una conducta expectante durante 24 meses, con control estricto mediante colposcopia (de preferencia con técnica digital), evita muchos tratamientos innecesarios. La detección seriada de VPH de alto riesgo permite conocer la resolución o persistencia de la infección y ayuda a decidir la conducta más adecuada.
14. El seguimiento pos tratamiento de las lesiones intraepiteliales es imprescindible. Los mejores resultados para detectar la persistencia o recurrencia se consiguen con el empleo conjunto de citología y colposcopia. La negativización del VPH-AR, a los seis meses del tratamiento, es útil para confirmar la extirpación completa de las lesiones.
15. La reciente publicación de los primeros resultados de una vacuna del VPH en humanos puede considerarse, sin duda, el principio del fin del cáncer cervical. A partir de aquí empieza una nueva era en la que un programa de vacunación eficiente, conjuntamente con el cribado, deben conseguir hacer realidad la erradicación de esta enfermedad.

## Bibliografía

### Revisiones generales

Bosch FX, Rohan T, Schneider A, Frazer I, Pfister H, Castellsaguè X, De Sanjosé S, Moreno V, Puig-Tintore LM, Smith PG, Muñoz N, Zur Hausen H. Papillomavirus research update: highlights of the Barcelona HPV 2000 international papillomavirus conference. *J Clin Pathol* 2001;54:0–12.

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. 2002. *MMWR* 2002;51(No. RR-6):1-82.

Palacio López V. Infección VPH en el área genital. 3M España S.A. 2000, (ISBN: 84-699-2077-4)

von Krogh G, Lacey C J N, Gross G, Barrasso R, Schneider A. European course on HPV associated pathology: guidelines for primary care physicians for the diagnosis and management of anogenital warts. *Sex Trans Inf* 2000;76(3):162-168.

Weissenbacher ER, Schneider A, Gissmann L, Gross G, Hillemanns P, Link M, Petry U, Schneede P, Schneider V, Spitzbart H. Directrices para el diagnóstico y el tratamiento de las infecciones genitales femeninas por el VPH. <http://www.cervical-cancer.de/HPVspanish.html> .

zur Hausen H. Papillomaviruses and Cancer: From Basic Studies to Clinical Application. Review Article. *Nature Reviews Cancer* 2002;2:342-50

### Etiología, patogenia y oncogénesis

Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer [Review, with 276 references]. *J Clin Pathol* 2002; 55(4): 244-265.

Hildesheim A, Schiffman M, Bromley C, Wacholder S, Herrero R, Rodríguez AC, Bratti MC, Sherman ME, Scarpidis U, Lin QQ, Terai M, Bromley RL, Buetow K, Apple RJ, Burk RD. Human Papillomavirus Type 16 Variants and Risk of Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(4): 315-8.

Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA, Duarte-Franco E, Rohan TE, Ferenczy A, Villa LL, Franco EL. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001; 286: 3106-13.

Ho GYF, Burk RD, Klein S, et al. Persistent genital human papillomavirus infection as a risk factor for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1365–71.

Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJF, Meijer CJLM, for the IARC Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2003;95:518-27.

Stanley MA. Human papillomavirus and cervical carcinogenesis. *Bailliere Clin Obstet Gynaecol* 2001;15(5):663-676.

zur Hausen H. Papillomaviruses Causing Cancer: Evasion From Host-Cell Control in Early Events in Carcinogenesis [Review]. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 690–8.

**Epidemiología e historia natural****Epidemiología**

Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, de Sanjose S, Eluf-Neto J, Ngelangel CA, Chichareon S, Smith JS, Herrero R, Moreno V, Franceschi S. Male Circumcision, Penile Human Papillomavirus Infection, and Cervical Cancer in Female Partners. *N Engl J Med* 2002; 346: 1105-12.

Castellsague X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Research* 2002;89: 191-9.

Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;102(5A):3-8

Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, Shah KV, Meijer CJL, Bosch FX, for the IARC Multicentric Cervical Cancer Study Group. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1093-101.

Moreno V, Bosch FX, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV, Walboomers JM, Herrero R, Franceschi S; International Agency for Research on Cancer. Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002;359 (9312): 1085-92.

**Historia natural**

Castle PE, Wacholder S, Lorincz AT, Scott DR, Sherman ME, Glass AG, Rush BB, Schussler JE, Schiffman M. A Prospective Study of High-Grade Cervical Neoplasia Risk Among Human Papillomavirus-Infected Women. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1406–14.

Ho GYF, Biermal R, Beardsley L, et al. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338: 423–28.

Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992; 327: 1272–8.

Lorincz AT, Castle PE, Sherman ME, Scott DR, Glass AG, Wacholder S, Rush BB, Gravitt PE, Schussler JE, Schiffman M. Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer. *Lancet* 2002; 360: 228–29.

Nobbenhuis MAE, Helmerhorst TJM, van den Brule AJC, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD, Verheijen RHM, Meijer CJLM. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 2001; 358: 1782–83.

Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186-92.

Saw H-S, Lee J-K, Lee H-L, Jee H-J, Hyun J-J. Natural History of Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesion. *J Lower Genital Tract Dis* 2001; 5: 153–8.

Sherman ME, Lorincz AT, Scott DR, Wacholder S, Castle PE, Glass AG, Mielzynska-Lohnas I, Rush BB, Schiffman M. Baseline Cytology, Human Papillomavirus Testing, and Risk for Cervical Neoplasia: A 10-Year Cohort Analysis. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:46–52.

**Patología y clínica**

Kurman RJ, Norris HJ, Wilkinson E. Tumors of the Cervix, Vagina and Vulva. Atlas of Tumor Pathology. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1992. (ISBN 11-881041-02-6).

Eifel PJ, Levenback Ch. Cancer of the Female Lower Genital Tract. Atlas of Clinical Oncology. American Cancer Society. BC Decker Inc, Hamilton-London, 2001.

Gastrell FH, McConnell DT. Human papillomavirus and vulval intra-epithelial neoplasia. *Bailliere Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15(5): 769-782.

## **Cribado y diagnóstico**

### **Cribado del cáncer de cuello**

Saslow D, Runowicz CD, Solomon D, Moscicki AB, Smith RA, Eyre HJ, Cohen C. ACS Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 342-62

Wright T Jr, Cox T, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ, for the 2001 ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the Management of Women With Cervical Cytological Abnormalities. *JAMA* 2002;287:2120-2129.

Miller AB. The (in)efficiency of cervical screening in Europe. *Eur J Cancer* 2002; 38: 321-6.

Solomon D, Schiffman M, Tarone R, For the ALTS Group. Comparison of Three Management Strategies for Patients With Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance: Baseline Results From a Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:293-299.

### **Citología**

Bernstein SJ, Sanchez-Ramos L, Ndubisi B. Liquid-based cervical cytologic smear study and conventional Papanicolaou smears: A metaanalysis of prospective studies comparing cytologic diagnosis and sample adequacy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:308-17.

Kurtycz DFI, Hoerl HD. Thin-Layer Technology: Tempered Enthusiasm. *Diag Cytopath* 2000;23(1):1-5.

Mitchell MF, Cantor SB, Ramanujam N, Tortolero-Luna G, Richards-Kortum R. Fluorescence spectroscopy for diagnosis of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 1999;93:462-70.

Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB. Accuracy of the Papanicolaou Test in Screening for and Follow-up of Cervical Cytologic Abnormalities: A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2000;132:810-819.

Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T Jr, Young N, for the Forum Group Members and the Bethesda 2001 Workshop. The 2001 Bethesda System Terminology for Reporting Results of Cervical Cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114-2119.

### **Análisis VPH**

Clavel C, Masure M, Bory JP, Putaud I, Mangeonjean C, Lorenzato M, Nazeyrollas P, Gabriel R, Quereux C, Birembaut P. Human papillomavirus testing in primary screening for the detection of high-grade cervical lesions: a study of 7932 women. *Br J Cancer* 2001; 84(12): 1616-23.

Cox T. Management of atypical squamous cells of undetermined significance and low-grade squamous intraepithelial lesion by human papillomavirus testing. *Bailliere Clin Obstet Gynaecol* 2001;15(5):715-741

Davies P, Kornegay J, Iftner T. Current methods of testing for human papillomavirus. *Bailliere Clin Obstet Gynaecol* 2001;15(5):677-700.

Herbst AL, Pickett KE, Follen M, Noller KL. The Management of ASCUS Cervical Cytologic Abnormalities and HPV Testing: A Cautionary Note. *Obstet Gynecol* 2001; 98: 849–51.

Nobbenhuis MAE, Helmerhorst TJM, van den Brule AJC, Rozendaal L, Jaspars LH, Voorhorst FJ, Verheijen RHM, Meijer CJLM. Primary screening for high risk HPV by home obtained cervicovaginal lavage is an alternative screening tool for unscreened women. *J Clin Pathol*, June 2002; 55(6): 435-439

Schiffman MH, Herrero R, Hildesheim A, Sherman ME, Bratti M, Wacholder S, Alfaro M, Hutchinson M, Morales J, Greenberg MD and Lorincz AT HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a highrisk province of Costa Rica. *JAMA* 2000; 283: 87–93

von Knebel Doeberitz M. New molecular tools for efficient screening of cervical cancer. *Dis Markers* 2001; 17(3): 123-8.

### **Colposcopia**

Apgar BS, Brotzman GL, Spitzer M. *Colposcopy. Principles and Practice. An Integrated Textbook and Atlas.* WB Saunders Co., 2002. (ISBN 0-7216-8494-7).

Bornstein J, Yaakov Z, Pascal B, Faktor J, Baram A, Zarfati D, Abramovici H. Decision-making in the colposcopy clinic – a critical analysis. *Eur Obstet Gynecol Rep Biol* 1999;85:219-24.

Klam S; Arseneau J, Mansour N, Franco E, Ferenczy A. Comparison of Endocervical Curettage and Endocervical Brushing, *Obstet Gynecol* 2000; 96:90–4.

Mitchell MF, Schottenfeld D, Tortolero-Luna G, Cantor SB, Richards-K R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: A Meta-Analysis. *Obstet Gynecol* 1998;91:626-31.

Parham GP, Andrews NR, Lee ML. Comparison of Immediate and Deferred Colposcopy in a Cervical Screening Program *Obstet Gynecol* 2000;95:340–4.

Puig-Tintoré LM, Torné A, Ordi J, Galcerán J, Ferré J. Colposcopia digital en la neoplasia cervical intraepitelial. *Correlación histológica y utilidad clínica.* *Prog Obstet Ginecol* 2001;44: 490-6.

Walker P, Dexeus S, De Palo G, Barrasso R, Campion M, Girardi F, Jakob C, Roy M, from the Nomenclature Committee of the IFCPC. International Terminology of Colposcopy: An Updated Report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2003;101:175-7.

### **Estudio de la pareja**

Bleeker MCG, Hogewoning CJA, van den Brule AJC, Voorhorst FJ, van Andel RE, Risse EKJ, Starink TM, Meijer CJL. Penile lesions and human papillomavirus in male sexual partners of women with cervical intraepithelial neoplasia. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:351-7.

### **Tratamiento y seguimiento**

Beutner KR, Wiley DJ, Douglas JM, Tyring SK, Fife K, Trofatter K, Stone KM. *Genital Warts and Their Treatment.* *Clinical Infectious Diseases* 1999;28(Suppl 1):S37–56.

Lin C-T, Tseng C-J, Lai C-H, Hsueh S, Huang K-G, Huang H-J, Chao A. Value of human papillomavirus deoxyribonucleic acid testing after conization in the prediction of residual disease in the subsequent hysterectomy specimen. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 940-5.

Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Cook E, Whittaker L, Rhodes-Morris H, Silva E. A Randomized Clinical Trial of Cryotherapy, Laser Vaporization, and Loop Electrosurgical Excision for Treatment of Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix. *Obstet Gynecol* 1998;92:737-44

Nobbenhuis MAE, Meijer CJLM, van den Brule AJC, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Risse EKJ, Verheijen RHM, Helmerhorst TJM. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Brit J Cancer* 2001; 84(6): 796–801

Sonnex C, Lacey CJN. The treatment of human papillomavirus lesions of the lower genital tract. *Bailliere Clin Obstet Gynaecol* 2001; 15(5): 801-816.

### **Vacunas**

de Jong A, O'Neill T, Khanb AY, Kwappenberg KMC, Chisholm SE, Whittle NR, Dobsonb JA, Jack LC, St Clair Roberts J, Offringa R, van der Burg SH, Hickling JK. Enhancement of human papillomavirus (HPV) type 16 E6 and E7-specific T-cell immunity in healthy volunteers through vaccination with TA-CIN, an HPV16 L2E7E6 fusion protein vaccine. *Vaccine* 2002;20:3456–64.

Harro CD, Pang YYS, Roden RBS, Hildesheim A, Wang Z, Reynolds MJ, Mast TC, Robinson R, Brian, Murphy R, Karron RA, Dillner J, Schiller JT, Lowy DR. Safety and Immunogenicity Trial in Adult Volunteers of a Human Papillomavirus 16 L1 Virus-Like Particle Vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 284–92

Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, Brown DR, Barr E, Alvarez FB, Chiacchierini LM, Jansen KU. For the proof of principle study investigators. A Controlled Trial of a Human Papillomavirus Type 16 Vaccine. *N Engl J Med* 2002;347:1645-51.

Man S, Fiander A. Immunology of human papillomavirus infection in lower genital tract neoplasia. *Bailliere Clin Obstet Gynaecol* 2001;15(5):701-714

Stern PL, Faulkner R, Veranes EC, Davidson EJ. The role of human papillomavirus vaccines in cervical neoplasia. *Bailliere Clin Obstet Gynaecol* 2001;15(5):783-799.

### **Situaciones especiales**

#### **HIV**

Heard I, Tassie JM, Schmitz V, Mandelbrot L, Kazatchkine MD, Orth G. Increased Risk of Cervical Disease Among Human Immunodeficiency Virus–Infected Women With Severe Immunosuppression and High Human Papillomavirus Load. *Obstet Gynecol* 2000;96:403–9.

Robinson WR, Hamilton CA, Michaels SH, Kissinger P. Effect of excisional therapy and highly active antiretroviral therapy on cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:538-43.

#### **Embarazo**

Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Kalantaridou S, Pappa L, Naurozoglou I, Zikopoulos K, Lolis DE. Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum. *Eur J Obst Gynec Rep Biol* 2002; 4240: 1-3.

### **Prevención de la infección VPH y educación sanitaria**

Rogstad KE. The psychological impact of abnormal cytology and colposcopy. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:364–368.

The Association of Reproductive Health Professionals ARHP. Human Papillomavirus (HPV) and Cervical Cancer. *Clinical Proceedings*, March 2001 :1-32.

[www.arhp.org/healthcareproviders/onlinepublications/clinicalproceedings/cphpv/contents.cfm?ID=92](http://www.arhp.org/healthcareproviders/onlinepublications/clinicalproceedings/cphpv/contents.cfm?ID=92)

**Apéndices**

**Apéndice 1. Clasificación citológica, Bethesda 2001**

**Clasificación citológica, Bethesda 2001**

**IDONEIDAD DE LA MUESTRA**

Satisfactoria para evaluación (señalar la presencia o ausencia de células endocervicales o metaplásicas)

Insatisfactoria para valoración ... (especificar el motivo)

Muestra rechazada o no procesada ... (especificar el motivo)

Muestra procesada y examinada, pero insatisfactoria para valoración de anomalías epiteliales debido a ... (especificar el motivo)

**CATEGORIZACIÓN GENERAL (opcional)**

Negativa para lesión intraepitelial o malignidad

Células epiteliales anormales

Otras

**INTERPRETACION / RESULTADO**

**Negativa para Lesión Intraepitelial o Malignidad**

Organismos

*Trichomonas vaginalis*

Hongos morfológicamente compatibles con *Cándidas*

Flora sugestiva de vaginosis bacteriana

Bacterias morfológicamente compatibles con *Actinomyces*

Cambios celulares compatibles con virus del herpes simple

Otros hallazgos no neoplásicos (Opcional)

Cambios celulares reactivos asociados a inflamación (incluye reparación típica) radiación

dispositivo intrauterino

Células glandulares post histerectomía

Atrofia

**Células epiteliales anormales**

Células escamosas

Células escamosas atípicas (ASC)

de significado indeterminado (ASC-US)

no puede excluir lesión escamosa intraepitelial de alto grado (ASC-H)

Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LSIL)

incluye: cambios por virus del papiloma humano / displasia leve / neoplasia cervical intraepitelial (CIN) 1

Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL)

incluye: cambios por displasia moderada y severa, carcinoma in situ; CIN 2 y CIN 3

Carcinoma escamoso

Células glandulares

Células glandulares atípicas (AGC) (*especificar endocervical, endometrial o sin especificar*)

Células glandulares atípicas, posible neoplasia (*especificar endocervical o sin especificar*)

Adenocarcinoma in situ endocervical (AIS)

Adenocarcinoma

**Otros**

Células endometriales en mujer  $\geq 40$  años

**LECTURA AUTOMATIZADA Y TÉCNICAS AUXILIARES** (Incluir si precisa)

**NOTAS DIDACTICAS Y SUGERENCIAS** (Opcional)

## Apéndice 2. Terminología colposcópica, Barcelona 2002

### Terminología colposcópica, Barcelona 2002

Comité de Nomenclatura de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia.

#### I. Hallazgos colposcópicos normales

- A. Epitelio escamoso original
- B. Epitelio Columnar
- C. Zona de transformación
  - a. Tipo 1, localizada en el ectocervix, totalmente visible (pequeña o grande)
  - b. Tipo 2, con un componente endocervical, totalmente visible (pequeña o grande)
  - c. Tipo 3, con un componente endocervical, no totalmente visible (pequeña o grande)

#### II. Hallazgos colposcópicos anormales

- A. Epitelio Acetoblanco
- B. Punteado
- C. Mosaico
- D. Negatividad al yodo
- E. Vasos atípicos

#### III. Características colposcópicas sugestivas de lesión de bajo grado (cambios menores)

- A. Superficie lisa con borde externo irregular.
- B. Cambio acetoblanco mínimo, que aparece lentamente y desaparece con rapidez.
- C. Positividad leve al yodo, a menudo parcialmente moteada.
- D. Punteado fino y mosaico fino y regular.

#### IV. Características colposcópicas sugestivas de lesión de alto grado (cambios mayores)

- A. Superficie generalmente lisa con un borde exterior bien definido.
- B. Cambio acetoblanco denso, que aparece pronto y desaparece lentamente (blanco de ostra).
- C. Color acetoblanco denso en los orificios glandulares.
- D. Negatividad al yodo, de aspecto amarillento en un epitelio intensamente blanco.
- E. Punteado grosero y mosaico extenso e irregular con losetas de diferentes tamaños.
- F. Un cambio acetoblanco denso en el epitelio columnar puede indicar enfermedad glandular.

#### V. Características colposcópicas sugestivas de cáncer invasivo

- A. Superficie irregular, erosiva o ulcerada.
- B. Cambio acetoblanco denso.
- C. Punteado y mosaico extenso e irregular.
- D. Vasos atípicos.

#### VI. Colposcopia insatisfactoria

- A. Unión escamoso-columnar no visible
- B. Asociación con trauma, inflamación o atrofia que impida valorar
- C. No se visualiza el cuello

#### VII. Hallazgos misceláneos

- A. Condilomas
- B. Queratosis
- C. Erosión
- D. Inflamación
- E. Atrofia
- F. Decíduosis
- G. Pólipos

### Apéndice 3. Técnicas de detección de VPH

#### Hibridación en solución: Captura de Híbridos

Este método utiliza sondas de ARN que tienen la capacidad de híbridar con el ADN viral en solución. Los híbridos formados podrán ser detectados por unión de anticuerpos específicos marcados con sustancias luminiscentes. Los modernos métodos comerciales como el denominado Hybrid Capture II®, a diferencia de las versiones anteriores que estaban consideradas como sub-óptimas, tienen una adecuada relación entre sensibilidad y especificidad si se establecen límites de señal lumínica adecuados (1 pg de ADN; equivalentes a 100.000 copias del genoma viral). La utilización de un “cocktail” de sondas de alto riesgo, que en la última versión incluye 13 tipos (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59 y 68) y otro para el grupo de bajo riesgo que incluye 5 tipos (6,11,42,43 y 44), permite la detección de cualquiera de estos tipos en dos únicas reacciones. Tiene como ventaja la posibilidad de semi-cuantificar la carga viral, aunque esta cuantificación solamente indica número de copias virales y no puede ser corregida en función del número de células obtenidas en la toma. El inconveniente principal es que no permite distinguir entre los diferentes tipos virales ni la presencia de infecciones múltiples y varios estudios refieren inespecificidades debidas a reacción cruzada entre las sondas de alto riesgo y ciertos tipos virales de bajo riesgo que pueden superar el 10% de los casos.

#### Sistemas basados en la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)

Al igual que la captura de híbridos, la PCR utiliza pequeñas sondas de ADN que localizarán específicamente secuencias de ADN viral y se denominan cebadores o “primers”. La diferencia fundamental con otras técnicas, radica en que estas sondas son dobles y flanquean la región viral de interés y tras una serie en cadena de reacciones de desnaturalización y copia de esa región de ADN, se va a producir una amplificación en cadena de la región de interés que luego puede ser visualizada por diferentes técnicas (ELISA, electroforesis, detección láser, etc). En este método se combinan, por una parte la especificidad de la unión de los dos “primers” y, por otra parte, la sensibilidad que resulta del proceso de amplificación. (para regiones consenso de orden de picogramos de ADN viral y para regiones específicas de femtogramos de ADN. Detección real de 10 copias de ADN viral entre 1 millón de células)

#### PCR consenso y PCR específica

Existen dos alternativas fundamentales para detección de VPH basadas en la PCR convencional. En primer lugar, y como método más utilizado, disponemos de la PCR de regiones consenso, en la cuál se amplifica una región con secuencia muy similar entre todos los VPHs para, posteriormente, por métodos de hibridación específica, enzimáticos o de secuenciación de ADN, realizar la tipificación específica del virus. El primero de estos métodos consenso en ser popularizado fue el que usa como diana de amplificación la región común L1, utilizando los “primers” MY09 y MY11. El amplificado generado es de aproximadamente 450 pares de bases y tiene ciertos inconvenientes como no permitir la detección del tipo 35 y limitar su sensibilidad, no solo por utilizar primers que no pueden ser idénticos a la secuencia “primers consenso degenerados”, sino que dado su relativo gran tamaño de amplificado, en casos de ADNs de mala calidad la amplificación se ve muy limitada. Por este motivo, y en base a la misma diana de ADN viral, la región L1, se realizaron sucesivas modificaciones de la técnica que fundamentalmente radican en el diseño de nuevos “primers”, así se diseñaron variantes como PGMY09/11 en las que un cocktail de cebadores sustituye a los degenerados MY09/11 con un relativo aumento de sensibilidad y espectro de detección viral, y otros como los GP5/GP6 o su variante mejorada GP5+/GP6+, cuya sensibilidad respecto a otros primers consenso está notablemente mejorada.

La PCR específica está basada en el diseño específico de “primers” para regiones diferenciales entre los diferentes VPHs, y en ella hay que destacar su extremada sensibilidad ya que se pueden amplificar específicamente, por ejemplo los oncogenes virales (E6 y E7) de un determinado tipo, subtipo o variante viral. El uso de estos “primers específicos” permite ajustar las condiciones de la reacción a sensibilidades de femtogramo con especificidades que rondan el 100%. Por otra parte

permite la realización de análisis de integración viral, detección de variantes, cuantificación normalizada frente a genes constitucionales, etc. (carga viral relativa al número de células).

A pesar de su gran sensibilidad y especificidad, que la hacen método de referencia, el problema fundamental de la PCR, a parte de su relativo elevado costo, radica en la necesidad de disponer de laboratorios y personal especializados, ya que su extremada sensibilidad puede plantear problemas de contaminación cruzada e incluso de interpretación diagnóstica si no se dispone del material y entrenamiento adecuados.

La aplicación de la conocida hibridación inversa en fase sólida a la detección y tipificación, de VPH, se presenta como un interesante método, sobretodo por su simplicidad de interpretación. Esta técnica consiste en la amplificación, mediante PCR, de una región muy pequeña de la región L1 común a VPHs, lo que le confiere gran sensibilidad especialmente en ADNs archivados o muy degradados, y su posterior enfrentamiento a una tira reactiva con múltiples tipos de ADN viral fijados. Una vez revelado, mediante colorimetría, se obtiene una distribución de bandas que se puede comparar con un patrón establecido y así determinar el tipo o tipos virales presentes. Si bien es un método eficaz, a priori, debe considerarse el extremado riesgo de contaminación que supone utilizar amplificadores de 64 pares de bases, por ello se están utilizando, para la hibridación inversa, otros amplicones como los generados por GP5+/6+ o MY09/11 con la consiguiente reducción de sensibilidad frente a SPF. La ventaja fundamental de este método radica en la facilidad para detectar infecciones por múltiples tipos virales, sin embargo su elevado costo supone una limitación en su aplicación generalizada.

### **Secuenciación de ADN**

La secuenciación de ADN, es decir la obtención de la secuencia de nucleótidos que conforma una determinada región del ADN viral, constituye, sin duda, el patrón de referencia para cualquiera de las técnicas anteriores. Mediante este método se puede amplificar o clonar cualquier fragmento del ADN viral y determinar su composición nucleotídica, de este modo enfrentándola a la base de datos que contiene todas las secuencias conocidas de VPHs determinar ante que tipo, subtipo o variante nos encontramos. Su principal inconveniente es el costo y la necesidad de contar con laboratorios de alto nivel que dispongan de esta metodología. La ventaja, aparte de suponer una tipificación directa e inequívoca, es que permite distinguir variantes y polimorfismos virales, que en este momento se están considerando una variables de riesgo de transformación neoplásica de gran importancia además de la presencia de nuevos tipos virales.

### **Sensibilidad y especificidad. Comparación de las distintas técnicas.**

Numerosos estudios han establecido los límites de sensibilidad y especificidad de cada una de las técnicas y variantes descritas. Al igual que ocurre con la citología, la calidad del análisis de ADN está condicionado por una serie de factores técnicos y de conservación de la muestra que en ocasiones son determinantes para el resultado. Cada una de las técnicas descritas detecta un rango diferente de VPHs y para el grupo común de VPHs detectados por todas las técnicas, las diferencias en sensibilidad y especificidad son variables aunque equiparables a nivel clínico. La técnica de Captura de Híbridos requiere la utilización de una solución conservante específica y en aquellos casos en los que la muestra está degradada la reacción no tiene la especificidad adecuada. Del mismo modo la técnica de PCR consenso disminuye su sensibilidad en muestras con ADNs de baja calidad. La PCR específica o la PCR consenso con “primers” SPF es menos dependiente de la calidad del ADN y permite el análisis de muestras archivadas en parafina. La mejor relación entre sensibilidad y especificidad en captura de híbridos se obtiene aplicando un nivel de corte de 1pg de ADN, sin embargo para que la sensibilidad sea comparable a nivel clínico con la PCR, debe establecerse el nivel de corte de positividad en 0,2 pg de ADN (concordancia: Kappa=0,7 frente a Kappa=0,58 para un nivel de corte de 1 pg), aún cuando este nivel de corte produce falsos positivos, especialmente en muestras con VPHs de bajo riesgo y carga viral elevada.

En lo que respecta a los métodos basados en PCR las técnicas consenso MY09/11 y GP5+/6+ consiguen una buena correlación en lo que respecta a los tipos detectados por ambas técnicas (Kappa=0,79), sin embargo ciertos tipos virales solamente son detectados únicamente por una de las dos técnicas. Las modificaciones aportadas por la técnica PGMY09/11 parecen ser las que

suponen mejor capacidad de detección global de VPH sin el inconveniente de las contaminaciones cruzadas que pueden aparecer con el uso de los, también muy sensibles, cebadores SPF.

Sin duda, la combinación de alguna de estas técnicas con la detección específica de los tipos más implicados en carcinogénesis como VPH16 y VPH18, genera unos niveles de sensibilidad y especificidad suficientes para la caracterización molecular de las patologías asociadas a VPH. La progresiva reducción de costos de la biología molecular permitirá, en breve, disponer a nivel de rutina clínica, de métodos adicionales que informen de la presencia de infecciones múltiples, carga viral e incluso secuenciación de tipos, subtipos y variantes que en un futuro establezcan nuevos grupos de riesgo de transformación neoplásica.

## **Apéndice 4. Preguntas y respuestas frecuentes**

### **¿Qué es el virus del papiloma humano?**

El virus del papiloma humano, que infecta preferentemente la piel y las mucosas genitales, es el causante de lesiones benignas, las verrugas o condilomas y de lesiones precancerosas y cánceres, siendo la neoplasia de cérvix la más frecuente.

Se trata en realidad de un grupo de más de 100 virus, que se diferencian por la estructura de su ADN. El tipo de ADN del VPH determina sus propiedades genéticas, y es responsable de la distinta patología que ocasionan. Los tipos de VPH que causan lesiones benignas (6, 11 y otros), se conocen como virus de bajo riesgo oncogénico (VPH-BR). Los tipos que causan lesiones premalignas y cánceres (16, 18 y otros), se conocen como virus de alto riesgo oncogénico (VPH-AR).

La prevalencia de la infección por VPH en España se estima entre el 3 y el 6% de la población, siendo una de las más bajas de Europa.

### **¿Quién tiene riesgo de contraer una infección por VPH?**

Cualquier persona sexualmente activa puede infectarse por el VPH. El riesgo de infección aumenta con el inicio temprano de las relaciones sexuales, con el número de compañeros sexuales, con un cambio de compañero sexual así como el mantener contactos sexuales con varones de alto riesgo, es decir aquellos con una historia sexual promiscua o de frecuentes contactos con mujeres que ejercen la prostitución.

Los siguientes puntos deben ser considerados:

- La mayoría de personas están expuestas a una infección por VPH en algún momento de su vida, pero no todo el mundo, especialmente los hombres, desarrollarán cambios citológicos o displasias.
- El VPH se contagia directamente a través del contacto cutáneo y de mucosas tanto vulvar, vaginal, anal u oral.
- Aproximadamente dos tercios de las parejas de los pacientes con condilomas genitales presentaran también condilomas. Se desconoce cual es el riesgo de posible contagio en los casos sin lesiones clínicas evidentes, si bien algunos expertos opinan que en esta situación es menos probable.
- Cabe resaltar la posibilidad de contagio con las manos, aunque en éstas raramente aparecen lesiones.
- No hay mucha evidencia clínica del contagio por sexo oral, pero algunos estudios recientes encuentran una relación entre el VPH y algunos cánceres raros de la cavidad oral y orofaringe.

### **¿Cómo se puede prevenir la infección por VPH?**

Las parejas monógamas no infectadas, no tienen riesgo de contraer una infección por VPH. Los medios para reducir el riesgo de infección son:

- Tener relaciones sexuales con una sola pareja, que no tenga otros contactos sexuales.
- No tener relaciones sexuales con personas que tengan verrugas genitales.
- Los preservativos, usados correctamente del inicio al final de las relaciones, ofrecen una protección sólo de la zona cubierta. Dado que no cubren toda la área genital la protección no es del 100%.
- Las cremas y geles espermicidas no son activos frente al VPH, aunque sí pueden prevenir otras enfermedades de transmisión sexual. Se deben usar asociados a los preservativos pero no en lugar de ellos.
- La persona infectada por un tipo de VPH con frecuencia desarrolla una inmunidad específica frente a este tipo viral, siendo improbable la reinfección.
- Muchas personas contactan con uno o más tipos virales durante su vida, pero la mayoría de veces permanecen asintomáticas y no desarrollan lesiones.

- Es importante que ambos miembros de la pareja se informen correctamente de la problemática relacionada con el VPH, para tomar decisiones basadas en la evidencia, sin miedos ni conceptos erróneos.

### **¿Cuál es la conexión entre el VPH y el cáncer cervical?**

Todos los tipos virales pueden causar alteraciones en la citología de cuello, la mayoría de ellas sin consecuencias para la mujer. En el 90% de las mujeres la infección cervical por VPH desaparece a los dos años y sólo una pequeña fracción tiene una infección persistente por tipos de VPH-AR. De estas, aproximadamente la mitad desarrollará una lesión intraepitelial de alto grado, de las que una tercera parte pueden progresar a cáncer de cuello. La persistencia de la infección por tipos virales de alto riesgo, es la clave para el desarrollo del cáncer cervical.

### **¿Cuál es la relación del VPH con otros cánceres?**

El virus del papiloma humano se ha relacionado también con otros cánceres genitales ya sea coincidiendo con una infección a nivel cervico-vaginal o no. Entre ellos cabe destacar el cáncer de pene, el cáncer anal tanto en hombres como en mujeres, la neoplasia vulvar intraepitelial y la neoplasia vaginal intraepitelial.

### **¿Qué entendemos por citología anormal?**

La aparición en la citología de células epiteliales anormales ha recibido a lo largo de los años diferentes nombres. En el momento actual se acepta la clasificación de Bethesda que distingue entre lesiones de bajo grado (LSIL) y de alto grado (HSIL) haciendo hincapié en la importancia de la presencia de células escamosas atípicas (ASC) de significado indeterminado (ASC-US) o en las que no se puede excluir una HSIL (ASC-H).

En la práctica clínica es importante que el médico tranquilice a la mujer ya que la presencia de alteraciones celulares no implica necesariamente que la mujer vaya a desarrollar un cáncer de cérvix. Hay que explicar que es necesario un seguimiento más frecuente y con algunas pruebas complementarias tales como la colposcopia y/o la biopsia de cérvix, a fin de diagnosticar a que se deben los cambios citológicos.

### **¿Cuándo está indicada la práctica de análisis para determinar el tipo de VPH?**

En las mujeres con citología de ASC-US se aconseja practicar una determinación de ADN-VPH mediante PCR o captura de híbridos. Las mujeres positivas para VPH-AR deben ser estudiadas mediante colposcopia y eventual biopsia, ya que son las que tendrán mayor riesgo de progresión a HSIL. En las mujeres con citología de LSIL o HSIL no es necesario realizar de forma sistemática un test de VPH.

### **¿Cómo se debe proceder ante un resultado de citología anormal?**

Se debe practicar un estudio diagnóstico mediante colposcopia, y eventual biopsia y/o legrado endocervical en los siguientes casos:

- Citología de ASC-US, VPH-AR positivas.
- Citología repetida de displasia leve o LSIL.
- Citología de displasia severa o carcinoma in situ (HSIL).
- Citología con atipia de células glandulares o adenocarcinoma.

### **¿Cómo se debe tratar una lesión intraepitelial?**

La mayoría de lesiones cervicales de bajo grado se resuelven sin tratamiento. En mujeres seleccionadas (tabla 6.2) se puede hacer un seguimiento mediante colposcopia, repetición de la citología y determinación de VPH-AR.

Cuando se plantea un tratamiento hay que tener en cuenta los siguientes aspectos antes de decidir la técnica a usar:

- Localización y tamaño de las lesiones, mediante colposcopia.
- Resultado de la biopsia dirigida y del endocérvix.
- Edad y existencia o no de un embarazo.

Hay varias técnicas de tratamiento para las lesiones de alto grado, con eficacia probada cuando son utilizadas correctamente:

- Lesiones de exocérvix totalmente visibles: láser o asa diatérmica.
- Lesiones que afectan endocérvix: conización convencional o con asa diatérmica.
- Lesiones muy extensas en exocérvix y fondos vaginales: asa y láser.

Dado que en un 5-10% se puede presentar una persistencia o recidiva de las lesiones, es importante mantener un seguimiento estricto después del tratamiento para evidenciar la curación de la lesión intraepitelial y de la infección por VPH.

### **¿Qué hacer cuando la mujer está embarazada?**

Durante el embarazo algunas lesiones cervicales pueden aumentar de grado debido a las hormonas del embarazo, además la respuesta inmune es baja durante los dos primeros trimestres de gestación aunque se recupera en el tercer trimestre. En el posparto prosigue la recuperación de la respuesta inmune y hay una rápida resolución de la infección por VPH.

Cuando una mujer tiene una lesión intraepitelial durante el embarazo no se aconseja realizar tratamiento alguno por el riesgo de hemorragia, aunque se trate de una lesión de alto grado. Se puede realizar una biopsia de cérvix, adoptando las debidas precauciones, si se sospecha un proceso invasivo; en ausencia de cáncer debe recomendarse el parto vaginal y control posterior.

La transmisión vertical del VPH durante el embarazo o parto es baja y poco significativa por lo que no está indicado cambiar la indicación del tipo de parto en función de la positividad o no frente al VPH.

### **¿Cómo aconsejar sin producir ansiedad?**

Este punto es quizás el más delicado ya que con frecuencia los mensajes producen ansiedad y miedo en las mujeres y sus parejas, pensando en el posible riesgo de cáncer y en las posibilidades de contagio en el futuro.

Es importante tranquilizar y dar esperanza. Se ha de transmitir el mensaje de que el hecho de tener o haber tenido una infección por VPH no implica que las parejas deban cambiar sus hábitos y que en la mayoría de casos el VPH va a desaparecer. Debemos recomendar un seguimiento sin crear angustia, convenciendo a la mujer de que con su cumplimiento evitará con toda seguridad un cáncer invasivo. No se indicaran intervenciones agresivas innecesarias (histerectomías o conizaciones) por el sólo hecho de tener una lesión de bajo grado persistente.

## Abreviaturas

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AEPCC	Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia
AGC	Atipia de células glandulares
AIN	Neoplasia anal intraepitelial
AIS	Adenocarcinoma in situ
ARN	Ácido ribonucleico
ASC	Atipia de células escamosas
ASC-H	Atipia de células escamosas, no se puede excluir una lesión de alto grado
ASC-US	Atipia de células escamosas, de significado no determinado
B7	Antígeno de superficie de células presentadoras complementario a CD28
CA	Condiloma acuminado
CD4+T	Linfocito T CD4
CD28	Antígeno de reconocimiento linfocitario complementario a B7
CTL+8	Linfocito T CD8 citotóxico
E1 ... E8	Regiones de expresión temprana comunes a los VPHs (Early (E))
ETS	Enfermedad de transmisión sexual
HC2	Captura de híbridos de segunda generación
HLA	Antígenos de histocompatibilidad (Human Leucocyte Antigen)
HSIL	Lesión escamosa intraepitelial de alto grado (CIN2 y CIN3)
HSV	Virus del herpes simple
IARC	Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer
IC	Intervalo de confianza
IL	Interleucinas
L1, L2	Regiones de expresión tardía comunes a los VPHs (Late (L))
LCR	Región de control de la expresión de genes de VPH (Long Control Region)
LLETZ	Exéresis de la zona de transformación con asa de corte grande
LSIL	Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (cambios por VPH y CIN1)
MHC	Antígeno Mayor de Histocompatibilidad
NK	Natural Killer
OR	Odds ratio
ORF	Pauta de lectura abierta (Open Reading Frame)
p53	Proteína Tumor Supresora p53
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
Rb	Gen Tumor Supresor descubierto en Retinoblastoma
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SPF	Tipo de <i>primer</i> o cebador
SIL	Lesión escamosa intraepitelial
TCR	Receptor de Células T
TGI	Tracto genital inferior
URR	Región reguladora de expresión génica viral (Upper Regulatory Region)
VaIN	Neoplasia vaginal intraepitelial
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VIN	Neoplasia vulvar intraepitelial
VLP	Partículas semejantes a virus
VPH	Virus del papiloma humano
VPH-AR	Virus del papiloma humano de alto riesgo oncogénico
VPH-BR	Virus del papiloma humano de bajo riesgo oncogénico

