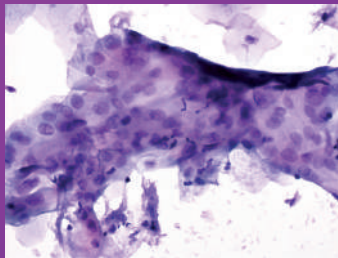
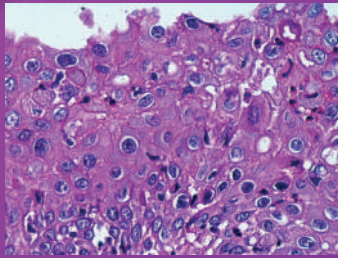
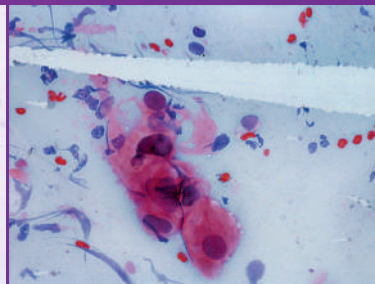
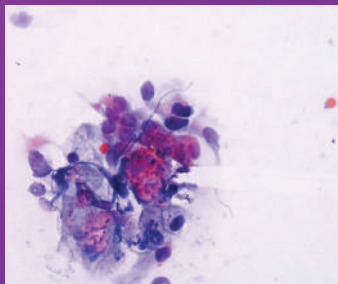


# Virus del Papiloma Humano

Una versión para todos



Tercera edición



José de Jesús Curiel Valdés

Virus del Papiloma Humano Una versión para todos

Tercera edición

José de Jesús Curiel Valdés



# PAPILOCARE®

## Gel vaginal

AUXILIAR EN LA REPARACIÓN Y REEPITELIZACIÓN DE LA ZONA DE TRANSFORMACIÓN CERVICAL, Y COMO COADYUVANTE EN LESIONES LIEBG ASOCIADAS A VPH.<sup>1</sup>



EFICACIA DE PAPILOCARE VS. EL GRUPO CONTROL A LOS 6 MESES:<sup>2,3</sup>



**REPARACIÓN** DE LAS LESIONES CERVICALES CAUSADAS POR VPH

EN **88%\***  
de pacientes con **VPH de alto riesgo** a los 6 meses vs. 56% en el grupo control

\*\*p<0.01 Chi-cuadrado

**ACLARAMIENTO** DE VPH:

**63%**

en pacientes con VPH de alto riesgo a los 6 meses vs. 40% en el grupo control

**RESULTADOS FINALES**  
EN VPH DE ALTO RIESGO

**Referencias:**

1. Registro sanitario No. 1731C2021 SSA.
2. Serrano L, López AC, González S, Palacios S, Dexus D, Centeno C, et al. EP274 Effect of a Coriolus versicolor-based vaginal gel in HPV infected women: normalizing HPV-dependent cervical lesions (ASCUS/LSIL) and high-risk HPV clearance *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29:A206-A207.
3. Seydoux G, Cortés J, Serrano L, López AC, González S, Palacios S. Efficacy of a multi-ingredient vaginal gel in normalizing HPV-dependent cervical lesions and HR-HPV clearance. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24(1):S16.

No. de Aviso: 223300202C4820

Registro sanitario No. 1731C2021 SSA.

# **Virus del Papiloma Humano**

Una versión para todos

**José de Jesús Curiel Valdés**

**Tercera edición**

## Agradecimientos

Este texto no hubiera sido posible sin desviar tiempo de mi familia a quien agradezco su apoyo: a mi querida Lilian, mi compañera de vida y aventuras, mis hijos Pepe y Mónica su esposa y a Lili y Juan Pablo su esposo, mis nietos Valentina, Juan José y Andrea. A los pacientes que nutren con sus preguntas e inquietudes mi entusiasmo, a mi equipo de trabajo en el laboratorio quienes a través del tiempo y desde la primera edición han colaborado en alguna forma. A laboratorios Besins y a Nieto Editores por el estímulo para unificar en un solo texto al que se agregó la toma ideal del estudio citológico. Agradezco la cooperación de los coautores, que son mis amigos, y con quienes hemos compartido muchos momentos de amistad y de enseñanza: Elsa Díaz López, Alejandro Ortiz de la Peña y Carranza y Mariano Guardado Estrada.

Virus del Papiloma Humano  
ISBN 978-607-7548-51-5  
Segunda edición, 2017  
Tercera edición, 2022

Derechos reservados © 2022 Edición y Farmacia, SA de CV-José de Jesús Curiel Valdés

Prohibida la reproducción parcial o total del contenido de este libro sin la autorización expresa y tácita de los poseedores del derecho de autor.

Producido en México para Besins, México.

Editado y producido por Edición y Farmacia, SA de CV (Nieto Editores)  
Cerrada de Antonio Maceo 68, Colonia Escandón, 11800, Ciudad de México  
[www.nietoeditores.com.mx](http://www.nietoeditores.com.mx)

Diseño: D.G. Elidé Morales Del Río  
Coordinación editorial: Enrique Nieto Ramírez

# Contenido

Prólogo	III
<i>Alberto Kably Ambe</i>	
<b>1.</b> Importancia del conocimiento del VPH	1
<i>Mariano Guardado Estrada</i>	
<b>2.</b> Cómo se adquiere la infección	13
<i>José de Jesús Curiel Valdés</i>	
<b>3.</b> Cómo se diagnostica	15
<i>José de Jesús Curiel Valdés</i>	
<b>4.</b> Mecanismos de reepitelización del cuello uterino	35
<i>José de Jesús Curiel Valdés</i>	
<b>5.</b> Generalidades de la citología	43
<i>José de Jesús Curiel Valdés</i>	
<b>6.</b> La toma de la muestra	51
<i>José de Jesús Curiel Valdés</i>	

<b>7.</b> Infección en el hombre <i>José de Jesús Curiel Valdés</i>	67
<b>8.</b> Situaciones especiales <i>José de Jesús Curiel Valdés</i>	73
<b>9.</b> El virus del papiloma humano en áreas no genitales <i>José de Jesús Curiel Valdés</i>	77
<b>10.</b> Métodos de curación <i>José de Jesús Curiel Valdés</i>	83
<b>11.</b> Prevención con vacunas <i>Alejandro Ortiz de la Peña y Carranza y Elsa Díaz López</i>	87
<b>12.</b> Casos clínicos <i>José de Jesús Curiel Valdés</i>	95
Glosario	103

# Prólogo

Este libro, dedicado entre líneas a los ginecólogos y demás especialistas médicos relacionados con la patología asociada con el virus del papiloma humano, así como a los médicos generales, es un esfuerzo loable que acumula importantes experiencias de un problema de salud pública de mujeres y hombres en cualquier etapa de su vida.

En este libro encuentro tres propósitos: el primero, establecer la importancia del conocimiento del virus del papiloma humano, el segundo relacionarlo con la patología clínica, sin duda comandada por las lesiones que este virus produce en el epitelio del cuello uterino y, tercero, revisar los métodos evocados como preventivos de las patologías asociadas con el virus. Sin duda, el doctor Curiel ha llevado a cabo un magnífico esfuerzo por alcanzar esas metas y estamparlas en las páginas que integran este volumen.

En Medicina, la evolución de los procesos diagnósticos y terapéuticos ha tenido, y seguirá teniendo, una transformación dominada, fundamentalmente, por el amplio arsenal informativo con el que cuenta el médico para poder establecer con claridad, no solo los métodos de curación de las enfermedades, sino irrumpir en los procesos mórbidos, no siempre finalistas, que

condicionan una entidad patológica; es decir, no solo prevenir la enfermedad a través de métodos de control epidemiológico, entre los que están las vacunas, sino interferir en el desarrollo del proceso encaminado, antes de que la enfermedad adquiriera las dimensiones clínicas finales de su evolución.

Un ejemplo biológico de lo anterior corresponde, sin duda, a la relación entre la existencia del virus del papiloma humano con varias enfermedades de la mujer y el hombre entre las cuales ocupa, sin lugar a dudas, un sitio preponderante el cáncer cervicouterino. Éste, que por varios decenios lideró los cánceres femeninos, ahora parece haberse reducido en su manifestación, gracias a los métodos de prevención que se han obtenido después de asociar su etiología con el virus del papiloma humano.

Es sumamente difícil tener información detallada y actualizada en relación con este tema, que da lugar a gran cantidad de publicaciones en revistas de todas las especialidades, y poder condensar en un volumen desde las características epidemiológicas, la metodología diagnóstica y terapéutica hasta los métodos de prevención e ilustración de casos: una tarea realmente compleja. Una de las cualidades de este libro que me permito destacar es, precisamente esa: mantener

al lector actualizado y llevarlo a entender las patologías condicionadas por este virus tanto en el hombre como en la mujer.

Reconozco la dificultad que implica la síntesis de material didáctico que pueda ser empleado por el lector, sobre todo tratándose de temas de los que se publican cientos de artículos en revistas especializadas. Por esto, es particularmente útil poder contar con un compendio informativo práctico y actualizado, con una dinámica de lectura fácil y entendible que invita al lector a continuar con la búsqueda bibliográfica sobre el tema.

Sin duda alguna, la lectura y estudio de este ejemplar llevará al interesado a reconocer desde la importancia del conocimiento del VPH hasta su prevención y aportará bases debidamente consolidadas de conocimientos permanentes.

Me es claro que los conceptos relacionados con el virus del papiloma humano, y que son aquí manifestados, servirán para actualizar al conocedor y estimular el conocimiento en quien inicia, en relación con los aspectos básicos y clínicos de las enfermedades asociadas con el VPH.

Alberto Kably Ambe



# 1

## Importancia del conocimiento del VPH

*Mariano Guardado Estrada*

### Introducción

La información acerca del virus del papiloma humano (VPH) lleva ya más de 20 años, tanto en medios electrónicos (radio, televisión, internet), como de manera directa en consultorios médicos, campañas promocionales de diversos tipos, la mayor parte ligadas a la importancia como agente causal del cáncer cervicouterino, así como del resto del aparato genital inferior, ano y algunos cánceres epidermoides de cabeza y cuello; actualmente en campañas para la promoción de la vacunación a mujeres y hombres.

La información actualizada de esta tercera edición está también dirigida a pacientes, sus parejas y a médicos; cubre los aspectos más relevantes relacionados con el virus del papiloma humano en sus dos modalidades de manifestación: como enfermedad y de manera inactiva o en reposo.

Algunos conceptos iniciales siguen siendo válidos, otros han cambiado. Las pruebas de detección de la enfermedad precursora del cáncer cervicouterino o neoplasia intraepitelial cervical (NIC) se actualizan constantemente y su apli-

cación a la clínica es diferente de la tradicional, que fue válida por muchos años. Por lo mismo, es necesario modificar algunas conductas por información no actualizada o mal documentada difundida en los diversos medios. La información es, a veces, contradictoria y, por ello, se recopilamos los artículos recientes y relevantes (1990 a 2021) publicados por autoridades con reconocimiento internacional. Algunos conceptos anteriores fueron válidos en el momento en que se emitieron; sin embargo, se han modificado con la evidencia de nuevas metodologías, lo que cambia algunos aspectos comentados en las ediciones anteriores. Es necesario conocer, cuando menos, las bases mínimas de la biología celular que, con ayuda de esquemas y un glosario faciliten la lectura y comprensión de los conceptos expresados por parte de médicos y no médicos. A los interesados en profundizar en el tema se les recomienda consultar otras fuentes de información y las citadas en este texto para sustentar las afirmaciones.

El virus del papiloma humano afecta del 40 al 80% de la población mundial y se estima que 90% de las personas con actividad sexual lo han contraído, cuando menos, una vez en su vida. Este virus

ha generado una gran pandemia, tan vieja como la humanidad. En 2008 se estimó que habría 12.7 millones de nuevos casos de cáncer por año en el mundo, 4.8% asociados con el VPH.<sup>1</sup> Las mujeres que padecen cáncer cervicouterino disminuyen en 29 años su expectativa de vida en comparación con quienes tienen cáncer de mama. La asociación con el cáncer cervicouterino se conoció en el decenio de 1980, primordialmente por dos hallazgos independientes: uno de Alexander Meisels, quien asoció el coilocito y la displasia con el VPH en estudios citológicos y el grupo de Harald zur Hausen, quien recibió el Premio Nobel de Medicina 2007 por haber encontrado la asociación directa del VPH con el cáncer cervicouterino mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, ver glosario); con ello se inició la tecnología para estudiar el virus y la enfermedad precursora o NIC.

Con los conceptos previos se precisó que es una enfermedad de transmisión predominantemente sexual, aunque no exclusiva. Se determinó como la causa de casi todos los cánceres epidermoides y adenocarcinomas del cuello uterino y muchos de la vagina, el pene, área anorrectal y, recientemente, de 30% de los cánceres epidermoides de cabeza y cuello. La etapa previa al cáncer cervicouterino, NIC, requiere años de evolución y es la que importa detectar porque en esas etapas la enfermedad es 100% curable.

La cantidad de muertes causadas por el VPH supera, por mucho, las originadas por el virus de la inmunodeficiencia humana, VIH o SIDA. Aunque es menos conocido, tiene la ventaja sobre el SIDA de ser por completo curable y puede prevenirse su evolución a cáncer, si se detecta a tiempo. En el cáncer cervicouterino existe la metodología y la tecnología para hacerlo de manera cada vez más confiable. El cáncer que afecta a estas mujeres es consecuencia de la falta del estudio citológico cervical, o prueba de Papanicolaou y la colposcopia que lo detectan a tiempo. Otras causas de falla son el mal diagnóstico, mala información o tratamiento inadecuado. En casi todos los casos de cáncer cervicouterino se identifica al VPH, pero solo una mínima proporción de las mujeres

infectadas por este virus llegan a padecer cáncer; esto se debe a procesos inmunológicos de protección natural inespecífica y por la adquirida con la infección por el virus.

La prevención primaria de toda enfermedad transmisible es la vacunación y ya se dispone de los efectos de las vacunas polivalentes para mujeres y hombres y se comentan en el capítulo respectivo.

Otro aspecto relevante es que el sobrediagnóstico de esta enfermedad es elevado, según estudios recientes,<sup>2</sup> alrededor de 50% de las mujeres a quienes se diagnostica VPH, sobre todo lesiones de bajo grado, el diagnóstico es incorrecto. Este aspecto adquiere relevancia porque muchas mujeres vacunadas contra el VPH se consideran inmunes a la enfermedad, y en estos casos un mal diagnóstico lleva a pensar, erróneamente, que es un fracaso de la vacunación.

Los mitos en torno al virus abundan entre la población desinformada:

**1. Es para toda la vida: solo se controla y no se cura.**

Falso, en 80% de los casos se cura espontáneamente, sin dejar virus residual o en fase de reposo.

**2. Siempre es causa de cáncer, incluso desde temprana edad.**

Falso, las cifras de mujeres infectadas que llegan a padecer cáncer son de entre 0.03 a 0.3% y, con excepciones, el cáncer cervicouterino lo padecen mujeres mayores de 35 años.

**3. Siempre se transmite por vía sexual.**

Falso, es la vía predominante pero no exclusiva, la contaminación por otras vías está debidamente documentada.

**4. Siempre hay que tratarlo.**

Falso: las lesiones de bajo grado, displasias leves, NIC1, se eliminan solas en más de 70%

## Importancia del conocimiento del VPH

de los casos, la displasia moderada o NIC2 puede tener regresión de la enfermedad en más de 50%.

**5.** *Es adquirido por un contacto sexual reciente y, por lo mismo, indica infidelidad.*

Falso, el VPH puede adquirirse durante la adolescencia o en las primeras relaciones sexuales y causar enfermedad varios años después porque puede permanecer en reposo durante muchos años.

**6.** *Necesariamente ambos (la pareja) lo tienen.*

Verdad a medias, es probable que cuando la pareja inicia la vida sexual ambos lo tengan y uno de ellos lo elimina debido al sistema inmunológico o de defensas que es mejor en el que no tiene enfermedad.

## Los mitos en el ámbito médico

**1.** *¿Es necesario saber si todas las mujeres tienen o no el VPH?*

Falso: las mujeres de menos de 30 años o con menos de 10 años de vida sexual tienen una prevalencia alta de VPH por lo que en ellas no es recomendable realizar pruebas.

**2.** *¿Realmente es necesario determinar de qué tipo de virus se trata?*

Parcialmente cierto, es muy importante saber si se trata del 16 o 18 en enfermedades persistentes y si hay infección mixta por varios tipos virales y, quizá, como decisión solo para observación y actualmente para definir estudios complementarios.

**3.** *¿Cualquier imagen blanca en colposcopia es una lesión por VPH?*

Falso: más de la mitad de las "manchas" blancas en colposcopia pertenecen a metaplasias, proceso no relacionado con el VPH.

**4.** *Las lesiones siempre deben tratarse*

Falso: las lesiones de bajo grado desaparecen solas en 80 a 90% de los casos, por lo que solo las de alto grado o el cáncer cervicouterino deben tratarse.

**5.** *Pueden saltarse pasos del diagnóstico e indicar tratamiento ante una citología y una prueba viral.*

Falso: está demostrado que en México los errores alcanzan porcentajes tan altos como 60% por lo que el sobrediagnóstico en citología y el PCR para VPH no deben usarse para validar un diagnóstico citológico como definitivo. Siempre debe asegurarse el diagnóstico con colposcopia y biopsia con p16 y Ki67.

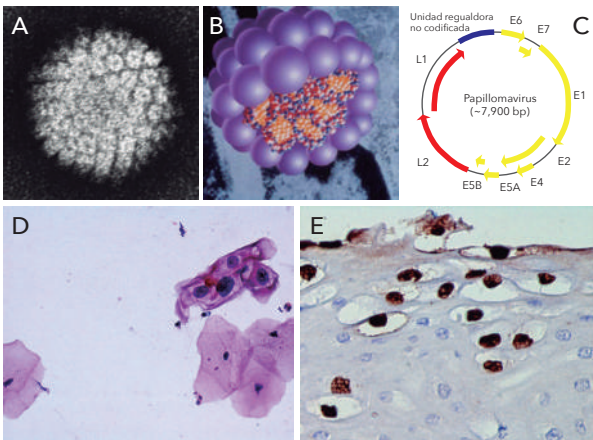
## Biología del virus: qué es y cómo funciona

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus de ADN circular, de doble cadena, perteneciente a la familia *Papilloma viridae* que comprende todos los papilomavirus que infectan diversas especies animales, incluido el ser humano. En la periferia tiene su cápsula o cápside formada por proteínas denominadas L1 y L2. **Figura 1.1**

El VPH se asoció con el cáncer de cuello uterino por un hallazgo fortuito (serendipia) de Harald zur Hausen en los inicios del decenio de 1980, cuando buscaba el virus del herpes en células de cáncer del cuello uterino.

Cada especie es infectada por un papilomavirus especie-específico, sin que existan infecciones entre especies; es decir, un papiloma virus de perro o conejo no puede infectar a los seres humanos. Los papilomavirus humanos solo infectan la piel y las mucosas, no pasan a la sangre. Además, al igual que todos los virus, para poder replicarse necesitan estar dentro de una célula. El VPH requiere, forzosamente, la maquinaria celular para llevar a cabo el ciclo de replicación del virus.

Cuando se hace referencia al virus del papiloma humano, se mencionan los tipos virales que se



**Figura 1.1.** **A.** Imagen al microscopio electrónico del VPH. Se aprecian las proteínas de la cápsula y en el interior, que no es apreciable, está el ADN viral. **B.** Se esquematiza la cápside en nódulos morados y los puntos de varios colores centrales el ADN. **C.** Esquema de ADN circular con sus diversos genes E y L. **D.** Citología con coilocitos típicos. **E.** Biopsia con inmunohistoquímica; los virus teñidos en marrón con anticuerpo contra L1 de cápsula viral que se produce solo en la superficie de los epitelios en células infectantes.

clasifican por número: VPH 16 o VPH 18 y esta nomenclatura proviene de una clasificación filogenética establecida que atiende al orden de su descubrimiento y se relaciona directamente con el L1 de la cápside. De acuerdo con la similitud del ADN del virus del papiloma humano, éstos se clasifican en tipos virales, subtipos y variantes. Los primeros difieren entre sí en más de 10% de su genoma y a cada uno se le asigna un número arábigo (por ejemplo: VPH 6, VPH 11, etc.). Si el genoma del VPH consta de aproximadamente 8000 pares de aminoácidos o bases (adenina timina, citocina o guanina), entonces un tipo viral es distinto a otro tipo en, aproximadamente, 800 nucleótidos. Sin embargo, cada tipo viral no puede considerarse un ente aislado único; más bien, se compone de un conjunto de variantes que difieren entre sí en menos de 2% de su genoma. Por lo que se refiere a los subtipos, éstos difieren de los otros virus del papiloma humano en más de 2% pero menos de 10%; hasta ahora solo se han identificado cinco subtipos que cumplen estos criterios (VPH 34, 44, 54, 68 y 82).

Cultivar al VPH en un laboratorio en forma productiva es complejo, por lo que su ciclo se cono-

ce a través de infecciones en humanos y modelos animales. El VPH, a diferencia de otros virus, carece de una envoltura, por lo que el genoma viral solo está protegido por una cápsula externa, conocida como cápside. Esta característica permite al virus resistir a la desecación, y lo vuelve sumamente contagioso al recuperar partículas virales infecciosas a partir de células secas (de los genitales o de la piel).

El genoma del VPH consta de tres regiones: una reguladora que contiene los elementos que regulan la transcripción y replicación del virus, una región de expresión temprana que contiene los genes E1, E2, E4, E5, E6 y E7 (del inglés *early*) y una región tardía que codifica a los genes L1 y L2 (del inglés *late*).

El gen E1 es el encargado de la replicación o duplicación del virus, aunque éste no actúa solo, por lo que requiere las proteínas celulares para llevarla a cabo. Los genes E6 y E7 se conocen como oncogenes, pues las proteínas codificadas por ellos tienen las propiedades para transformar una célula normal en maligna. El gen E2 es muy importante, no solo porque ayuda al gen E1 en la replicación, sino porque reprime y regula la expresión de los oncogenes E6 y E7. Si se pierde o daña el gen E2, al no tener la proteína represora, los oncogenes virales E6 y E7 se expresan sostenidamente generando un daño a la célula. El gen E4 está involucrado en la alteración de la red del citoesqueleto para la liberación del virus de la célula, lo que crea un hueco intracelular que le da el halo perinuclear creando el coilocito (*ver* biopsia y citología).

Del gen E5 se conoce muy poco. Por último, los genes encargados de las síntesis de las proteínas de la cápside son los genes L1 y L2.

Las vacunas preventivas que actualmente existen en el mercado están elaboradas a partir de cápsides vacías (sin el genoma viral, lo que las hace no infectantes y muy seguras en ese aspecto y en relación con las demás vacunas contra virus vivos o atenuados) que se sintetizan en la proteína L1 del VPH y que es diferente entre cada tipo de

## Importancia del conocimiento del VPH

VPH. Aunque de acuerdo con algunas similitudes que comparten entre ciertos virus del papiloma humano, puede originar una respuesta inmunitaria cruzada. Esto quiere decir que las vacunas dirigidas contra el VPH 16 y VPH 18 pudieran actuar en contra de los virus que son similares a éstos, como el VPH 31 y VPH 45, respectivamente.<sup>2</sup>

Hasta inicios de 2015 se habían detectado poco más de 150 tipos de VPH, de los que al menos 40 infectan el área genital. Con base en las propiedades oncogénicas; es decir, su capacidad de llegar a producir cáncer, los virus del papiloma humano se clasifican en bajo y alto riesgo. Los virus de bajo riesgo se asocian con lesiones benignas o condilomatosas (verrugas vulgares) y lesiones cervicales de bajo grado, planas o acuminadas. Los virus del papiloma humano de bajo riesgo que más se encuentran en estas lesiones son los tipos 6 y 11. Los de alto riesgo se localizan en lesiones cervicales de alto grado y cáncer invasor.

Para establecer cuáles son los tipos virales de alto riesgo se tuvieron que efectuar estudios epidemiológicos con el propósito de determinar los virus del papiloma humano que se encuentran en mujeres con lesiones preinvasoras y cáncer. Los 14 virus de alto riesgo responsables de 99% de los cánceres cervicouterinos son: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 y 73. Existen otros que se han encontrado en mujeres con cáncer, pero cuya frecuencia es muy pequeña comparada con los otros tipos virales. El porcentaje de mujeres positivas para el VPH varía entre las que no tienen lesión cervical aparente, con enfermedad preneoplásica y cáncer invasor. A su vez, la frecuencia de los tipos virales también es diferente entre estos grupos de mujeres y de acuerdo con la región geográfica estudiada. **Cuadro 1.1**

En mujeres sanas, con estudio citológico sin alteraciones, la positividad del VPH suele ser, en promedio, de 30% antes de los 30 años; sin embargo, esta positividad disminuye conforme se incrementa la edad de las pacientes, llegando a ser de 10% después de los 40 años. En algunas regiones geográficas, incluido México, se ha descrito un segundo pico de infección después de

**Cuadro 1.1.** Prevalencia de subtipos de VPH en pacientes con cáncer cervicouterino.

Tipo viral	Población sana (%)	Mujeres con cáncer cervicouterino (%)
16	3.3	50.5
18	1.3	13.1
45	0.7	5.5
31	0.6	2.7
52	0.3	2.7
33	0.1	1.0
58	0.5	2.3
35	0.5	1.1
59	0.1	1.3
51	0.3	1.0
56	0.4	0.7
39	0.0	0.6
73	0.1	0.4
68	0.1	0.2

Fuente: Muñoz N Engl J Med 2003.

los 55 años, que suele ser de 15% de las mujeres analizadas. Si bien no se conoce con exactitud el origen de este pico, se sugiere que puede deberse a una reactivación de la infección, alteraciones en la respuesta inmunológica o, inclusive, la adquisición de nuevas parejas sexuales por parte de estas mujeres.<sup>3</sup> Ahora bien, respecto de la frecuencia de los virus del papiloma humano de alto riesgo 16 y 18, la prevalencia de éstos en mujeres sanas es de 1.5 a 3.2% y de 0.9 a 1.4%, respectivamente. La frecuencia de los tipos de alto riesgo suele ser menor en comparación con los virus de bajo riesgo en mujeres sin lesión cervical aparente. En nuestro material con PCR en tiempo real se encontraron 2.3% para el tipo 16 y 0.25% para el 18 entre enero de 2014 y julio de 2015.

Se estima que de cada 1000 mujeres que se infectan con VPH de alto riesgo, 100 tendrán anomalías citológicas de cualquier grado, 8 tendrán lesiones de alto grado y 1.6 tendrán cáncer cervicouterino.<sup>4</sup> La frecuencia se incrementa con el grado de severidad de la lesión hasta casi 100% en las pacientes con lesiones de alto grado, NIC 3 o cáncer cervical invasor. En nuestro material

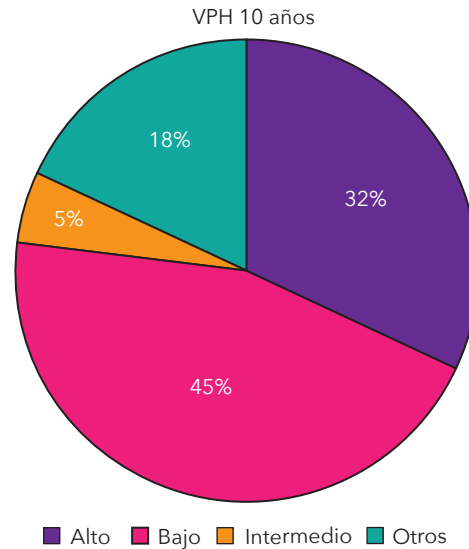
histórico en NIC de cualquier tipo, el 16 ocupa 17%, el 18, 12.6% y las infecciones mixtas 16 y 18, 10.2%; en conjunto, representan 39.8%.

Por lo que se refiere a la frecuencia individual de los virus del papiloma humano, el más frecuente es VPH 16 en NIC1 21.8%, NIC2 51.4% y NIC3 60%. En las lesiones cervicales preinvasoras, otro VPH encontrado frecuentemente, además del tipo 18 (~15%), es el VPH 31 que se diagnostica también en el 15% de las pacientes. Las frecuencias cambian dependiendo de la región geográfica estudiada.

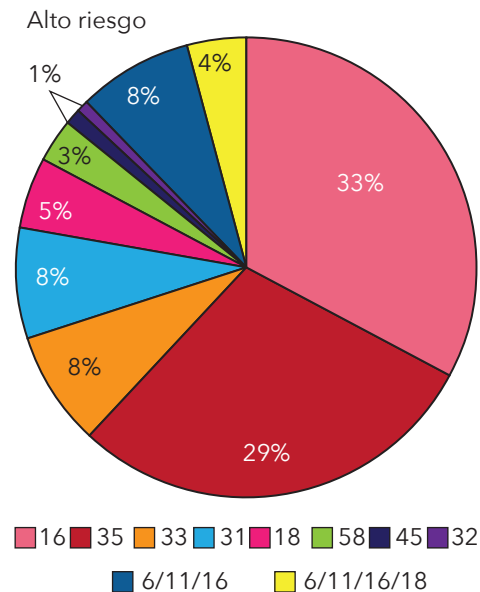
En las mujeres con cáncer cervicouterino el tipo viral más frecuente es el VPH 16, que se encuentra en 49 a 60%. El siguiente más frecuente es el VPH 18 y, posteriormente, le siguen los tipos 31 y 45; la frecuencia de estos últimos dos virus también varía respecto de la región geográfica. La frecuencia acumulada de estos cuatro virus en pacientes con cáncer suele ser de 70 a 85%.

Las vacunas preventivas contra VPH protegen de los tipos 16 y 18 y existen algunos datos que suelen tener cierta protección, por similitud filogenética, hacia los virus del papiloma humano 31, 33 y 45.5. Con base en esto se espera que se reduzca, al menos en 70%, la incidencia del cáncer cervical invasor en las mujeres vacunadas. Desafortunadamente, para poder observar estos resultados se requieren, al menos, 30 años después del inicio de los esquemas de vacunación en la población general, por lo que la prevención secundaria sigue siendo, hasta ahora, importante para reducir esta enfermedad. Un hallazgo reciente reportado en una reunión es que en el área geográfica con vacunación preventiva, el VPH disminuyó en frecuencia incluso en mujeres no vacunadas, esto debido a la disminución de mujeres infectadas en la cadena de contagio por actividad sexual, el número de personas infectadas es menor y dejan de infectar a sus parejas y ellos a otras mujeres (fenómeno de rebaño). Estos datos son interesantes, pero es necesario confirmarlos.<sup>6</sup> **Figuras 1.2 y 1.3 y Cuadros 1.2 y 1.3**

Si el cáncer cervicouterino está asociado con el VPH, las mujeres infectadas por un VPH de alto



**Figura 1.2.** Frecuencia en nuestro laboratorio de las tres variedades de VPH de 1994 a 2004 entre 2600 muestras de mujeres con alteración de células en estudio citológico.



**Figura 1.3.** Tipos de virus del papiloma humano de alto riesgo detectados en nuestro laboratorio de 1994 a 2004 en mujeres con NIC de cualquier grado en el estudio citológico.

riesgo tienen mayor posibilidad de llegar a tener un carcinoma en contraposición de quienes no están infectadas. Para situarnos en el contexto podríamos considerar el ejemplo del tabaquismo y

## Importancia del conocimiento del VPH

**Cuadro 1.2.** Prevalencia de VPH en relación con la edad

Límites de edad	Porcentaje
14 a 19	24.5
20 a 24	44.8
25 a 29	27.4
30 a 39	27.5
40 a 49	25.2
50 a 59	19.6

su asociación con el cáncer de pulmón. Los fumadores solo tienen un riesgo 10 veces mayor que los no fumadores de tener cáncer. Sin embargo, pese a este estrecho vínculo, se sabe que el VPH, por sí mismo, no es capaz de transformar una célula cervical en una cancerosa. Para que ocurra un cáncer cervical hay una serie de eventos adicionales que se inician desde el momento de la infección.

El VPH tiene una preferencia exclusiva por las células del epitelio de la piel y las mucosas; es decir, las del revestimiento de las superficies externas e internas del organismo, no pasa a la sangre.<sup>7,8</sup> Uno de los conceptos respecto del ciclo de vida del VPH es que para que pueda ingresar e infectar a las células se requieren pequeñas microabrasiones o rupturas en el epitelio que le permitan llegar hasta las células basales. Una vez dentro de la célula pierde su cápside y se establece en forma episomal (ADN desnudo circular) en el núcleo, en donde permanece latente y genera en promedio entre 50 y 200 copias virales por célula, pudiendo llegar a 1000 copias. En estos casos el ciclo de vida del VPH está estrechamente vinculado con el proceso de diferenciación (maduración) celular que ocurre en el epitelio escamoso (ver biopsias). **Figura 1.4**

Las células de nuestras cubiertas (piel y mucosas) tienen una tasa de recambio muy alta para ejercer su función de protección y se renuevan en su totalidad en un lapso de 8 a 90 días, según el grosor y sitio anatómico. Cuando una célula basal epitelial se divide, se generan dos células, de las que una permanece en la base y la otra migra a las capas medias y superficiales de este epitelio.

**Cuadro 1.3.** Prevalencia de VPH detectado en el laboratorio. Comparado con los reportes de Muñoz, Bosch, San José y col. (N Engl J Med 2003),<sup>7</sup> existen 50% menos casos de VPH 16 detectados en nuestro laboratorio versus el estudio de Muñoz

Tipo viral	n (Curiel)	% de Curiel	% de Muñoz
16 solo	22	1.78	3.3
16 combinado	19	1.53	
18 solo	2	0.16	1.3
18 combinado	5	0.40	
31 solo	16	1.3	0.6
31 combinado	13	1.1	
33 solo	48	3.9	0.1
33 combinado	11	0.9	
35 solo	6	0.5	0.5
35 combinado	3	0.25	
39 solo	15	1.22	0
39 combinado	9	0.73	
45 solo	1	0.08	0.7
45 combinado	4	0.32	
51 solo	13	1.05	0.3
51 combinado	19	1.53	
52 solo	6	0.5	0.3
52 combinado	5	0.40	
53 solo	26	2.10	--
53 combinado	18	1.46	
56 solo	16	1.3	0.4
56 combinado	16	1.3	
58 solo	16	1.3	0.5
58 combinado	14	1.13	
59 solo	16	1.13	0.1
59 combinado	13	1.05	
66 solo	22	1.78	--
66 combinado	20	1.62	
68 solo	12	0.97	0.1
68 combinado	6	0.5	

Estadística actual: enero de 2014 a julio de 2015 en pacientes con y sin alteración citológica (total de casos: 1234 [100%]; positivos: 354 [28.6%]; negativos: 880 [71.4%]; NIC: 50 [4.05%]; citología normal: 95.9%).

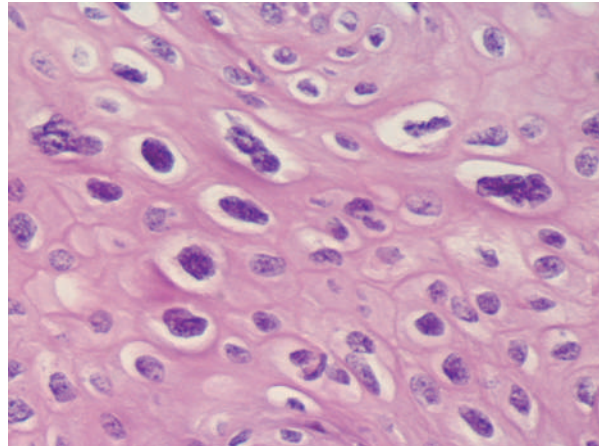
La célula que permanece en la base conserva su capacidad de reproducción y es la que mantiene

la regeneración del epitelio. En cambio, la célula que sube se vuelve diferenciada, pues adquiere una función más específica que es la de proteger y se van inhibiendo otras funciones, como la de dividirse y las nuevas células la empujan hacia arriba. A este proceso se le llama maduración del epitelio.

En el caso de una célula basal epitelial infectada, al dividirse puede o no duplicar la cantidad de copias virales que son transmitidas a la célula hija. Cuando una de las células inicia el proceso de diferenciación y migración, el VPH utiliza la maquinaria de replicación celular para generar mayor número de copias virales. Cuando la célula llega a las capas más superiores del epitelio, los genes tardíos de la cápside se expresan para generar partículas virales con cápsula y ser liberados para poder infectar otras células. A esta fase del ciclo se le conoce como episomal o productiva y tiene la característica de producir una cantidad elevada de partículas virales infecciosas que pueden llegar, incluso, a un millón por cada célula. A diferencia de otros virus, el VPH no causa inflamación, lisis o daño a las células infectadas al momento de estar en la célula o de liberar las partículas virales, por eso escapa muy fácilmente a la respuesta inmunológica del epitelio.<sup>8</sup> Esto hace que la infección sea asintomática y fuera de las verrugas no haya manifestaciones clínicas específicas. Un error frecuente es que se le atribuyan ciertos síntomas o manifestaciones: infecciones, secreción o inflamación en el cuello uterino. **Figuras 1.4 y 1.5**

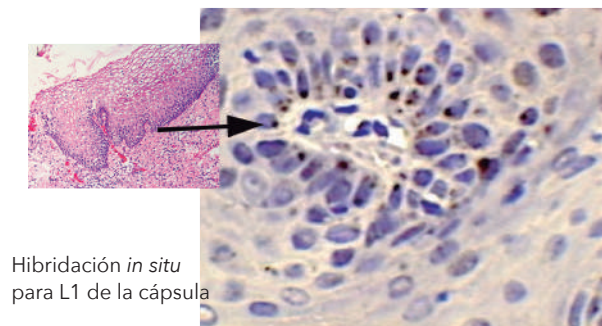
### El virus tiene cuatro opciones<sup>9</sup>

1. **Infección latente** con una pequeña cantidad de copias (50 a 200) en cada célula basal del área infectada y mantenerse estable por tiempo indefinido. Esta fase ocurre, frecuentemente, en el inicio de la vida sexual activa o después de tener una nueva pareja sexual. Puede quedar como resultado de enfermedad episomal o productiva que dura entre 1 y 24 meses y al término del ciclo quedan los



**Figura 1.4.** Imagen al microscopio con tinción de hematoxilina y eosina que muestra células con núcleos aumentados de tamaño de contorno lobulado y halo claro alrededor, estas células son coilocitos característicos.

En la infección persistente o latente hay de 50 a 100 copias virales en la capa basal, que se reponen en cada reproducción de la célula



Hibridación *in situ* para L1 de la cápsula

**Figura 1.5.** Los puntos marrón son copias virales detectadas por hibridación *in situ* para VPH que están en la capa basal y en las células hacia la superficie.

50 a 200 virus comentados. Si llega a existir baja en el sistema de defensas, el virus aumenta sus copias y puede causar de nuevo una enfermedad que puede ser productiva o transformante.<sup>10</sup>

2. **Fase productiva o episomal del VPH.** En la célula infectada, al estar en capas más superficiales y madurar, el virus replica el número de copias, se activan E1 y E2 en las capas basales, utilizando la maquinaria celular. En estas capas (basal y parabasal) también se expresan, en pequeñas cantidades, los genes vira-

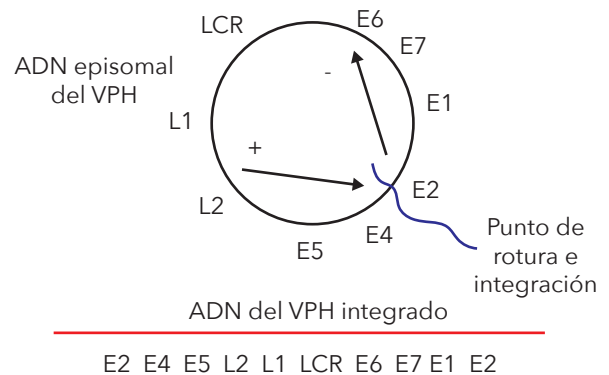


## Importancia del conocimiento del VPH

les E6 y E7 que favorecen la mitosis celular en sitios no basales aumentando la cantidad de células infectadas y desorganizándolas (ver biopsia). En las capas medias del epitelio se inicia la diferenciación (aumento del tamaño del citoplasma) de las células basales y continúa la expresión de los genes E6 y E4 para la remodelación del citoesqueleto, con formación del coilocito (**Figura 1.4**). En las capas superiores del epitelio se producen las proteínas L1 y L2 (**Figura 1.1C**) que conforman la cápside para que el virus esté completo, infectante y sea liberado de la célula. Esta fase productiva es muy frecuente en lesiones de bajo grado y, por la cantidad de partículas virales, se caracteriza por ser sumamente contagiosa e, inclusive, tener la capacidad autoinfectante en áreas vecinas o distantes de la persona que tiene las lesiones.

- 3. Fase transformante.** Se desarrolla cuando posterior a una infección productiva el virus persiste entrando a una fase del ciclo incompleta o abortiva, cuya característica es la ausencia en la producción de virus completos y se integra al genoma viral en la célula basal que lo contiene. En esta fase de integración se crea inestabilidad cromosómica y daña a dos genes clave de las células basales infectadas, denominados retinoblastoma (Rb) y p53. Este último protege de la aparición de tumores, es mejor conocido como el guardián del genoma. Para integrarse a la célula en el ADN, el genoma viral (que es circular) se rompe y se hace longitudinal; en este proceso se puede perder el fragmento que contiene al gen regulador E2, que controla al resto de los genes del virus. Esto hace que los oncogenes virales E6 y E7 se expresen sostenidamente, lo que a la larga produce la transformación a cáncer, como consecuencia del daño de los dos genes mencionados. **Figura 1.6**

Cuando el gen E7 del virus daña al gen Rb ya no se controla el ciclo de reproducción de la célula infectada. El gen E6 viral al dañar al p53, que es el encargado de corregir errores en los genes, en caso de no poder hacerlo induce la muerte ce-

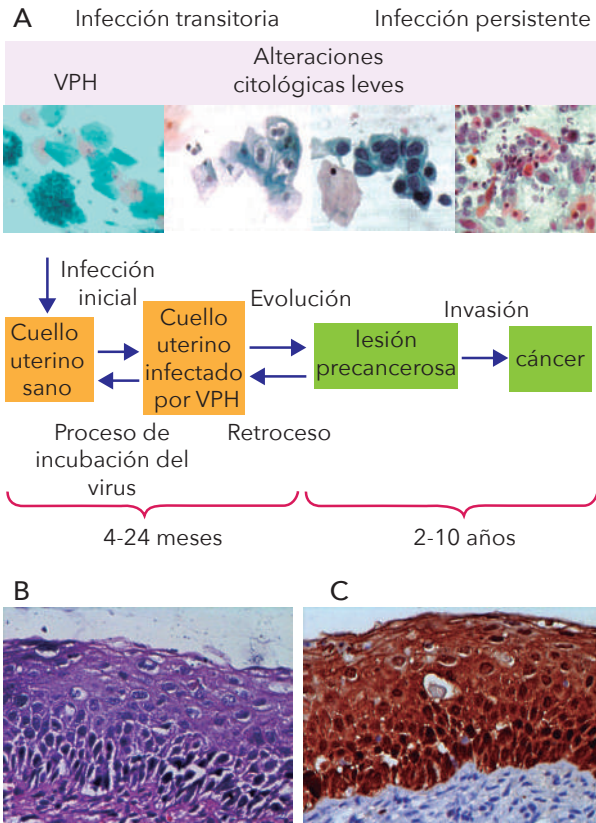


Adaptado de: Phelps y Alexander. Ann Intern Med. 1995; 123:368-382. Syrjänen. Papillomavirus infections in human pathology. Wiley & Sons, Chichester; 2000;11-46.

**Figura 1.6.** ¿Cómo se transforma una infección por VPH en un carcinoma?  
Integración del ADN viral en el ADN huésped.

lular programada (apoptosis), que evita que un error genético se perpetúe en una nueva célula. Cuando los errores se pasan a las siguientes generaciones de células se crea un fenómeno de inestabilidad cromosómica, que es el que induce el cáncer. En la actualidad se sabe que, independientemente de la edad, las lesiones por VPH de cuello uterino que tienen dañado el gen Rb, detectado por la producción exagerada de una proteína denominada p16, evolucionan a lesión grave en 70% de los casos y, a la inversa, las que son p16 negativas a la producción de esta proteína involucran en 70%.<sup>11</sup> **Figura 1.7**

En el proceso hacia el inicio de un cáncer por una infección abortiva (incompleta del ciclo viral) del VPH se requiere la inestabilidad mencionada y no son los únicos genes o proteínas que se encuentran alterados. Durante la evolución de lesiones cervicales de alto grado y del cáncer cervical invasor se altera la funcionalidad de otros genes (ciclo celular, mitosis, muerte celular, etc.) implicados en el crecimiento tumoral.<sup>12</sup> La función normal del gen Rb es regular, en sentido controlado y generalmente negativo (que inhibe), el ciclo celular. Esa función la ejerce junto con la proteína E2F, que permanece unida e impide que la célula inicie el ciclo. El gen Rb se activa en las células que van perdiendo su capacidad de dividirse y



**Figura 1.7. A.** Historia natural de la infección por VPH hasta el cáncer cervicouterino. **B y C.** Tinción con hematoxilina-eosina. Lesión de alto grado teñida con p16, la proteína se acumula como consecuencia de la infección por VPH con daño al gen Rb.

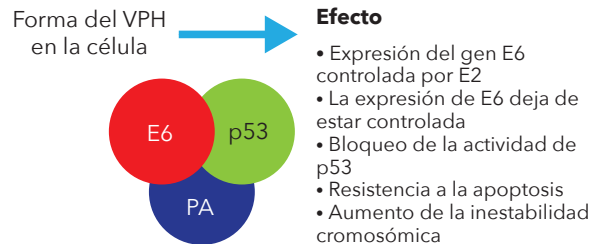
son células epiteliales en proceso de diferenciación (todas las que están en capas más arriba de la basal en epitelios como el del cuello uterino y la piel). En una infección con altos niveles de expresión de los oncogenes virales (cuando hay muchos virus), la proteína E7 toma el mando para un nuevo ciclo de reproducción de la célula, secuestrando a la proteína Rb y liberando a la proteína E2. **Figura 1.8**

La proteína E6 del VPH funciona como oncogén porque favorece la degradación de p53, situación que puede resultar en la transformación maligna de una célula infectada. Al no haber en la célula una función adecuada de la proteína p53 se vuelve susceptible al daño en el ADN; si esta célula no muere, el daño al ADN es perpetuado

al completar el ciclo celular en la nueva célula generada. Estos fenómenos son la inestabilidad genómica con amplias posibilidades de transmitirse a las siguientes generaciones y acumular daños adicionales al ADN de la célula, aumentando las posibilidades de cáncer. **Figura 1.8**

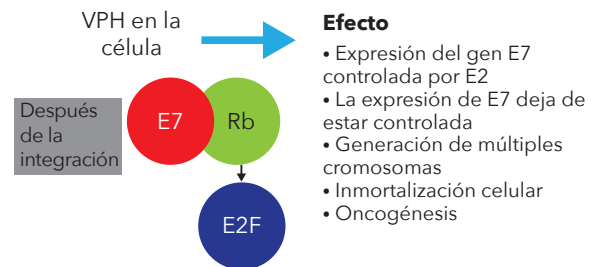
**4. Eliminación de la infección viral,** ya sea por falta de replicación del virus en su ciclo o una respuesta inmunitaria mediada por células. Esto regularmente ocurre entre 80 y 90% de los casos después del inicio de relaciones sexuales o cuando existe una nueva pareja sexual. Las mujeres en quienes no pueda eliminarse el virus tendrán una infección persistente. El tiempo de eliminación del virus varía entre los tipos virales, en los virus de bajo riesgo es de aproximadamente seis meses y en los de alto riesgo, como el tipo 16, es más prolongado (más de 24 meses).

**La integración daña p53 y aumenta el riesgo de cáncer-I**



Fuente: Syrjänen Syrjänen. Papillomavirus infections in human pathology. Wiley & Sons, Chichester; 2000; 11-46.

**La integración aumenta el riesgo de cáncer-II GRB controla la reproducción celular**



Fuente: Syrjänen Syrjänen. Papillomavirus infections in human pathology. Wiley & Sons, Chichester; 2000; 11-46.

**Figura 1.8.** Daños al ADN que aumentan las posibilidades de cáncer.

## Importancia del conocimiento del VPH

Al permanecer el VPH exclusivamente en los epitelios y no pasar a la sangre, como sucede con algunos otros virus, disminuye de manera importante su reconocimiento por el sistema inmunológico. En el cuello uterino existe una zona de transformación (ver concepto en biopsia) con la que las mujeres no nacen y se desarrolla en la adolescencia y que, por ser un epitelio inmaduro, carece de células de defensa (células dendríticas y de Langerhans (ver Glosario)). Estas células son las que se encuentran en los epitelios y mucosas de tipo maduro presentes desde que nacemos y su función es captar elementos dañinos, como virus u otros patógenos. La función de estas células, denominadas presentadoras de antígenos, es captar la información de los patógenos (elementos dañinos) y enviarla a las células especializadas del sistema inmunológico en los ganglios linfáticos para generar anticuerpos o reclutar linfocitos de varios tipos con el propósito de eliminar al agente infeccioso o la célula infectada, según sea el caso. Al carecer de estas células en la zona de transformación, el virus solo permanece en la célula infectada y es invisible al sistema inmunológico. También el virus, por sí mismo, cuenta con mecanismos que inhiben la respuesta inmunológica innata (natural), como es la inhibición de citocinas (ver glosario) que también inhiben la activación de macrófagos y la migración de las células de Langerhans. Pese a esto, el virus logra eliminarse en más de 80% de los casos, debido a que se consigue activar una respuesta inmunológica mediada por linfocitos tipo T que infiltran el sitio de la lesión y bloquean la expresión de los genes virales. A su vez, también surgen anticuerpos contra las proteínas de cápside, aunque su generación y el tiempo que duran es muy variable y no siempre protegen contra infecciones subsecuentes.<sup>13</sup>

Cuando se logra detener la infección del virus, no se produce la apoptosis o muerte celular programada masiva, sino más bien las células infectadas activas son reemplazadas por células aparentemente normales. Sin embargo, en algunos casos, estas células que reemplazan pueden contener partículas virales (50 o menos copias virales) y en esta cantidad baja no hay actividad de los genes

virales. En estos casos, la infección solo se reactiva si la paciente sufre inmunosupresión, que es uno de los mecanismos que favorecen su persistencia.

En el proceso de evolución a cáncer denominado infección transformante del VPH por la activación del E6 y E7 ya comentada ocurre la alteración de las dos proteínas decisivas en la célula infectada: las proteínas de retinoblastoma (Rb) y de p53 (producidas por sus respectivos genes). No son los únicos genes o proteínas que se encuentran alterados, como se demostró en un trabajo reciente,<sup>12</sup> durante el crecimiento de lesiones cervicales de alto grado y en el cáncer cervical invasor se alteran otros genes relacionados con la mitosis o reproducción celular implicados en la evolución del cáncer cervicouterino.

La función del gen Rb es controlar el ciclo celular por la conservación de la unión de la proteína E2F que impide que la célula inicie el ciclo; por eso son células que no se dividen y maduran hacia la superficie del epitelio. Cuando ocurre una infección con altos niveles de expresión de los oncogenes virales, la proteína E7 secuestra a la proteína Rb y libera a la proteína E2F (**Figura 1.8**) creando señales para que nuevamente se inicie el ciclo de reproducción celular, esto sucede en células infectadas en cualquier capa del epitelio. Este reingreso al ciclo celular ya no es de manera controlada en la capa basal como sucede en los epitelios normales; su persistencia favorece la evolución al cáncer. Uno de los genes cuyo producto protege de la aparición de tumores por la exposición a diversos agentes es el gen p53, mejor conocido como el guardián del genoma celular. Éste es el que revisa todos los genes antes y después de la reproducción celular y se activa cuando detecta algún daño en el ADN, detiene el ciclo celular para que pueda ser reparado; cuando es irreparable activa las señales de la apoptosis (muerte celular programada). Este gen es tan importante para impedir la evolución del cáncer que los individuos que nacen con mutaciones en éste tienen tumores a muy temprana edad. Una de las propiedades del E6, que se considera una oncoproteína del VPH, es favorecer la degradación de p53, situación que puede resultar en la transformación maligna de una

célula infectada. Al no tener la célula cantidades suficientes de la proteína p53 se vuelve susceptible al daño en el ADN; si esta célula no muere, el daño al ADN se perpetúa al completar el ciclo celular. Estos fenómenos se denominan inestabilidad genómica, pues se facilita la generación y acumulación de daño al ADN de la célula.

Lo anterior quedó evidenciado en un estudio de la población de Guancastle, Costa Rica,<sup>14</sup> donde se encontró que las mujeres con dos pruebas positivas de VPH en el transcurso de un año evolucionaron en tres años a lesiones de alto grado y de las que tuvieron VPH 16 en ambas pruebas 40.8% tuvo lesiones de alto grado en tres años. Mientras que las que tuvieron pruebas alternantes positivas y negativas o dos negativas evolucionaron entre 0.5 y 3.4% a lesiones de alto grado en esos tres años.

En resumen, esta infección viral tiene cuatro fases en su ciclo. 1) Fase latente donde existen pocas copias virales y aún no ocurre una lesión visible en el epitelio. 2) Fase productiva o episomal, caracterizada por la formación de partículas virales maduras o cápsides, que la hace sumamente contagiosa. 3) Infección transformante, que puede llegar incluso a una lesión de alto grado o cáncer invasor, caracterizada por desregulación de p53 y Rb. 4) Fase de resolución o eliminación de la infección del VPH, que se genera algunas veces mediada por anticuerpos y otras sustancias en contra del VPH. Estas etapas pueden pasar de una a otra; es decir, de una productiva a transformante con alivio espontáneo y entrar en fase de reposo, para activarse o no en el futuro o eliminarse de manera completa.

## REFERENCIAS

1. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.003>.
2. Curiel-Valdés. Biopsia del cuello uterino ¿es confiable y reproducible el diagnóstico histológico? *Ginecol Obstet Mex* 2007;75(9):615-20.
3. Kjaer SK, Villers EM, Caglayan H, et al. Human Papillomavirus, herpes simplex virus and other potential risk factors for cervical and cancer in a high risk area (Greenland) and low risk area (Denmark): a second look. *Br J Cancer*. 1993;67 (4):830-837.
4. McIntyre P. Finding the viral link: the story of Harald zur Hausen *Cancer World* 2005 July-August:32-37.
5. Krech T, Castriciano S, Jang D, Smieja M, Enders G, Chernesky M. *J Virol Methods* 2009;162(1-2):291-293.
6. Brisson M, van de Velde N, Franco EL, Drolet M, Boily MC. Incremental impact of adding boys to current human papillomavirus vaccination programs: role of herd immunity. *J Infect Dis* 2011;204(3):372-376.
7. Muñoz N, Bosch FX, San José S, Herrero H. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:518-527 February 6, 2003DOI: 10.1056/NEJMoa021641.
8. zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002;2(5):342-50.
9. Stanley M. Prophylactic HPV vaccines: Underlying mechanisms. *Vaccine* 24S3(2006);S3-106:S3-113.
10. San José S. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007;7(7):453-9.
11. Bosch FX. Epidemiology of human papillomavirus infections: New options. *Salud Pública de México* 2003;45:S326.
12. Hilfrich R, Hariri J. Prognostic relevance of human papillomavirus L1 capsid protein detection within mild and moderate dysplastic lesions of the cervix uteri in combination with p16 biomarker. *Anal Quant Cytol Histol* 2008;30:7882.
13. Espinosa AM, Alfaro A, Roman-Basaure E, Guardado-Estrada M, et al. Mitosis is a source of potential markers for screening and survival and therapeutic targets in cervical cancer. *PLoS One* 2013;8(2):e55975.
14. Stanley. Immunobiology of HPV infection and vaccination for second generation vaccines. *Vaccine* 2008;26S:K62-K67.

# 2

## Cómo se adquiere la infección

*José de Jesús Curiel Valdés*

### Introducción

La principal forma de transmisión del VPH es por vía sexual, aunque no es la única. Llega al cuello uterino a través del pene con o sin condón, los dedos que se introducen en la vagina, juguetes sexuales y tampones. Si los genitales externos, labios mayores o menores están contaminados, es posible que en la penetración de los objetos mencionados se acarree el virus al cuello uterino y la vagina. Para la infección es necesario que el virus alcance las células basales del epitelio (**Figura 2.1**). Para ello se necesita que ocurra la erosión o rompimiento del epitelio (el epitelio de los órganos genitales tiene, generalmente, de 10 a 20 capas de células) con la fricción de la relación sexual y así se pone en contacto el virus con las células basales.

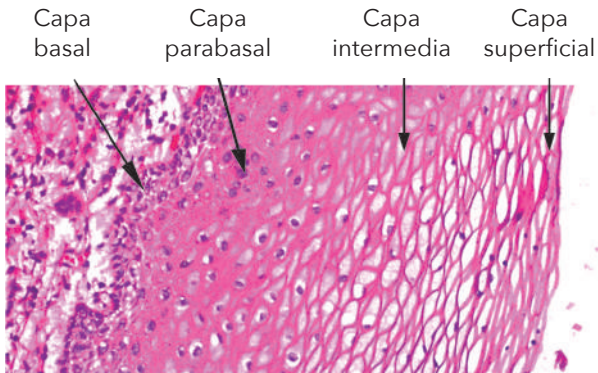
El sitio más vulnerable del cuello uterino es la zona de transformación donde el epitelio es inmaduro, más delgado y fácil de erosionar porque tiene entre 2 y 5 capas de células y es vulnerable porque carece de las células de defensa dendríticas y de Langerhans que envíen las señales al sistema inmunológico linfático. Se ha observado que la región perianal (ano, perineal y escroto en varones) puede servir de reservorio para el VPH,

lo que facilita la infección, aún con la utilización del preservativo, por la contaminación a los labios mayores o menores y al pene. Por este mecanismo se han documentado casos de infección vía contacto de tipo sexual que no incluye la penetración, aunque los resultados no han sido del todo consistentes.

El acto sexual no es solo la penetración, sino que comprende: el jugueteo previo, con o sin sexo oral que, con los dedos, la boca y el contacto directo contamina, antes de la penetración, los labios de la vulva y al llevar a cabo la penetración, contamina la vejiga y el cuello uterino, aunque se use preservativo.

### Cómo se adquiere la infección

En otras vías hay que tener en cuenta que el virus del papiloma está, frecuentemente, en contacto con el ser humano y, por lo mismo, es muy fácil adquirirlo. De hecho, está documentado que en la piel coexisten algunos virus del papiloma humano que no provocan enfermedad. También está demostrado que las partículas virales son capaces de resistir la desecación y es así como llegan a la piel de sitios no genitales (por ejemplo,



**Figura 2.1.** Epitelio cervical maduro con la capa basal en la parte inferior; es necesario que el virus sea “sembrado” hasta esa capa para que ahí crezca y haga una verdadera infección. Si se queda en las células de arriba, parabasales, intermedias o superficiales, se elimina sin lograr reproducirse o implantarse realmente en el núcleo de las células.

un estropajo [zacate] contaminado en el baño, perillas de puertas de baños, etc.), o no lavarse las manos después de tocar los genitales puede ser origen de este contagio.

El rascado, primero de una verruga y luego en otro sitio, constituye otra posible vía de contaminación que puede provocar una infección. Ésta y otras vías más probables que no han sido debidamente documentadas son, quizá, el origen de los casos de contagio no sexual de la infección.

El VPH no tiene condiciones para permanecer en la cavidad oral, de ahí que los casos de contagio mediante sexo oral sean excepcionales (menos de 1% en relación con el VPH genital); los diagnósticos de papilomas por VPH en la cavidad oral son infrecuentes. Sin embargo, hay investigaciones que sí han encontrado al VPH mediante pruebas moleculares, pero sin enfermedad. En una investigación finlandesa se demuestra que la infección por VPH en lesiones papilares de la

cavidad oral es frecuente, pero esto no cambia el concepto que es un sitio raro de lesiones. En nuestra experiencia, hemos visto muchas biopsias de papilomas de cavidad oral y áreas vecinas no asociadas con el VPH, con PCR y p16 negativos. También se ha observado al VPH en el epitelio amigdalino, determinado por p16, aun sin displasia, lo que sugiere que debe existir la fase de portador sano en esta zona, que hasta ahora no se ha explorado con una metodología que sea confiable para esos fines.

Los casos de VPH laríngeo (papilomatosis laríngea) son más frecuentes que las lesiones de la cavidad oral y en la laringe no está demostrado que sean de transmisión sexual. Durante el parto es posible que el feto lo adquiera, siempre y cuando la madre tenga el virus en fase productiva. Cuando el feto pasa por el cuello uterino se contagia del virus en la piel, incluida la del rostro. Las maniobras de aspiración de flemas (que son rutinarias y necesarias en cualquier nacimiento) se realizan con una sonda, que incluso puede llegar a la laringe y lesionar el epitelio y propiciar que el virus se implante.

La frecuencia de transmisión del VPH de madres embarazadas a su feto es de aproximadamente 30%. Los tipos de virus que infectan áreas genitales son poco comunes en la piel de otros sitios, aunque hay casos demostrados de virus no comunes en el área genital y viceversa, virus de verrugas que son comunes en la piel de las axilas o el cuello, que crecen en el área genital. Para que ocurran los fenómenos anteriores de contaminación por cualquier vía es necesario que el virus esté en fase productiva o si está en fase de reposo tenga copias completas, con todo y su cápsula, en otras palabras, el VPH sin cápsula no es infectante.

# 3

## Cómo se diagnostica

*José de Jesús Curiel Valdés*

### Introducción

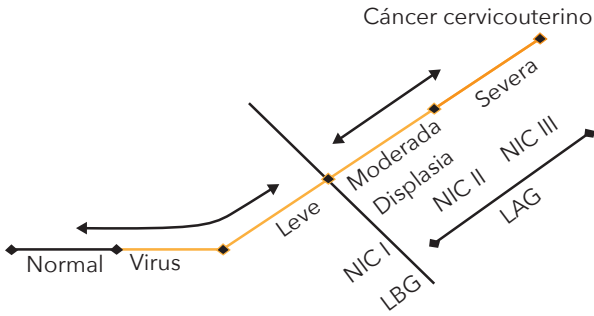
Ya se describieron las dos etapas del virus; la primera es el espectro visible, o de enfermedad, dada por el daño del VPH a la célula, ya sea en fase productiva (episomal) o de integración al genoma y que muestra cambios en la apariencia del núcleo debido a que la producción viral o la alteración del genoma que se expresa en la forma, tamaño y manera de teñirse las células cuando se ve al microscopio o con el colposcopio y que es lo que permite establecer el diagnóstico de NIC. La segunda o no visible es solo la existencia del virus en etapa de reposo o portador sano y que por el reducido número de virus no causan alteración que pueda detectarse al microscopio y colposcopio. No es lo mismo tener el virus (portador sano) que tener una enfermedad por el virus (displasia o NIC). **Figura 3.1**

En la enfermedad deben distinguirse dos tipos primordiales: la forma plana o subclínica (que no es visible a simple vista) y la de verrugas y cáncer cervicouterino que son visibles y sintomáticas. En sensibilidad para el diagnóstico de la más alta a la más baja el orden es: métodos de biología molecular, biopsia, colposcopia y citología. De éstos, el patrón de referencia es la biopsia, es

decir es el juez supremo en el diagnóstico de la enfermedad. Ninguna de las pruebas, por sí sola, es contundente, excepto la biopsia con pruebas de inmunohistoquímica y sin usarlas hay algunas consideraciones importantes acerca de su confiabilidad que se explican más adelante. Siempre es necesario ver el contexto clínico y de los estudios de la paciente para darle valor a los hallazgos antes de planear un tratamiento, sobre todo en mujeres jóvenes y que no han tenido embarazos. El orden en el que se explican en este texto obedece a la facilidad de comprensión del concepto y no a su importancia diagnóstica.

### Biología molecular

Esta metodología, por sí sola, detecta al virus pero no permite saber si se trata o no de una enfermedad de cualquier grado, incluido el cáncer cervicouterino, o de un estado de portador sano. Sin embargo, su actual relevancia no es la detección del VPH, sino la ausencia de éste. En una mujer sin VPH detectable por biología molecular, las posibilidades de padecer cáncer cervicouterino en los próximos 3 a 5 años es casi nula, mientras la sola existencia tiene pocas posibilidades de



LBG: lesión de bajo grado; LAG: lesión de alto grado.

**Figura 3.1.** Esquema de reportes de biopsia que ilustra las fases del diagnóstico, la fase de virus en la línea amarilla horizontal ilustra la fase de reposo. Las líneas ascendentes inclinadas indican las fases transformantes con las tres terminologías. Las líneas con flechas indican la posibilidad de progresión o regresión.

cáncer o su etapa precursora NIC; por eso debe complementarse con otros métodos. Se considera actualmente que existen casos de cáncer cervicouterino epidermoide no relacionados con el virus, son raros y los estudios muestran contradicciones en cuanto su porcentaje de frecuencia y actualmente la clasificación de la OMS ya considera como nueva variante la no asociada al VPH.

Se dispone de varios métodos de detección: los dos inicialmente disponibles fueron PCR (reacción en cadena de la polimerasa) de tipo secuencial y la captura de híbridos (CH2) y la tercera es la PCR en tiempo real. La PCR con secuenciación o de punto final consiste en replicar una parte específica del virus y hacer muchas copias, poniéndolas de manifiesto por medio de electroforesis en una tira, como un código de barras que es comparado con un patrón que permite identificar al tipo de VPH (**Figura 3.2**). El resultado se reporta como negativo (en ausencia de replicación de copias virales) y si es positivo puede identificarse el tipo de que se trata y con poca precisión la cantidad de virus, infección leve, moderada o severa y no permite tampoco detectar infecciones múltiples con precisión debido a que el tipo de VPH que predomina inhibe a los otros. El número del tipo viral se asignó en el orden de detección como nuevo tipo viral. Al asignarle el nuevo número filogénico al virus se determina el

**A**

Muestra analizada por PCR en tiempo real

Interpretación	FAM			HEX			CAL RED 610			QUASAR 610		QUASAR 705			IC
Alto riesgo: 68, 56, 53	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++
Bajo riesgo: 61	26	69	73	42	82	53	43	54	70	61	6	44	40	11	IC
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+++

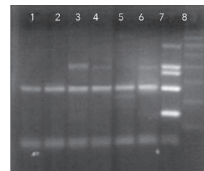
Control positivo

Interpretación	FAM			HEX			CAL RED 610			QUASAR 610		QUASAR 705			IC
Control positivo (+)	66	45	58	51	59	16	33	39	52	35	18	56	68	31	IC
	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
	26	69	73	42	82	53	43	54	70	61	6	44	40	11	IC
	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

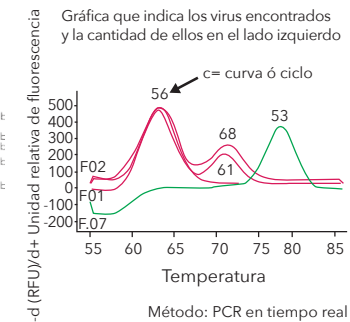
Control negativo

Interpretación	FAM			HEX			CAL RED 610			QUASAR 610		QUASAR 705			IC
Control negativo (-)	66	45	58	51	59	16	33	39	52	35	18	56	68	31	IC
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	26	-	73	42	82	53	43	54	70	61	6	44	40	11	IC
	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

**B**



**C**



**Figura 3.2. A.** Hoja de resultados con positividad para VPH señalados en las casillas en rojo en la franja superior que corresponde a la interpretación del resultado. Las dos franjas inferiores son los resultados de controles positivos y negativos. **B.** Procedimiento de electroforesis en que las rayas (bandas) son proteínas que se detectan según su peso molecular y de acuerdo con ello se comparan y se les interpreta asignando el número de virus. **C.** Gráfica de resultado por PCRtr en el que se obtiene un resultado inmediato (en tiempo real) y que tiene la capacidad de detectar infecciones múltiples.

grado de riesgo del VPH: alto o bajo dependiendo de si está o no asociado con cáncer o lesiones de alto grado; se eliminó el concepto antiguo de riesgo intermedio. Mediante este método es posible detectar una cantidad muy pequeña de virus (5 a 10 copias del virus) y, por lo mismo, es muy sensible. Es posible detectar casi todos los tipos del virus, aunque la mayor parte detecta los más importantes y hasta 86 tipos.

La prueba de PCR en tiempo real es una forma distinta; como su nombre lo dice, al ir replicando los virus es capaz de identificarlos y va midiendo su



tipo y número en el momento. El método es semejante al del punto final en el sentido que tiene los sustratos o *primers*, se eleva la temperatura y disminuye de manera cíclica en un aparato cerrado, sin posibilidad de contaminación una vez que se inicia el termociclado y la lectura se realiza dentro del mismo aparato. El reactivo contiene varias sondas que detectan un número ya determinado de tipos virales. En caso de que haya uno o más tipos virales, solo se van a amplificar las sondas específicas de los virus existentes. Esto lo detecta el equipo a través de fluorescencia y lo hace en cada ciclo de amplificación de la PCR. Y por ello se determina el tipo viral de manera muy confiable y reproducible.

En nuestro laboratorio hemos cambiado a este método desde hace más de 10 años y los resultados comparados con la secuencial muestran una diferencia en la detección de muchas infecciones mixtas no detectadas previamente. El método incluye 28 tipos virales, 9 de ellos de bajo riesgo. En algunos casos ha sido posible detectar los falsos negativos de la citología por la detección en mujeres con infecciones por VPH de AR, algunas mixtas, en biopsias o conos pequeños diagnósticos, y se ha encontrado una lesión en su mayor parte de bajo grado y en menos casos de alto grado, en ambos casos por VPH de alto riesgo; estos datos se analizarán en una publicación posterior. Con este método es posible detectar 14 tipos virales semejantes a la captura de híbridos de segunda generación, especificando qué tipo o tipos se detectan. Tiene, como la PCR secuencial, sensibilidad alta. Otra ventaja de este método es que puede realizarse en tejidos frescos, fijados o en bloques de parafina. En la PCR en tiempo real hay dos métodos comercializados en los que se realiza un grupo de 14 de alto riesgo, sin identificar por tipo viral específico, excepto 16 y 18 que se reportan de forma individual si se detectan, por lo mismo se limita sólo a infecciones mixtas de estos dos tipos específicamente. Estas dos pruebas son intermedias entre la captura de híbridos y la PCR en tiempo real. El fundamento de detectar específicamente el 16 y 18 es que quienes tienen estos dos tipos virales tienen mucho mayor riesgo de una lesión grave

que las que tienen los otros 12 tipos de VPH. Quizá con el tiempo estos métodos de solo detectar específicamente 16 y 18 puedan ser obsoletos, sobre todo en poblaciones con alto índice de vacunación y es posible que otros tipos virales reemplacen el lugar de 16 y 18.

La captura de híbridos (CH2) sigue utilizándose, en forma limitada, y ya ha sido superada por mucho por la PCR en tiempo real. CH2 se trata de un método basado en la mezcla de fragmentos de ADN del VPH, fijos y adheridos a un micropozo. La muestra se coloca en el micropozo y, si existe VPH, el ADN se une (formando el "híbrido", de ahí el nombre) y agrega un componente que da un color que puede medirse en unidades de luminosidad. Esto es una reacción tipo emparejado que consiste en unir varias proteínas y, así, específicamente marcarlas y detectarlas. Con ello se logra identificar si es positivo o negativo. Este método es menos sensible que cualquier PCR y hay dos reactivos para virus de alto y otro de bajo riesgo. En el caso del alto riesgo, es capaz de detectar los 13 virus susceptibles de producir cáncer cervicouterino; los 6 de bajo riesgo son los más probables de lesión de bajo grado y verrugas (displasia leve NIC1, descritos posteriormente), se interpreta solo como positiva o negativa, sin poder especificar cuál de los 13 tipos de VPH es, o si es solo uno o varios. El grado de luminosidad se determinó desde hace tiempo y en las pacientes que en cinco años no evolucionaron a lesión grave se estableció como negativa, se le dio el valor de 1. Ello significa que es posible que exista VPH pero en cantidad insuficiente para dar lugar a enfermedad en esos cinco años. Esta prueba es, hasta el momento (2018), la única aprobada por la FDA como método diagnóstico con valor predictivo para la evolución o no a cáncer cervicouterino. La positividad a esta prueba o a PCR no necesariamente indica que la paciente evolucione a una lesión de alto grado o a cáncer cervicouterino. Este factor de riesgo varía según diversos autores pero se acepta, en promedio, que cuando mucho de cada mil mujeres infectadas solo 3 a 8 llegarán a tener una lesión de alto grado y 1.6 cáncer cervicouterino.<sup>1</sup>

Las pruebas moleculares, al no distinguir entre las tres fases de la enfermedad: NIC, cáncer cervicouterino o portador sano (fase de reposo), no son pruebas que deban, por sí solas, validar un diagnóstico de enfermedad detectado por citología o colposcopia e inclusive por biopsia (se detalla más adelante este concepto). El significado clínico de estas pruebas es diferente dependiendo de la edad y sexo del paciente (se puede realizar en hombres o mujeres). De acuerdo con los consensos internacionales acerca de la aplicación de estas pruebas, en la actualidad se asume de manera diferente. Si no hay virus no hay cáncer y la posibilidad de que una mujer con vida sexual activa contraiga el VPH y llegue a una lesión grave o a cáncer cervicouterino es de mínimo cinco años, excepto en personas con inmunodeficiencias o tratamiento con inmunosupresores; por lo tanto, no deberían realizarse pruebas de tamizaje como el estudio citológico en 3 a 5 años. Esto es lo que a la CH2 le valió el registro de la FDA porque ninguna mujer negativa a la prueba de captura de híbridos de segunda generación tuvo cáncer cervicouterino en 5 años; este concepto es válido para cualquier metodología, si no hay virus no hay cáncer.

Estas pruebas deben efectuarse en mujeres mayores de 30 años, de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana y los consensos internacionales, la razón es que el cáncer invasor es muy raro antes de los 30 años (aunque en México existen casos de mujeres de menor edad con cáncer invasor, lo que hace que en México esto no sea determinante como restricción para su uso) y a partir de 30 años la prevalencia del VPH disminuye de manera importante en las mujeres sin enfermedad.

Las mujeres con cáncer cervicouterino en edades tempranas suelen tener cerca de 10 años o más de vida sexual activa y múltiples parejas sexuales; en consecuencia, en estas mujeres menores de 30 años debe considerarse la posibilidad de tamizaje, aunque no esté recomendado en las normas y consensos.

Una vez cumplidos los 30 años de edad o los 10 años de haber iniciado la vida sexual activa, el virus ya se elimina de manera importante y solo coexiste

en 15 a 20% y adquiere importancia el VPH de alto riesgo que al ser persistente, con daño al genoma, es más probable que inicie una enfermedad transformante (displásica o NIC); estas mujeres deben ser vigiladas con estudio citológico cada año. Las mujeres con negatividad a la prueba se harán cada 3 a 5 años el estudio citológico o repetirán la prueba de VPH. Este concepto se está poniendo a prueba en los países industrializados y ya se ha incluido en la *Norma Oficial Mexicana* de detección de cáncer cervicouterino. En mujeres menores de 30 años el VPH sin enfermedad (portadoras sanas) varía entre 25 y 35%, de manera que se alarmaría innecesariamente a muchas mujeres si se les realiza esta prueba, sabiendo que están en proceso de eliminar el virus. En mujeres menores de 30 años el estudio citológico, prueba de Papanicolaou, sigue siendo la primera opción para detectar NIC. La prevalencia de VPH, independientemente de la edad en mujeres sin anomalías citológicas es de 11 a 12%,<sup>2</sup> en África subsahariana es de 24%, Europa del Este 21%, América Latina 16%; el tipo 16 representa 3.2% y el tipo 18, 1.4%.

### ¿Quiénes deben realizarse pruebas y cuál de ellas?

Toda mujer con vida sexual activa debe realizarse, cuando menos una vez en la vida después de los 30 a 35 años, alguna de estas pruebas. Según el grupo de riesgo podría practicársela cada 3 a 5 años. Si es positiva es recomendable hacer la tipificación para 16 y 18. La PCR en tiempo real permite identificar el tipo viral y detectar infecciones múltiples. El costo de estas pruebas es, en la actualidad, muy semejante. La captura de híbridos de segunda generación es la más económica, aunque es la que menos información aporta, si es negativa sólo indica que no hay riesgo de lesiones de alto grado o cáncer cervicouterino en los próximos 3 a 5 años. CH2 negativa no indica que no exista virus, significa que no hay suficiente cantidad de ellos como para que haya riesgo. La PCR secuencial o de punto final dependiendo del número de *primers* o sustratos se pueden identificar muchos tipos virales, la más frecuente es la que incluye

## Cómo se diagnostica

86 tipos, algunos sin trascendencia. De las PCR en tiempo real la que más información aporta es la que comprende 28 tipos virales, incluidos 9 de bajo riesgo y que es capaz de detectar infecciones múltiples. La recomendación actual en los países desarrollados es realizar primero una prueba viral y si es positiva hacer un estudio citológico y más adelante se mencionará el complemento con P16 y Ki67 en tinción conjunta. Conviene recordar que en esos países es más barato un estudio molecular para VPH que un estudio citológico. En las mujeres en quienes se diagnostica una lesión de alto grado o carcinoma puede usarse como prueba que apoye el diagnóstico y debe coincidir con el resto de las pruebas (colposcopia y biopsia con p16). Casi todas las lesiones de alto grado y cáncer cervicouterino son causadas por virus de alto riesgo.

En resumen, las pruebas moleculares para VPH deben indicarse a mujeres mayores de 30 años, su positividad solo indica la existencia del VPH y, por sí sola, no valida una NIC, aunque si son negativas descartan la posibilidad de una lesión, sobre todo de alto grado. El uso en mujeres menores de 30 años puede hacerse sobre todo cuando hay lesión de alto grado para confirmar que existe un virus de alto riesgo que siempre está presente en este grado de lesión.

### PRUEBAS DIAGNÓSTICAS SOLO VISIBLES CON INSTRUMENTOS

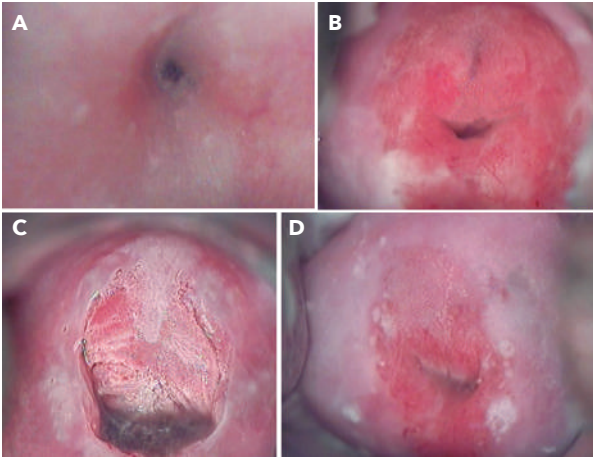
Las siguientes pruebas diagnósticas representan el espectro visible de la enfermedad del virus del papiloma humano, que cambia la morfología de la célula ya que hay alteración real del genoma con inestabilidad cromosómica y, primordialmente, en el mecanismo de reproducción de las células afectadas o replicación de virus intranucleares y que las hace visibles al microscopio o colposcopio. La secuencia diagnóstica debe ser inicialmente el estudio citológico, luego la colposcopia para seleccionar el área afectada y tomar la biopsia. Didácticamente es conveniente iniciar con la biopsia, para todas estas pruebas

se debe conocer la anatomía del cuello uterino y definir la zona de transformación, que tiene mayor riesgo de cáncer cervicouterino.<sup>3</sup>

## ANATOMÍA

El útero, en forma de pera, tiene en el extremo (el sitio del rabo de la pera) el cuello, con un orificio que lo comunica al interior hacia el endometrio. Por el orificio sale la sangre menstrual y luego del embarazo, el recién nacido. La superficie externa se denomina exocérvix con epitelio plano estratificado liso de 20 capas y del orificio hacia adentro endocérvix con epitelio con criptas glandulares de una sola capa. La unión entre ambos se denomina unión escamo-columnar. Cuando se llega a la pubertad todo el órgano crece y el cuello tiene dos variedades en su apariencia. **Figura 3.3**

1. La más frecuente es que la parte interna crezca más exteriorizándose por fuera del orificio, esto se denomina ectropión (**Figura 3.3B**), ectopia o eversión glandular y con el paso del tiempo este epitelio glandular es sustituido por otro denominado metaplásico que es semejante al exocervical, más delgado con células semejantes a las basales (ver biopsia), por lo mismo se denomina inmaduro (**Figura 3.3D** comprendida en el círculo y **Figura 3.3C** entre las dos líneas) y con el tiempo se engruesa (**Figura 3.3C y D**) y se vuelve "maduro" e idéntico al exocervical. La zona que sufrió metaplasia se denomina zona de transformación (ZT) y está comprendida entre el epitelio externo exocervical original y el tejido glandular endocervical (**Figura 3.3B**, zona entre el círculo y el orificio central). Ésta es de vital importancia ya que en ella se desarrolla la mayor parte de los cánceres cervicouterinos por carecer de células de defensa se torna muy vulnerable a la infección por el VPH.
2. La segunda opción de crecimiento del cuello uterino es sin eversión; es decir, sin exteriorización de las glándulas, solo aumento de tamaño a expensas de la parte externa, con



**Figura 3.3.** Zona de transformación de muy diversas formas y maduración.

**A.** Cuello uterino que no hizo ectropión en su crecimiento, la unión escamo-columnar (UEC) está en el orificio y la zona de transformación (ZT) es muy pequeña inexistente. **B.** Ectropión extenso circunferencial, que se aprecia rojo, la UEC está en la periferia del ectropión y la ZT se inicia en la periferia del ectropión con superficie blanca lisa y es muy pequeña. **C.** Ectropión, con aplicación de ácido acético (AA) se aprecia en blanco con aspecto rugoso el tejido endocervical evertido, la zona blanca lisa es el tejido metaplásico, la ZT es el tejido comprendido entre las líneas exterior e interior. **D.** Ectropión con metaplasia más extensa, en la zona en el círculo se aprecia la reacción con el AA en forma de empedrado fino o mosaico.

epitelio plano (**Figura 3.3A**). En este caso la zona de transformación es muy pequeña o inexistente; este tipo de cuello es más resistente a la infección por VPH. El epitelio del exocérvis es muy semejante al de la pared vaginal y el del introito de los labios menores de la vulva: maduro y menos susceptible al cáncer ya que tienen células inmunocompetentes que ayudan a eliminar el virus.

## Biopsia

La biopsia es una muestra de cualquier tejido y nos enfocamos en la del cuello uterino, la vagina o la vulva. El propósito de la biopsia es corroborar o descartar una lesión detectada mediante citología. Se considera el patrón de referencia para diagnóstico no solo en el cuello uterino, sino en cualquier tejido. Siempre debe tomarse guiada por el estudio colposcópico, excepto si se trata de

una lesión visible muy evidente a simple vista del o los sitios más evidentes con el ácido acético y, sin olvidar que pueden existir otras lesiones que se harían aparentes en la colposcopia y que se comentan en la sección correspondiente.

El virus que infecta a la célula crece dentro del núcleo y aumenta el contenido de proteína de éste a expensas de copias virales (fase productiva) o del ADN alterado (fase transformante, con inestabilidad cromosómica). Este cambio se refleja en el aspecto del núcleo de la célula. En el caso de la sola replicación viral, las copias virales crean el coilocito, que es una célula con un núcleo muy aumentado de tamaño, lobulado y con aspecto de “palomita de maíz”, con un halo claro alrededor (el tamaño del núcleo está dado por la cantidad de copias virales que contenga [**Figura 1.4**]). En el caso de integración, debido a la llamada inestabilidad cromosómica, aumenta la cantidad de ADN que, a su vez, tiene como consecuencia el cambio en el tamaño, forma y calidad de tinción. Este cambio se denomina displasia. En el microscopio óptico se observa un núcleo con mayor tamaño al habitual, con hiper cromatismo y mitosis en las capas intermedias o superficiales (normalmente solo hay mitosis en la capa más profunda, denominada basal), aumento en la cantidad de células y desarreglos de la arquitectura (pérdida de polaridad).

El tipo de epitelio (revestimiento de la superficie de cualquier tejido, incluida la piel y las mucosas) en la zona externa del cuello uterino se denomina plano estratificado o escamoso, constituido por 20 capas, desde la parte más profunda a la superficie existen 1 a 2 capas de células basales, 2 parabasales, 8 intermedias e igual número de superficiales. **Figura 2.1**

Las células basales son indiferenciadas, algunas de ellas pueden ser “células madre”, encargadas de la reproducción cada 8 a 20 días (cuando existe actividad hormonal y ésta disminuye de manera importante al llegar la menopausia), esto empuja hacia la superficie a las células y conforme ascienden van madurando, esto significa que los genes que funcionan son menos y se pierden, lo

que hace más limitada su actividad y, por ello, su núcleo es más chico y su citoplasma más grande. Al microscopio, el núcleo se aprecia redondo y azul y el citoplasma rosa, con la tinción rutinaria de hematoxilina y eosina. Cuando el epitelio es normal se aprecia organizado (polaridad conservada) y fácilmente pueden contarse sus capas y apreciarlas como si fueran las bancas ordenadas de una sala de cine o un teatro. Cuando el virus las infecta una de las funciones alteradas es la reproducción y sucede, además de la capa basal, en capas más superficiales; esto altera la apariencia ordenada de las células (“bancas del cine”) y ya no se aprecian las hileras definidas, hay más células, donde se hace más evidente la mayor cantidad de núcleos desordenados.

En teoría, la interpretación de la biopsia se antoja muy sencilla porque los parámetros a evaluar de las células individuales y en su relación con las vecinas son bien definidos: orden o polaridad, aspecto del núcleo (como se pinta, mucho o poco), pleomorfismo (variación de forma y tamaño) y qué sucede en su viaje (maduración) a la superficie, si crece o disminuye de tamaño y si el citoplasma conserva su tamaño chico o crece. Es importante la proporción del tamaño del núcleo con el del citoplasma (relación núcleo-citoplasma, 1/1 y superficiales más 1/3, asignando 1 al tamaño del núcleo y la segunda cifra a la del citoplasma). Si el grado de alteración de estos parámetros es leve (poco aparente) se denomina displasia leve y si es muy importante se le llama displasia severa. La situación intermedia se denomina displasia moderada.

Para las lesiones que se advierten en la biopsia existen tres clasificaciones: la inicial con displasia leve, moderada, severa, carcinoma *in situ* y carcinoma invasor. La de Richart, en neoplasia intraepitelial o NIC, en tres grados NIC1, NIC2, NIC3 y carcinoma invasor y, la más reciente, lesión de bajo grado, lesión de alto grado y carcinoma invasor. La aplicación de estas variables tiene dificultades metodológicas importantes a la hora de interpretar los parámetros y establecer el diagnóstico de manera rutinaria, por lo que existen errores o discrepancias muy importantes entre los diferentes observadores (patólogos). Esta

discrepancia se ha documentado en estudios internacionales y nacionales.<sup>4,5</sup>

La posibilidad estadística de que el diagnóstico inicial establecido con una biopsia del cuello uterino sea corroborado por un segundo observador es de entre 30 y 50%, debido a que el mismo cambio celular puede interpretarse de distintas maneras, aun entre expertos, cuando se recurre a métodos subjetivos, como la biopsia. Una de las razones del error es que se piensa en todo o nada: es o no una lesión y se le da valor, en ocasiones, a una, dos o células aisladas de un conjunto en el que este cambio aislado no tiene importancia. Existen cambios del epitelio denominados metaplasias de diversos tipos (ver glosario), que tienen una apariencia semejante a NIC y que crean confusión al interpretarse. La manifestación más notable en el núcleo es cuando hay infección por VPH en fase productiva: puede haber, incluso, un millón de copias de este virus; el núcleo que las contiene es de gran tamaño y se ve lobulado; es como una gran “palomita de maíz” dentro del citoplasma. Éste es el cambio típico de la infección productiva y a la célula que lo muestra se le llama coilocito. La existencia de verdaderos coilocitos constituye un marcador confiable de infección por VPH y reproducción del virus en la célula.

Cuando el virus no consigue crear tantas copias, por acción de los mecanismos inmunitarios, los cambios pueden ser menos apreciables y, por tanto, la “roseta de maíz” que se forma no tendrá la apariencia típica y su interpretación no es tan confiable porque este cambio es indistinguible de los observados en otros trastornos no originados por el VPH, como la regeneración y la metaplasia. En estos casos se diagnostican como sugerentes, pero no concluyentes de displasia y requieren ser corroborados con p16 y Ki67 (ver más adelante). Al clasificar las lesiones de tipo displásico, con los parámetros mencionados, la interpretación de qué tanto están alterados crea la confusión por la subjetividad del método y lo que para un observador es un núcleo con mayor tinción y crecimiento y evaluada como lesión de bajo grado, por otro observador es una lesión de alto grado y otro más puede pensar que se

trata solo de inflamación. Debido a este error, ampliamente documentado, se desarrollaron las técnicas de inmunohistoquímica que permiten, de manera más segura, evaluar estos cambios. El fundamento de estos métodos es que los cambios en los genes, originados por el VPH, y la inestabilidad cromosómica se traducen en acumulación o existencia de proteínas que no existen (como p16, ver más adelante) o el aumento de las que ya existen (Ki67, ver más adelante).

El marcador p16 ha demostrado, a más de 19 años de uso, su bondad al confirmar o descartar las lesiones de trascendencia (displasias de alto grado o NIC 2-3) y la mayor parte de las de bajo grado (displasias leves, NIC1); por eso promete ser el próximo patrón de referencia y se considera dentro de los parámetros por la ASCCP para diagnóstico de lesión de alto grado.<sup>6</sup> El marcador p16 aumenta con la severidad de la lesión porque normalmente es un regulador negativo (inhibe) del ciclo celular al activar a otro gen, Cdk4 y cuando está en mayor cantidad es ya anormal y el ciclo celular está alterado. En otros tumores, la expresión de p16 suele encontrarse abatida, aunque en el cáncer cervicouterino se incrementa en un intento fallido por inhibir la actividad de E2F a través de la proteína de retinoblastoma (Rb). El p16 es un marcador indirecto muy confiable del daño producido por el VPH a la célula, es una proteína que se acumula por el daño del E7 del virus al gen Rb. Este mecanismo es largo y complicado de explicar en este texto, pero su confiabilidad está demostrada porque solo excepcionalmente se le encuentra en positiva sin que se asocie al VPH en los tejidos del cuello uterino. La experiencia acumulada y publicada desde hace 19 años en lo personal (desde febrero de 2003) y en las publicaciones internacionales confirman estos resultados. En una conferencia celebrada en 2004 en Monterrey, México, el Dr. Jenkins, patólogo prominente e investigador de esta enfermedad, expresó lo prometedor de esta metodología porque indica de manera muy confiable la interacción que está teniendo el virus en su integración al ADN de la célula infectada. En la primera edición de este libro (2006) se expresó que "muy posiblemente dependiendo de la si-

tuación de la positividad, p16 pueda indicarnos si es posible la persistencia, si está en fase productiva o transformante". Esto ya se demostró y hoy p16 positivo puede indicar, en una mujer con lesión leve (de bajo grado o NIC1), la capacidad de evolución a una lesión de mayor grado y así poder determinar si, independientemente de la edad, debe recibir tratamiento o si puede observarse y esperar que involucre la lesión de manera espontánea por las defensas de la paciente. Esta información es superior a la que se consigue con la biopsia convencional, además de que ayuda a confirmar el diagnóstico.

### Comparación de la biopsia con hematoxilina-eosina y p16 Curiel-Valdés<sup>7</sup>

En este trabajo se determinó la capacidad diagnóstica de la biopsia con la tinción habitual rutinaria HE y cuando se complementó con p16 se encontró un valor muy semejante a arrojar una moneda al aire (un volado) lo cual la hace poco reproducible.

- Valor predictivo positivo: 0.5650
- Valor predictivo negativo: 0.5986
- Sensibilidad: = 0.7540
- Especificidad: = 0.3872

Las lesiones neoplásicas verdaderas en cualquier sitio, incluido el cuello uterino, son causadas por células de una misma estirpe llamadas monoclonales,<sup>8</sup> es decir, que derivan de una línea celular y, por lo tanto, explica que todas sean p16 positivas.

En coincidencia con muchos otros investigadores, esta tecnología es accesible y económica y debería aplicarse, rutinariamente, en las biopsias de cuello uterino y del área genital.

En todas las investigaciones, incluyendo las mexicanas, se demuestra que el diagnóstico de la biopsia por observación convencional, aun entre expertos, tiene un margen de error incluso de 60%, es decir, que las posibilidades de que el

## Cómo se diagnostica

diagnóstico de la biopsia de cuello uterino sea real es menos de la mitad.

Combinando el diagnóstico con histología convencional con p16 se encontró una concordancia cercana al 100%. Esto se observó en el estudio efectuado en México y realizado en el Congreso de Anatomopatólogos en mayo de 2004 que mostró a 60 patólogos un caso con dos fragmentos de tejido de cuello uterino, uno de NIC1 y otro de NIC2, la coincidencia del diagnóstico con la observación con histología convencional fue solo de 50% en NIC1, es decir, la mitad de los observadores la diagnosticó correctamente (completamente igual al azar), en NIC2 solo 16% realizó el diagnóstico correcto<sup>6</sup>.

Para ser considerado un patrón de referencia, los resultados de la biopsia convencional con hematoxilina-eosina son muy decepcionantes. Sin embargo, cuando se mostraron los mismos tejidos, pero ya teñidos con p16 la coincidencia del diagnóstico fue del 100% en ambos fragmentos.

Klaes, en 2002,<sup>5</sup> en un ejercicio similar entre patólogos expertos en biopsias de cuello uterino, mostró cifras muy semejantes, de manera que este error ocurre en todo el mundo. La recopilación reciente en nuestro laboratorio de casos vistos para una segunda opinión en biopsias del cuello uterino, que inicialmente fueron diagnosticadas como lesión de cualquier tipo (NIC1, 2 o 3) en revisión del material original y combinando el resultado con p16, solo se confirmó el diagnóstico inicial en 25% de los casos.<sup>6</sup> La mayor parte se sobrediagnosticó, es decir, que el diagnóstico original es una enfermedad cuando en realidad el cambio diagnosticado es una variante anatómica denominada metaplasia de varios tipos.

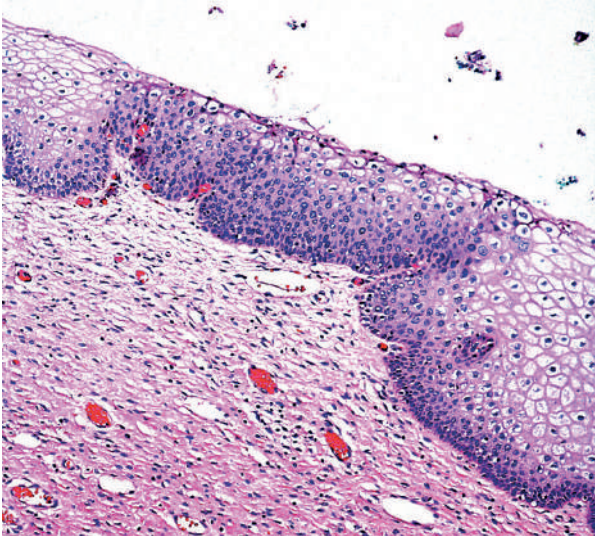
En esta publicación se analizaron las causas del error; la metaplasia de cualquier tipo fue la predominante y la atrofia del epitelio (por falta de hormonas en mujeres menopáusicas) fue la segunda causa de error. El tejido a analizar en estos casos es muy pequeño y la sobreconfianza del patólogo de que por ser pequeño se puede ver

rápido, no es complicado y no se requiere ningún marcador para estar seguro es la regla, pasando por alto la aplicación correcta de los criterios histológicos.

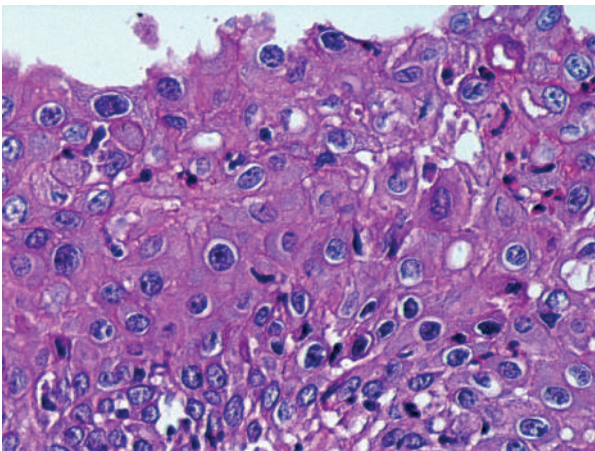
En un segundo ejercicio en México en 2017 en el que de forma simultánea se le dio la oportunidad a los patólogos de tener la tinción rutinaria y las tinciones de p16 y Ki67 el error diagnóstico fue semejante a lo encontrado en 2004. Se analizó el grado de conciencia de que se podía tener error en el diagnóstico emitido. No hubo esta conciencia de error en promedio en el 67%, a pesar de la evidencia demostrada por la tinción de p16 y Ki67<sup>19</sup>.

No es que los patólogos no seamos capaces de analizar bien las muestras, estas discrepancias en el diagnóstico indican que la morfología no es suficiente y se requieren métodos de tipo molecular que detectan las inestabilidades genómicas y cambios en genes que apoyan el diagnóstico real, es necesario hacer esto en las biopsias de cuello uterino. El patólogo además debe de estar familiarizado con las técnicas de p16 y Ki67 para saber interpretarlas. Esto indica que al tener una nueva metodología para hacer un diagnóstico de manera segura y económica no debe haber razón para no utilizarla (es más barato hacer p16 y Ki67 que cualquiera de los métodos moleculares para VPH). Ésta es labor del médico quien debe hacer conciencia para utilizarla rutinariamente en beneficio de las pacientes. (**Figuras 3.4 a 3.11**).

El importante sobrediagnóstico de NIC, sobre todo de lesiones de bajo grado, trae como consecuencia tratamientos innecesarios y sobretratamientos muy agresivos a mujeres sin enfermedad y cuando en la revisión del caso se realizó la correcta aplicación de los criterios histológicos en la biopsia y se utilizó p16 para confirmarlas no se demostró lesión. En un ejercicio estadístico, si se hicieran en México 500 mil biopsias de cuello uterino por año, significaría que 250 mil serían errores diagnósticos conducirían a 125 mil tratamientos innecesarios. El costo es muy importante (un tratamiento puede costar entre 3,000 y 15,000 pesos mexicanos), además del problema

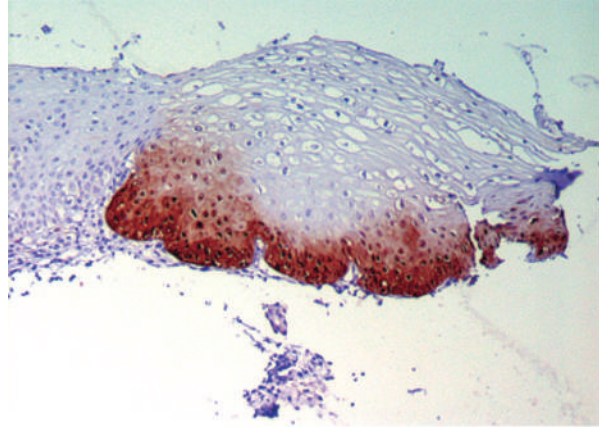


**Figura 3.4.** NIC1, LBG, displasia leve con coilocitosis. En el centro de la imagen se aprecia la lesión y a ambos lados, en la periferia, hay epitelio normal, capa basal con su orden conservado y con células que hacia la superficie maduran.

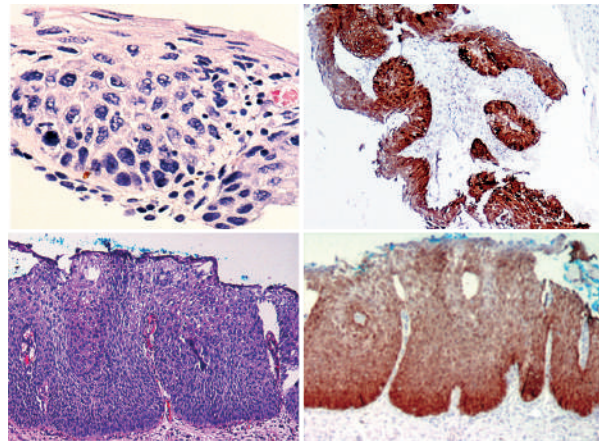


**Figura 3.5.** NIC1, LBG, displasia leve sin coilocitosis. No se aprecian coilocitos, esta lesión es más probable que persista o evolucione.

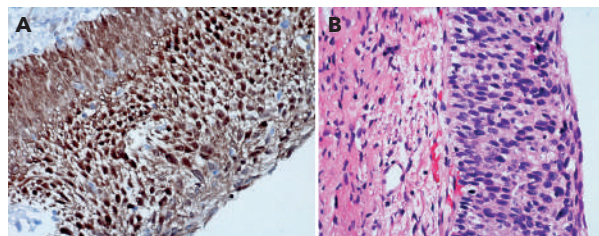
emocional del diagnóstico de una enfermedad de VPH, que por la información que se difunde en México, se le asocia con cáncer cervicouterino casi de manera obligada y que el "virus no se quita y es para toda la vida". Esto es lo que lleva a las angustiadas mujeres en México, a quienes se les diagnostica una lesión de bajo grado, a buscar de manera obligatoria un tratamiento. Estas mujeres deberían ser solo observadas cada 6 meses



**Figura 3.6.** Con p16 se hace más evidente la zona de NIC.



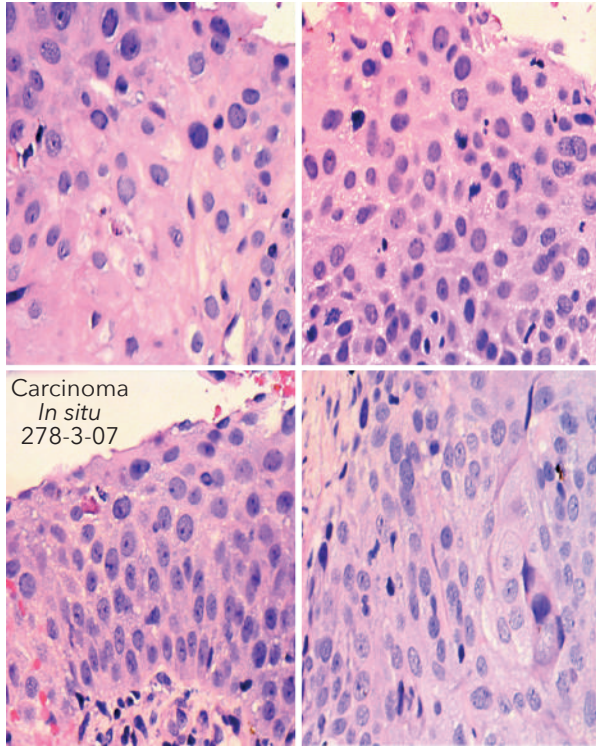
**Figura 3.7.** NIC2, displasia moderada en epitelio inmaduro, con p16 positivo en capas más basales, hay zonas en la superficie que son negativas.



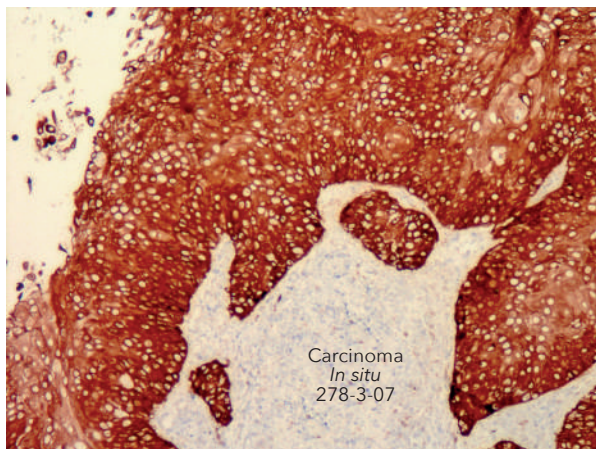
**Figura 3.8.** Las lesiones de alto grado desde NIC2 y 3 tienen muchas células, muy juntas y de núcleos con atipias; se tiñen más intensamente y hacia la superficie no maduran de manera adecuada. **A.** Tinción de p16 difusa y fuerte en los tres tercios del espesor. **B.** Tinción con HE.

y en la mayoría se aprecia que involucionan (se curan) solas. Es más barato y de mejor resultado hacer un estudio de p16 en la biopsia de manera



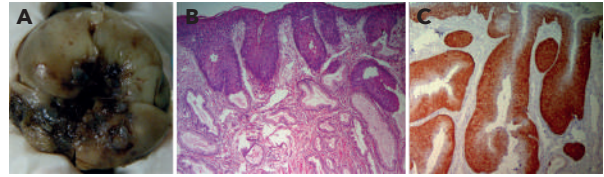


**Figura 3.9.** Todas las células son más atípicas, más grandes y en todo el espesor del epitelio.



**Figura 3.10.** Con p16 la tinción es difusa en todo el espesor y muy intensa.

rutinaria en 250 mil biopsias, con costo de alrededor de 125 millones de pesos, que someter a esa misma cantidad de mujeres a tratamiento innecesario.



**Figura 3.11.** Carcinoma *in situ* con penetración glandular y microinvasión. La superficie cervical es irregular en este caso (A) y sangrante por las biopsias previas a la histerectomía, hay lesiones desde el orificio hasta el exterior en radios 4 a 8. Estas lesiones requieren un estudio muy minucioso porque es importante para el estadio medir su longitud y profundidad, así como precisar si es invasión al estroma o penetración glandular, con HE (B) a veces es difícil precisar, con p16 (C) se hace más evidente si hay o no microinvasión, en este caso se aprecian bien delimitados por membrana basal y es solo artefacto del corte.

La biopsia está indicada en mujeres con citología o colposcopia positiva o sugerente de VPH, siempre debe ser guiada con ayuda de colposcopia o por lo menos de una prueba de Schiller (aplicación de yodo) para seleccionar adecuadamente el sitio o los sitios con mayores posibilidades de tener la lesión. La toma de una muestra de biopsia sin colposcopia es igual a una oportunidad menor que el azar, las posibilidades de éxito son pocas ya que las lesiones no se aprecian a simple vista, solo pueden confundir y complicar el diagnóstico correcto. Con la colposcopia (ver más adelante) se logra identificar el sitio, tamaño y generalmente una impresión del grado de lesión. Si la imagen apreciada tiene varias zonas diferentes se deben tomar cuantos fragmentos sean necesarios, dando preferencia a las lesiones cercanas al orificio. En nuestra experiencia en esas biopsias, al usar además p16, hemos encontrado que de cuatro o cinco fragmentos solo en uno o dos se encuentra la lesión, de manera que la oportunidad de hacer un diagnóstico adecuado no debe perderse por una mala toma de biopsia.

La interpretación de la biopsia debe hacerla un patólogo con experiencia en patología ginecológica ya que las imágenes apreciadas al microscopio por patólogos no familiarizados con este tipo de biopsias suelen generalmente sobrediagnosticarse. En varios estudios se confirma este error, el diagnóstico establecido por patólogos no especializados no fue el correcto en 40%. Idealmente debe ser

auxiliada con p16 y Ki67 para evitar este alto grado de error. La biopsia de manera habitual (sin p16 o Ki67) puede dar las siguientes posibilidades:

3. Diagnóstico concluyente de lesión (enfermedad) por VPH que indica el tipo de fase productiva con "coilocitos típicos" (que está solo el VPH haciendo copias y con muchas posibilidades de infectar) o transformante, con displasia, clasificada en displasias, NIC, lesiones de bajo y alto grado, y cáncer cérvicouterino. Debe especificarse en todos los casos con o sin coilocitos ya que cuando no los hay aumentan las posibilidades de que la lesión lleve a desarrollar cáncer (**Cuadro 3.1**).<sup>9,10</sup>
4. Resultado sugerente, pero no concluyente, de NIC. Esta opción debe ser seguida de otras pruebas que afirmen o descarten el diagnóstico, de preferencia p16 y Ki67. La PCR de cualquiera de sus variedades o captura de híbridos de segunda generación debe ser positiva antes de proceder a algún tratamiento. El riesgo que se corre al utilizar PCR o captura de híbridos de segunda generación y no p16 es que las metaplasias, en cualquiera de sus variedades, pueden tener VPH en fase de reposo y erróneamente se confirme NIC; esto se elimina casi en su totalidad usando p16 y en casos no concluyentes también Ki67 (**Cuadro 3.2**).

En estas dos opciones p16 aporta la seguridad del diagnóstico en lesiones de alto grado. La interpretación de p16 requiere tomar en cuenta varios parámetros: puede ser positiva en el núcleo y en el citoplasma, la nuclear es de mayor impor-

**Cuadro 3.2.** Cuadro comparativo de clasificaciones de lesiones intraepiteliales del cuello uterino

Displasias	Richart	Bethesda
Atipia coilocítica	NIC1	Lesión de bajo grado
Displasia leve	NIC1	Lesión de bajo grado
Displasia moderada	NIC2	Lesión de alto grado
Displasia severa	NIC3	Lesión de alto grado
Carcinoma <i>in situ</i>	Carcinoma <i>in situ</i>	Lesión de alto grado

tancia. La positividad exclusiva en el citoplasma no es tomada en cuenta en la mayor parte de los trabajos (las portadoras sanas con prueba de captura de híbridos de segunda generación o PCR positiva tienen con frecuencia este tipo de positividad). La calidad de su tinción (qué tanto se pinta) medida en cruces (+) 1 a 3 y su extensión en relación con el área alterada con histología convencional se denomina esporádica si es menos de 5% de las células con positividad nuclear, focal entre 6 y 25% y difusa más de 25%. También se le da importancia a la distribución en banda continua en el área en cuestión. Si es en banda y en los tres tercios del espesor del epitelio, indudablemente es NIC. De esta forma, la positividad nuclear de ++, con extensión focal en banda o mayor está siempre presente y es 100% sensible y específica para lesiones de alto grado. En las lesiones de bajo grado, cuando existe VPH de alto riesgo, la positividad es nuclear y citoplásmica + a +++ según el grado de daño al genoma celular, en extensión puede ser desde esporádica a difusa, las que tienen positividad esporádica + se comportan diferente que las focales o difusas ++ a +++, estas últimas en 70% de los casos evolucionan a lesión de alto grado o cáncer cervicouterino y, generalmente, carecen de coilocitos. Las que tienen coilocitos generalmente son p16 negativas o positivas de manera esporádica + y se curan (involucionan) solas en 70%. Esto es de importancia en la clínica porque puede predecir en mujeres jóvenes quiénes de ellas deben ser

**Cuadro 3.1.** Evolución de NIC

	Evolución de NIC (%)		
	NIC1 Lesión de bajo grado	NIC2 Lesión de alto grado	NIC3 Lesión de alto grado
Regresión	57-69	43-59	11-35
Progresión	11-15	21-24	70-87
Persistencia	20-33	18-34	60-81

tratadas y no observadas porque evolucionarán con mayor frecuencia a lesiones de alto grado o a cáncer cervicouterino. El grado de atipia nuclear generalmente coincide con la positividad de p16, sobre todo en las lesiones de alto grado donde todo o casi todo el espesor muestra atipias severas, mientras que en las lesiones de bajo grado solo el tercio basal es positivo y los dos superficiales son negativos a p16 coincidiendo con atipias de grado leve en la parte intermedia y superficial. La excepción son los casos de hiperplasia de la capa basal en donde ésta ocupa los dos tercios inferiores y puede simular una lesión de alto grado, esto requiere aplicar los criterios de histología y p16 de manera estricta. Un área gris es la positividad esporádica, es decir "salpicada" que no es suficiente para diagnosticar NIC; sin embargo, se ha demostrado con microdissección de estas áreas que corresponden a células infectadas por VPH distintos a 16 y 18.

5. Resultado negativo. Este es válido siempre y cuando se completen las siguientes condiciones: a) que la muestra fue tomada del sitio adecuado; b) guiada por colposcopia; c) interpretada por un patólogo experto o familiarizado con este tipo de biopsias. En esta opción están las metaplasias (existen metaplasias y epitelios normales infectados por VPH en fase de reposo y por ello la sola presencia del VPH no valida una lesión).

Un capítulo aparte son las biopsias de mujeres atroficas confundidas frecuentemente con lesiones de alto grado. En estos casos, además de p16, se requiere otro marcador ligado a la reproducción celular denominado Ki67. Las células de un epitelio atrofico son positivas en menos de 5% y en la capa basal, en conjunto con p16 se vuelve una manera muy segura de tener un diagnóstico real de lesión de alto grado. Existe la combinación de ambos marcadores en un solo procedimiento en el que se tiñe de rojo Ki67 y marrón p16, esto permite ver qué célula prolifera y en qué capa está situada. Existen muchos casos de atrofia en que la citología es erróneamente positiva, la colposcopia no es adecuada o no muestra lesión y la biopsia se sobreinterpreta como lesión

de alto grado; en ellas el costo beneficio de utilizar estos marcadores está justificado.

Otro marcador muy útil en casos de duda de existencia de coilocitos es el anticuerpo contra el L1 de la cápsula viral, siempre es positivo en virus completos y resuelve las dudas en los casos de lesiones de bajo grado vs metaplasias con pseudo-coilocitos.

Al ser la biopsia el juez final, cuando se tiene un resultado positivo y no coincide con la colposcopia o la citología, se debe revisar todo el material y en especial usar p16 y Ki67.

## Colposcopia

Es un método que utiliza un microscopio de poca magnificación, desde 6 a 25 aumentos (un microscopio óptico normal va desde 40 a 1000, la resolución de objetos visibles con la luz es de 1000 aumentos, de ahí en adelante se usa el microscopio electrónico). Es necesario que tenga pocos aumentos, para poder observar la superficie de manera panorámica hasta el moderado detalle, sin llegar a ver células.

La superficie del cuello uterino muestra las tres áreas ya descritas y que es imperativo conocer para que la interpretación colposcópica que sea confiable.

La porción externa del cuello o exocérvis es normalmente lisa, ocupa la mayor parte de la superficie visible, la segunda la interna o endocérvis, formada por glándulas, alrededor del orificio y puede ser visible en el exterior y se denomina ectropión o eversión o estar hacia el interior donde no es visible. La tercera es la zona de transformación, que tiene aspecto muy cambiante según la edad y si hubo o no ectropión grande o pequeño, se desarrolla en la adolescencia. La variedad en la apariencia de esta zona es tan grande que es difícil que existan dos cuellos idénticos.<sup>3</sup>

La colposcopia bien realizada debe incluir la observación completa de todo el cuello uterino y

además: paredes vaginales, introito, labios mayores y menores y periné, incluyendo la región perianal. Requiere la visualización desde antes de que se coloque el espejo, el retiro de la secreción, aplicación de solución salina y lo más importante, ácido acético (AA) a 3 o 5% (que es vinagre) y que tiene como característica penetrar a las células del cuello uterino y coagula temporalmente las proteínas de las células (las anormales tienen más proteínas), se evita que pase la luz y la reflejan de color blanco de varias tonalidades y formas dependiendo de qué tanta proteína tenga cada célula, ya sea en el citoplasma o en el núcleo y cuántas células estén afectadas.

Las células intermedias y superficiales (son 16 capas) normales exocervicales, ricas en glucógeno, no tienen proteínas en el citoplasma y no reaccionan al ácido acético o lo hacen de manera muy débil. Las células metaplásicas (metaplasia significa un cambio de un epitelio menos resistente por uno más resistente y es un proceso que actualmente no tiene relación con la progresión a cáncer) tienen alta posibilidad de reaccionar al ácido acético y pueden hacerlo de manera semejante a las células con lesiones de bajo grado o NIC1 ya que la mayor parte son de tipo inmaduro y tienen en el citoplasma proteínas y su núcleo es del tamaño de la célula basal. Cuando hay reacción positiva, es decir, una mancha blanca apreciable, las posibilidades de que exista una enfermedad por infección por VPH es de 50%, el resto corresponde a metaplasia.

La tonalidad del blanco es muy variable, puede ser muy brillante como nieve, o con tonos de gris, puede ser lisa o en mosaico (como empedrado o de losetas), plana o elevada y con vasos aparentes que pueden verse como puntos o tortuosos como escritura china. En estas apariencias la morfología puede ser muy tenue, poco aparente o gruesa y plana o con relieve. Deben observarse los bordes que pueden ser bien definidos o difusos. En el caso de la apariencia tenue (denominada fina) las posibilidades de lesión son menores que cuando es de apariencia gruesa. De acuerdo con diversos patrones de apariencia de las manchas puede subir la especificidad del diag-

nóstico. En el caso de los condilomas, que son muy característicos de la infección productiva por VPH, pueden ser planos, microacuminados o muy acuminados.

La variedad de apariencias en cuellos con zona de transformación es muy extensa y por lo mismo las imágenes se confunden y es difícil encontrar dos idénticas. La segunda sustancia por utilizar es el yodo, que tiñe todas las células maduras que contienen glucógeno y que no debieron reaccionar al ácido acético, la mayor parte de ellas son normales con mínimas posibilidades de lesión por VPH o NIC.

La apariencia al aplicar yodo es de captación homogénea o heterogénea y negativa. Hay captación irregular en tonos amarillos que cuando es muy intenso se denomina color mostaza y que se encuentra frecuentemente, pero no de manera exclusiva, en lesiones de alto grado.

Al igual que con la biopsia, el médico que realiza la colposcopia debe estar adiestrado y adecuadamente capacitado en la interpretación de la enorme variedad de imágenes. Al igual que en la biopsia, tienen un grado importante de subjetividad y generalmente se sobreinterpretan las metaplasias como NIC. Este error es muy frecuente (alrededor de 60%) y, por tanto, lleva a procedimientos y tratamientos innecesarios en personas que no tienen la enfermedad de VPH, además de la angustia que este diagnóstico genera.

Durante el procedimiento de la colposcopia, de acuerdo con el equipo con el que se realice, se podrán ver en una pantalla las imágenes y comentarlas en ese momento con la paciente, dando oportunidad de resolver dudas (aunque a veces esto es mal utilizado y las imágenes sirven para asustar a la paciente y convencerla de un tratamiento que no requiere). Para que el procedimiento se considere satisfactorio es necesario observar la importante zona de transformación, su inicio periférico (llamado unión escamocolumnar original) y el borde hacia el centro en el endocérvix (o nueva unión escamo-columnar), esto garantiza que se observó en toda su extensión.

## Cómo se diagnostica

La colposcopia, en la secuencia diagnóstica, debe realizarse cuando se detecta en el estudio citológico alguna alteración. El criterio reciente indica hacerla en mujeres con VPH de alto riesgo 16 o 18 detectado por PCR e infecciones múltiples independientemente de que tengan o no alteración citológica, como procedimiento para confirmar que existe o no alteración y tomar una biopsia del sitio o sitios más probables de tener enfermedad, incluyendo el endocérvix. La biopsia debe ser tomada también en sentido negativo, es decir, para confirmar que una mancha es metaplasia y no NIC.

La colposcopia realizada por un médico bien capacitado en conjunto con la citología (bien tomada la muestra y bien interpretada) tienen sensibilidad y especificidad altas, cercanas a 90%, para detectar NIC. En estas condiciones, si hay manchas que sugieren NIC por colposcopia con una citología negativa, la posibilidad de metaplasia es casi segura.

Es frecuente el error de tener resultado de colposcopia con NIC con estudio citológico negativo y darle más valor a la colposcopia y proceder a dar tratamiento. En estos casos, lo adecuado es realizar una nueva colposcopia en 2 a 6 meses y necesariamente tomar una biopsia para descartar o afirmar NIC si persiste la mancha blanca. *La experiencia en la revisión de estos casos con la toma de biopsia y p16 demuestra que en dos terceras partes la mancha blanca es solo metaplasia. El resultado de la colposcopia no es definitivo y debe ser corroborado por la biopsia.*

Se denomina colposcopia no adecuada cuando se dificulta la observación de la zona de transformación y no se ve su inicio, ya sea porque el orificio es muy pequeño o cerrado (se localiza en el interior del canal endocervical). Esta situación es frecuente en mujeres menopáusicas en quienes debido a la atrofia el orificio se va haciendo pequeño o cerrando, igual sucede en quienes no han parido. En estos casos es imperativo tomar una muestra del conducto endocervical (cepillado o legrado), para citología, o efectuar pruebas moleculares para VPH. Si los resultados son posi-

tivos deberá hacerse un cono diagnóstico, procedimiento que consiste en tomar una muestra más amplia de tejido para asegurar que existe, o no, una lesión hacia el interior del endocérvix.

La colposcopia no se recomienda como procedimiento de tamizaje (detección primaria de VPH) porque detecta muchas manchas que no son patológicas (es decir, es muy sensible pero poco específica). En México se sobreutiliza la colposcopia porque su costo es infinitamente menor que en otros países, incluso al de las pruebas moleculares; ésta es la explicación de tantos sobrediagnósticos.

El resultado del procedimiento puede mostrar hallazgos de tipo inflamatorio inespecífico, negativo a VPH, hallazgos sugerentes de VPH y su correspondiente posibilidad de NIC1, 2 o 3, en situación semejante a la de la biopsia. De ser positiva o sugerente la colposcopia para VPH es imprescindible tomar una biopsia.

Lo ideal es que a toda lesión o mancha positiva con el ácido acético se le tome una biopsia porque las imágenes que se pensaba eran por metaplasia resultaron con NIC al usar p16 y viceversa. Al no ser un procedimiento con un diagnóstico de certeza, sino que sugiere o no NIC y que la paciente está visualizando las imágenes, nos ha sido de mucha utilidad dar en porcentaje las posibilidades de normalidad o NIC. Así, un mosaico o puntillado fino tiene 50% de probabilidad de ser NIC y, de acuerdo con la captación o no de lugol, sube o baja el porcentaje. En los casos en los que se expresa un diagnóstico de colposcopia como real y la citología o la biopsia no lo confirman, dando de manera errónea mayor valor diagnóstico a la colposcopia, con el consecuente tratamiento innecesario.

No es recomendable el método de ver y tratar (en caso de una mancha que sugiera NIC), es imprescindible la biopsia. La excepción es en pacientes en las que no es posible un seguimiento, que nunca se había hecho estudios y se presenta como única oportunidad de diagnóstico y tratamiento. Este procedimiento se ha utilizado en

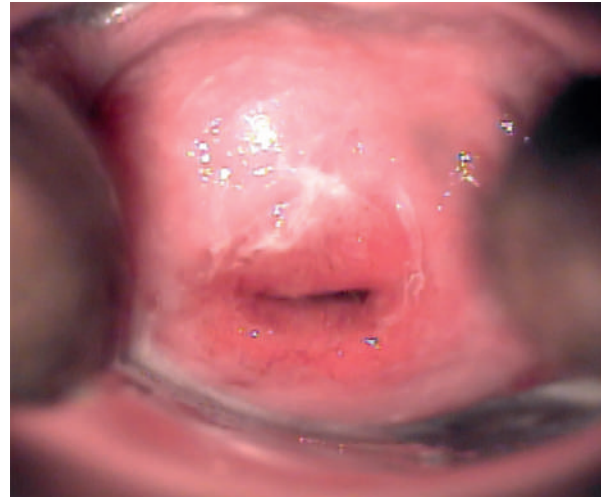
México y otros países en áreas rurales de difícil acceso y donde no hay la posibilidad de la secuencia diagnóstica establecida en las normas internacionales y la NOM. A ese respecto a los lectores médicos se recomienda leer la NOM-014SSA2-1994, Para la prevención detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cervicouterino, donde se marcan los lineamientos de manera más detallada, que tiene en marcha una modificación aún no publicada (**Figuras 3.12 a 3.34**).<sup>11</sup>



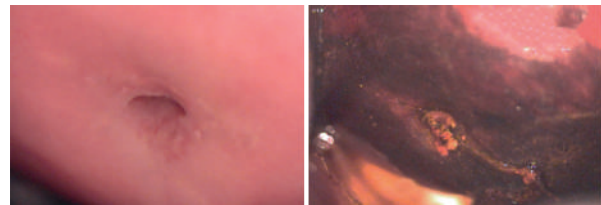
**Figura 3.12.** Ectropión circunferencial extenso, tejido glandular endocervical que se exterioriza.



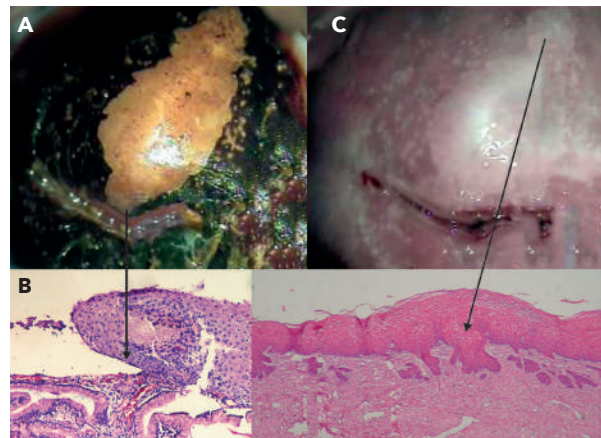
**Figura 3.13.** Parte del epitelio glandular se ha recubierto por epitelio liso, que se denomina metaplásico, se aprecia liso y tiene zonas blancas redondas que corresponden a orificios de glándulas.



**Figura 3.14.** Cuando el epitelio muestra mayor maduración y las glándulas ya no existen se aprecia muy liso y ya no hay orificios glandulares. En el centro hay una pequeña zona de tejido glandular residual.



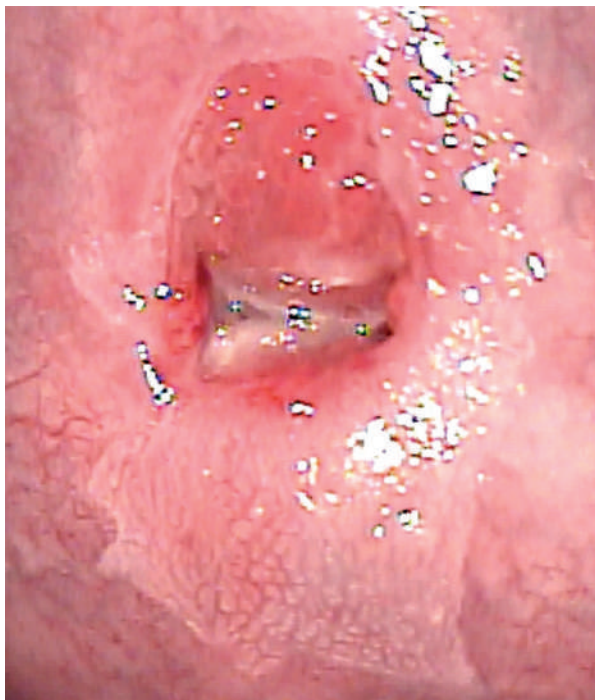
**Figura 3.15.** Etapa más avanzada de maduración del epitelio sin ninguna zona de tejido glandular, con zona de transformación pequeña y unión escamo-columnar en orificio. Con lugol toda la superficie madura capta el yodo y se aprecia marrón oscuro.



**Figura 3.16.** Ejemplo de metaplasia inmadura (A) y madura (C) con epitelio delgado menos de las 20 capas del epitelio maduro grueso. B. Imagen al microscopio, el epitelio es delgado. Con ácido acético en C en zona de epitelio más grueso y su correspondiente imagen al microscopio con mayor número de capas.



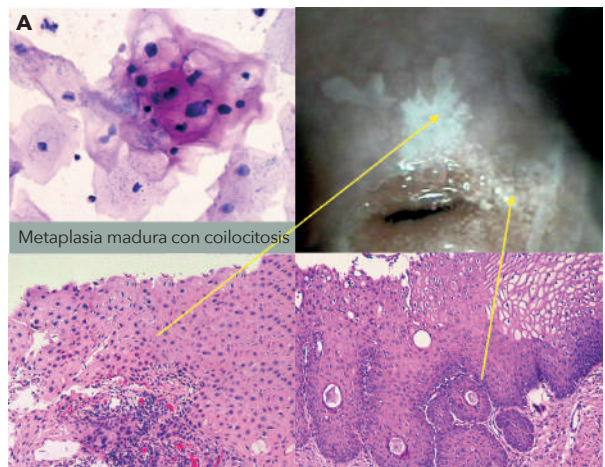
**Figura 3.17.** Cuello uterino con ácido acético muy reactivo, liso, con zonas de mosaico fino, que sugieren lesión; sin embargo, corresponde a metaplasia. Esta imagen se confunde con NIC y siempre debe tomarse una biopsia para confirmar el diagnóstico.



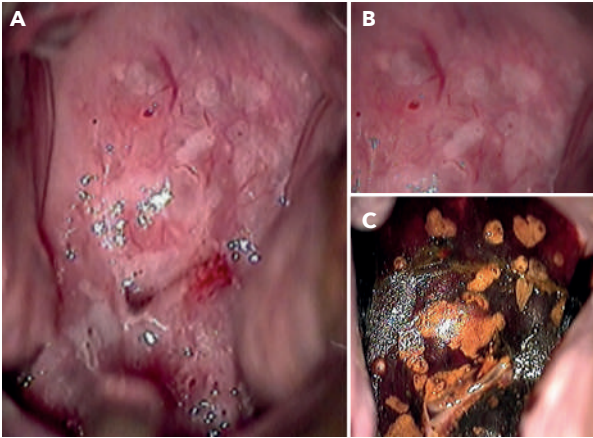
**Figura 3.18.** Mosaico fino difícil de distinguir de metaplasia y NIC1, también requiere biopsia para confirmar el diagnóstico.



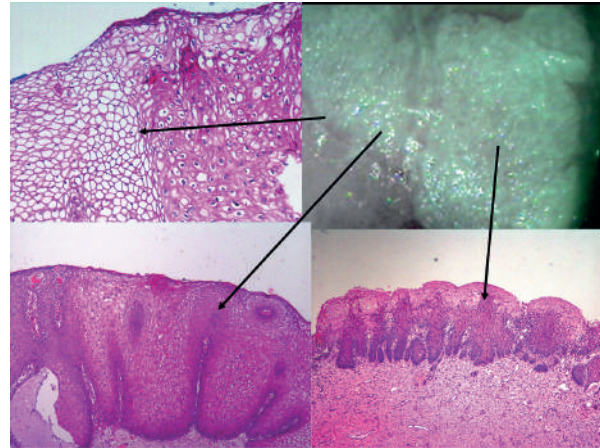
**Figura 3.19.** Leucoplasia o metaplasia queratinizante, placa blanca que se confunde con NIC, se observan escamas de queratina que se desprenden fácilmente cuando se raspa o se toma la muestra de citología.



**Figura 3.20.** Ejemplo de metaplasia que, además, tiene NIC en el radio 12; se aprecia la reactividad al ácido acético más intensa y en la biopsia corresponde a LBG. En el radio 3 la reactividad es menor y corresponde a metaplasia que sustituye a las glándulas. **A.** Imagen de citología con células atípicas en la parte central.



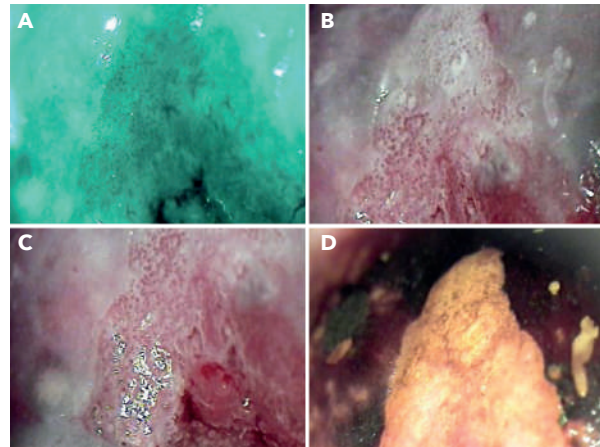
**Figura 3.21.** Lesión de bajo grado. **A.** Cuello uterino en panorámica y en detalle. **B.** La reactividad al ácido acético es evidente, es rugosa, bien delimitada y ligeramente elevada, no capta el lugol (**C**).



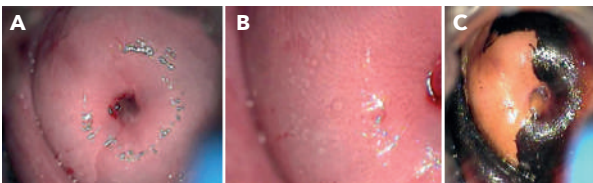
**Figura 3.24.** Condiloma plano cervical; el epitelio es grueso, de aspecto nodulado, reactivo con ácido acético y las biopsia confirma el diagnóstico: epitelio grueso con coilocitos.



**Figura 3.22.** Puntilleo fino, indistinguible en ocasiones entre NIC de bajo grado y metaplasia.

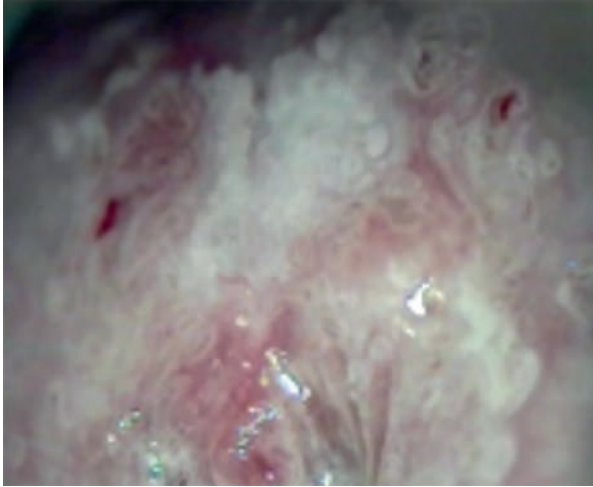


**Figura 3.25.** Puntilleo grueso. Lesión de alto grado. La reacción con ácido acético es positiva, aunque como es epitelio delgado se aprecia no muy intensa; sin embargo, el puntilleo grueso sugiere lesión de alto grado, con lugol tiene tono amarillento. **A.** Filtro verde con vasos evidentes. **B.** Con ácido acético es evidente el tono blanco muy intenso y grueso y el puntilleo se hace también evidente. **C.** Detalle con ácido acético del puntilleo grueso. **D.** Con lugol.

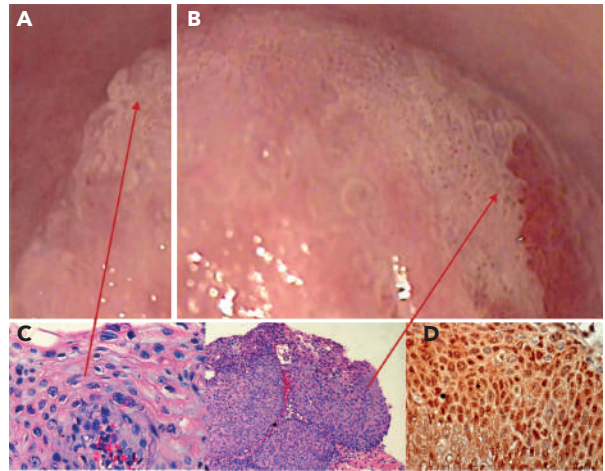


**Figura 3.23.** Metaplasia que simuló LAG. Este caso fue visto por varios médicos con opinión de LAG, con la biopsia solo se diagnosticó metaplasia y el p16 fue negativo. **A** y **B.** Con ácido acético, panorámica y detalle. **C.** Con lugol.

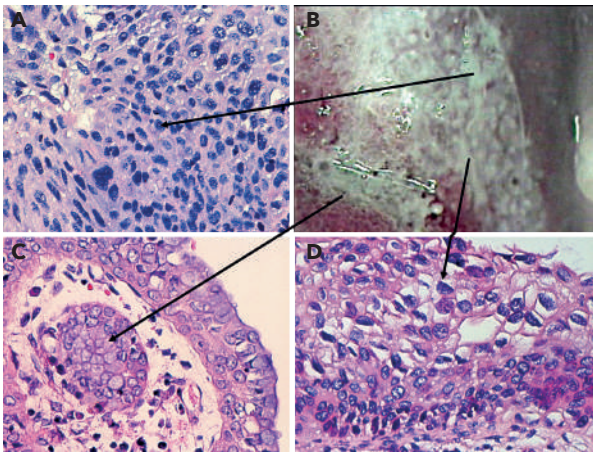




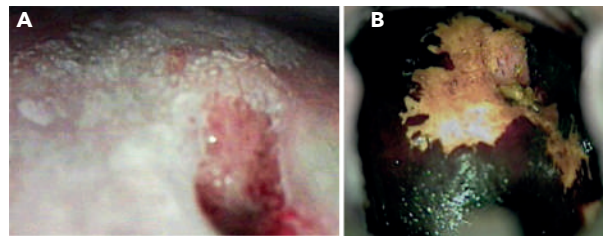
**Figura 3.26.** Mosaico grueso, zonas planas gruesas. La reactividad al ácido acético es importante, tiene relieve y bordes definidos.



**Figura 3.28.** Lesión mixta de bajo grado en radio 10 a 11 y alto grado en radio 12 a 2. **A.** La reactividad al ácido acético es menor, LBG, que se aprecia más importante y con relieve en la imagen **B.** **C.** LBG. **D.** LAG que es p16 positiva.



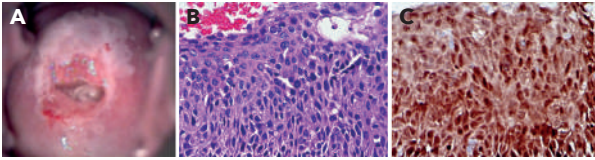
**Figura 3.27.** **A.** Lesión de alto grado. **B.** La colposcopia muestra zonas reactivas con ácido acético en nódulos gruesos separados en mosaico. **C.** Zonas de epitelio glandular con metaplasia atípica en la unión escamo-columnar. **D.** Otra zona de LBG.



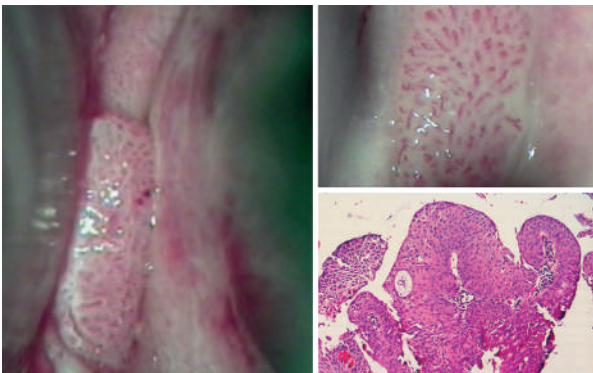
**Figura 3.29.** Reactividad intensa con ácido acético (**A**) y con lugol (**B**) con zonas amarillas características de LAG.



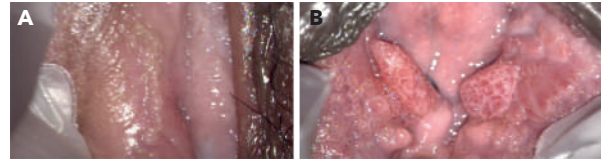
**Figura 3.30.** Pólipo endocervical, se aprecia una zona rojo claro central.



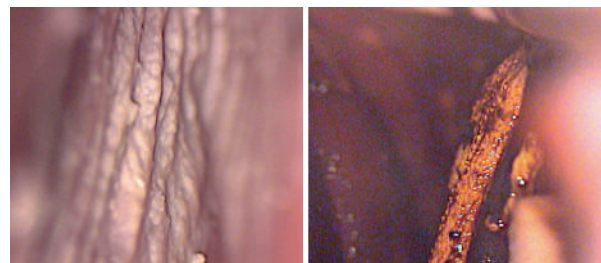
**Figura 3.31.** Todas las lesiones planas preneoplásicas, NIC3, displasia severa, lesión de alto grado; se aprecian solo con el colposcopio (A) y aplicación de ácido acético, la reacción es intensa, persistente, hace relieve. La superficie puede ser lisa, en mosaico y puntilleo grueso. Las zonas de bajo grado se aprecian menos reactivas y más planas en la periferia. La imagen histológica (B) muestra células indiferenciadas que no maduran y que ocupan los tres tercios. La tinción de p16 (C) es intensamente positiva, difusa y en banda, afecta todo el espesor. Es difícil distinguir entre displasia moderada, severa y carcinoma *in situ*, la variabilidad interobservador aun entre expertos muestra error en 50 a 70%, por ello el grupo se denominó: lesión de alto grado. p16 ayuda a decidir que se trata de displasia severa, NIC3.



**Figura 3.32.** Condiloma de pared vaginal. En la pared vaginal se aprecia la lesión elevada, ligeramente nodular y espiculada, tiene vasos que evidencian las papilas del condiloma y la biopsia muestra la estructura de condiloma con atipias de grado leve.



**Figura 3.33. A.** Papilomatosis vulvar no asociada con VPH. **B.** Condiloma típico en el introito. La diferencia es evidente: la no relacionada con VPH muestra estructuras únicas blandas y el condiloma es más grueso, con vasos muy visibles y de consistencia más firme.



**Figura 3.34.** Condiloma plano en la pared vaginal. Con ácido acético y con lugol las estructuras papilares son pequeñas, reactivas al ácido acético y no captan el yodo.

## REFERENCIAS

1. Curiel Valdés JJ, Meza JC, Cortes ME, González Hernández AM (2020) Degree of Awareness Level of Making a Misdiagnosis as Detected by the Need to Use Immunohistochemistry for P16ink4a and Ki67 among Mexican Pathologists in Cervical Biopsies. *Med J Obstet Gynecol* 8(1): 1133

# 4

## Mecanismos de reepitelización del cuello uterino

*José de Jesús Curiel Valdés*

El cuello uterino tiene variaciones en la morfología del epitelio dependientes de la edad, por efecto de las hormonas.<sup>1</sup> En la mayoría de las mujeres, la unión escamocolumnar se localiza en el punto donde se unen los epitelios plano y cilíndrico. La localización de este punto varía durante la vida de la mujer debido a los cambios metaplásicos en el epitelio cervical que ocurren después de la pubertad y durante el embarazo. El cambio más frecuente es el crecimiento del estroma cervical del interior del orificio, que arrastra hacia afuera el epitelio y causa eversión o ectropión (proceso normal o fisiológico).<sup>1</sup> El otro cambio es el crecimiento del estroma exocervical que, en realidad, no modifica la forma del orificio y no hay eversión glandular, tampoco zona de transformación o, si acaso, muy pequeña.

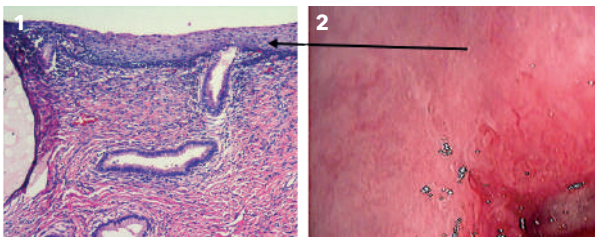
### **Zona de transformación**

La zona de transformación es el sitio de transición entre el epitelio plano, estratificado tanto vaginal

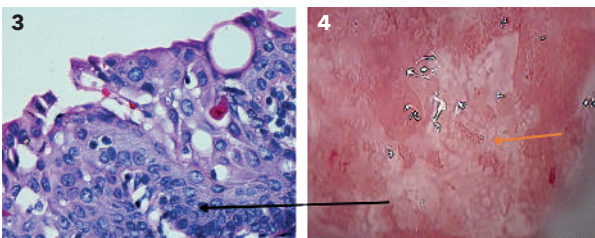
como del exocérnix, no queratinizado, maduro y el epitelio cilíndrico de una sola capa, endocervical. El epitelio maduro vaginal y exocervical tiene mecanismos de defensa por medio de células presentadoras de antígenos, que son dendríticas y de Langerhans que fagocitan al virus del papiloma humano y otras bacterias y virus que evitan las infecciones.<sup>2</sup>

En el cuello uterino con eversión, o ectropión, donde se desarrolla la zona de transformación, "se transforma" de una sola capa a varias capas, este proceso se denomina metaplasia; es decir, la transformación de un epitelio de menor resistencia a otro de mayor resistencia.<sup>3</sup> El epitelio cilíndrico es delgado y de una sola capa; al estar en el exterior del canal endocervical y expuesto hacia la vagina en donde hay bacterias, pH bajo y en contacto con el pene en la relación sexual, sufre traumatismos e inflamación; todo ello es lo que genera la metaplasia por dos mecanismos. El primero es una "invasión" del epitelio exocervical que, por extensión, va recubriendo el epitelio

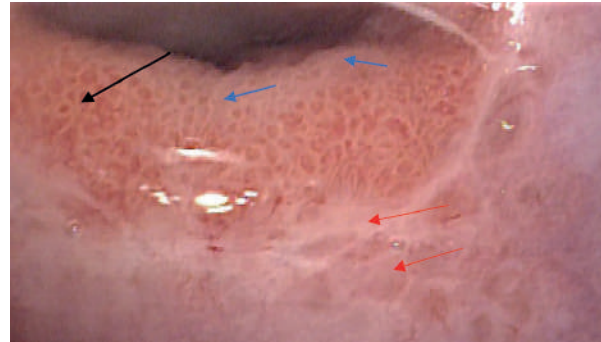
glandular. Estas zonas se aprecian lisas y se ven en la periferia del ectropión como lengüetas. El segundo mecanismo es por la metaplasia de las células endocervicales de reserva que crecen y sustituyen a las células cilíndricas mucoproductoras.<sup>4</sup> Esta metaplasia es por parches y puede apreciarse en las zonas cercanas al orificio y en la periferia. (**Figuras 4.1 a 4.5**) Se inicia con células pequeñas inmaduras y con pocas capas. Conforme hay más, las células van madurando hacia la superficie; si son más de 10 capas, mayor es la cantidad de citoplasma y poco a poco se parecen al epitelio y llegan a ser idénticas al exocervical.



**Figuras 4.1 y 4.2.** Metaplasia por "invasión del epitelio exocervical que recubre las glándulas. Este epitelio se extiende en la zona periférica madura y recubre las glándulas hacia el orificio. La imagen de la izquierda corresponde a un corte histológico que en la superficie muestra el epitelio aún delgado y parcialmente inmaduro; en la parte inferior se aprecian las glándulas residuales. En el extremo derecho hay una glándula quística. La imagen derecha es de una colposcopia con ácido acético, epitelio levemente acetorreactivo, mayormente liso, que no forma mosaico. La zona inferior derecha muestra la unión escamocolumnar, con epitelio glandular que se aprecia rojo y "rugoso". Se trata de un caso de metaplasia.



**Figuras 4.3 y 4.4.** Metaplasia por células de reserva endocervicales abundantes, inmaduras, estratificadas. Hacia la superficie hay células endocervicales que aún se conservan. La imagen colposcópica muestra epitelio más liso que recubre parte del epitelio glandular y da origen inicial al mosaico fino (flecha naranja), que tiene posibilidades semejantes (50%) de ser metaplasia o LIEBG y debe determinarse en la biopsia.



**Figura 4.5.** Colposcopia en detalle de ectropión pequeño en radio 3 a 8 con el orificio en la parte superior, la apariencia es de tipo micropapilar (flecha negra) recubierta por epitelio mucoproducente en la que se entremezclan zonas lisas que forman parches de metaplasia originada en células de reserva (flechas azules). La zona periférica de metaplasia es lisa también con epitelio de mayor grosor que, por ello, es ligeramente más acetorreactivo. Los cambios son solo metaplasia.

### Importancia de la zona de transformación

Cuando el epitelio es inmaduro no tiene, durante un tiempo largo, las células de defensa dendríticas ni de Langerhans que puedan ayudar a eliminar virus y bacterias. Para abundar en la comprensión, valga decir que no se nace con la zona de transformación del cuello del útero, sino que se desarrolla durante la adolescencia; esto implica que en esta parte del cuerpo hay varios años a partir de la adolescencia sin la protección del sistema inmunológico.<sup>2</sup>

Ahora será fácil entender que si durante la adolescencia temprana (12 a 14 años) hay exposición al virus del papiloma (por el inicio de las relaciones sexuales) este se adquiere más fácilmente. Los virus adquiridos en la adolescencia tienden a permanecer más tiempo. Lo que origina el cáncer no es por la enfermedad del virus de alto riesgo por sí misma, aunque sean el 16 o 18, sino por la prolongada persistencia de la infección que, poco a poco, se integra al genoma de las células, causa inestabilidad cromosómica y da lugar a su malignización.<sup>5,6</sup> La persistencia de un mismo tipo de virus durante varios años es más riesgosa que la infección repetida por corto tiempo de varios tipos virales, sin importar el tipo viral.<sup>5</sup> Aún no

## Mecanismos de reepitelización del cuello uterino

está debidamente estudiado si el epitelio de la extensión o invasión del epitelio exocervical para recubrir o reepitelizar el ectropión tiene esa misma ausencia de células de defensa y, por lo tanto, tenga igual o menor riesgo.<sup>5</sup>

### Mecanismo de reepitelización

¿Qué causa que el ectropión tenga reepitelización? El estroma (tejido de sostén por debajo del epitelio) del cuello uterino juega un papel importante al mandar señales que captan las células que lo recubren. Ambos epitelios obedecen a la señal enviada por el estroma subyacente para su diferenciación, el estroma exocervical le indica que debe ser epitelio plano estratificado y la señal al endocervix es para diferenciarse hacia epitelio mucoproducción. Cuando existe ectropión o eversión, el epitelio; endocervical y el estroma se exteriorizan y las señales del estroma se conservan, cualquiera sea la vía de diferenciación que siga el epitelio, esta es la razón por que la sola exteriorización no induce metaplasia. El estroma modifica el mensaje enviado al epitelio endocervical (influido por pH vaginal, flora bacteriana, etc.) a las células de reserva, para que modifiquen su diferenciación hacia epitelio plano estratificado. Esto explica porqué se fracasa cuando se cauteriza el ectropión y no se logra quitarlo y se regenera de nuevo con células glandulares. Estas señales pueden ser uni o multifocales; así, el ectropión tiene reepitelización en parches que entremezclan células cilíndricas con metaplásicas. En este epitelio metaplásico no hay células dendríticas ni de Langerhans y eso lo hace vulnerable. En la región anal también hay una zona de transformación, con prevalencia de virus del papiloma humano ligeramente mayor a la del cuello del útero. Entonces ¿por qué en esta zona no hay la misma frecuencia de cáncer epidermoide asociado con el virus del papiloma humano como en el cuello uterino? Porque en esta región desde el nacimiento el epitelio tiene esas dos células inmunocompetentes que lo defienden del virus del papiloma.<sup>6</sup>

### Aspectos citohistológicos y colposcópicos

Lo ideal para el diagnóstico de lesiones en el cuello uterino es la correlación de los hallazgos de la citología, colposcopia y la biopsia. La primera dependerá del tipo de cuello uterino e instrumento usado para obtener solo la muestra del endocervix (cepillo), del exocervix (espátula) o mixta (brocha). Si al momento de practicar la colposcopia se desconoce el reporte de la citología puede pasarse por alto algún hallazgo mínimo, o no buscar en las partes periféricas alguna lesión. Si la biopsia se obtiene de un solo sitio no representativo, los demás estudios al no corroborarse el diagnóstico se interpretarán como falsos negativos. Por esto deben tenerse en cuenta todas las variantes morfológicas de la zona de transformación.

La zona de transformación (epitelio metaplásico) que recubre el ectropión (sobre todo si es extenso) tiene morfología muy variada en la colposcopia en la captación de ácido acético y que depende tanto del grosor del epitelio, como del sitio ya sea cercano o alejado del orificio, del tipo y cantidad de proteína de la célula metaplásica.<sup>10</sup> Al inicio de la reepitelización, la células de reserva se multiplican pudiendo ser un área pequeña o amplia y empujan a la superficie a las células mucoproducción, hasta que son eliminadas hacia la cavidad vaginal (**Figura 3**).<sup>2</sup>

La metaplasia que se lleva a cabo en las glándulas da origen a la imagen de empedrado o mosaico (**Figura 4**). Si la superficie tiene pocas glándulas y es lisa, el aspecto colposcópico es de epitelio acetorreactivo liso (**Figura 2**).<sup>7</sup> Al inicio, la metaplasia inmadura tiene poco citoplasma y el núcleo es grande. (**Figura 3**) Cuando se aplica ácido acético este es captado por el núcleo y las proteínas del citoplasma, que es lo que refleja la luz y da imagen acetorreactiva de tonalidad variable. Por esto la mitad de las imágenes acetorreactivas son metaplasias. Al tomar una muestra de ectropión, la mayor parte de las células obtenidas son cilíndricas y puede haber células de reserva. Si ya hay metaplasia se observarán células

inmaduras, que pueden simular LIEBG o LIEAG. En muchos casos, la histología de estas zonas también puede confundirse (se amplía el concepto en biopsia). Cuando al microscopio la metaplasia sustituye a las glándulas, su aspecto es de desorden celular (pérdida de polaridad) y los núcleos se aprecian levemente irregulares y pueden tener nucléolo. Puesto que esto se confunde, también, con LIEBG o LIEAG se requiere corroborarlo con métodos menos subjetivos, como la inmunohistoquímica con p16 y ki67. **Figuras 4.5, 4.6 y 4.7**

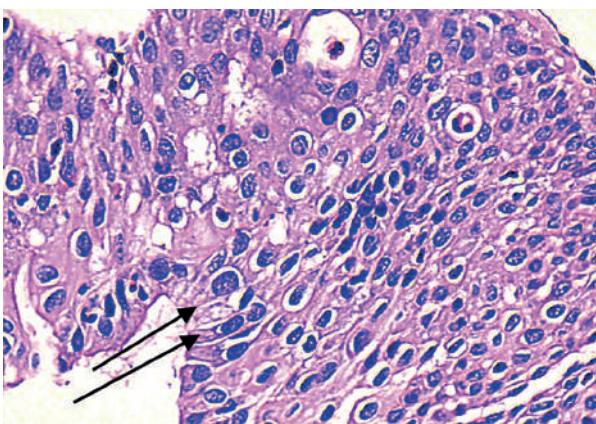
### Asociación del microambiente vaginal con infecciones por VPH y mecanismos inmunitarios que regulan la respuesta

El virus del papiloma humano (VPH) no da lugar a procesos inflamatorios en el tejido y, por lo mismo, no atrae polimorfonucleares ni linfocitos de la misma forma que lo hacen las bacterias u otros virus como el herpes. La llegada de linfocitos al epitelio infectado por VPH depende de que las partículas virales sean captadas por las células presentadoras de antígenos, que tienen la capacidad de migrar del epitelio hacia los linfáticos y llevar a los ganglios linfáticos las proteínas de

los virus. Ahí se inicia el mecanismo de reconocimiento del VPH.

Las proteínas del virus más antigénicas (o capaces de despertar el mecanismo de inmunidad) son las de la cápsula L1 y L2; la primera fue la que se utilizó para desarrollar las vacunas. Esta inmunidad de la infección natural es poco protectora y de corta duración. Las concentraciones de anticuerpos son bajas.<sup>4</sup> También se crean linfocitos inmunocompetentes que llegan al epitelio y ayudan a controlar la infección.

La cavidad vaginal y el exocérnix están expuestos a bacterias de diversa naturaleza. Predomina el lactobacilo de Döderlein en sus distintas variedades. También hay pequeñas cantidades de otras bacterias: *Candida albicans*, *Haemophilus* o *Gardnerella vaginalis*.<sup>5,8</sup> El equilibrio entre ellas es importante y se debe a la producción de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (agua oxigenada) por el lactobacilo que inhibe a las bacterias anaerobias. Cuando el lactobacilo disminuye, otras bacterias toman su lugar, sobre todo *Candida* y *Gardnerella*.<sup>5</sup> Ambas tienen, en sus distintas variedades, la capacidad de atraer, primordialmente, polimorfonucleares (leucotaxia) que tienen la función de fagocitar y destruir bacterias por medio de enzimas y sustancias que hay en su citoplasma.



**Figura 4.6.** Metaplasia inmadura atípica, se aprecia leve pérdida de polaridad y maduración. Hacia la parte inferior (flecha negra) hay células cilíndricas mucoproductoras que están siendo desplazadas hacia la luz glandular. En este caso se aplicaron p16 y Ki67 y se corroboró la metaplasia.

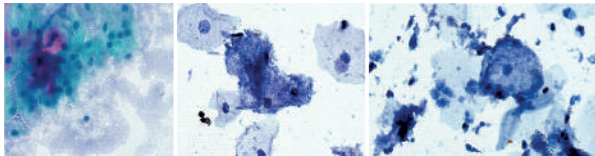
También los leucocitos se destruyen en el proceso y liberan estas sustancias al tejido o a la cavidad vaginal y crean un ambiente oxidativo, adverso para los linfocitos y se liberan, entre otros mediadores, IL-10, que inhibe la acción de los linfocitos. Todos estos procesos afectan a la infección del VPH porque disminuyen la efectividad de las células presentadoras de antígeno y de los linfocitos T que ayudan a controlar la proliferación del VPH. Entre los mediadores de la inmunidad que se encuentran en los epitelios, incluidos los del cuello uterino y la vagina, están: el factor transformante de crecimiento (TGF- $\beta$ ), factor de necrosis tumoral (TNF), interferones tipo I alfa y beta (IFN- $\alpha$ - $\beta$ ).<sup>4</sup> De estos mecanismos se desarrolla la respuesta Th1, que ayuda a eliminar el VPH y evita la progresión a LIEAG. La respuesta Th2 es de tipo humoral y es frecuente en LIEAG y cáncer

## Mecanismos de reepitelización del cuello uterino

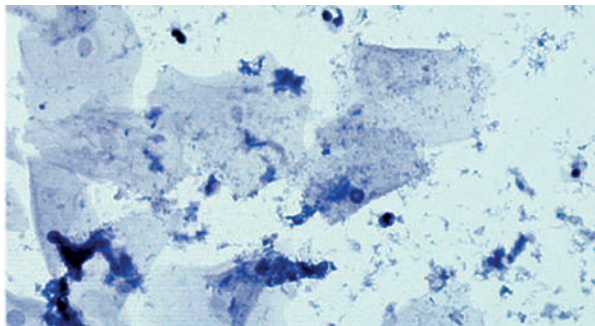
cervicouterino.<sup>6</sup> Esto implica que es importante el equilibrio entre los dos tipos de reacción del sistema inmune que puede significar eliminación o persistencia y progresión del VPH.

Existen muchas investigaciones que explican la vaginosis bacteriana y su dificultad para el tratamiento debido a un fenómeno de protección que generan las bacterias y que se denomina biofilm. Éste, es un sistema de tubos que conectan a colonias bacterianas y las adhieren a la superficie del epitelio, crean una cubierta que en la periferia tienen *Gardnerella* y en el interior otras bacterias anaerobias. *Gardnerella* consume el oxígeno y, así, crea el ambiente de anaerobiosis para que las bacterias en la zona central crezcan sin limitación. El biofilm protege de la acción de los antibióticos locales y sistémicos impidiendo su entrada o degradándolos. Así, la lactoferrina tiene acción en contra del biofilm. **Figuras 4.8 y 4.9**

En relación con el virus del papiloma humano y las citocinas mencionadas, se ha investigado su mecanismo para inhibir el crecimiento del VPH y de la célula huésped. Todos los estudios han sido



**Figura 4.6, 4.7 y 4.8.** Imágenes compactas de *Gardnerella* con distribución en biofilm estructurado.



**Figura 4.9.** Comparación de *Gardnerella* con bacterias sueltas no adheridas entre sí; y esto se considera negativo para biofilm.

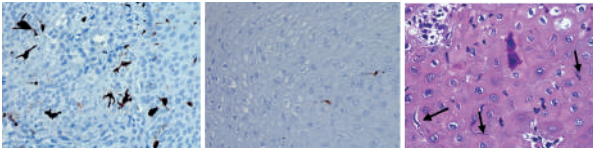
*in vitro*, lo que no necesariamente puede trasladarse a lo que sucede en la clínica. En algunos trabajos se detectó que inhiben la transcripción del E6 y E7 por el IFN beta y gama, así como la proliferación de las células infectadas por virus 16 y 18 y algunos de bajo riesgo.<sup>6,9</sup>

El VPH tiene la capacidad de eliminar los receptores para TNF y neutralizar su efecto en el virus del papiloma y la célula huésped. Los mecanismos celulares existentes en los epitelios en contra del VPH son de reconocimiento y de acción, o efectores. El primero implica: la captura, fagocitosis y proceso de las partículas virales detectadas por las células de Langerhans y la migración de esta célula hacia los ganglios linfáticos. En estudios de inmunohistoquímica con S100 y CD34 se ha demostrado que en lesiones persistentes hay disminución de estas células en el epitelio en comparación con el epitelio normal vecino. Esto puede deberse a que estas células están en tránsito a los ganglios linfáticos y no se han reemplazado por nuevas células. Otra interpretación puede ser que, efectivamente, están disminuidas y, por ello, la enfermedad persiste y evoluciona. Estas células no se encuentran en los epitelios inmaduros (metaplasia inmadura). Los linfocitos T se activan en el ganglio donde comienzan a circular y son atraídos por los factores quimiotácticos en las zonas con VPH. Estos linfocitos dependen, para la detección de las células infectadas, de los antígenos de histocompatibilidad (MCH1 y MCH2). Si no los hay, los linfocitos están en la zona lesionada y no saben contra qué célula actuar.

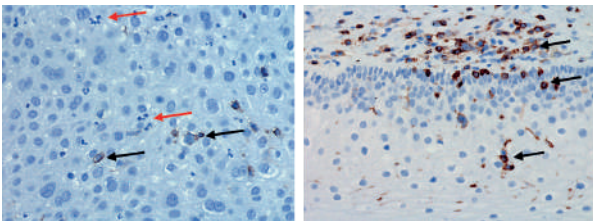
La función de los antígenos de histocompatibilidad consiste en expresar en la superficie de la membrana celular el contenido de la célula (este contenido indica que algo anormal hay adentro de la célula) de forma que, si no los hay, para fines prácticos, en esta célula no existe nada anormal que destruir para el sistema inmunológico. Estos antígenos de histocompatibilidad son inhibidos en las células infectadas por el virus del papiloma humano y neoplásicas, como mecanismo de defensa del virus.

Hay investigaciones que fortalecen las teorías de que E2 regula a E6 y E7 inhibiendo su expresión

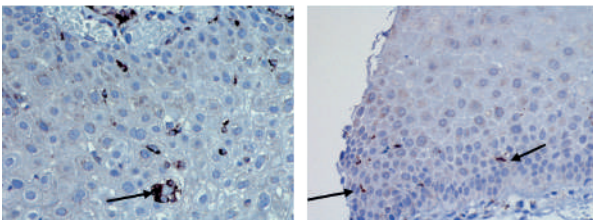
y cuando E2 se daña E6 y E7 quedan libres y se expresan con proteínas que dañan el genoma celular.<sup>6,9</sup> Algunos VPH, como 16 y 18 pueden, en su mecanismo de protección, inhibir la producción de antígenos de histocompatibilidad, eludir la respuesta inmunitaria y permanecer más tiempo en el tejido infectado. **Figuras 4.10, 4.11 y 4.12**



**Figura 4.10.** Dos casos de condilomas con tinción de S100 con abundantes células positivas que tiñe tanto células dendríticas como de Langerhans, en esta imagen se aprecian abundantes células positivas en capas basales y parabasales. La imagen central muestra una lesión que no tiene células dendríticas ni de Langerhans, es posible que esta última no involucre tan fácilmente. La imagen derecha con HE es poco frecuente y se aprecian las células dendríticas (flechas).



**Figura 4.11.** Izquierda teñida con CD4 se aprecian escasas células linfoides positivas que son células efectoras (flechas negras). Hay también polimorfonucleares (flechas rojas) que solo indican proceso inflamatorio agudo y que puede bloquear la efectividad de las células T efectoras. Imagen derecha también con CD4 que marca linfocitos T efectoras (flechas) que llegan desde los vasos por leucotaxia, están primordialmente en la capa basal, están en contacto con las células displásicas y que probablemente sean destruidas. Esta es una LIEBG.



**Figura 4.12.** Escasos macrófagos teñidos con CD68 y un grupo fagocitando una célula displásica (flecha) en LIEBG. En el lado derecho también con CD68 macrófagos en epitelio con metaplasia, las más alargadas (flechas) ya muestran caracteres de célula dendrítica.

## Opciones de tratamiento de la infección por VPH con o sin LIEBG

La mayor parte de las lesiones intraepiteliales del cuello uterino son de bajo grado y pocas evolucionan a alto grado o carcinoma invasor. Las primeras, en teoría, no deben tratarse porque 80% involucionan. Lo mismo sucede con el virus del papiloma humano sin enfermedad: el virus se elimina del tejido por los mecanismos de defensa. Sin embargo, el efecto psicológico, de la sola existencia del virus del papiloma o de tener una lesión escamosa de bajo grado es inquietante y motivo de búsqueda de tratamiento. Además, las mujeres infectadas pueden contagiar a otras personas y contagiarse a si mismas en otros sitios, del cuello hacia la parte externa y de ahí a la piel vecina de las áreas con lesión. Esta situación ha motivado la búsqueda de alternativas que ayuden al sistema inmunitario a eliminar el virus o a la involución de la lesión escamosa. Los complejos vitamínicos logran reducir el proceso de oxidación y mejoran la respuesta inmunitaria. También al efecto del *Corolius versicolor*, centella asiática y *Aloe vera*. Otros optan por las electrocirugías, muchas veces innecesarias.

## Acción del gel vaginal a base de *Coriolus versicolor*, ácido hialurónico $\beta$ -glucan, alfa-glucan oligosacárido, Asian centella, *Azadirachta indica* y *Aloe vera*

Este gel favorece el restablecimiento de la microbiota, lubricación y mecanismos inmunológicos normales de la vagina y, por lo tanto, la eliminación del VPH de cualquier tipo.<sup>11</sup> En pacientes con ectropión se ha demostrado la rápida reepitelización, evitando la inmadurez del epitelio, lo que aumenta las posibilidades de tener células dendríticas y de Langerhans que ayudan a eliminar el VPH.<sup>11,12,13</sup> Al reestablecerse la microbiota normal vaginal disminuye el proceso inflamatorio vaginal, que es el que afecta los mecanismos inmunológicos del epitelio vaginal y cervical.<sup>14</sup> Cuando están disminuidos ayudan a que persista el VPH.<sup>15</sup> En 21 mujeres en las que durante 12 días consecutivos se aplicaron el gel se logró



43% de mejor reepitelización del ectropión ( $p < 0.0001$ ).<sup>16</sup> En 10 mujeres se logró la normalización de la microbiota, lo que no fue estadísticamente significativo, y en 54.5% se incrementó el pH vaginal.<sup>7</sup> La disminución de las molestias observada en las mujeres tratadas, medida con el índice de salud vaginal, fue importante ( $p = 0.007$ ). En un estudio reciente (2021)<sup>17</sup> se lograron resultados semejantes en eliminación de la enfermedad y del VPH en el 63% de los casos tratados comparado con el 29% de la regresión espontánea en mujeres sin tratamiento. En este trabajo se fundamenta que el tratamiento propuesto es preferible a esperar la remisión espontánea en las lesiones de bajo grado porque aceleran y aumentan el número de mujeres que eliminan la enfermedad. Es importante recordar que muchas mujeres no optan por esperar a la involución espontánea de la enfermedad y buscar un tratamiento que en muchos casos es extenso y dificulta el embarazo y partos prematuros en 15%. Este gel favorece el restablecimiento de la microbiota, lubricación y mecanismos inmunológicos normales de la vagina y, por lo tanto, la eliminación de cualquier tipo de VPH. En pacientes con ectropión ha demostrado una rápida reepitelización que evita la inmadurez del epitelio lo que, a su vez, aumenta las posibilidades de tener células dendríticas y de Langerhans que ayudan a eliminar el VPH.

Al restablecerse la microbiota normal vaginal disminuye el proceso inflamatorio vaginal, que es el que afecta los mecanismos inmunológicos del epitelio vaginal y cervical. Cuando están disminuidos ayudan a que persista el VPH. En 21 mujeres en las que durante 12 días consecutivos se aplicaron el gel se logró 43% mejor reepitelización del ectropión ( $p < 0.0001$ ).<sup>16</sup> En 10 mujeres se logró la normalización de la microbiota, lo que no fue estadísticamente significativo, y en 54.5% se incrementó el pH vaginal. La disminución de las molestias observada en las mujeres tratadas, medida con el índice de salud vaginal, fue importante ( $p = 0.007$ ).

En conclusión: este tratamiento es una buena opción para lesiones de bajo grado comparado con los tratamientos invasivos y la opción de la espera de la regresión espontánea.

## REFERENCIAS

1. Horvath CA. Mechanisms of cell entry by human papillomaviruses: an overview. *Virology*. 2010; 7: 11. <https://doi.org/10.1186/1743-422X-7-11>
2. Curiel-Valdés JJ. Citología vaginal: la importancia de la zona de transformación y cómo obtener una muestra adecuada. *Gac Méd Mex*. 2002;138 (3): 259-65.
3. De Guglielmo Z, et al. Detección del virus del papiloma humano en muestras de pacientes con ectropión cervical. *Rev Obstet Ginecol Vene*. 2013; 73 (4): 221-24.
4. Witkin SS, et al. An altered immunity hypothesis for the development of symptomatic bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis*. 2007;44:554-7. <https://doi.org/10.1086/511045>
5. Witkin SS, et al. An altered immunity hypothesis for the development of symptomatic bacterial vaginosis. *Clin Infect Dis*. 2007;44:554-7. <https://doi.org/10.1086/511045>
6. Luo X, et al. HPV16 drives cancer immune escape via NL-RX1-mediated degradation of STING. *J Clin Invest*. 2019 Dec 24. doi: 10.1172/JCI129497.
7. Shukla S, et al. Elimination of high-risk human papillomavirus type HPV16 infection by 'Praneem' polyherbal tablet in women with early cervical intraepithelial lesions. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2009; 135: 1701-9. <https://doi.org/10.1007/s00432-009-0617-1>
8. Petrova MI, et al. *Lactobacillus* species as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. *Front Physiol*. 2015; 8: 81. <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00081>
9. Songcock WK et al. The human papillomavirus E7 oncoprotein as a regulator of transcription. *Virus Res* 2017; 231: 56-75. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2016.10.017>
10. Deeks J. Colposcopy and cervical problems. In: Holloway D (ed). *Nursing management of Women's Health*. Springer.
11. Palacios S, et al. Beneficial effects of a *Coriolus versicolor*-based vaginal gel on cervical epithelization, vaginal microbiota and vaginal health: a pilot study in asymptomatic women. *BMC Women's Health* 2017; 17:21. <https://doi.org/10.1186/s12905-017-0374-2>
12. Chu KW, et al. *Coriolus versicolor*: a medicinal mushroom with promising immunotherapeutic values. *J Clin Pharmacol*. 2002; 42:976-84. <https://doi.org/10.1177/009127000204200904>
13. Gao W, et al. Comparison of the vaginal microbiota diversity of women with and without human papillomavirus infection: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2013; 13: 271. <https://doi.org/10.1186/1471-2334-13-271>
14. Cui J, Chisti Y. Polysaccharides of *Coriolus versicolor*: physiological activity, uses, and production. *Biotechnol Adv*. 2003; 21: 109-22. [https://doi.org/10.1016/S0734-9750\(03\)00002-8](https://doi.org/10.1016/S0734-9750(03)00002-8)

15. Chen J, et al. Evaluation of the efficacy and safety of hyaluronic acid vaginal gel to ease vaginal dryness: a multicenter, randomized, controlled, open-label, parallel-group, clinical trial. *J Sex Med.* 2013; 10: 1575-84. <https://doi.org/10.1111/jsm.12125>
16. Manos MM, Kinney WK, Hurley LB, Sherman ME, Shieh - Ngai J, Kurman RJ, et al. Identifying women with cervical neoplasia :using human papillomavirus DNA testing Papanicolaou results. *JAMA* 2000;281:1605-10
17. Serrano L, López AC, González SP, Palacios S, Dexeus D, Centeno-Mediavilla C, Colirado P, et al Efficacy of a Coriolus versicolor-Based Vaginal Gel in Women With Human Papillomavirus-Dependent Cervical Lesions: The PALOMA Study. *J Low Genit Tract Dis* 2021;25: 130-136

# 5

## Generalidades de la citología

*José de Jesús Curiel Valdés*

La citología es el método más usado por ser el más útil, desde su desarrollo e implementación en 1945 por George Papanicolaou, en Estados Unidos. En los países industrializados ha permitido abatir la mortalidad y los casos de cáncer del cuello uterino en forma importante, de 35 a 14 y 8 por cada 100,000 mujeres en 1950, 1973 y 1994, respectivamente.<sup>1</sup> Es un método con fallas en la detección de lesiones (falsos negativos), razón por la que cuando solo se utiliza esta prueba no se logran cifras menores de cáncer cervicouterino. Por esto, en 1988, hubo una reunión de expertos para modificar y estandarizar el reporte de los estudios de citología cervical y se desarrolló el sistema Bethesda,<sup>2</sup> fue así como se inició la era moderna y de control de calidad de la prueba.

En México (2022) el cáncer cervicouterino sigue siendo la segunda causa de muerte, pero no por disminución del número de casos, que ha permanecido estable (y en el mejor de los casos con leve disminución, mucho menor a la deseable), sino por el aumento de los casos de cáncer mamario. Las campañas de detección de cáncer, implementadas en México con este método, no

han logrado lo mismo que en otros países, quizá porque la cobertura no es todo lo extensa que debiera ser y la cantidad de muestras adecuadamente tomadas y vistas al microscopio es inferior a al deseable. Sigue habiendo mujeres en riesgo que nunca se han realizado la prueba, o les han practicado una que no reúne la calidad debida en toma de muestra, interpretación y oportunidad de entrega de resultados. En un grupo de trabajo internacional,<sup>3</sup> incluido Estados Unidos, se detectó que 40 a 50% de las mujeres con cáncer cervicouterino se habían realizado el estudio citológico cuando menos en una ocasión en los tres años previos y muchas de acuerdo con los protocolos internacionales recomendados.

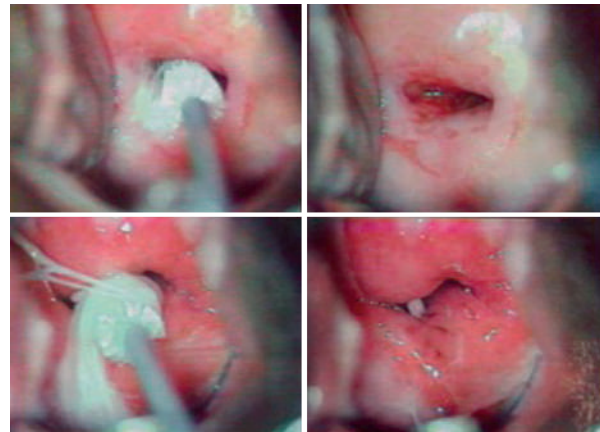
La prueba consiste en tomar una muestra de células del cuello uterino, previa colocación del espejo vaginal que permite visualizar la cavidad vaginal y el cuello uterino, localizar el orificio cervical y la zona de transformación, sitios donde con mayor frecuencia se localiza la NIC. De acuerdo con el tipo de cuello debe seleccionarse el mejor instrumento: el cepillo endocervical o la brocha que son los mejores para obtener

células de la zona de transformación y endocérnix. La muestra recolectada se coloca en un portaobjetos (laminilla de vidrio), e inmediatamente se fija en alcohol y se tiñe con el método de Papanicolaou. Es así como los citotecnólogos la observan, con la supervisión de patólogos o citopatólogos. En este procedimiento, que se antoja muy sencillo, se inicia una cadena de errores que disminuyen su sensibilidad; en México son de alrededor de 60% según varios estudios.<sup>4,5</sup> Esto significa que, de cada 10 estudios, solo 6 se toman en forma adecuada y la revisión al microscopio agrega un error que puede ser, incluso, de 20%.

### ERRORES EN LA TOMA DE LA MUESTRA

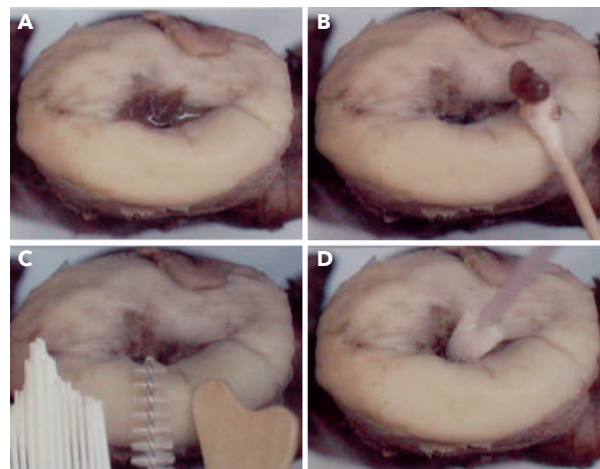
Al visualizar el orificio cervical, generalmente está cubierto por secreción a veces muy abundante. El material que se obtiene y analiza está primordialmente conformado por células inflamatorias que no son útiles para el diagnóstico. Poca atención se ha puesto a este detalle, y si se retira la secreción o moco que cubre el cuello uterino, sin rozar la superficie del cuello para no quitar una lesión pequeña, mejora la detección de casos con NIC. El análisis comparativo del moco retirado, y una segunda muestra sin el moco, resulta en la detección de casi el doble de casos en la segunda muestra (**Figura 5.1**). Esto significa que esta simple maniobra reduce en 50% los resultados falsos negativos de una toma común, que incluye ese moco cervical.<sup>6</sup> En México, la mayor parte de las muestras del sector público y privado las obtiene el personal de enfermería o los técnicos; quizá de aquí provenga el hecho de que solo se consiguen muestras adecuadas en 40% de los estudios.<sup>5</sup> A lo anterior se agrega que, de todo el material colectado en el instrumento de la toma de la muestra, solo 20% se queda en la laminilla y se desecha 80%, junto con el instrumento. **Figuras 5.1 y 5.2**

Los instrumentos a utilizar deben ser los idóneos para el tamaño del orificio, el sitio de la unión escamocolumnar, la extensión y características



**Figura 5.1.** Ejemplo de cómo retirar el excedente del moco cervical.

de la zona de transformación, que varían según la edad y paridad. Si solo se cuenta con un instrumento, como el cepillo endocervical, que es el más popular, solamente podrá obtenerse una muestra del endocérnix y no de la zona de transformación, donde las lesiones son más frecuentes. La carencia de Instrumento adecuado y de pericia en el procedimiento se refleja en resultados falsos negativos. **Figura 5.2**



**Figura 5.2.** Los tres instrumentos más usados para obtener la muestra de citología, en este caso se aprecia cómo se retira el moco. **B y D.** El cepillo solo obtiene muestra del endocérnix; el instrumento más adecuado es la brocha que obtiene material del endo y exocérnix.

### Mala fijación de la muestra en el portaobjetos

Para que no se alteren los caracteres del núcleo las células requieren conservarse o fijarse en alcohol. Las células que no se fijan adecuadamente (artificio por desecación) se observan al microscopio como manchas grises.

Las características de la cromatina, de la membrana nuclear y del nucléo (su alteración es el criterio más importante para clasificarlas adecuadamente como normales o NIC) se pierden y dan como resultado falsos negativos y positivos.

El tiempo entre la colocación de la muestra en la laminilla y la fijación debe ser menor de dos segundos.

La muestra se tiñe por el método de Papanicolaou para observarla al microscopio. El proceso de toma de la muestra en laminilla se denomina citología de tipo convencional (ver citología en base líquida más adelante). La citología permite detectar células normales o alteradas con los cambios coilocíticos, displásicos o de carcinoma, comentados en la biopsia.

De acuerdo con reportes de las Sociedades Norteamericanas de Cáncer y de Citopatología, dos terceras partes (66.6%) de los resultados falsos negativos (es decir que no reflejan enfermedad cuando verdaderamente existe) son consecuencia de la mala toma de la muestra, con los tres errores más frecuentes comentados.

El estudio citológico, idealmente, debe analizarlo un equipo conformado por citotecnólogos (con adiestramiento adecuado y que deben estar actualizándose), ellos revisan absolutamente todas las células marcando las que son anormales, dando una interpretación inicial. Este material debe ser revisado por un especialista citopatólogo o patólogo. Cuando se implementó el control de calidad en citología se recomendaba revisar cuando menos 10% del total de los estudios. Lo ideal y recomendado actualmente es que un citopatólogo revise rutinariamente todo el material.

Este esquema permite reducir los estudios falsos negativos en la interpretación al microscopio de las muestras. Cuando una sola persona (citólogo o patólogo) revisa el material hay 20% de error, cuando se revisa la totalidad por un segundo observador capacitado se logra reducirlo a 3%. En la revisión de sólo 10% del material no se consigue disminuir de manera significativa los falsos negativos. Todos los resultados positivos vuelven a revisarse, en conjunto, por los dos revisores y el jefe del laboratorio; este procedimiento evita los resultados falsos positivos. Este procedimiento de control de calidad ha sido implementado en nuestro laboratorio desde hace más de 15 años, con resultados de 0.01% de falsos negativos.

Los metanálisis internacionales de los resultados de la citología efectuados hasta 2012 demuestran que la capacidad de la prueba para detectar lesiones es de 30 a 70%, dependiendo del país, muy deficiente el promedio (60%) en todo el mundo. Si se lograran superar los problemas en la toma, la sensibilidad mejoraría 20 a 30% (subiría de 60 a 80%) y si el estudio es debidamente observado se agrega otro 10% (con mejoría de la sensibilidad a 90%), lo que asegura que un estudio debidamente tomado y observado es muy confiable; por desgracia, esto no sucede en la práctica diaria porque no se llevan a cabo los controles de calidad requeridos y la habilidad de quienes toman la muestra sigue siendo deficiente (ver adelante).

El reporte final es emitido y firmado por el patólogo responsable. Los cambios de la infección por VPH son semejantes a los de la biopsia. Al tratarse de células sueltas, la arquitectura del tejido no es apreciada y la interpretación se basa en las características del núcleo: tamaño, forma, calidad de tinción de la membrana y la cromatina y su relación con el tamaño del citoplasma.

Los cambios virales son semejantes a los del tejido, el núcleo grande en forma de una "palomita de maíz grande" y con el citoplasma con un halo claro alrededor. Los cambios que se aprecian pueden ser muy característicos y ser categórica la interpretación de esta infección. Cuando no

son tan característicos pueden ser semejantes a los causados por otro tipo de problemas que no son necesariamente el virus, creando falsos positivos.

El estudio citológico sugiere, pero no diagnostica la enfermedad; es decir, solo orienta. Nunca debe utilizarse el resultado de la citología para indicar un tratamiento, debe ser corroborada por la biopsia.

Cualquier prueba de PCR es auxiliar importante del estudio citológico, que no sustituye a la biopsia en el diagnóstico definitivo, solo la complementa. Más adelante se ilustra con ejemplos para dar mayor claridad en la interpretación e integración de estos resultados en un caso particular.

Desde finales del siglo pasado existe un método para procesar la muestra tomada del cuello uterino, denominada citología en base líquida. La muestra se toma de manera semejante a la convencional y se coloca el cepillo o la brocha en un recipiente con líquido conservador y de ahí se obtienen las células, en lugar de ser depositadas en una laminilla como en el método convencional; con esto se logra que todo el material obtenido se fije de manera óptima. La citología en base líquida se realiza por varias metodologías. La inicial utilizó aparatos muy costosos, casi totalmente automatizada, con filtros especiales que eliminan el moco y otros materiales que no sean células epiteliales, como las células inflamatorias y eritrocitos, que dejan una muestra "limpia" y más fácil de observar. Se coloca una mezcla homogénea del material en una laminilla, se tiñe y está lista para su observación por el técnico o el patólogo.

La segunda generación de citología en base líquida no necesariamente utiliza aparatos costosos. Existen varias marcas comerciales ya aprobadas por la FDA, de bajo costo, ligeramente superior al de la citología tradicional. Las ventajas de estos métodos se ilustran en el **cuadro 5.1**.

La experiencia actual indica que, al igual que con la citología convencional, todo comienza con una

buena toma de la muestra. Si esto no se cumple, aunque sea la mejor tecnología, el resultado no es confiable. Cambiar de método no corrige la mala toma de la muestra.

Existen resultados falsos positivos y falsos negativos con ambas metodologías. La citología líquida puede ser aplicable en todos los casos, pero más aún en personas con antecedentes de vida sexual de alto riesgo (múltiples parejas sexuales, embarazo o inicio de vida sexual antes de los 17 años, entre otros factores), en quienes se ha detectado previamente infección por VPH, para seguimiento posterior al tratamiento. En esas personas es muy recomendable combinarla con las metodologías moleculares PCR o p16 y P16/Ki67 que aportan seguridad al diagnóstico. En mujeres menopáusicas reduce de manera importante los estudios falsos positivos.

En 2014, en el Congreso Mundial de Colposcopia, celebrado en Buenos Aires, Argentina, Christine Bergeron, de Francia, que es una experta sobre estudios de citología a nivel mundial mencionó que en su opinión la citología en base líquida debe usarse en lugar de la convencional.

Las posibilidades de resultado de la citología se fundamentan en la terminología actual (sistema Bethesda); en relación exclusiva con NIC pueden ser los siguientes: a) sin evidencia de NIC; b) cambios sugerentes, pero no concluyentes de NIC. Aquí se incluyen los términos de atipias de significado incierto ASC US, que favorecen el proceso inflamatorio con pocas posibilidades (30%) de una verdadera lesión y ASC H, que tiene altas posibilidades de una lesión de alto grado. c) NIC con su respectiva clasificación en bajo y alto grado. d) Con células de carcinoma invasor. En todo resultado también debe especificarse si la muestra es o no adecuada, de acuerdo con la existencia de células endocervicales o de la zona de transformación; en ausencia de estas células puede ser necesario repetir la toma del estudio. Sin embargo, hay casos en los que nunca existirán estas células ya sea por atrofia del cuello con orificio cerrado o en la menopausia. Sucede en casos con la unión escamo-columnar situada en

## Generalidades de la citología

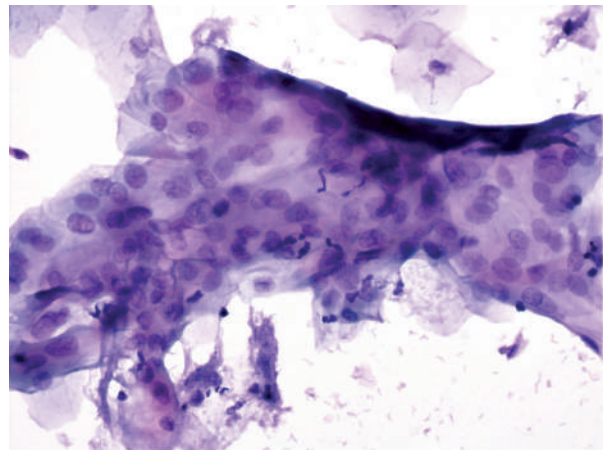
**Cuadro 5.1.** Ventajas de la citología convencional versus citología de base líquida

Dato	C. Convencional	C. Base líquida
% de células colectadas	10 a 20 %	100%
% de material bien fijado	+ - 60 %	100 %
% material en laminilla	10 a 20 %	5 %
Material amontonado	+ - 40 %	5 %
Tiempo de revisión	+ - 10 minutos	3 a 4 minutos
Células inflamatorias	++++	++
Es necesaria la toma adicional para PCR o IHQ	Obligada	Del mismo material
Atrofia Elevado # ASC	Nueva toma	Pruebas adicionales sin nueva toma PCR p16 tinción dual P16/Ki67
<b>Instrumento de la toma</b>	<b>Aleatorio por quien lo toma</b>	<b>Obligada brocha</b>
Se puede después de ácido acético	No	<b>Si !!!!</b>

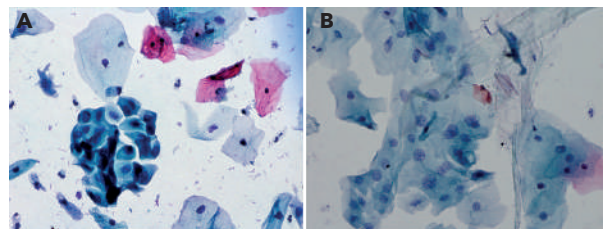
el interior del orificio o en la metaplasia madura, de manera que la persona que tomó la muestra deberá decidir repetir o no la toma del estudio. Cuando no existen estas células de la zona de transformación y el médico que tomó la muestra está seguro de haberla obtenido de esta área puede deberse a que las células metaplásicas ya son totalmente maduras e indistinguibles de las exocervicales. A partir de la existencia de ASC US o H en adelante es necesario asegurar el diagnóstico mediante colposcopia y, en caso de haber alguna lesión, tomar biopsia con p16. **Figuras 5.3 a 5.14**

El esquema de acuerdo con los diversos comités internacionales y la Norma Oficial Mexicana (NOM) para Detección del Carcinoma Cervicouterino y algunas recomendaciones acerca de cuándo hacer y cómo interpretar y darle seguimiento a los estudios es como sigue:

Detección anual por citología, de acuerdo con la Asociación Americana del Cáncer, a partir del segundo o tercer año de inicio de la vida sexual activa: nunca después de los 21 años (siempre y cuando se haya iniciado la vida sexual). La Norma Oficial Mexicana indica las edades entre 25 y 64 años. Si es negativa para NIC, se hará control anual. Se acepta por ambas organizaciones que si los estu-

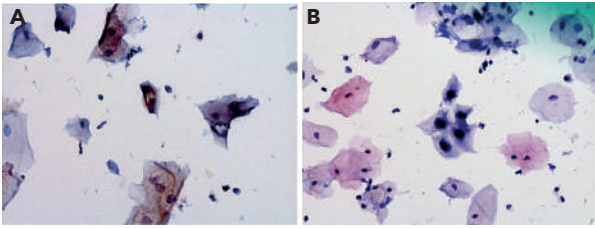


**Figura 5.3.** Metaplasia.

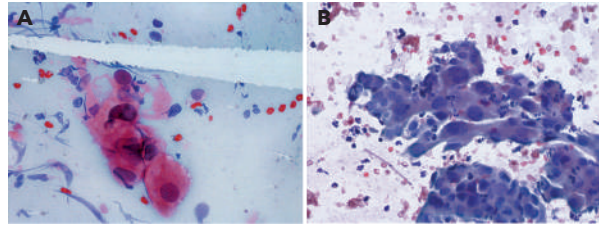


**Figura 5.4. A.** Metaplasia inmadura. **B.** Metaplasia intermedia.

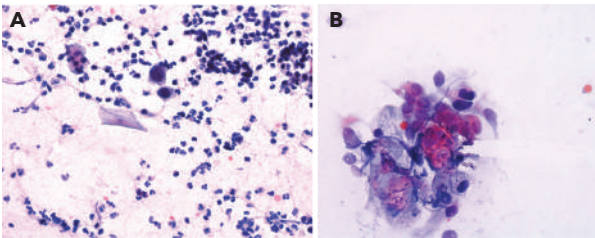
dios anuales han sido negativos para NIC, a partir del tercero se podrán espaciar tres años. La razón es que es difícil que un cáncer evolucione en tres



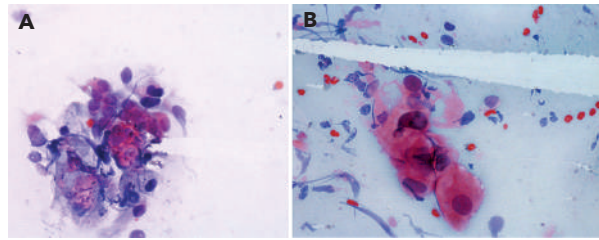
**Figura 5.5.** **A.** ASCUS con p16 positivo = LBG. **B.** ASCUS que en biopsia se diagnostica como LBG.



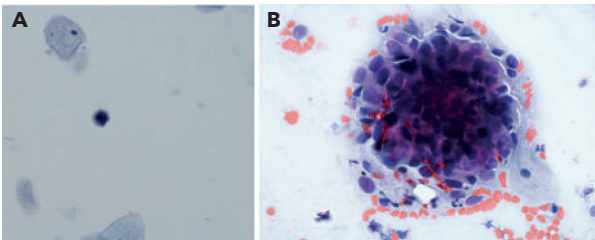
**Figura 5.9.** Citología convencional. **A.** Artificio por desecación. **B.** LAG con artificio por desecación.



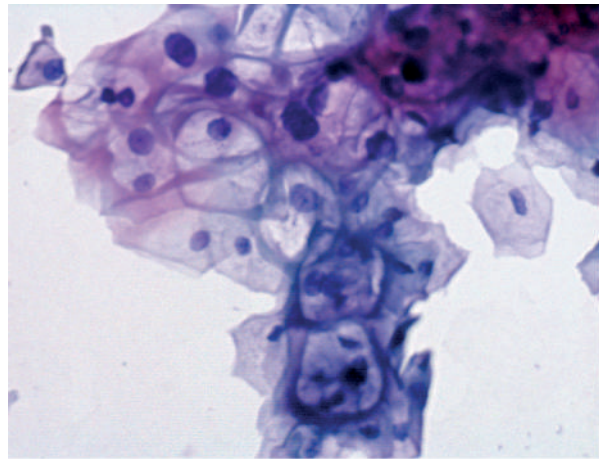
**Figura 5.6.** ASC H. **A.** Sugiere lesión de alto grado con citología convencional. **B.** Base líquida.



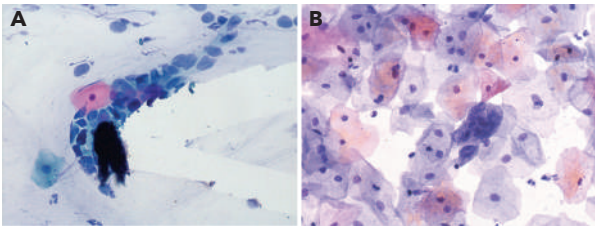
**Figura 5.10.** **A.** ASC H CBL. **B.** El artificio por desecación no permite saber si es LAG o metaplasia inmadura.



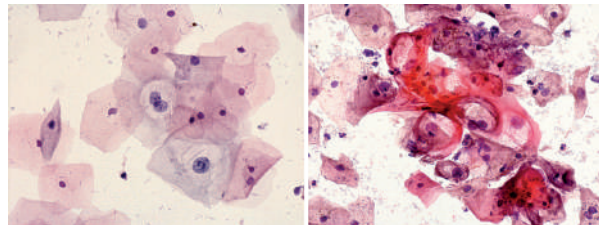
**Figura 5.7.** **A.** ASC H con p16, positividad débil. **B.** Tinción de Papanicolaou; un grupo grande de células también ASC H. El resultado de la biopsia mostró solo metaplasia inmadura.



**Figura 5.11.** Coilocitos.



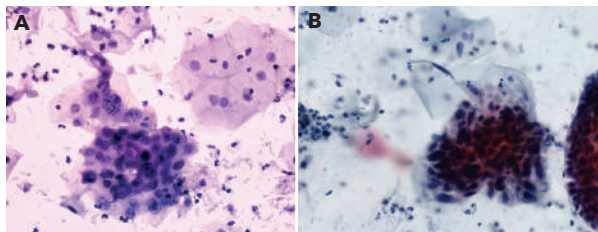
**Figura 5.8.** ASC H. **A.** Con artificio por desecación. **B.** Citología convencional. Este tipo de artificio dificulta el diagnóstico. En este caso la biopsia mostró lesión de alto grado.



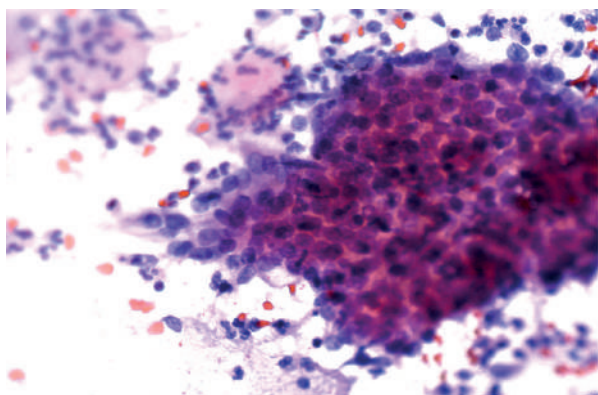
**Figura 5.12.** Coilocitos, uno binucleado.



## Generalidades de la citología



**Figura 5.13. A.** LAG en mujer de 18 años. **B.** Células de carcinoma epidermoide invasor.



**Figura 5.14.** Adenocarcinoma.

años sin que exista evidencia real previa de atipia celular. La excepción son las mujeres VIH positivas o con inmunosupresión por medicamentos y las mujeres con factores de riesgo elevado. En ellas se continúa la revisión anual e, inclusive, cada seis meses. Se corre el riesgo de que si los estudios de citología son mal tomados o mal leídos se crea la falsa sensación de que no hay lesión y es posible que el siguiente estudio a tres años muestre una lesión grave o cáncer cervicouterino invasor. A este respecto, en estudios recientes con citología simultánea con pruebas moleculares (PCR) y ambas negativas, el índice de lesiones graves o cáncer detectados a cinco años fue de 0.17%.<sup>7</sup> Esto ha demostrado que es lo más seguro para poder espaciar un estudio a 3 o 5 años. Esto no se ha estudiado o demostrado con citología con colposcopia simultánea; sin embargo, con estos dos estudios e ha demostrado que la sensibilidad y especificidad aumentan, debe considerar que la colposcopia tiene mas falsos positivos.

Ante un resultado sugerente o evidente de NIC se requiere la colposcopia y la biopsia dirigida. En los consensos recientes se comenta que las lesiones de bajo grado, NIC1, sobre todo con coilocitos, pueden observarse sin tratamiento, con una nueva revisión en seis meses, basados en que 80% de los casos involucionan sin tratamiento, independientemente de la edad. Sin embargo, las lesiones con coilocitos son muy infectantes y podría ser una razón para tratarlas de manera conservadora (ácido tricloracético es una opción) para reducir la capacidad infectante (la razón de ello es que muchas de estas mujeres siguen teniendo relaciones y, por lo mismo, contagiando a sus parejas y ellas mismas en nuevos sitios del cuello uterino, pared vaginal, vulva o región perianal). El complemento de PCR, dependiendo de la edad, puede no ser indispensable, aunque sí recomendable en todos los casos.

Si la biopsia, la colposcopia, la citología y la prueba molecular no son congruentes entre ellas, la prioridad la tiene la biopsia y es la que finalmente decide qué hacer, siempre y cuando sea una biopsia adecuadamente dirigida por colposcopia y en esos casos se vuelve indispensable el estudio con p16.

Con una citología positiva con colposcopia negativa los estudios deberán repetirse e insistir en localizar la lesión. Con una prueba siempre bien realizada, cualquiera que sea con resultado positivo, deben agotarse los recursos para encontrar la lesión. No encontrarla no quiere decir que no exista. En algunos de estos casos hemos encontrado una citología positiva a displasia o carcinoma y biopsias negativas y en la histerectomía se encontró la lesión. El no detectarla es por error en la toma de biopsia, colposcopia realizada inadecuadamente o debido a que la lesión está en el canal endocervical, esto es una situación que puede ser frecuente en mujeres menopáusicas o con orificio cervical pequeño. Si la colposcopia y la biopsia no muestran lesión es imperativo revisar la citología donde se estableció el diagnóstico inicial.

Es muy frecuente que a una mujer se le realicen varias colposcopias y procedimientos diagnósticos en un periodo corto, menos de 10 días esto es inadecuado. El tiempo mínimo entre dos colposcopias, para que la segunda sea confiable, es de 15 días, idealmente más de 21 días. Esto es válido también para un estudio citológico y de manera imperativa para la biopsia. Los resultados en estas circunstancias han sido erróneos y totalmente discordantes entre sí.

En resumen, en las pruebas de diagnóstico la secuencia debe ser la citología, debidamente obtenida, de la zona de transformación, retirando el exceso de secreción sin rozar la superficie cervical, con el instrumento adecuado. La muestra debe observarse en el laboratorio que tenga implementado el sistema de control de calidad. Si es positiva debe practicarse una colposcopia por un médico capacitado. La biopsia, única o varias tomadas del sitio(s) más adecuado, debe ser interpretada por un patólogo capacitado y con uso de p16 y en algunos casos complementada con Ki67. Con estos requisitos se logra garantizar que las posibilidades de un diagnóstico real sean sumamente altas.

## REFERENCIAS

1. NOM-014-SSA2-1994, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino.
2. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *JAMA* 1989;262:931-934.
3. IARC Working Group on Cervical Cancer Screening. Summary chapter. In: Hakama M, Miller AB, Day NE, eds. Screening for Cancer of the Uterine Cervix. IARC Scientific Publications No. 76. Lyon: IARC, 1986.
4. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch X, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-19.
5. Lazcano E, Fernández E, Salazar-Martínez E, Hernández-Ávila M. Estudios de cohorte. Metodología, sesgos y aplicación. *Salud pública Méx* 2000;42(3):230241.
6. Curiel-Valdés JJ. La importancia de la zona de transformación y cómo obtener una muestra adecuada *Gac Méd Méx* 2002;138:259-265.
7. Curiel-Valdés JJ. Improving sensitivity of cervical cytology by removal of cervical secretions before sampling: a prospective study in Mexico. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(9):5895-5901. [www.ijcep.com](http://www.ijcep.com) /ISSN:1936-2625/IJCEP0001309

# 6

## La toma de la muestra

*José de Jesús Curiel Valdés*

El estudio citológico cervicovaginal, o Papanicolaou, es una de las pruebas que más se practican con el propósito de detectar tempranamente el cáncer cervicouterino. Millones de ellas se obtienen en todo el mundo. La sensibilidad y especificidad de esta prueba no es lo óptimo esperado ya puede haber hasta el 40% de falla en la detección de una lesión temprana o cáncer de acuerdo con diversos estudios.

Existen cuatro fases del proceso:

1. La toma de la muestra, incluidas las condiciones previas de la paciente y al momento de realizarla.
2. El proceso de lectura y reporte del resultado.
3. La oportunidad de entrega de los resultados y
4. El seguimiento posterior.

La instrucción menos atendida es la que se refiere a la forma correcta de obtener la muestra. En la mayor parte de los libros la descripción del proceso es demasiado simple, quizá debido a que se da como un hecho que la mayoría de los lectores están muy familiarizados con el proceso.

En las recomendaciones del comité de estándares de laboratorios de Estados Unidos (CLSI), en 2008, y en las de la Sociedad de Colposcopia de Estados Unidos, las instrucciones y detalles están incompletos. En la práctica diaria, aunque se conozcan estas instrucciones, no se les da la importancia debida, se ignoran muchos aspectos importantes que garantizan la adecuada recolección de la muestra.

La falta de precisión en los detalles incluye: las características anatómicas del cuello uterino, qué hacer con la secreción, fijadores, cuál método de citología usar, la tradicional o la base líquida etc.

Al preguntar a médicos mexicanos, generales y especialistas: ¿quién les enseñó a tomar muestras de citología? la mayoría respondió que las enfermeras del servicio. Y cuando se les pregunta a las enfermeras quién les enseñó, comentan que las enfermeras más antiguas. Es una realidad, cuando menos en México, que los médicos con experiencia en la toma de muestras no la transmiten a sus subordinados en hospitales de enseñanza, porque se considera que el procedimiento no representa problema alguno: es sufi-

ciente con obtener la muestra de cualquier parte del cuello uterino. Por tradición se ha minimizado el procedimiento de la toma de la muestra. Quizá en otros países sucede lo mismo.

## ANATOMÍA DEL ÁREA

La queja más repetitiva de las pacientes, en relación con las molestias que les produce la toma de una muestra, es el dolor, circunstancia que la aleja de los exámenes anuales, indispensables para la prevención.

En el Sector Salud, la mayor parte de los estudios los realizan enfermeras o técnicos de laboratorio. En los consultorios médicos privados, incluidos los de los ginecólogos, también se efectúa un número importante de tomas. Es probable que los ginecólogos sean quienes menos molestias originan a sus pacientes en el procedimiento de la toma de las muestras.

## ¿Por qué los procedimientos son molestos?

Casi siempre porque el instrumento (espejo vaginal) utilizado para la revisión no es el adecuado para el tipo de pelvis de la paciente (vagina estrecha, con atrofia, obesidad, etc.); es decir, no se tiene un conocimiento amplio de la anatomía del aparato reproductor femenino.

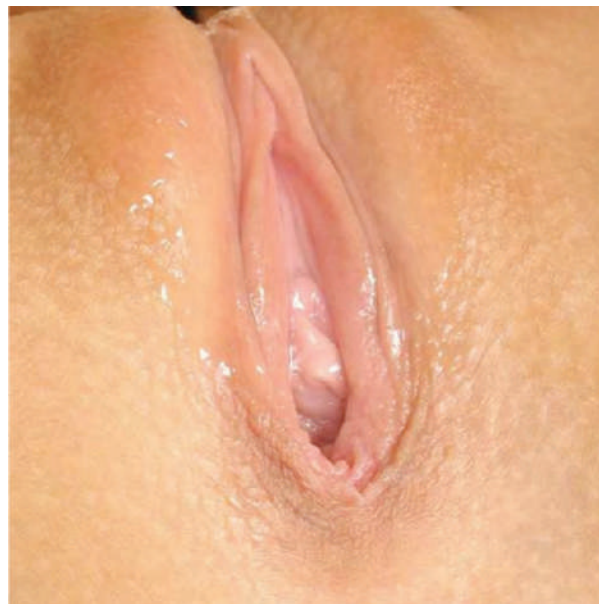
Enseguida se hace un repaso sucinto de la anatomía del aparato reproductor femenino, conocimiento indispensable para llegar al dominio de la técnica para la toma de muestras.

## Vulva

Es una estructura ovoide, formada por dos pares de labios, ambos con dos caras: externa e interna. La superficie interna de los labios mayores está en contacto con la externa de los menores y la interna de los menores, con el introito.

Los labios mayores tienen una superficie de piel con vello. Los labios menores están recubiertos de piel "seca" en la parte externa y húmeda en la interna. Al separar los labios menores se encuentra el introito, una mucosa húmeda, con restos del himen. En la parte superior está la uretra. Más arriba, en la unión de ambos labios mayores, se encuentra el clítoris. La forma y el tamaño de todas estas estructuras es variable, reconocer las variantes anatómicas normales ayuda a identificar los cambios que pueden ser de enfermedad.

La vulva, la vagina y el cuello uterino pueden estar afectadas por algunos padecimientos. Es importante saber que la zona interna es húmeda, ello facilita la introducción del espejo vaginal. La zona tiene vello en diferente cantidad, dependiendo de la raza y características del cuidado personal. En la actualidad, muchas mujeres se depilan parcial o totalmente el vello. Es importante separar el vello para que al introducir el espejo no se traccione y cause molestia. **Figuras 6.1 a 6.4**

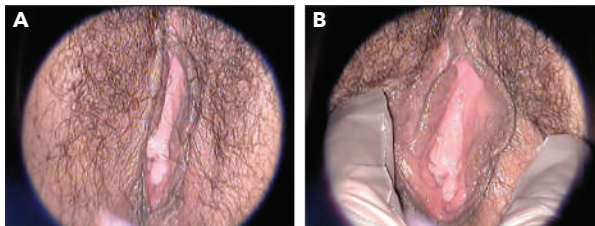


**Figura 6.1.** Vulva sin vello, se aprecian todos sus elementos. En la parte central el introito, en la parte superior el capuchón del clítoris. La superficie interna de los labios menores muestra mucosa lisa rosa. En la periferia los labios mayores poco prominentes y escasamente pigmentados en la parte superior.

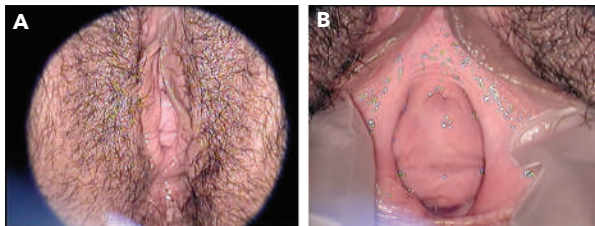
## La toma de la muestra



**Figura 6.2.** Aspectos de una misma paciente. En **A** vulva con moderada cantidad de vello, en el centro parcialmente plegados se aprecian los labios menores hiperpigmentados. En la periferia, los labios mayores contienen vello y son poco abultados. En **B** se han separado los labios mayores y se aprecia el surco entre los labios mayores y menores. En **C** los labios menores están separados en la superficie interna que está pigmentada y es rugosa.



**Figura 6.3.** Separación de labios mayores **A.** y labios menores **B.**



**Figura 6.4. A.** En los dos casos el aspecto de los labios es semejante, son poco prominentes los mayores y los menores se aprecian en el centro. En **B.** son más pigmentados. Se muestra la separación de los labios mayores y menores que permite ver el introito de forma adecuada.

## Pared vaginal

Es una cavidad con dos extremos: distal y proximal. El primero distal conecta al exterior y se continúa con el introito y está cubierto por los labios y el proximal envuelve al cuello, que protruye unos centímetros hacia la cavidad vaginal como un botón en su extremo proximal (el interior). La vagina es una cavidad virtual; es decir, colapsada y sólo existe cuando algo se introduce a ella. Su pared es lisa y húmeda, con cantidad variable de secreción, dependiendo de si existe o no proceso inflamatorio o infeccioso. Ahí coexisten bacterias; en condi-

ciones normales predomina *Lactobacillus acidophilus* o bacilos de Döderlein. La superficie es lisa o ligeramente rugosa, y no se aprecian vasos. En la entrada o introito, con auxilio del espejo, pueden apreciarse vestigios del himen.

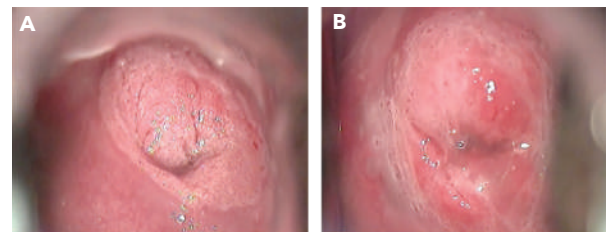
## Cuello uterino

Es el extremo distal del útero, casi siempre es redondo y con un orificio al centro, de tamaño variable. Cuando no ha habido partos o embarazos es redondo y por lo general alargado después de un parto. Tiene dos áreas importantes que es necesario identificar:

1. La unión escamo-columnar
2. La zona de transformación

La primera es el sitio donde se une el exo con el endocérnix y, como su nombre lo dice, el lugar en donde el epitelio que tiene varias capas (**Figuras 6.5 a 6.16**), plano y estratificado se une con el cilíndrico endocervical, que tiene una o dos capas. El sitio donde se localiza la unión escamo-columnar es variable, ello casi siempre depende de la edad de la mujer.

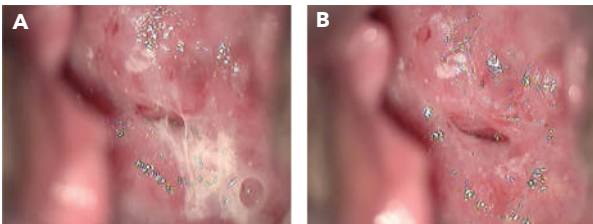
En las niñas el cuello uterino es pequeño y la unión escamo-columnar está en el borde del orificio. En la adolescente, debido al crecimen-



**Figuras 6.5. A y B.** Cuello uterino después de aplicar ácido acético al 5 %, con un orificio ligeramente alargado, con un ectropión ovalado que es más amplio en el radio de las 11 a las 6, tiene una zona más rugosa central que es tejido glandular muy característico. En el radio 6 a 11 hay una franja blanca de superficie lisa que representa la zona de transformación. En el radio 11 a 6 en la periferia del ectropión hay zona de transformación representada por epitelio delgado inmaduro.



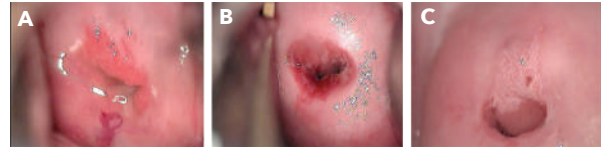
**Figura 6.6.** Este cuello uterino con ácido acético al 5% muestra un orificio alargado, en el labio posterior del orificio está la unión escamo-columnar. La zona de transformación es pequeña; en el labio anterior hay un ectopión reepitelizado que se aprecia por la superficie no tan rugosa y en donde hay zonas lisas. En la periferia en radios 11 y 12 hay dos quistes de Naboth. La zona de donde se obtiene la muestra es desde el orificio hasta los quistes de Naboth, en el labio anterior. En el labio posterior la zona de transformación es más pequeña y está en la periferia del orificio.



**Figuras 6.7.** Cuello uterino en **A** con abundante moco en **B** después de retirado, sin aplicar ninguna sustancia. En **B** se aprecia ya claramente la unión escamo-columnar en el orificio, con una zona de transformación amplia con varios quistes, el área para obtener la muestra adecuada es muy amplia y ocupa casi toda la superficie apreciable en la fotografía. En este caso debe usarse la brocha y se barre de la parte superior a la inferior.



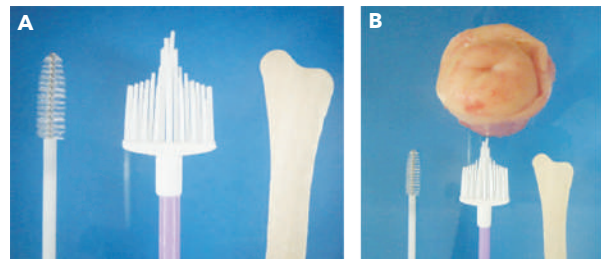
**Figuras 6.8. A, B y C.** Estas imágenes son semejantes, sin aplicación de ácido acético y después de retirar el moco, muestran una zona de transformación muy amplia de tipo inmaduro, con tejido glandular rugoso y un tono rosa más oscuro, el rosa pálido y liso es metaplasia inmadura. En este ejemplo el instrumento más adecuado es la brocha y el barrido de arriba hacia abajo abarcando toda la superficie.



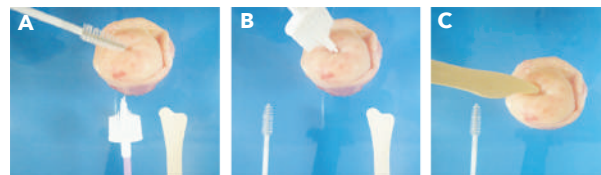
**Figuras 6.9.** Tres formas de evolucionar de un ectopión. En **A** es irregular, va del radio 11 a 4, con una zona de transformación de mediano tamaño alrededor, de aspecto liso y en radio 6 hay vasos inflamatorios prominentes. En **B** orificio entreabierto con superficie rosa, con una zona fácilmente sangrante en radio 4 a 7, con una zona de transformación lisa en la periferia. En **C**, un ectopión residual longitudinal ancho en radio 11 a 1, esta imagen es con ácido acético. La zona de transformación es también de mediano tamaño y tiene en radio 4 un orificio glandular residual, hay otros más pequeños en radio 7 y 9.



**Figuras 6.10.** En estos tres ejemplos la unión escamo-columnar no es visible, requieren del cepillo endocervical para obtener una muestra adecuada. En el ejemplo **A** el cuello se trató con conización. En **C** el orificio está deformado y muy pequeño, se requiere introducir el cepillo de manera perpendicular para que logre entrar.

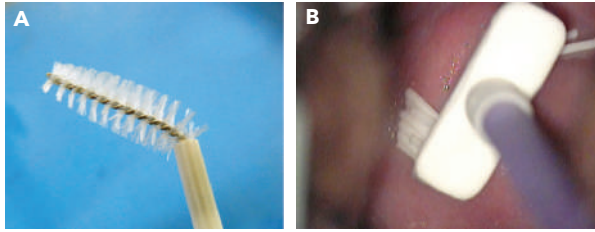


**Figuras 6.11.** Los tres instrumentos más comunes para la toma de la muestra. En **A**, lado izquierdo, o cepillo endocervical, al centro la brocha y lado izquierdo la espátula de Ayre por uno de sus extremos. En **B** cuello uterino de una pieza de histerectomía, con un orificio muy pequeño.



**Figuras 6.12.** Los tres instrumentos están en el orificio cervical para apreciar su relación con el instrumento de la toma. En el caso de la espátula en **C** está tomado con el extremo opuesto que tiene un área alargada y delgada que puede introducirse más fácil al orificio.

## La toma de la muestra



**Figuras 6.13. A y B.** Fotografía de un cepillo angulado que facilita la introducción. También es posible usar la brocha, porque sus cerdas son flexibles y ello permite introducir las en el orificio y obtener una muestra adecuada.



**Figura 6.14.** Cepillo en el orificio girado 15 a 45 grados en donde se puede apreciar que no hay sangrado, en este caso la unión escamocolumnar no es visible y por ello se usó el cepillo.



**Figuras 6.15 A, B y C.** Los tres instrumentos de barrido en forma circular tomando la periferia de la zona de transformación y algunas cerdas de la brocha toman del orificio. También en este caso hubo células de endocérnix y de la zona de transformación.

to uterino provocado por el efecto hormonal, el cuello crece de dos maneras: una en la que el endocérnix crece hacia afuera y otra en la que se conserva la proporción de la infancia, pero con mayor tamaño. En el primer caso se crea un ectropión (que suele confundirse con una úlcera de

cuello uterino por su apariencia roja y que puede sangrar al contacto) que luego se recubre (reepiteliza) como consecuencia de un fenómeno de sustitución de células cilíndricas por células planas (metaplasia). Esta área se denomina zona de transformación e implica un ectropión reepitelizado. Es una zona muy vulnerable debido a que su epitelio es más delgado y de reciente desarrollo carece de células inmunocompetentes; por ello la infección por el virus del papiloma tiene más riesgo en esta zona que en vagina, vulva y región perianal. Éste es el sitio donde debe tomarse la muestra del estudio citológico.

La zona de transformación puede ser de tamaño y apariencia muy diversa. La superficie, dependiendo de cuántas capas tenga, puede ser desde roja (pocas capas, metaplasia inmadura) o cuando tiene 20 capas en promedio en un epitelio maduro es blanca, con un tenue tono rosa. Cuando sus células están maduras adquieren glucógeno y captan yodo. **Figuras 6.5 y 6.6**

El orificio del cuello uterino casi siempre tiene moco, producido por las glándulas del área. Esto, junto con las células inflamatorias y algunas sustancias producidas por el sistema inmunitario, evitan que las bacterias penetren al interior del canal endocervical, que es un sitio estéril (sin bacterias).

El moco es de consistencia más fluida o más espesa según la fase del ciclo menstrual. Es posible que la secreción sea mayor cuando coexisten procesos inflamatorios o infecciosos.

En los casos de ectropión, el moco es mucho más abundante porque hay más células que lo producen. La secreción existente en la vagina está formada por células descamadas exo o endocervicales, células inflamatorias provenientes del endocérnix y, cuando hay inflamación, de polimorfonucleares por exocitosis a través del epitelio cervical, ya sea el plano o el cilíndrico, hay además bacterias y moco de las glándulas o líquido intercelular del epitelio. **Figuras 6.7 a 6.10**

## INSTRUMENTOS PARA LA VISUALIZACIÓN DEL CUELLO UTERINO Y TOMA DE LA MUESTRA

### Espejos vaginales

Existen dos tipos: los desechables, que son de plástico, y los de metal. Su forma es muy variable. Los de plástico son de tres tamaños: chico, mediano y grande. Los de metal tienen mayor variación en tamaño y longitud. Los de plástico dan más “confianza” por la garantía de que son desechables y el envase se rompe “enfrente de la paciente”. Son tantas las marcas, que es imposible describir cuál es la mejor. Sin duda, el mejor siempre será el que el operador conoce y manipula con mayor facilidad. Los hay de cremallera de escalones, muy duros y que al abrirlos sin delicadeza molestan a la paciente. En pacientes no relajadas suelen romperse los de plástico sobre todo en quienes tienen músculos pélvicos fuertes. Los de metal pueden dar la sensación de no haber sido lavados y esterilizados en forma adecuada. Por lo general ofrecen mejor visualización y desde luego no se rompen.

### ¿Cuál es el adecuado?

La talla de la paciente es una guía inicial; no debe usarse un espejo chico en una mujer alta, sino uno largo y de valva ancha. Si se aplica uno de valva delgada seguramente la pared vaginal hará prominencia hacia la cavidad e impedirá visualizar correctamente el cuello uterino.

Es útil saber si la mujer ha parido y cuántas veces, para las multíparas se requiere un espejo grande. Quienes tienen poca actividad sexual o han permanecido pasivas o se encuentran en la posmenopausia requieren espejos más pequeños o largos, con valvas delgadas. En mujeres obesas y multíparas un espejo de valvas angostas impedirá observar el cuello debido a la flacidez de las paredes vaginales, que se proyectan hacia el interior, entre las valvas del espejo. En estas pacientes puede utilizarse un separador de pared vaginal, que requiere de habilidad para colocarlo y retirarlo. Para evitar esa proyección de la pared

vaginal hacia la cavidad puede usarse un preservativo. Éste se coloca en el espejo, se introduce y antes de llegar al fondo de la vagina, se corta la punta del preservativo con una tijera y se queda cubriendo la pared vaginal, evitando que se obstruya la visión. Estas maniobras son comunes en los procedimientos de colposcopia y requieren adquirir destreza.

### Instrumentos de recolección de la muestra

Los más utilizados son: el cepillo endocervical, la espátula de Ayre (con o sin el extremo más delgado) y la brocha cervical. El tipo a utilizar depende de la amplitud de la zona de transformación y la UEC. Luego de introducir el espejo y visualizar el cuello deben tenerse a la mano los instrumentos que será posible utilizar.

Los costos de los instrumentos son muy semejantes; tener los tres a la mano no implica mayor costo porque en la mayoría de los casos solo se utiliza uno de ellos. **Figuras 6.11 y 6.12**

### Método para la toma

La toma del estudio debe hacerse sin demora; basta con mirar durante un momento el cuello para que sea suficiente evaluar sus características. Sin embargo, debe evitarse este exceso de confianza y efectuar la maniobra con una visualización clara del cuello e identificar la zona a muestrear y la unión escamocolumnar. El procedimiento debe realizarse tratando de evitarle molestias a la paciente, que es la mayor queja, junto con el dolor.

Para introducir el espejo en la vagina deben seguirse los pasos que señala el protocolo:

- A.** Luego que la paciente haya quedado en posición ginecológica (boca arriba, con las piernas colocadas en los soportes) pídale que separe las rodillas (en el caso de taloneras), relaje los músculos y respire lenta y profunda-



## La toma de la muestra

mente. Es imprescindible informarle en qué consistirá el procedimiento y detallárselo paso a paso (“voy a separar sus labios”, “voy a colocar el espejo”, etc.). Esto da confianza de que se sabe lo que se hace y cuándo.

**B.** Tener a la mano todo lo necesario para la toma del estudio (laminillas, fijador, contenedor de la base líquida) antes de colocarse los guantes. Un error frecuente, por prisa o exceso de confianza, es no cerciorarse de tener a la mano los fijadores, circunstancia que da lugar a la mala fijación de la muestra. Esta falta da mala impresión a la paciente, pues mientras ella ya tiene el espejo colocado, la auxiliar anda buscando el material en cajones o maniobrando para localizarlo.

**C.** *Introducción del espejo y visualización del cuello uterino.* La introducción del espejo es la molestia más frecuente. Si los labios se separan de manera adecuada con los dedos quedará una superficie húmeda en la parte interna de los labios menores, esto permite que el espejo se deslice fácilmente y con mínimas molestias. Algunas pacientes, sobre todo las que están en la etapa del climaterio, tienen resequedad de la vagina; por ello se requiere lubricar el espejo.

En la bibliografía, la mayor parte de las instrucciones para la toma de la muestra insisten en que no debe colocarse lubricante; sin embargo, la experiencia nos demuestra que sí pueden usarse mínimas cantidades de lubricante hidrosoluble (base de agua), pero no de aceite. Esto se consigue con una o dos gotas del lubricante hidrosoluble esparcidas en las valvas del espejo. El lubricante se queda en las paredes, no contamina el cuello y permite la toma correcta de la muestra.

La decisión de usar o no lubricante se toma luego de separar los labios y explorar las condiciones de humedad.

El espejo debe introducirse con una valva a la derecha y la otra a la izquierda; es decir, con la hendidura o hueco entre las valvas de arriba hacia

abajo (una hendidura en el radio 12 y otra en el radio 6 o dirigidas hacia el clítoris y la horquilla) y, conforme se introduce, rotarlas 90 grados en sentido de las manecillas del reloj (en el caso de médicos diestros).

La orientación de la cavidad vaginal es la que guía el camino que debe seguir el espejo, casi siempre unos 15 grados hacia abajo. Cuando el espejo ya está en el fondo de la vagina se abre con delicadeza y se localiza el cuello. La mayor parte de las veces, cuando las valvas se abren, el cuello hace prominencia de manera natural. Esto sucede en cuellos situados centralmente.

Si el cuello uterino no se visualiza puede deberse a abundante secreción o moco; se recomienda retirarlo antes de modificar la posición del espejo. De esta manera podrá verse mejor hacia dónde está situado. Si no se logra observar el cuello entonces se retira y cierra ligeramente el espejo; esto permite ver hacia dónde se localiza y se vuelve a introducir dirigiéndolo hacia donde se ve el cuello.

En cuellos grandes no siempre se logra visualizar el orificio o no lo suficiente como para obtener una buena muestra. En este caso deben abrirse más las valvas del espejo. En algunas circunstancias, con ayuda de una espátula de Ayre u otro instrumento (pinza de anillos) se consigue moverlo hacia el interior de las valvas.

El hecho de no poder visualizar el cuello puede deberse a varias causas: vagina muy amplia, con pliegues, que requiere un espejo de mayor tamaño. En este caso lo indicado es cambiar de espejo porque es muy difícil distinguir entre los pliegues un cuello pequeño y confundirlo con un pliegue con el orificio cervical. Este error es muy frecuente en quienes tienen poca experiencia.

Para saber si es el orificio cervical o un pliegue vaginal, se introduce un cepillo cervical; si se logra que entre sin que el pliegue desaparezca y al retirarlo hay moco cervical, significa que se trata del orificio cervical y ese material es el idóneo para el estudio.

Si el pliegue desaparece cuando se trata de introducir el cepillo, significa que es un pliegue de la pared vaginal y que es menester colocarlo en otra posición.

Cuando el espejo se abre y solo se observa la pared vaginal, quizá se esté en alguno de los cuatro lados: arriba, abajo, a la derecha o la izquierda. Si el espejo se retira y cierra un poco mediante un movimiento suave hacia los cuatro lados, podrá observarse hacia dónde hay una zona más abultada, que generalmente es el cuello uterino. Si a pesar de ello no se consigue localizarlo, lo indicado será solicitar ayuda de otra persona con más experiencia. Mover las valvas de manera brusca y varias veces puede lastimar el epitelio y ocasionar sangrado, sobre todo en mujeres atroficas y desde luego molestia de la paciente.

La última opción es el tacto vaginal para localizar dónde está situado el cuello uterino para saber hacia dónde dirigir el espejo. Si no se logra tocarlo es preferible que otra persona más experimentada lo realice, para no lastimar por maniobras excesivas.

También puede suceder que solo se visualice parcialmente el cuello. Si se aprecia el orificio claramente y se logra ver la UEC y la zona vecina, no será necesario efectuar más maniobras y se procede a la toma de la muestra (esto es inadecuado cuando se hace simultáneamente una colposcopia).

Si el espejo no puede abrirse por completo porque molesta a la paciente o porque es demasiado grande el cuello pero sí se ve el orificio, debe hacerse la toma de la muestra. Otra variante es que el cuello quede de lado. Se verá el orificio, aunque no de frente y la introducción del instrumento puede ser difícil.

Es posible en un cuello atrofico que al tratar de introducir el instrumento éste se retraiga (se sume). Esta situación requiere algunas maniobras para fijarlo en el cuello, con una pinza. Esto puede resultar molesto y doloroso si no se tiene experiencia; como siempre, lo mejor será que lo haga un profesional más experimentado.

## OBTENCIÓN DE LA MUESTRA

Es imprescindible recordar que el propósito del estudio es contar con células de la zona de transformación y UEC. Cuando el cuello y el orificio se tienen a la vista deben identificarse estas áreas. Se debe localizar la zona roja y rugosa en el orificio ya sea que esté en el borde o por fuera de éste (ectropión), observar el tejido hacia el exterior donde se transforma en superficie lisa y más blanca o rosada será la periferia de la zona de transformación (ZT).

Conforme más nos alejamos del orificio, el epitelio se aprecia más blanco y liso; esta zona corresponde al exocérvix, situado por fuera de la zona de transformación o en la periferia de ésta. La zona de transformación puede tener glándulas visibles que se identifican por orificios pequeños, o quizá con quistes, que siempre están en esta zona. El área de donde se tomará la muestra está entre estas dos zonas: la blanca exterior y la roja rugosa del orificio o alrededor de éste. Debe seleccionarse el instrumento que logre obtener células de toda esa área. En los ejemplos que se ilustran puede apreciarse que si el orificio no tiene una zona roja visible y todo el exterior es liso y blanco o rosa (excepto en procesos inflamatorios), es indicativo de que la UEC está en el interior del orificio y es indispensable usar el cepillo endocervical. Si el orificio no se observa de frente y está inclinado, no se logrará introducir el cepillo; en este caso se hace una angulación del extremo distal antes de las cerdas. También es posible usar la brocha, porque sus cerdas son flexibles y ello permite introducir las en el orificio y obtener una muestra adecuada. En los cuellos con ectropión, aunque resulta muy fácil introducir un cepillo, solo se obtiene material del endocérvix y no de la zona de transformación. En estos casos debe utilizarse una brocha o una espátula.

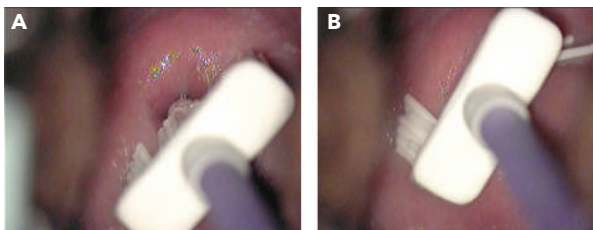
*Manipulación del instrumento:* puesto que el cepillo es redondo se obtienen células en toda la circunferencia y por lo mismo solo debe girarse 15 o máximo 45 grados. Si se gira más se originará sangrado como consecuencia del retiro de las dos capas de células y los vasos quedan al descubierto.

## La toma de la muestra

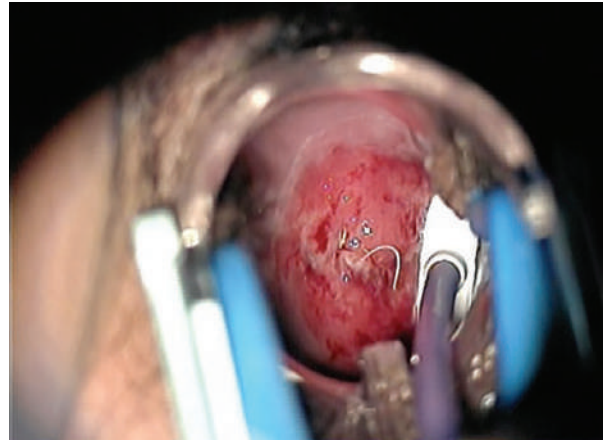
La brocha tiene cerdas flexibles en una línea con diferente longitud. En el centro son más largas. Si cuando se introduce a través del orificio se hace en forma paralela se consigue que las cerdas entren al endocérnix y las más cortas se flexionen hasta quedar en contacto con el exocérnix y con la zona de transformación (**Figura 6.13 B**); deben darse dos a tres vueltas máximo y retirarlo, con ello se obtiene una buena muestra. De nuevo, si el orificio no se ve de frente, es posible inclinar la brocha y lograr que las cerdas se introduzcan al orificio. En cuellos muy grandes y con ectropión es posible que las cerdas más cortas no alcancen la periferia del ectropión, donde está la UEC y la zona de transición; desde luego que se obtendrá material teóricamente adecuado porque hay células endocervicales, pero no de la zona de transformación, porque de la periferia no se obtuvo muestra alguna. En estos casos debe hacerse un “barrido” de arriba hacia abajo, que garantice la obtención de células de la periferia del ectropión, donde está la zona de transformación y, aunque no se introduzca al orificio, no hay problema porque la UEC está afuera. El barrido también puede hacerse circularmente si la forma del ectropión así lo requiere. **Figuras 6.13 a 6.18**

## Espátula

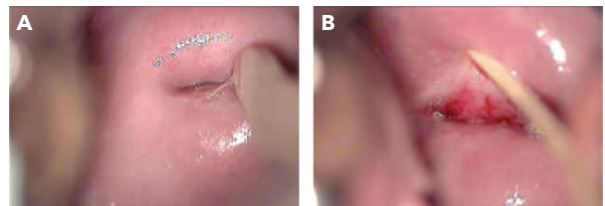
Tiene forma de hueso (fémur) y su extremo más delgado debe entrar en el orificio, si éste es más pequeño que el instrumento no debe usarse. La parte vecina de esta zona estrecha tiene una cur-



**Figuras 6.16. A y B.** En este ejemplo en dos pasos se aprecia en **A** la introducción de la brocha en un orificio redondo abierto y con la unión escamocolumnar visible, en **B** ya entró al orificio y está girando, con las cerdas flexionadas y se aprecia que está obteniendo material del área periférica, incluyendo toda la zona de transformación.



**Figura 6.17.** Barrido periférico en un cuello uterino con un ectropión amplio y con la zona de transformación en la periferia muy pequeña. En este caso es necesario abarcar hasta la zona blanca periférica a la roja del ectropión.



**Figuras 6.18.** El ejemplo **A** ilustra la punta más delgada de la espátula entrando al orificio, ya tiene moco de esta zona y se desplaza hacia ambos lados. El orificio es alargado, y en forma circular cuando es redondo. **B.** Espátula que abre ligeramente el orificio para apreciar la unión escamocolumnar y permite muestrear la unión escamocolumnar. En este caso la zona de transformación es muy pequeña y también en la periferia del orificio y accesible al instrumento.

vatura que, teóricamente, debe obtener células de la parte externa redondeada del exocérnix.

Al igual que la brocha, deben darse dos a tres vueltas máximo y el giro se debe interrumpir ante la primera evidencia de sangrado. Es preferible obtener menos muestra que una muestra muy diluida con sangre que es muy poco útil. La madera o el plástico de la espátula son más rígidos que las cerdas de la brocha y causan más fácilmente sangrado. En mi experiencia, éste es el instrumento que menos utilizo para la toma de la muestra; sin embargo, es extremadamente útil para mover el cuello y ponerlo en posición central o de frente para utilizar otro instrumento.

El cuello puede sangrar con cualquier instrumento dependiendo muchas veces de maniobras bruscas. También sucede cuando hay inflamación, que se identifica por la existencia de vasos capilares o venosos prominentes. Desde la visualización inicial del cuello puede anticiparse que al mínimo contacto es posible que sangre. En esta circunstancia, la sangre diluye la muestra o los frotis obtenidos son muy gruesos, con material encimado que dificulta la fijación, quedando con artificios que dificultan su interpretación. Para evitar esto debe retirarse el instrumento, cualquiera que sea, ante cualquier indicio de sangrado. Es preferible poca muestra y que contenga algunas células de la zona de transformación, a una muestra con mucha sangre, mal fijada y gruesa (en el caso de la citología tradicional). Resulta mucho menos problemática la sangre en una muestra fijada en base líquida ya que el líquido lisa los eritrocitos y se logra tener células bien fijadas, en una sola capa y muy adecuadas para su visualización al microscopio. En cuellos en los que se anticipa que sangrarán con facilidad, la obtención de la muestra debe hacerse rápida y suavemente. Cuando se usa la brocha es posible ejercer presión sobre el cuello; con ello se logra comprimir los vasos durante la maniobra y el sangrado comienza luego de retirar el instrumento.

**Figura 6.19**

### Fijación de la muestra

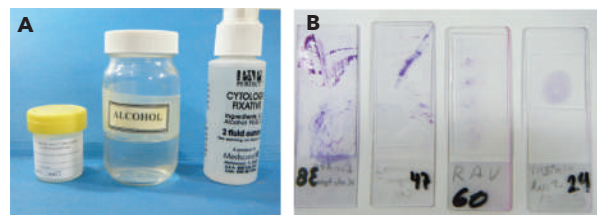
El material obtenido se adhiere al portaobjetos de vidrio, gracias al moco y la humedad de las células al entrar en contacto con el vidrio; en uno o dos segundos se deshidratan. Es indispensable



**Figura 6.19.** Cuando se usa la brocha es posible ejercer presión sobre el cuello; con ello se logra comprimir los vasos durante la maniobra y el sangrado comienza luego de retirar el instrumento.

que la muestra se fije de inmediato (uno o dos segundos). Las partes más delgadas del frotis tienen menos posibilidades de fijarse adecuadamente. Las de mayor grosor se fijan mejor, pero son más difíciles de ver al microscopio porque tiene células encimadas. Cuando se usa un frasco con alcohol para la fijación (alcohol de 96%) y la laminilla se sumerge inmediatamente, las posibilidades de éxito son mayores. Es posible que el tiempo transcurrido entre la colocación del material celular en la laminilla y la aplicación del aerosol sea de varios segundos (tiempo para tomar el recipiente del aerosol y apretar la válvula), parte del material ya se habrá desecado y dará como resultado una fijación irregular o mala. Cuando una célula se deseca no hay forma de restituir esa mala fijación. Cuando esto sucede y se advierte, una opción es la tinción de Wright para los frotis de sangre periférica (que siempre es material desecado), aunque ésta no se usa en citología vaginal. Se utiliza en biopsias por aspiración. **Figura 6.20**

Si la muestra se entrega a la enfermera o asistente y se le pide que la fije, esto requiere a veces más tiempo y los resultados también son deficientes. Es preferible pedir a la asistente que tenga el aerosol a la mano y la persona que lo tomó sosten-



**Figuras 6.20. A.** Frascos de líquido fijador para citología. El frasco amarillo es uno de los tres conservadores de base líquida para citología. El frasco de enmedio contiene alcohol etílico al 96%, que es el habitual usado en las torundas de alcohol en consultorios y hospitales. El aerosol en el lado derecho tiene una variedad de presentaciones, algunas marcas tienen mezcla de otros alcoholes cuya proporción a veces no está especificada. Es el mismo alcohol etílico al 96%. Cuando se usa una lata de aerosol de pelo con alcohol no debe contener laca. **B.** Ejemplo de los frotis de citología fijados, todos se realizaron con cepillo endocervical en la parte inferior y brocha en la superior. El etiquetado con el número 47 es con espátula. El 60 es con cepillo rodado sobre la laminilla. El 24 es con un botón de base líquida.

## La toma de la muestra

ga la laminilla y la asistente aplique el aerosol en el momento en el que se retira el instrumento de la laminilla. Otro error es que se identifica o rotula la laminilla después de colocar la muestra y antes de fijarla. El tiempo que lleva etiquetar la laminilla es prolongado y, seguramente, la muestra ya es inadecuada por la desecación.

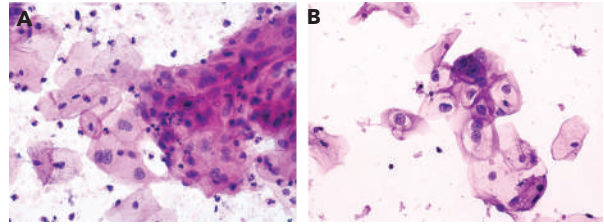
En el caso de citologías en base líquida, la fijación es óptima en todos los casos, debido a que el material se toma, casi siempre, con la brocha, misma que se desprende del mango y se coloca en el recipiente con el líquido fijador. Las células obtenidas están contenidas entre las cerdas de la brocha y con material húmedo que tarda en secarse; sin embargo, ello no debe ser motivo para dejar el instrumento fuera del fijador.

Es preferible hacer el etiquetado o rotulado de la muestra después de retirar el espejo y luego de que la paciente ya se ha reincorporado. También es posible rotular el recipiente o la laminilla antes de la toma de la muestra, cuando la paciente se está preparando. Cuando por cualquier circunstancia se rotula una laminilla o un contenedor de base líquida y no se obtiene la muestra de esa paciente, debe desecharse para evitar dar un resultado equívoco. **Figura 6.21**

### Complemento de la toma adecuada

#### **Datos clínicos y condición previa a la toma**

Es un error común no tener los datos completos en la solicitud del estudio, en muchos casos sólo el nombre y la edad. Es imprescindible tener, como mínimo, la edad, fecha de la última menstruación, embarazos, partos o cesáreas y consumo de hormonas y tipo de medicamentos. El motivo del estudio resulta de particular interés. Es diferente un estudio que se realiza de rutina a uno que se efectúa para corroborar una alteración detectada en un estudio previo o darle seguimiento después del tratamiento (cualquiera que éste haya sido). La fecha de este estudio es importante. No debe tomarse un nuevo estudio



**Figuras 6.21.** En **A** un frotis bien fijado y con material adecuado, pero con células encimadas, aunque sus caracteres son apreciables requiere más tiempo en lograr enfocar cada célula en lo individual para su valoración. En **B** frotis en base líquida, las células son más ordenadas, visibles de manera individual. Ambas tienen una lesión de bajo grado, con coilocitos en B.

antes de dos semanas. Si el tiempo es menor y hubo una lesión muy pequeña, superficial, o en un epitelio muy delgado, no habrá tiempo de que la zona afectada regenere células normales o anormales sino hasta dos o tres semanas después. Si el procedimiento previo de la toma de la muestra fue muy enérgico, situación que se desconoce, con mayor razón deben esperarse cuando menos dos semanas.

Si la superficie del cuello uterino se aprecia sin epitelio; es decir, roja, sin moco y con secreción o fibrina adherida no debe tomarse la muestra. Esto crea un falso negativo que puede tener trascendencia. A veces se confía más en el segundo resultado, sobre todo cuando es negativo. El primer estudio pudo tener muchas células y éstas no se han regenerado y la segunda toma tiene pocas células, que por ello mismo no son representativas. Esto es válido, también, cuando el siguiente paso es tomar una biopsia, sobre todo en las lesiones de bajo grado porque la mayor parte de las alteraciones se aprecian más evidentes y predominantes en el epitelio superficial, aunque siempre hay alguna alteración en la capa basal y parabasal.

La aplicación vaginal previa de medicamentos hormonales para madurar el epitelio es muy aconsejable y quizá debería utilizarse de rutina en pacientes con atrofia. La existencia de células de atrofia puede malinterpretarse como displasia; es una muestra difícil de interpretar y más si se agrega un proceso inflamatorio que, con frecuencia, arroja

un reporte falso positivo por lo que es preferible dar tratamiento antiinflamatorio antes de la toma del estudio citológico. Y en las atróficas madurar el epitelio antes de la toma de la muestra.

La inflamación puede causar problemas de falsos negativos o positivos; los primeros por "dilución" de las células alteradas entre las inflamatorias. En los falsos positivos debido a que las células inflamatorias pueden confundirse con cambios displásicos. El estudio debe realizarse después de cinco días de terminado el tratamiento hormonal y no después de 20 días porque el efecto de ello puede haber terminado y quizá ya se haya iniciado de nuevo la atrofia. El estudio tampoco debe hacerse cuando se han aplicado antiinflamatorios o antibióticos tópicos; deben esperarse cinco días para realizar la toma. En estos casos, el tiempo de más no es crítico, a menos que de nuevo exista infección o inflamación. Si la paciente acostumbra duchas vaginales, éstas no deben realizarse cuando menos 48 horas previas al estudio. La paciente no debe estar menstruando. Cuando existen sangrados irregulares debe instruirse a la paciente para que acuda al estudio hasta después que haya cesado el sangrado pero, si no hay opción y el sangrado persiste, debe realizarse la toma.

### Tipo de estudio: convencional o de base líquida

La citología convencional se practica desde hace 60 años y en ese lapso ha demostrado cumplir con su cometido de reducir la mortalidad por cáncer cervicouterino. Sin embargo, en la actualidad el objetivo es la detección temprana y en etapas totalmente controlables. A pesar de los esfuerzos en el control de calidad en todo el procedimiento sigue habiendo mujeres con cáncer, a pesar de haberse realizado cada año su estudio. En ambos métodos, convencional y de base líquida, se dan falsos negativos y positivos. Los de mayor trascendencia son los falsos negativos, porque dan una falsa seguridad de que no existe lesión. El siguiente estudio, sobre todo si es a más de un año, puede mostrar una lesión de alto grado o un cáncer

invasor. La mayor parte de los resultados falsos negativos deriva de la deficiente toma de la muestra, objeto de este escrito. Al mejorar la toma, los resultados falsos negativos con ambos métodos se reducen 60 a 70%. El resto queda a la interpretación en el laboratorio.

En el método convencional sólo 20 a 30% del material colectado se deposita en la laminilla y 70 a 80% del material sobrante se queda en el instrumento y se desecha. En el caso de la base líquida 100% del material se fija de manera adecuada, pero sólo 5% se coloca en la laminilla para su observación. Hay menos células a observar, distribuidas en una sola capa y bien fijadas. La uniformidad de la muestra depositada en la laminilla está garantizada por la mezcla homogénea que se hace durante la elaboración de ésta. Un análisis (metanálisis) de los estudios que muestran la diferencia entre ambos métodos para detectar una lesión precursora de cáncer (NIC) o cáncer invasor demuestra que no hay diferencia entre ambas metodologías, de manera que si la muestra está bien tomada, el resultado es semejante en ambos casos.

¿Cuál sería, entonces, la ventaja de la base líquida? Hay varias razones a favor y en contra. A favor están las siguientes (Ver las **Figuras 5.3 y 5.4**):

1. *Permite, sin tomar una nueva muestra, realizar un nuevo frotis en caso de duda, hacer pruebas complementarias en la misma muestra, sin la molestia para la paciente por la nueva toma.*
2. *En mujeres que han tenido una lesión de NIC o cáncer previo permite, en caso de que resulte positiva, realizar pruebas complementarias.*
3. *En mujeres con atrofia la muestra es escasa y generalmente con artificio por desecación. En la base líquida el material está muy bien fijado y con mayor cantidad de células.*
4. *En caso de que una mujer no se haya realizado nunca o tenga varios años de no hacerse*

## La toma de la muestra

*el estudio citológico y que, por lo mismo, de ser positivo es posible que se niegue a un estudio posterior.*

5. *Fuera de estas situaciones, el estudio citológico es igualmente confiable con ambas metodologías. Desde el punto de vista del patólogo es mejor ver material bien fijado y en una sola capa, que muchas células en las que predomina el material inflamatorio y en una gran parte de los casos amontonado.*

## La secreción

Cuando el espejo se coloca en su posición y se aprecia el cuello uterino, también se observa una secreción que puede variar en cantidad, consistencia y color. Ésta es el material que se obtiene para el estudio. Si no se elimina el exceso de secreción es posible que se detecten menos casos de lesión. En un estudio realizado en nuestro laboratorio se demostró que, en comparación con la primera muestra tomada, la segunda tiene 50% más de posibilidades de detectar una lesión que cuando se analiza la secreción existente que está formada primordialmente por células inflamatorias. Esto se consigue removiendo el moco con un cepillo endocervical, sin rozar el cuello y desplazándolo hacia el fondo del saco, enrollando la secreción a manera de dejar una superficie libre pero húmeda. Rozar la superficie cervical puede originar sangrado. Si la superficie de la zona de transición se roza mucho pueden eliminarse células que quizá sean diagnósticas y el método se alteraría. Hay que recordar también que el objeto es obtener células que están viables todavía en el epitelio y que no se han desprendido ya que una vez desprendidas y entre la secreción tienen artefacto por que ya están en proceso de "muerte celular" por falta de nutrientes.

## Quién debe analizar el estudio

La mayor parte de los estudios efectuados en consultorios médicos no se envían al profesional

más experimentado sino al que cobra menos. Esto incluye a personas que trabajan en alguna institución oficial, con tiempo y recursos de esta, sin un número asignado de estudio, sin un archivo confiable, que suelen entregar los resultados en hojas sin dirección, si acaso el número de un teléfono celular. En cambio, un laboratorio profesional, confiable y formalmente establecido cuenta con instalaciones físicas adecuadas, equipo, citotecnólogos que realizan el escrutinio de las laminillas y saben describir debidamente los hallazgos, un patólogo, preferentemente con especialidad en citopatología que revisa la totalidad del material y un jefe del laboratorio que analiza todos los casos positivos. Lo ideal es que cuente con pruebas de inmunohistoquímica y moleculares que permitan corroborar o rechazar los estudios con ASC US o H o con cáncer. Las posibilidades de error en este tipo de laboratorios son mucho menores. Está demostrado que la combinación de ambos especialistas es muy conveniente. Los citotecnólogos son muy sensibles para detectar lesiones, pero menos específicos que los patólogos y, viceversa, los patólogos son menos sensibles para detectar lesiones pero más específicos. Explicado de otra manera: los citotecnólogos son muy buenos para ver algún cambio mínimo en las células; sin embargo, detectan cambios que no son enfermedad y los patólogos detectan menos enfermedades, sobre todo leves, que los citotecnólogos detectan. Por esta razón, los citotecnólogos no deben dar resultados independientes, sino formar parte de un equipo.

## ¿Cuál es la confiabilidad de un estudio?

Si el patólogo reporta más de 6% de resultados con alteración de cualquier tipo (excepto inflamatoria): ASC US, H o VPH, o displasias o menos de 1% se debe dudar de los resultados. La excepción con resultados positivos es en poblaciones de alto riesgo. Para detectar esto se requiere hacer gran cantidad de estudios, un ginecólogo que toma dos o tres citologías por semana tendrá poca oportunidad estadística de

saber si su patólogo diagnostica o no de más o de menos. En nuestro laboratorio el promedio de alteraciones en población de bajo riesgo ha estado entre el 1 y 2%, la excepción ha sido recientemente a partir de diciembre 2021 en que hemos detectado más pacientes con lesiones, sobre todo de alto grado y que han sido las que no se realizaron estudios durante los dos años de la pandemia, esto ha subido al 4% y con algunos cánceres invasores.

### **Cuándo debe realizarse el primer estudio de citología y cuándo ya no debe hacerse**

Las normas internacionales indican que debe hacerse luego de uno a dos años del inicio de relaciones sexuales. La razón es que la posibilidad de adquirir el VPH al inicio de la vida sexual es muy alta (90%). La mayor parte de los virus tiene un ciclo corto de enfermedad intrascendente o episomal que desaparece espontáneamente entre 3 y 12 meses o, incluso, hasta 18 meses en los de alto riesgo. Si en ese lapso se realizan estudios para detección se diagnosticarán muchas lesiones que, solas, se curarán en menos de dos años. No debe alarmarse a las pacientes y, mucho menos, tratarlas innecesariamente. El cáncer cervicouterino tarda en desarrollarse varios años, lo que significa que es excepcional que en una mujer sin lesión en dos años logre llegar a un cáncer invasor, excepto en mujeres con VIH positivo o desnutridas, o con tratamientos con inmunosupresores, en quienes las lesiones progresan más rápidamente. En mujeres con vida sexual muy activa, con varias parejas sexuales y de inicio a muy temprana edad se recomienda tomar el estudio entre los seis y doce meses de iniciada la vida sexual.

Los estudios citológicos comienzan a perder sentido en mujeres mayores de 60 años que cumplan los siguientes requisitos: más de cinco años sin tener relaciones sexuales, diez años desde el último estudio citológico realizado adecuadamente, sin displasia, cáncer o virus del papiloma huma-

no. En la actualidad, también mediante pruebas moleculares negativas (PCR): si no hay virus, no hay cáncer. La excepción son los estudios de pacientes con cáncer invasor y las lesiones de alto grado en mujeres de 75 o más años y, excepcionales, cuando el cáncer no está relacionado con el VPH.

### **Qué hacer con un resultado positivo**

Según el sistema Bethesda y otros estudios, un resultado con ASC US o ASC H significa que existen atipias con posibilidades variables de ser lesión y que requieren confirmación. En el caso de ASC US la posibilidad de que sea una verdadera lesión (NIC) es muy baja: menor a 20%. Por lo general son cambios inflamatorios, metaplasia o ambos con o sin cambios degenerativos. En el caso de ASC H la posibilidad de una lesión de alto grado es mayor y se corrobora en más de 50% de los casos. Las células que dan esa apariencia y confusión son la metaplasia inmadura y la atrofia. Todos estos diagnósticos deben corroborarse mediante colposcopia y, en su caso, con biopsia, ambas realizadas por personal experimentado. Las pruebas moleculares (PCR) si son positivas no confirman el diagnóstico, sólo detectan que existe el virus. Una lesión grave siempre debe contar con una prueba viral positiva con virus de alto riesgo. En nuestro país y al igual que en el resto del mundo, la biopsia que se considera debe ser el juez final. En el caso del cuello uterino, tiene un error ya demostrado de entre 50 y 70%, mismo que se reduce, casi a 0%, cuando se aplican e interpretan adecuadamente las pruebas de inmunohistoquímica de p16 y Ki67.

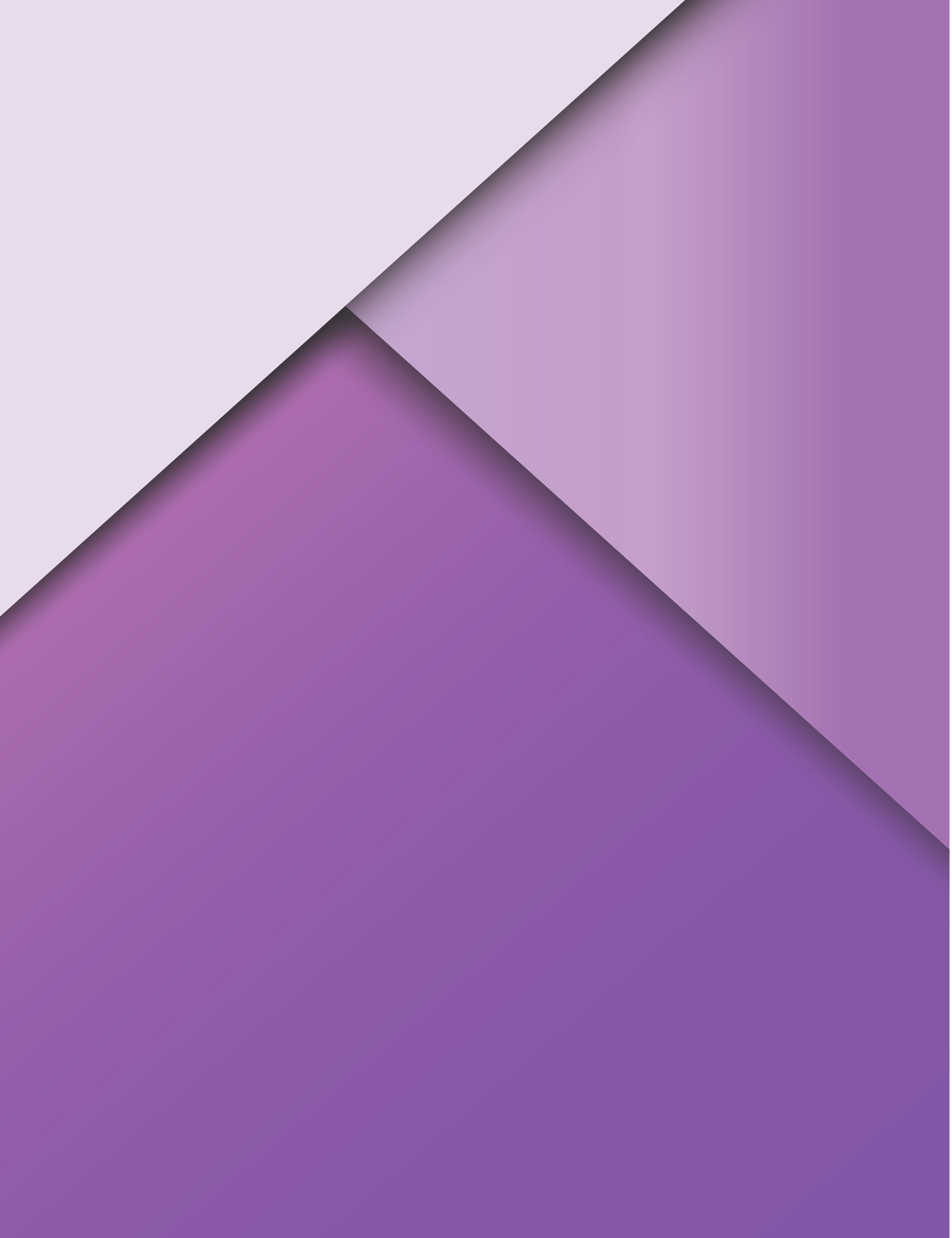
### **BIBLIOGRAFIA**

1. Apgar B, Brotzman GL, Spitzer M. Colposcopia principios y práctica. McGraw Hill, México. 2003. Ch 5: 130.
2. Berek J. Ginecología de Novak. 13a edition. McGraw Hill, México D.F. 2006. Ch 16: 385-93.
3. Baliga BS. Principles and practice of colposcopy. 1st edition. Jaypee Brothers and McGraw Hill, New Delhi. 2004; Ch 3: 17-18



## La toma de la muestra

4. Burghardt E. Colposcopy and Cervical Pathology, Text Book and Atlas. 2nd edition. Ed Thieme Medical Publishers, New York. 1991; Ch 9: 127-30.
5. De Palo G, Chanene W, Dexeus S. Patología y tratamiento del tracto genital inferior. Masson, Barcelona 2000. Ch 1: 14-15.
6. ASCCP. Practice Guidelines: management issues related to quality of the smear. J Low Gen Tract Dis 1997;1:100-6.
7. Curiel-Valdés JJ. Improving cytology samples from the uterine cervix: A simple visual Instruction. J Lower Gen Tract Dis 2004;8:43-7.
8. Kotaska A, Jasenka M. Cervical cleaning improves Pap smear quality. CMAJ. 2003;169:666-9.
9. Hans N, Cave A, Szafran O, Johnson G, Glass A, Spooner GR, Klemka P, Schipper S. Papanicolaou Smears: to swab or not to swab. Can Fam Physician 2007;53:1328-9.
10. ASCCP. Cervicovaginal cytology based on the Papanicolaou technique: approved guideline, 3rd edition. (CLSI publication GP15-A3) November 2008.
11. Davey DD, Cox JT Austin RM, Birdsong G, Colgan, Terence J, Howell LP, Husain MM, Darragh TM. Cervical cytology specimen adequacy: patient management guidelines and optimizing specimen collection. J Low Gen Tract Dis. 2008;12:71-81.
12. Solomon D, Nayar R. El sistema Bethesda para informar la citología cervical. Ediciones Journal Junin. Argentina 2005.
13. Bishop JW, Bigner SH, Colgan TJ, Husain M, Howell LP, McIntosh KM, Taylor DA, Sadeghi MH. Multicenter masked evaluation of AutoCyte PREP thin layers with matched conventional smear. Acta Cytol 1998;42:189-97.
14. Corkhill M, Knapp DHutchinson KM, Inhorn SL. Comparison of conventional papanicolaou smears and a fluid based, thin-layer system for cervical cancer screening. Obstet Gynecol 1997;90:278-84.
15. Ferris DG, Heidermann NL, Litaker MS, Crosby JH, Macfee MS. Efficacy of liquid-based cervical cytology using direct to vial sample collection. J Family Practice 2000;49:1005-11.
16. Linder J, Zahniser D. The thinprep pap test: a review of clinical studies. Acta Cytol 1997;41:30-8.
17. Austin RM, Ramzy I. Increased detection of epithelial cell abnormalities by liquid-bases gynecologic cytology preparations. Acta Cytol. 1998;42:178- 83.
18. Wilbur DC, Facik MS, Rutkowski MA, Mulford DK, Atkinson KM. Clinical trial of the CytoRich specimen-preparation device for cervical cytology Acta Cytol 1997;41:24-9.
19. Davey E, Barratt A, Iwing L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, Saville AM. Effect of study design and quality on unsatisfactory cytology classifications rates, and accuracy in liquid-based versus conventional cytology: a systematic review. Lancet 2006;367:122-32.
20. Obwegeser JH, Brack S. Does liquid-based technology really improve detection of cervical neoplasia? Acta Cytol 2001;45:709-14.
21. Curiel-Valdes J.J. Citología vaginal: la importancia de la zona de transformación y como obtener una muestra adecuada. Gac Méd Méx 2002;138:259265.
22. Curiel-Valdés J.J., Briones Pimentel J, Bandala C. Improving sensitivity of cervical cytology by removal of cervical secretions before sampling: a prospective study in Mexico. Int J Clin Exp Pathol 2014;7(9):5895-5901



# 7

## Infección en el hombre

*José de Jesús Curiel Valdés*

### Introducción

Desde siempre, el hombre se ha considerado como el vector (trasmisor) de la infección, aunque la adquiere de parejas sexuales ocasionales o estables. La definición de pareja estable, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), es el compañero único con quien se mantienen relaciones sexuales por más de seis meses. La información más reciente muestra que la prevalencia es mayor que en las mujeres. En México, Parada y colaboradores encontraron una prevalencia de 20% en hombres y 13% en mujeres.<sup>1</sup> Por tradición, se admite que el hombre tiene mayor número de parejas sexuales que la mujer, situación que puede explicar esta mayor prevalencia. Stier y su grupo<sup>2</sup> afirman que la prevalencia de lesiones de pene y genitales del hombre es mayor que la de cuello uterino, pero persiste menos en hombres que en mujeres. La eliminación del VPH es menor en el hombre, sobre todo cuando tiene muchas parejas sexuales. La prevalencia a través del tiempo en hombres es más constante, a diferencia de las mujeres, lo que indica que ellos adquieren menor protección contra el virus (quizá se debe a que el cuello uterino es una mucosa y

en el hombre es epitelio con queratina que evita el contacto con el sistema inmunológico).

Aún no existe un esquema semejante al de la mujer para el diagnóstico y tratamiento e, inclusive, no hay acuerdo si debe o no explorarse al hombre, ni quién debe hacerlo. Existen trabajos que apoyan el estudio en ellos y quienes dan razones sólidas para no hacerlo. Palefsky<sup>3</sup> insiste en el estudio del hombre para comprender mejor la interacción entre la pareja. Por lo mismo, en el caso de su estudio no hay una metodología universalmente aceptada. Todo ello genera confusión y desconcierto. Tomando en cuenta que el hombre padece cáncer de pene con una frecuencia mucho menor que el cáncer cervicouterino y en edades mayores de 50 o 60 años, su papel se limita, prácticamente, a la transmisión a la pareja. Lo adquiere igual que la mujer al inicio de la vida sexual, el ciclo en él se considera que es de mayor persistencia en tiempo que en la mujer y, al igual que en ella, hay curación total también por las propias defensas. El hombre no tiene una zona de transformación como la mujer y todo el epitelio del pene y áreas genitales y anales es maduro y queratinizado desde naci-

miento y, por lo tanto, tiene células dendríticas y de Langerhans. En el hombre existe también la manifestación de la forma plana y de verrugas. En la revisión simultánea de parejas es más frecuente que coexista en quienes han cambiado recientemente de pareja sexual comparado con las que tienen más de dos años de ser pareja sexual. Es más frecuente que solo uno de ellos tenga la enfermedad. En muchas instituciones en México se ha descontinuado el estudio del hombre por los problemas familiares creados por los resultados aparentemente discordantes. En este momento hay que recordar el sobrediagnóstico en la mujer y que cuando a él se le explora y no se encuentra VPH se culpa a la mujer de promiscua o infiel; en los casos que se han revisado los estudios de la mujer no reportan NIC ni VPH, es decir fueron falsos positivos. Si el ciclo del virus solo puede ser estudiado en tejidos y el pene es, desde luego, diferente desde el punto de vista del tipo de epitelios (que el cuello uterino), es necesario hacer consideraciones importantes, derivadas de los estudios clínicos actualmente disponibles.

En el hombre podría considerarse la eversión uretral, un sitio semejante a la unión escamocolumnar, porque esta zona es más delgada, por estar en la punta es el sitio de mayor traumatismo y de más contacto con el cuello uterino durante la relación sexual y, por lo mismo, con mayor posibilidad de adquirir en ella el VPH (no hay zona de transformación).

Existen pocos estudios relacionados con el ciclo en el hombre, debido a que no se da seguimiento ni importancia a la enfermedad. La uretra tiene un epitelio delgado y el VPH, para hacer coilocitosis, requiere epitelio grueso, solo ocasionalmente aparecen verrugas o papilomas. Puede ser sitio de reservorio. El glande y el cuerpo del pene son sitios donde puede haber una infección productiva con condilomas o infección plana porque tienen epitelio plano estratificado que madura y son detectables en un estudio de peneoscopia.

## Cómo se diagnostica en el hombre

El hombre es poco accesible a dejarse estudiar por diversas razones; una de ellas es por que al consultar en internet no encuentra uniformidad ni fundamento sólido acerca de cómo y cuándo ser estudiado. De manera ideal se requiere saber si hay enfermedad o solo existencia de virus. En el caso de enfermedad, si es forma acuminada con verrugas o la plana (no visible a simple vista) o ambas. Por lo general, el estudio es motivado primordialmente por tres razones: 1) la mujer tiene la enfermedad y su ginecólogo o médico tratante le indica el estudio, 2) el hombre tiene lesiones visibles y 3) existe una inquietud importante en alguno de ellos o en ambos, con evidente alteración de su vida sexual. La mujer se rehúsa a las relaciones sexuales, salvo que el hombre se realice los estudios y no tenga el VPH.

Cuando el hombre decide realizarse los estudios existen varias posibilidades: hacérselos por métodos de biología molecular, PCR de cualquier tipo y por estudio de p16 en cepillado uretral. Con esta última metodología la experiencia del laboratorio muestra sensibilidad alta con mediana especificidad, lo que se traduce en la detección de más casos de los reales; sin embargo, como prueba inicial si es negativa es confiable en 80% para existencia del virus en la uretra.

Cualquier prueba debe complementarse con peneoscopia porque la prueba viral se realiza tomando una muestra de la uretra y debe también tomarse del exterior. El raspado exterior, a ciegas, sin seleccionar un sitio que muestre un área acetorreactiva, resulta en falsos negativos. En nuestra experiencia la toma de muestras del surco balano prepuccial a ciegas ha sido decepcionante, incluso con métodos como PCR.

La peneoscopia consiste en observar el exterior de los genitales y se realiza con colposcopio después de 15 minutos de impregnación con ácido acético al 5% en búsqueda de lesiones acetoblancas ligeramente elevadas y rugosas.

## Infección en el hombre

Los resultados integrados entre las dos pruebas pueden ser de positividad en ambas regiones: uretra y exterior o positivas solo en una de ellas. En nuestros resultados encontramos que en 85% existe lesión en ambos sitios. Es frecuente que el hombre tenga lesiones acuminadas pequeñas que no se habían observado y son evidentes en la peneoscopia. Es poco frecuente tomar una biopsia en el hombre para estudiar las lesiones planas, que sería lo ideal para corroborar si las lesiones acetorreactivas que se aprecian son o no, efectivamente, ocasionadas por el virus. Con base en las pocas biopsias de lesiones sugerentes en peneoscopia y con cambios histológicos que son positivos a p16 y PCR se demuestra que, efectivamente, estas lesiones son por VPH. El estudio con citología convencional en el hombre, ya sea de uretra o de piel, no tiene ninguna utilidad, aunque se utiliza por algunos médicos, no hay lesiones detectables, con excepción de las verrugas en la uretra que son muy raras. En lesiones acuminadas, el raspado muestra en la mayor parte células superficiales normales sin cambios coilocíticos y la displasia es muy rara y solo la hemos visto en hombres mayores de 50 años (**Cuadros 7.1 y 7.2 y Figuras 7.1 a 7.6**).

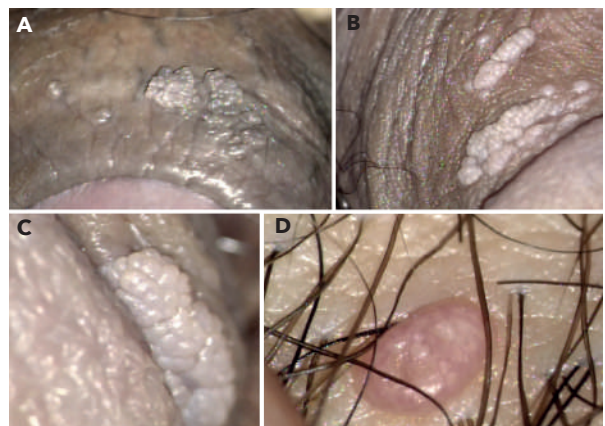
Uno de los problemas es ¿qué sucede si no es estudiado o tratado? En el estudio de parejas y su seguimiento a través de los años se ha encontrado que las mujeres que se infectaron en la etapa de adolescente o adulto joven son quienes tienen mayor posibilidad de persistencia del VPH. Esto se explica porque adquieren anticuerpos

**Cuadro 7.1.** Estudio de hombres en nuestro laboratorio realizados de 2010 a 2012. Peneoscopia con p16 y estudio de PCR secuencial

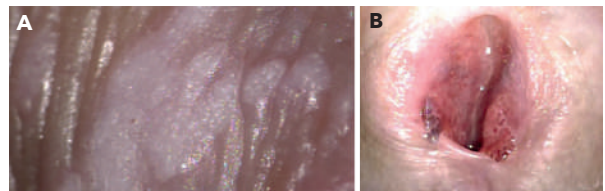
Prueba	p16 (%)	PCR (%)
Total	65	100
Positivos p16	55	84
PCR positivos	52	80
Peneoscopia	53	82
Lesiones acetoblancas rugosas y elevadas, eversión uretral		
p16 en ella y él	48	75

**Cuadro 7.2.** Estudio de 65 casos (2010 a 2012) positivos, negativos, grado de riesgo de virus encontrados y comparación con el estudio de peneoscopia

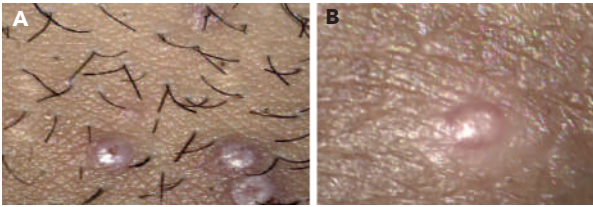
Prueba	p16 n = 65 (%)	PCR n = 65 (%)	Peneos- copia positiva n = 65 (%)	Eversión uretral n (%)
HPV positivo	54 (83)	52 (80)	50 (77)	30 (46)
Alto riesgo	40 (61)	34 (52)	37 (57)	17 (26)
Bajo riesgo	14 (21)	18 (28)	8 (12)	7 (11)
Negativos a HPV	11 (17)	13 (20)	5 (8)	6 (9)
Total	65 (100)	65 (100)	50 (77)	30 (46)



**Figura 7.1.** Imágenes de verrugas características de varios tamaños y formas, las verrugas son iguales, no importa el sitio, son espiculadas, de base amplia y firmes, las ilustradas pertenecen a hombres. **A, B y C** están en la piel del prepucio. **D.** La lesión está en el pubis y está menos espiculada y más redonda, estas verrugas están en fase poco productiva, son más estables en cuanto a su tamaño y forma y esto hace dudar que sean verrugas ya que duran varios años.



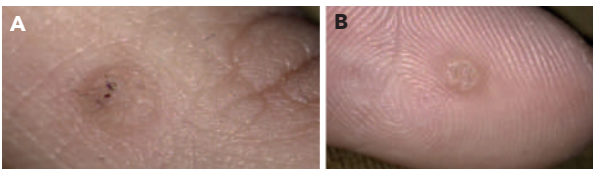
**Figura 7.2. A.** Forma plana de la infección, ya con aplicación de ácido acético en la piel del pene, se aprecia rugosa, elevada y es acetorreactiva. **B.** Dos condilomas en la desembocadura de la uretra, se aprecian vascularizados y su aspecto es característico. Este caso en particular recurrió varias veces, se aisló VPH tipo 11.



**Figura 7.3.** Imágenes características de molusco contagioso; se aprecian lesiones elevadas que parecen un barro común, tienen el centro blanco y umbilicado. Si se exprimen se obtiene un material blanco duro que contiene virus que son altamente contagiosos, de ahí su nombre. Si no se reconocen se confunden con verrugas. **A.** Infección en el pubis. **B.** Cuerpo del pene.

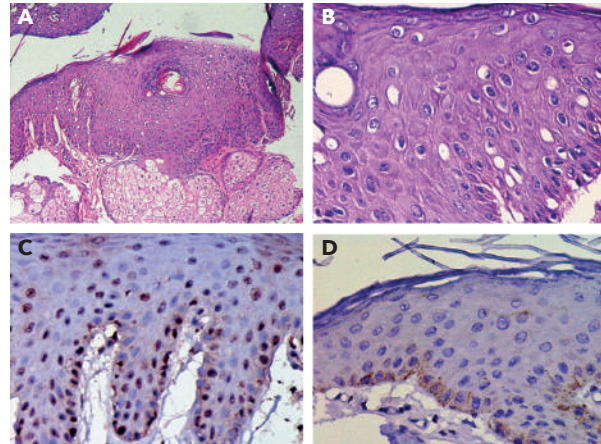


**Figuras 7.4.** Fibroma blando pediculado o pólipo fibroepitelial, es liso, muy blando y de base muy delgada, a diferencia de las verrugas que son más firmes, de base muy amplia y de superficie espiculada o nodulada.



**Figura 7.5.** Dos casos que muestran verrugas en los dedos. **A.** En la cara dorsal, cerca del nudillo del índice. **B.** Cara palmar del dedo pulgar. Ambos casos tenían verrugas en los genitales y comentaron que las de los dedos las tenían desde hacía más de cuatro años, antes de las verrugas genitales, siendo probablemente el sitio original y de ahí contaminaron a los genitales.

neutralizantes que, cuando tienen concentraciones adecuadas, las hacen inmunes a ese tipo viral y, aunque en la pareja sigue persistiendo el VPH, se evita una nueva reinfección y el virus que se activa es el que se había adquirido con anterioridad. Esto no es válido cuando hay un nuevo tipo viral o no se desarrollan anticuerpos neutralizan-



**Figura 7.6.** Estudio de lesión plana del pene. Lesión de bajo grado, condiloma plano con HE (**A y B**) positivo a L1 de cápsula (VPH genérico) (**C**) y con p16 (**D**) solo positivo en la capa basal, indica virus de bajo riesgo.

tes. La baja de defensas (de anticuerpos neutralizantes) puede ser un factor de reinfección por el mismo tipo viral, aunque ello pondría, de nuevo, en aviso al sistema inmunológico y si existe efecto de memoria se crean mayor cantidad de anticuerpos que en la primera infección por ese tipo viral (esto podría ser equivalente a una segunda dosis de vacunación, aunque con mucho menor concentración de anticuerpos. Recuérdese que la vacuna va directamente al interior del organismo y la infección natural depende de los virus que son llevados por las células dendríticas y de Langerhans).

Desde el punto de vista epidemiológico, una persona no circuncidada tiene más posibilidades de tener lesión por VPH porque el epitelio está más húmedo, es más delgado y con menos capas de queratina.

Existen trabajos que demuestran que el VPH se encuentra, incluso, en hombres que no han iniciado vida sexual activa, que solo se masturban. La explicación es la contaminación por vía no sexual a través de las manos, mediante contacto con manos o genitales de personas, sin penetración. De la misma manera hay estudios que muestran que en la boca de hombres sin vida sexual activa hay VPH en el 17% de estudiantes universitarios.

## Infección en el hombre

Hace poco se dio un nuevo impulso al estudio de los hombres y es posible que exista nueva información; sin embargo, es evidente que la epidemiología y el seguimiento de la enfermedad en parejas que ya llevan tiempo comprueban que los conocimientos actuales siguen vigentes (**Cuadros 7.3 y 7.4**). El tratamiento es igualmente controvertido, las verrugas desde luego deben ser tratadas, ya sea con cirugía, quemadura con laser o ácido. Se recomienda tratar las lesiones planas con cremas de 5-fluorouracilo o imiquimod. Esto requiere saber cómo aplicarlas y no hay un esquema para su aplicación en el hombre y se utiliza el mismo que para las verrugas en piel. Los efectos secundarios inflamatorios pueden ser importantes si no se aplican en forma adecuada.

**Cuadro 7.3.** Revisión de casos en el laboratorio

Sitio	Núm. (%)
Meato	37 (44)
Cuerpo	25 (30)
Prepucio	14 (17)
Frenillo	14 (17)
Glande	24 (29)
Surco	14 (17)
Corona	19 (23)
Total	94 casos de 1998 a 2001

Laboratorio de José de Jesús Curiel 1998 a 2001 presentado en la Academia Mexicana de Cirugía en 2004.

**Cuadro 7.4.** Tipo de VPH en hombres, medio privado. Edad promedio 33 años, la mayoría tenía parejas con lesión de bajo grado. 2010-2012

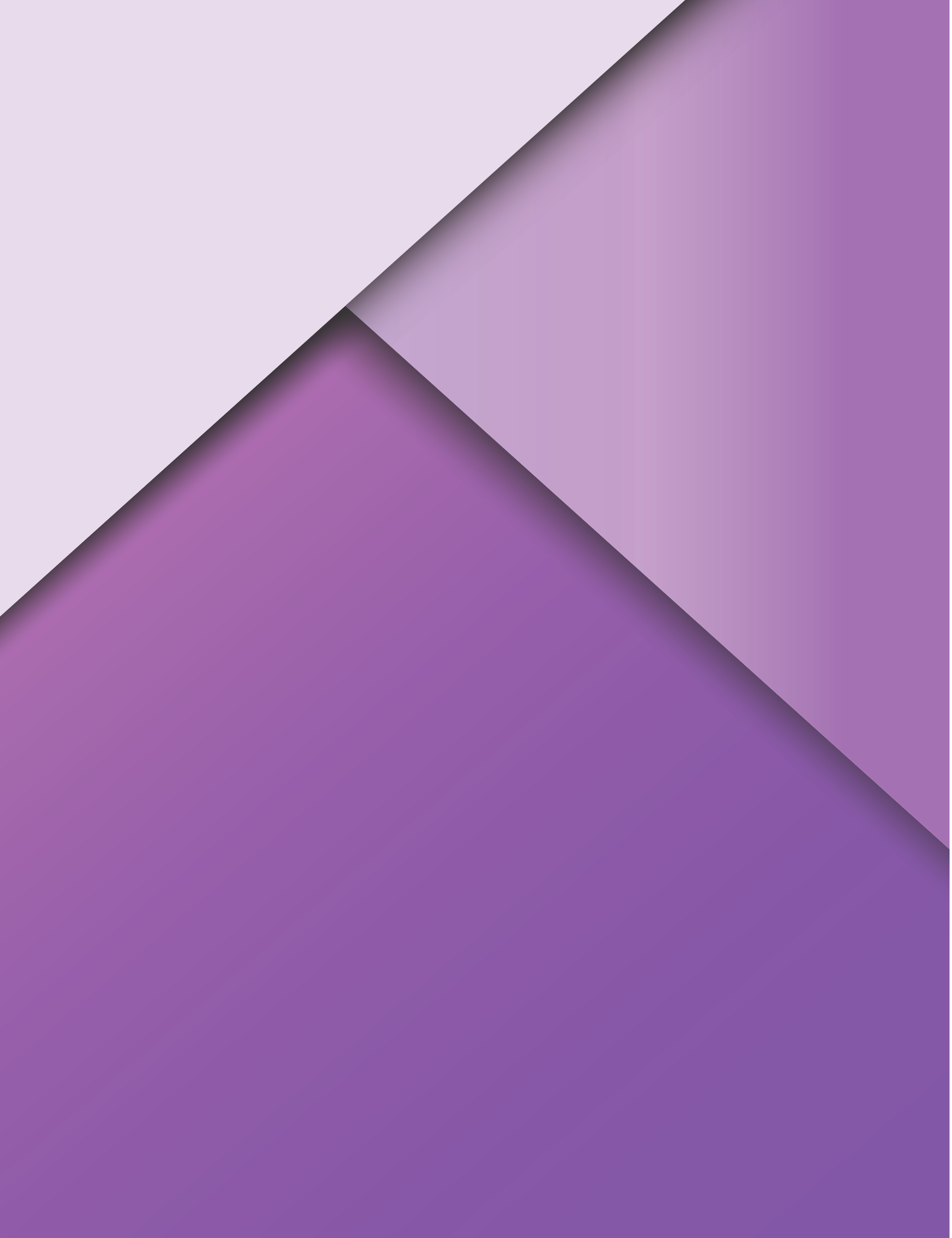
Total: 68, 100%, positivos: 42, 61%	Negativos: 26, 39%
n	Tipo viral
13	11
10	6
3	16, 58, 66, 70, 89
2	31
1	51, 56, 60, 73, 80, 91

Laboratorio de José de Jesús Curiel, 2 años, método PCR.

No hay tampoco uniformidad acerca de quién debe tratar al varón si el urólogo o el ginecólogo.

## REFERENCIAS

1. Parada R, y col. Prevalence, concordance and determinants of human papillomavirus infection among heterosexual partners in a rural region in central Mexico. *BMC Infectious Diseases* 2010; 10: 223. doi:10.1186/1471-2334-10-223.
2. Stier EA, et al. Prevalence of anal human papillomavirus infection and anal HPV-related disorders in women: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2015 Sep;213(3):278-309. doi: 10.1016/j.ajog.2015.03.034. Epub 2015 Mar 19.
3. Palefsky JM. Practising high-resolution anoscopy. *Sex Health* 2012; 9 (6): 580-6. doi: 10.1071/SH12045.





# 8

## Situaciones especiales

*José de Jesús Curiel Valdés*

### SU RELACIÓN CON EL EMBARAZO

#### ¿Es más frecuente la infección por VPH en la embarazada?

El embarazo tiene, por necesidad, cierto grado de deficiencia inmunológica de tipo celular para que el feto y la placenta, que son un “trasplante”, sobrevivan. Al igual que en cualquier inmunodeficiencia, el VPH se activa si estaba en reposo y crea una lesión de bajo grado. Se ha reportado de manera anecdótica que las mujeres embarazadas infectadas por VPH hacen más verrugas y éstas son de mayor tamaño que en la población semejante de mujeres no embarazadas. Se ha reportado, también, que la NIC y VPH como portadoras es más frecuente en mujeres embarazadas; sin embargo, de forma contradictoria hay reportes que no muestran diferencia entre mujeres con y sin embarazo.

#### Particularidades de la infección en el embarazo

Uno de los mitos del virus del papiloma humano es que causa infertilidad, esto no es real. El virus

no es causa directa de infertilidad, generalmente se encuentra como un agregado coincidente en infecciones por otras bacterias que sí pueden ser causa de infertilidad y que se consideran de transmisión sexual y que, a veces, causan la persistencia del virus y, por lo tanto, al ser diagnosticado el VPH en pacientes con infertilidad se le ha hecho responsable de ello, se da tratamiento contra ambas y la paciente se embaraza al eliminar las bacterias y no el VPH. El virus del papiloma humano no infecta el endometrio o las trompas uterinas y, aunque infecta el endocérvix, que es el conducto por donde llegan los espermatozoides a fecundar el óvulo, no crean lesión que impida su paso. Por sí solo, el virus del papiloma humano no origina una lesión inflamatoria y, por lo mismo, es asintomático. Si el VPH fuera causa de infertilidad no existirían mujeres infectadas que se embarazan.

La exploración colposcópica de la mujer embarazada debe efectuarla un profesional con experiencia. La vagina y el cuello uterino, sobre todo en el tercer trimestre, son muy congestivos y flácidos, y por ello dificultan el procedimiento. Las pacientes embarazadas en las que se detecta la infección deben diagnosticarse con los mismos

procedimientos que las no embarazadas; es decir, con citología, colposcopia y, dependiendo del resultado, con biopsia, ésta es solo obligada en casos de lesiones de alto grado o carcinoma. La biopsia, si fue debidamente tomada, no debe causar problemas con el embarazo. Sin embargo, debe tomarse en cuenta que el cuello está sumamente congestionado y, a pesar de ser una biopsia pequeña y bien tomada, el sangrado puede ser una complicación y las maniobras para contenerlo o cauterizar podrían estimular la motilidad del útero y provocar un aborto o parto prematuro, por fortuna esto es poco frecuente. En la mayoría de los casos la decisión debe ser de observación solo de la lesión hasta el término del embarazo, incluyendo las lesiones de alto grado. La única excepción es que exista un cáncer cervicouterino que ponga en riesgo la vida de la madre, en cuyo caso está indicada la histerectomía inmediata a la cesárea.

La evolución de las lesiones de alto grado, incluido el carcinoma, no ha demostrado que esperar al término del embarazo influya de manera definitiva en el pronóstico de la enfermedad de la madre. Estas pacientes deben ser atendidas por ginecólogos-oncólogos, la experiencia demuestra que cuando así sucede el pronóstico es mucho mejor. La excepción de tratamiento son las verrugas situadas en los labios, la vulva o la región perianal, que pueden tratarse, incluso, durante el embarazo. En los casos de lesiones cervicales de bajo y alto grado es posible terminar el embarazo por parto.

Las recomendaciones internacionales sugieren una colposcopia y citología al séptimo mes y si no se encuentra una lesión visible, aunque exista una prueba positiva para VPH, puede terminar el embarazo por parto. Se ha realizado un número importante de cesáreas innecesarias por la simple coexistencia del VPH sin enfermedad o el antecedente de haber tenido lesión por VPH años antes, aunque no exista en el momento del embarazo. El argumento para este riesgo es el contagio al feto y la papilomatosis laríngea (ver sitios extragenitales), en los lactantes que la padecen no siempre se ha demostrado que las madres tu-

vieron VPH, pero la carga emocional de posibilidad de contagio es muy importante. En realidad, ninguna mujer, a pesar de la posibilidad baja, toma el riesgo de este contagio y se opta por la cesárea.

Un mecanismo que no se ha explorado es qué papel juega la sonda para aspirar flemas en el nacimiento del feto porque existe la posibilidad de que la sonda se contamine con la secreción infectada de la madre en la cara del recién nacido y sea acarreada e implantada en la laringe. Alberico y colaboradores<sup>1</sup> encontraron que 57% de las mujeres que en el parto tuvieron VPH contaminaron a sus hijos y estuvo directamente relacionada a la carga viral alta en ellas. Esto muestra que efectivamente las mujeres con verrugas genitales en sitios del canal del parto, que contienen muchos virus, o sea verrugas muy activas, tienen alta posibilidad de infectar al feto.

La prevalencia del VPH, sin enfermedad, en diversos estudios al momento del parto es de 20 a 30%. Al terminar el embarazo la mayor parte de las lesiones de bajo grado involucionan, así se trate de verrugas o de lesiones planas, lo que se explica debido a que los mecanismos inmunológicos se recuperan, razón de más para que solo se observen durante el embarazo. Los resultados en mujeres que han sido tratadas durante el embarazo muestran que no se logra reseca totalmente la lesión y es preferible la conización que la criocirugía.<sup>2</sup>

Las complicaciones de tratamiento en el embarazo pueden ser aborto y hemorragia. El aborto, estrictamente relacionado con el procedimiento, es difícil de evaluar, con un cono frío (cuando solo había esa opción) comparado con aborto espontáneo solo aumentó en 9%. En esto deben considerarse de manera minuciosa todos los factores en relación con el procedimiento y estado del embarazo. El riesgo de hemorragia en procedimientos desde biopsia hasta conización varía, en conizaciones de 5.2 a 12.4% con hemorragia temprana y de 3.7 a 5.2% de hemorragia tardía.<sup>3</sup> Esto es un apoyo más para solo observar durante el embarazo. Las recomendaciones de

## Situaciones especiales

la ASCCP en mujeres con lesión detectada por estudio citológico son colposcopia en mujeres no adolescentes, si no hay lesión de alto grado esperar al parto, si hay lesiones de alto grado seguir con colposcopia y solo en caso de que la lesión se aprecie evolucionando se tomaría una biopsia. Debido a la muy baja posibilidad de que evolucione a cáncer cervicouterino se recomienda solo revisión con frecuencia, no mayor a 12 semanas.<sup>7</sup>

### Otras situaciones especiales

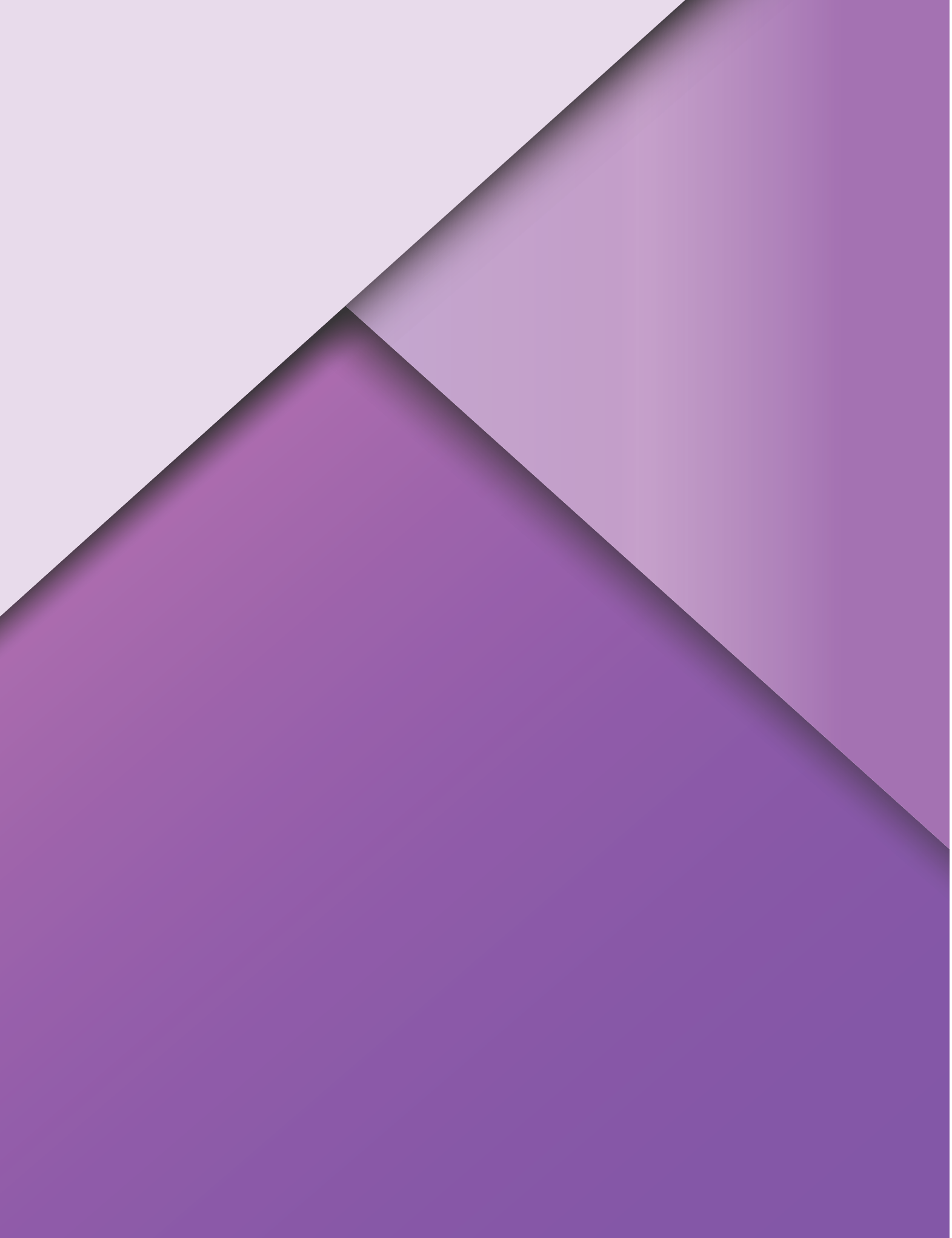
Otras situaciones especiales fuera del embarazo son las mujeres con inmunodeficiencias ya sea por VIH, trasplantadas de cualquier órgano, o por la administración de inmunosupresores, corticosteroides y medicamentos semejantes, como metotrexato que afectan al sistema inmunológico. En ellas se recomienda realizar un estudio de PCR con estudio citológico y, si se detecta lesión, proceder al tratamiento habitual de las lesiones, de acuerdo con el grado detectado semejante al de una mujer sin inmunodeficiencia. Si la PCR detecta virus de alto riesgo y especialmente 16 o 18, debe darse seguimiento más estrecho ya que tienen mayor riesgo de evolucionar a lesiones de

alto grado. Si la detección del VPH es negativa se hará revisión anual. En quienes solo se detecta el VPH, sobre todo de alto riesgo sin enfermedad, debe hacerse citología y colposcopia cada seis meses hasta que la prueba viral sea negativa.

Otras situaciones especiales son en mujeres en cualquiera de las siguientes circunstancias: atrofia, posradiación, pólipos, malformaciones congénitas de útero o genitales. Sin embargo, estos temas no son del alcance de este escrito. Lo relacionado con la atrofia se comentó en el tema de citología (**Figuras 5.1 a 5.14**).

## REFERENCIAS

1. Alberico S, Pinzano R, et al. Maternal-fetal transmission of human papillomavirus. *Minerva Ginecol.* 1996 May;48(5):199-204.
2. Practice Bulletin No. 140: Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Test Results and Cervical Cancer Precursors. *Obstetrics & Gynecology* 2013;122:1338-1366. doi: 10.1097/01.AOG.0000438960.31355.9e
3. Hacker NF, Berek JS, Lagasse L, Charles E, et al. Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1982;59(6):735-746.
4. Hunter MI, Monk BJ. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:3-9.



# 9

## El virus del papiloma humano en áreas no genitales

*José de Jesús Curiel Valdés*

### Introducción

El VPH no es exclusivo de las áreas genitales, de los más de 160 tipos virales detectados 40 se encuentran con mayor frecuencia en el área genital y el resto en áreas no genitales. Los tipos 6 y 11 son los más frecuentes en verrugas o condilomas, aun en áreas no genitales. El área genital reconocida de manera tradicional son los órganos de relaciones sexuales está constituida por la vagina, la vulva, el pene, los testículos y el ano. En 2008 se calculó que los cánceres que se podrían relacionar con el VPH serían 610,000, 4.8% de un total de 12.7 millones de casos de cáncer en todo el mundo.<sup>1</sup> De éstos, 530,000 correspondieron a cáncer cervicouterino, 58,000 casos entre ano, vulva, vagina y pene y 22,000 de orofaringe.

### Enfermedad en el ano

En el contexto actual de sexualidad, el sexo oral y anal son más frecuentes. El ano comparte ca-

racterísticas anatómicas semejantes a la zona de transformación del cuello uterino situada en el margen anal y entre el epitelio plano estratificado externo y la mucosa rectal interna. La prevalencia de VHP en esta zona en mujeres es similar y en algunos estudios mayor que en el cuello uterino.

Palefsky y colaboradores<sup>2,3</sup> documentaron esta prevalencia en poblaciones diversas cerca de San Francisco. La bibliografía<sup>4</sup> al respecto muestra reportes en donde la prevalencia de VPH en mujeres es ligeramente inferior que en hombres que tienen sexo con hombres VIH negativos y en mujeres la prevalencia de VPH anal es superior que la del cuello uterino. Esto ha sido independiente de que tengan o no relaciones anales.

El VPH es más prevalente en mujeres jóvenes y disminuye hacia los 50 años. En mujeres y hombres con VIH la frecuencia de infección es muy dependiente de la cuenta de CD4 en sangre. Palefsky<sup>3</sup> documenta en HIV positivas 79% en el

canal anal y 53% en el cuello uterino y en las mujeres no VIH positivas la prevalencia anal fue de 43 *versus* 24% en el cuello uterino. Los autores reportan, también en seguimiento de un año, que 53% de las mujeres estudiadas tuvieron infección transitoria de VPH y la mitad eliminó la infección de manera espontánea.

La persistencia del VPH es muy similar a la del cuello uterino, se reporta una duración media de 150 días, ésta se asocia con el tabaquismo, uso de duchas y relaciones anales. La razón de esta prevalencia no parece estar clara, Darrag y colaboradores<sup>5</sup> mencionan influencias hormonales, la microflora y el pH. Es evidente que la secreción vaginal contamina de manera frecuente y constante la zona anal. ¿Si existe VHP en la misma proporción en ambas áreas por qué en el ano no hay igual número de casos de cáncer que en el cuello uterino? La respuesta es sencilla: la zona de transformación anal existe desde el nacimiento y al igual que todos los epitelios tiene células de defensa (dendríticas y de Langerhans ya comentadas) que lo protegen y la zona de transformación del cuello uterino no existe al nacimiento, se desarrolla en la adolescencia, es inmadura y carece de estas células de defensa.

La evolución de la infección al cáncer anal es mucho menor que en el cuello uterino y existe de manera muy bien definida un grupo de riesgo con alto índice de cáncer epidermoide anal, es el caso de hombres homosexuales VIH positivos. En ellos se pone de manifiesto que lo que los defiende del VPH es el sistema inmunológico. En ellos existe un protocolo en el que se realiza el estudio citológico anal igual que en el cuello uterino y, de ser positivo, se practica la anoscopía (denominada de alta resolución), que es la observación de esta área con un colposcopio. La prevalencia del VPH en hombres VIH positivos es muy alta, alrededor de 90%, sobre todo en los receptivos. Se sabe también que el cáncer anal es más frecuente en mujeres que han tenido lesiones de alto grado en el cuello uterino y en la vagina.<sup>1</sup>

La neoplasia intraepitelial anal (NIA) es semejante a la del cuello uterino y tiene los mismos resul-

tados, ASC US, ASC H, NIA de bajo y alto grado y cáncer anal. Fuera de este grupo, aunque durante una penetración del pene se puede lograr contaminar el área y hay posibilidad de enfermedad, generalmente de bajo grado y alivio espontáneo y no relacionada con el cáncer anal, en este grupo no está indicada la citología ni la anoscopía. También existen lesiones planas y acuminadas. Estas últimas son las más documentadas porque son detectadas por el o la paciente. Las planas solo se detectan mediante la anoscopía de alta resolución, pero no en la anoscopía normal, que se realiza con inspección ocular sin ninguna magnificación ni aplicación de ácido acético.

El estudio citológico anal se efectúa, sobre todo, en base líquida y muestra generalmente lesiones de bajo grado en personas negativas a VIH y lesiones de alto y bajo grado en VIH positivos. En personas HIV positivas se sigue el esquema semejante al del cuello uterino, se hace una citología anual y, si es positiva, se hace la anoscopía de alta resolución, con toma de biopsia si es necesario. Sugerir la anoscopía de manera rutinaria puede crear la misma confusión que en el caso del cuello uterino ya que existen lesiones de bajo grado que no evolucionarán nunca a un cáncer. En hombres y mujeres negativos a VIH el cáncer epidermoide anal no relacionado con el VPH se manifiesta en edades más tardías, después de los 50 años, afecta el área más exterior y al microscopio es diferente que el causado por el VPH, este último se aprecia más "basaloide", es decir, se parece más a células basales y su evolución es menos agresiva que los no asociados con VPH. En este aspecto el estudio con p16 es de mucha utilidad en el pronóstico.

El tratamiento debe indicarse con base en lo encontrado, lo más frecuente son las verrugas y en ellas se recomienda retirarlas con cirugía, electrofulguración o aplicación de cremas como 5-fluorouracilo o imiquimod. En estos casos el tratamiento es de tiro al blanco, en el sitio donde salen, esto significa que puede haber sitios con infección que aún no se activa y van a salir más lesiones en otros sitios o puede haber recurrencia de las ya tratadas. Esto depende, al igual que en

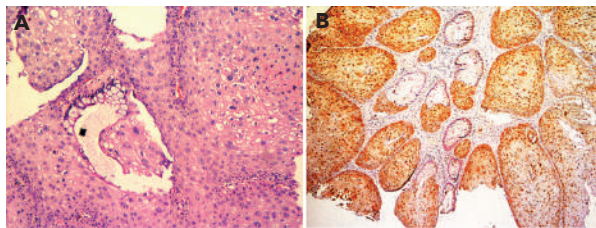
## El virus del papiloma humano en áreas no genitales

el resto de las infecciones, del sistema inmunológico (**Figura 9.1**).

### Boca y faringe

Gillison,<sup>6</sup> en Estados Unidos (2009-2010), estudió más de 5000 personas y reportó una prevalencia de 6.9% de VPH en la boca, de alto riesgo 3.7%, serotipo 16 en 1% (48 casos), seguido del 66, 51 y el tipo 18 en octavo lugar con 12 casos. Los de bajo riesgo representaron 3.2% con el VPH tipo 62 en 37 casos, el 6 con 21 casos y el 11 con un caso. Otro estudio en mujeres embarazadas<sup>7</sup> encontró una prevalencia de 29% en el cuello uterino y de 2.4% en la cavidad oral, la mayor parte transitorio ya que la infección no fue detectada en dos muestras adicionales tomadas en el séptimo mes y en el parto y los virus detectados no fueron semejantes entre ambas regiones, ni semejante al tipo viral de los esposos.

La prevalencia del VPH en otros estudios es semejante y varía entre 1 y 3%. En la mayor parte no se le relaciona con la práctica sexual oral, pero sí con ligero aumento con el número de parejas sexuales, aunque no significativo estadísticamente. Otros estudios muestran también existencia de VPH en individuos que no han tenido relaciones sexuales. Al virus no le gusta esta zona para hacer enfermedad. La enfermedad diagnosticada con más frecuencia son los condilomas o papilomas, aunque existen papilomas no asociados con el VPH que no tienen cambios virales celulares y



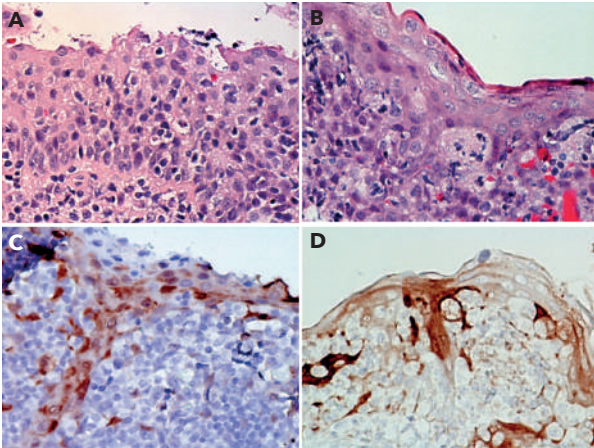
**Figura 9.1.** Biopsia de lesión anal de bajo grado con condilomas. **A.** Al centro se aprecia una zona quística que corresponde a una glándula con epitelio mucoso residual. El condiloma sustituye a las glándulas del margen anal. **B.** p16 es positivo, lo que indica virus de alto riesgo integrado.

solo muestran la morfología de una estructura papilar tipo "árbol", semejante a la acuminada del VPH. Las lesiones displásicas de orofaringe se asocian con el VPH en menos de 5% de los casos.

En un metanálisis de cáncer orofaríngeo 34.5% se asoció con VPH, generalmente de tipo 16 y 18. En el caso de los cánceres de la boca y lengua se ha asociado primordialmente el tabaco y el alcohol y el VPH se identifica en menos de 1% de los casos. Es casi seguro que existe una enfermedad con lesión plana, pero no está estudiada ni hay metodología para detectarla. En estudios realizados en nuestro laboratorio hemos apreciado en las amígdalas áreas con leve atipia que son p16 positivas, lo que significa que hay enfermedad plana en ellas, que quizá sea eliminada de manera espontánea en la misma proporción de 80 a 90% que en el cuello uterino. De acuerdo con estos datos, la boca es, quizá, un órgano de contaminación transitoria durante la relación sexual con o sin sexo oral, con poco desarrollo de lesiones directamente relacionadas con el VPH. Para el año 2015, los cálculos de la Sociedad Americana contra el Cáncer de Orofaringe y de Cavidad oral en Estados Unidos fueron de alrededor de 39,500 personas, 2 de cada 3 se relacionan con VPH y algunos coinciden con el tabaco y el alcohol. Alrededor de 7,500 personas morirán por estos cánceres. Los mecanismos que lo originan son semejantes a los del cuello uterino, a través de E6 y E7 del VPH, por ello hay positividad a p16 en los que están relacionados con el virus, se usa como factor pronóstico, tienen mejor sobrevivencia a cinco años en comparación con los p16 negativos. En resumen, el cáncer de esta zona es mucho menos frecuente que el del cuello uterino, no representa actualmente un problema de salud pública, es un sitio de contaminación con poca frecuencia de enfermedad maligna, y 2 de cada 3 se relacionan con el VPH tipo 16 o 18 (**Figura 9.2**).<sup>8</sup>

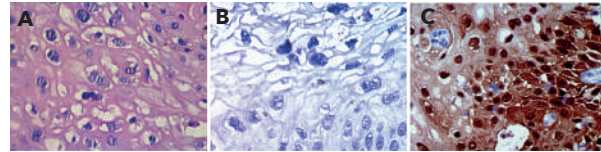
### Laringe

La papilomatosis asociada con el VPH afecta a niños y adultos y en algunos de ellos es recu-



**Figura 9.2.** Amígdala de hombre de 30 años, con epitelio atípico en **A y B** entre zonas de epitelio de aspecto inmaduro. Tinción de p16 positiva en algunas de estas células. Indica VPH de alto riesgo que se está integrando al genoma, la atipia no es suficiente para diagnosticar displasia de ningún grado.

rente (papilomatosis recurrente de las vías respiratorias). La prevalencia es de 2 por cada 100,000 adultos y 4.5 por cada 100,000 niños en Estados Unidos. No está claramente documentado cuál es el mecanismo de contaminación a esta zona. En la mayoría de los afectados no hay antecedentes de sexo oral ni de algún procedimiento quirúrgico que pudiera haberla contaminado. En los niños no existe documentación precisa de que la madre hubiera tenido VPH, pero en algunos hay antecedente de verrugas en la madre.<sup>1</sup> Los virus detectados en papilomas laríngeos son mayoritariamente 6 y 11. Sun y colaboradores<sup>9</sup> no demostraron que hubiera transmisión vertical intrafamiliar de la enfermedad. La explicación de no detectar una enfermedad plana semejante a la de cuello uterino y una fase productiva quizá se deba al grosor del epitelio, que es más delgado y no queratinizado, por lo que el virus no completa su ciclo. Lamentablemente se carece de trabajos específicos al respecto. Según Mendenhall, de la Universidad de Florida, el cáncer de laringe se asocia en 28% con VPH.<sup>10</sup> El diagnóstico y tratamiento están en manos de especialistas del área y, por lo mismo, no se comentan (**Figura 9.3**).<sup>11</sup>



**Figura 9.3.** **A.** Epitelio de papiloma laríngeo con coilocitos típicos, negativo a p16 (**B**) y L1 de cápsula positivo (**C**), indica virus de bajo riesgo, PCRtr para VPH positivo a tipo 6.

## Piel

Existen 70 tipos virales detectados en lesiones de piel. La terminología de las lesiones de la piel fue determinada por su aspecto macroscópico y dada previa a la etiología con certeza de la imagen microscópica y de las pruebas moleculares actuales (Naylor Electronic textbook of dermatology).<sup>12</sup> En relación con el VPH es, seguramente, una mezcla del tipo viral y el área anatómica afectada lo que define su morfología y por ello recibe muchos nombres. En algunos textos de dermatología se designan como: verrugas vulgares, verrugas periungueales, palmo-plantares, planas, condiloma acuminado y epidermodisplasia verruciforme. Setenta tipos virales se han detectado en la piel, con más frecuencia en la verruga vulgar el 1, 2, 4, 7, 27, 57, 60 y 65. En la palmo-plantar los tipos 60 y 63 son más frecuentes. En los condilomas acuminados predominan el 6, 11 y se han aislado también 16 y 18, que serían los responsables de la aparición de carcinoma de piel. En la epidermodisplasia verruciforme los tipos 3, 5, 8, 9, 10, 12, 14, 17, 20, 21, 23, 25, 28, 38, 47 y 49 se han reportado con mayor frecuencia. Se reporta que la evolución en piel es semejante a la del resto de los órganos. Con involuciones espontáneas y un ciclo de alrededor de dos años.

En la actualidad, a las lesiones en piel, sobre todo en niños, se les ha dado mayor importancia debido a la demostración de abuso sexual. Un caso anecdótico, visto en nuestro laboratorio con seguimiento a varios años, fue el de una niña que en el segundo mes de nacida tuvo una verruga en un glúteo, no se le dio importancia ni seguimiento. A los siete años de edad seguía con verrugas en el área de los glúteos, pero no en el margen



anal. No se refirieron antecedentes de abuso sexual (que es difícil de asegurar). Se tomaron biopsias de las verrugas y se obtuvo el tipo viral por PCR secuencial o de punto final (en esa época no estaba disponible PCR en tiempo real). Se revisó a toda la familia, incluidos los abuelos, todos con tipificación viral; el de la niña mostró VPH 6, el papá 31, la mamá negativa, al igual que el resto de la familia. En la niña se exploraron también los dedos y se encontraron varias verrugas vulgares clásicas que refirió recordar desde siempre. Este ejemplo y otros más en adultos y niños muestran que el ciclo promedio referido de dos años puede ser de mayor duración, quizá porque no es detectado por el sistema inmunológico o, bien, éste es deficiente. Uno de los problemas en la piel es que a cualquier estructura elevada se le denomina verruga (**Figura 7.5**).

Las lesiones por VPH, dependiendo de qué tan activa sea la enfermedad (número de virus completos que se producen) y la rapidez con que se reproduzcan, tienen una morfología diferente porque el epitelio reacciona, se engrosa (acantosis) y su capa granular también puede ser gruesa. Los fibromas blandos se confunden con VPH, que son estructuras digitiformes, como su nombre, en extremo blandas que suelen aparecer en individuos adultos, en la piel del cuello y las axilas, pero sin relación con el VPH **Figura 7.3**.

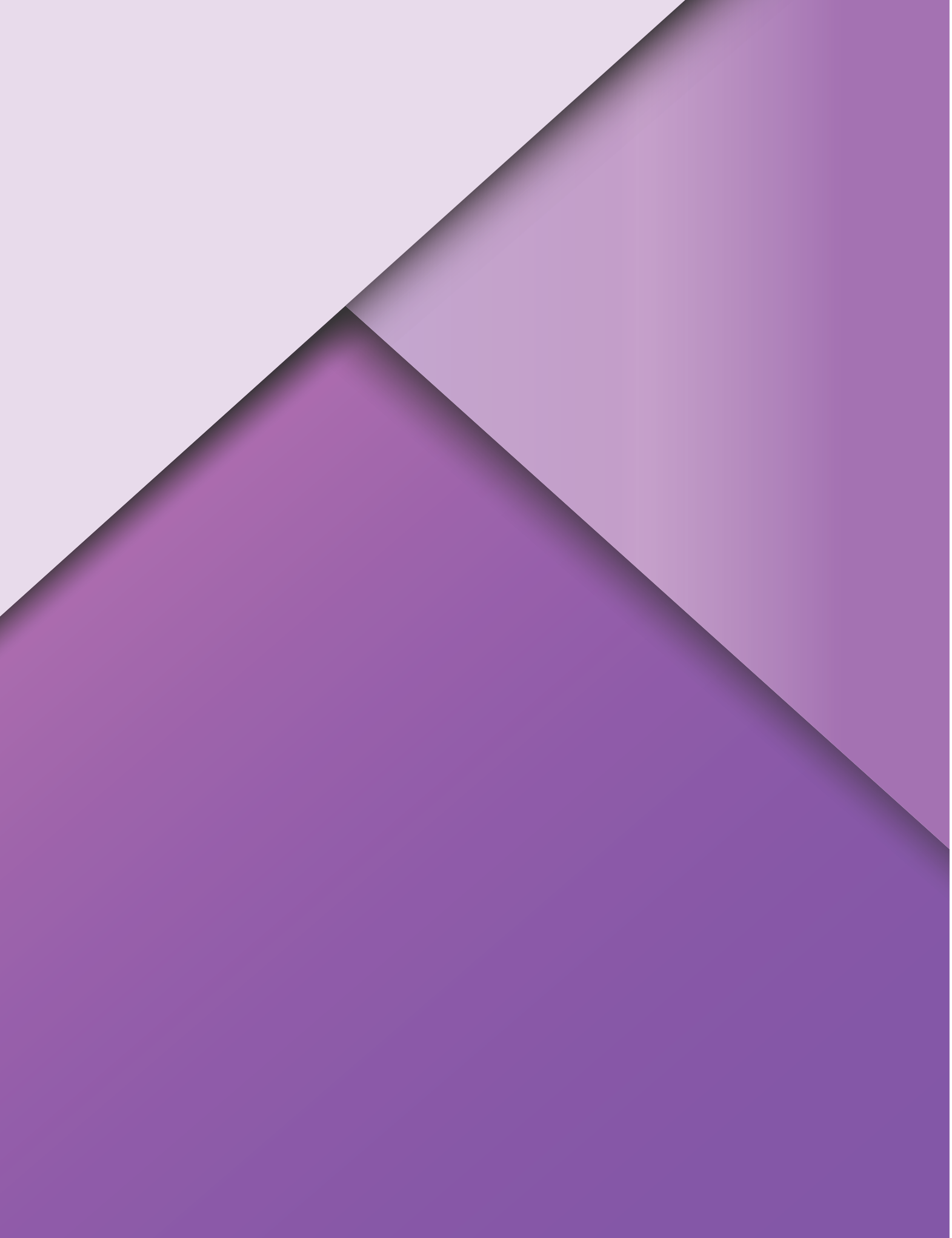
Otra lesión que se confunde con el VPH es el molusco contagioso, **Figura 7.4** que se origina por un virus del mismo nombre y es totalmente diferente al VPH; es posible adquirirlo en cualquier sitio de la piel, incluida la genital. Es fácil y frecuente el contagio por rascado a otros sitios de la misma persona y a otras.

Una forma muy efectiva de diseminación es el rasurado de las áreas genitales pues cuando hay una verruga el virus se arrastra con la navaja y se implanta en los sitios vecinos, esto es válido también para el molusco contagioso. Otros vehículos frecuentes son los objetos para tallados del cuerpo porque producen abrasión en la piel y diseminan las verrugas. Un caso anecdótico es el de un individuo de 54 años que tenía incontables

verrugas desde los párpados hasta los genitales, que se iniciaron en los genitales y se diseminaron con el estropajo, en tan solo seis meses. Esto indica que en algunas personas las lesiones del VPH pueden permanecer más del promedio reportado.

## REFERENCIAS

1. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.10.003>.
2. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone, Aranda C, et al HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011; 365:1576-1585. DOI: 10.1056/NEJMoa1010971
3. Palefsky JM, Rubi M. The epidemiology of anal human papillomavirus and related neoplasia. *Obstet Gynaecol Clin North Am* 2009;36(1):187-200.
4. Mayeaux EJ, Thomas Cox J. *Modern Colposcopy* 3ª ed. Wolker Kluwer 2012;cap 18:487.
5. *Modern colposcopy. Textbook & Atlas*. 3rd ed. ASCCP Wolkers Klumer. Chapter 17 The anal canal and perianus: HPV related disease. Pag. 484-538.
6. Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, Tong ZY, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA* 2012;307(7):693-703.
7. Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, et al. HPV prevalence and concordance in the cervix and oral cavity of pregnant women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004;12:45-56.
8. Furrer VE, Benitez MB, Furnes M, Lanfranchi HE, Modesti NM. Biopsy vs. superficial scraping: detection of human papillomavirus 6, 11, 16, and 18 in potentially malignant and malignant oral lesions. *J Oral Pathol Med* 2006 Jul;35(6):338-44.
9. Sun JD, Weatherly RA, Koopmann Jr DF, Carey TE. Mucosal swabs detect HPV in laryngeal papillomatosis but not family members. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2000;53:95-103.
10. Mendenhall WM, Logan HL. Human papillomavirus and head and neck cancer. *Am J Clin Oncol* 2009;32(5):535-9. doi: 10.1097/COC0b013e31818b8fee
11. Gutierrez Castillo C, Moneris García E, Duran MD, Sancho Mestre M. Papilomas y papilomatosis laríngea. Tratamiento con láser CO2. Nuestra experiencia en 15 años. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2010;61:422-7. DOI: 10.1016/j.otorri.2010.07.006
12. The Electronic Textbook of Dermatology - Internet Dermatology Society. [Twww.telemedicine.org/aad/naylor97.htm](http://www.telemedicine.org/aad/naylor97.htm)



# 10

## Métodos de curación

*José de Jesús Curiel Valdés*

### Introducción

Hay dos opciones de curación: espontánea y asistida por el médico. La primera es por vía del sistema inmunológico; está claramente documentado que entre 80 y 90% de las personas infectadas se curan espontáneamente entre 6 y 24 meses después del inicio de la infección; esto sucede, sobre todo, en personas jóvenes de uno y otro sexo y en menores de 30 años.<sup>1</sup> El objetivo, como médicos, no es ese universo. El mecanismo por el que el sistema inmunológico consigue proteger contra el VPH está bien descrito<sup>2</sup> y consiste en la fagocitosis del VPH por las células dendríticas y de Langerhans, que fragmentan sus proteínas, las llevan a los ganglios linfáticos y ahí son procesadas para dar una respuesta con anticuerpos neutralizantes y activación de células citotóxicas de tipo T, CD4 y CD8. Estas últimas producen interleucinas, primordialmente de tipo IL-2, interferón y factor de necrosis tumoral, que inducen el reconocimiento de los antígenos del VPH para su destrucción a través de macrófagos, las células dendríticas y linfocitos en el sitio de la infección. Sin embargo, ¿cómo saber quiénes se curarán espontáneamente? La respuesta es sencilla, en una persona con poco tiempo de haber iniciado

la vida sexual (2 a 3 años) las posibilidades de enfermedad transitoria y alivio espontáneo son muchas, pero debe establecerse el diagnóstico para asegurar que no se ha rebasado la etapa de displasia leve. Debe observarse y seguirse durante los dos años siguientes, cada seis meses, con estudios de colposcopia y citología. En revisiones a los dos años en 80 a 90% de los infectados el virus ya no se detecta porque los mecanismos de defensa activos no permiten la reproducción viral y en estos individuos se logra eliminarlo totalmente en el término de dos años (ver ciclo del virus).

Si la infección la produjo un virus de alto riesgo, la vigilancia debe ser más estrecha. El virus tiene ciclos de activación y desactivación, dependientes del sistema inmunológico; por lo mismo, el seguimiento de la lesión es el que da la pauta a seguir (ver biopsia con p16 para otros factores que permiten saber quiénes tienen más posibilidades de evolucionar). De acuerdo con los consensos internacionales (ASCCP 2006 disponible en internet) y la NOM, el tratamiento asistido con cirugía solo debe indicarse a mujeres mayores de 30 años de edad, lo que implica también a personas en quienes persiste el virus, en lesiones de

bajo grado persistentes por más de dos años y en lesiones de alto grado o cáncer cervicouterino.

La angustia generada en las pacientes, aunada a la mala información y la presión ejercida hacia el médico o por el médico, junto con el afán de dar una solución rápida al problema, lleva al sobretratamiento de lesiones de bajo grado, cuando la conducta solo debiera ser la observación. En estos casos, solo deben tenerse relaciones sexuales con condón, pero sin olvidar que a través de las manos y la boca también es posible transmitir el VPH, de aquí que el condón sea una barrera limitada para la transmisión del virus. Para el resto de las enfermedades de transmisión sexual el condón es una barrera sumamente eficaz. En la práctica, en mujeres jóvenes, cuando existe una fase productiva importante (que es muy contagiosa) es quizá sobreutilizada la criocirugía o asa diatérmica para evitar que siga el contagio, con las consecuencias comentadas. La aplicación adecuada de ácido tricloroacético es una opción excelente en estas mujeres porque desde las primeras aplicaciones se consigue eliminar la producción de nuevos virus contagiantes de VPH.

### Curación asistida

Se dispone de dos opciones: tratamiento conservador y quirúrgico. El primero consiste en suprimir las causas que perpetúan la enfermedad: fumar, infecciones vaginales frecuentes, carencia (en la dieta o ingesta adicional) de ciertas vitaminas y minerales (antioxidantes) y los hábitos sexuales de riesgo: inicio de vida sexual o partos antes de los 17 años, muchas parejas sexuales o una pareja que, a su vez, tenga más de tres parejas. Para el riesgo de cáncer cervicouterino existen, además, el sitio geográfico de residencia (África o sitio de pobreza extrema), no tener acceso a los servicios de salud, multiparidad, consumo de anticonceptivos orales (controvertido) y factores genéticos.<sup>3</sup> La salud del sistema inmunológico es decisiva. Si a pesar de disminuir las causas no se consigue controlar la infección por VPH,

el tratamiento debe ser quirúrgico para evitar su evolución a cáncer cervicouterino.

Para el tratamiento médico, los requisitos basados en consensos internacionales y la Norma Oficial Mexicana son: 1) ser mayor de 30 años. 2) Tener una lesión comprobada de displasia moderada o más (NIC 2 o 3) y, desde luego, un carcinoma. Valga insistir que la conducta ante una lesión NIC1 o de bajo grado (displasia leve) debe ser la observación, excepto que se trate de casos de persistencia, sobre todo de virus de alto riesgo, que sí deben tratarse.

Hay varias modalidades de tratamiento: las ideales son las que permiten obtener tejido para estudio al microscopio porque esto corrobora que la lesión corresponde con el diagnóstico y con análisis con p16 puede saberse, con certeza, si se eliminó por completo o aún existe en el límite de resección. En alrededor de 20% de los casos el diagnóstico establecido cambia entre el resultado de la biopsia inicial y el estudio de la resección del cono (ver más adelante) por una lesión más avanzada o menor. Si la lesión era de mayor grado es decisivo analizar, con detalle, si hay o no evidencia de que esté en fase de carcinoma y si está limitada, o no, a la superficie (*in situ* o invasor).

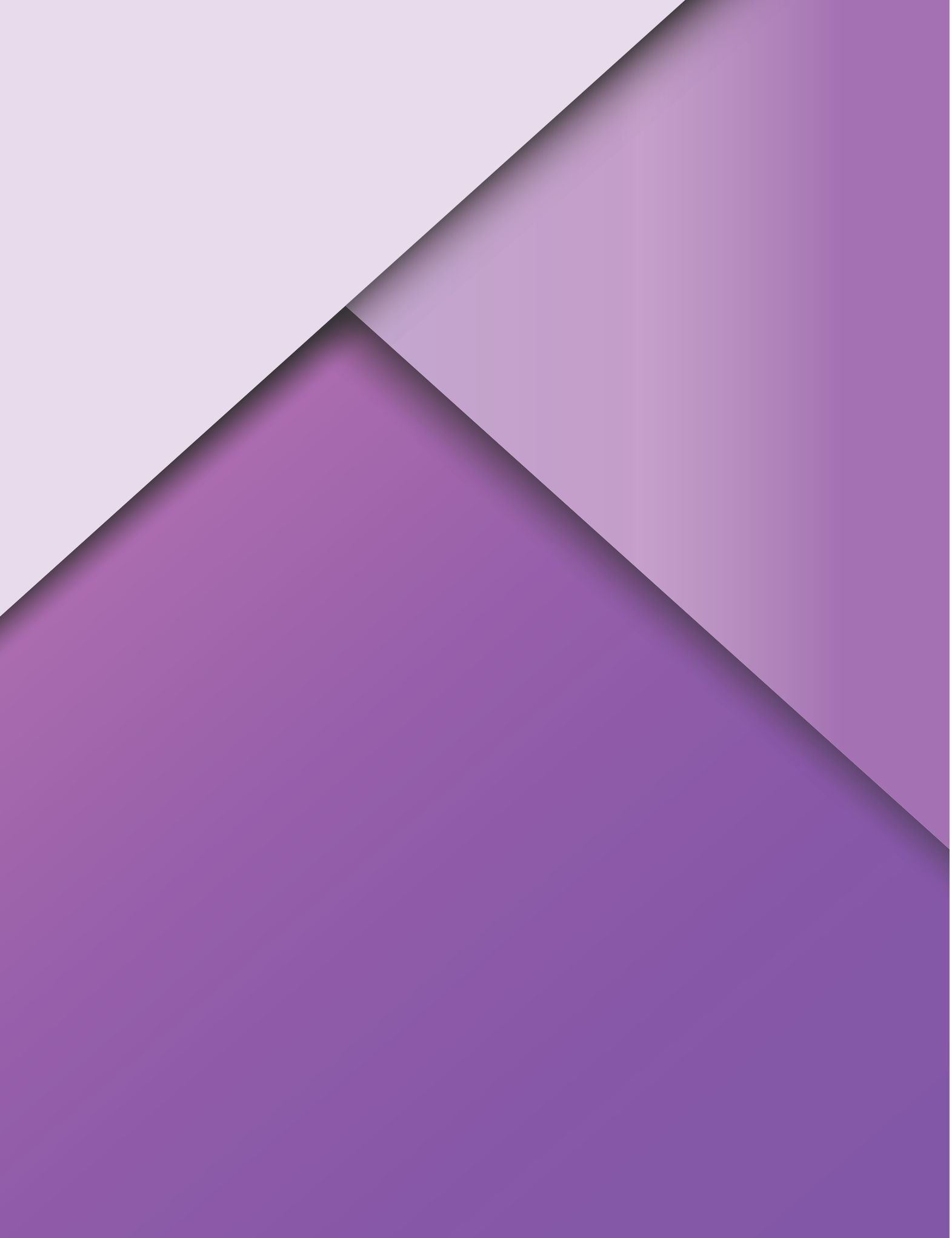
La desventaja de la cirugía para resección de tejido, si la lesión es grande y la paciente joven, es la posibilidad de complicaciones inmediatas: sangrado abundante y a largo plazo, dificultad para el embarazo y partos prematuros incluso en 15% de las pacientes. En la modalidad de congelación (criocirugía) y vaporización por láser no se obtiene tejido, esto implica la necesidad de conocer el tipo de lesión a tratar. Si la biopsia no es representativa puede deberse a que se omitió una zona con un carcinoma de 2 o 3 mm de espesor y la onda de congelación (en el caso de criocirugía) fue de solo 2 mm; en la base quedará una lesión grave con consecuencias de recidiva o posterior invasión a zonas más profundas.

Otra situación no deseable es que la unión escamo-columnar quede en el orificio o en la parte interna y, por ello, no sea visible. Si el orificio es

pequeño no se podrá dar seguimiento y no se sabrá si la lesión quedó en el interior del canal endocervical. La ventaja con la criocirugía es que el cuello conserva su forma y tamaño, sin dificultad para el embarazo o parto pretérmino. Éstas son las razones por las que la selección de las pacientes a tratar debe ser cuidadosa, más aún en las menores de 30 años sin antecedente de embarazo. Existen muchos más detalles en relación con el tratamiento pero que corresponden, exclusivamente, al quehacer especializado de ginecólogos o gineco-oncólogos, en consecuencia, no son motivo de exposición en este libro.

## REFERENCIAS

1. Ho GYF, Bierman R, Beardsley NP, Chang ChJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998;338:423-428. February 12, 1998 DOI: 10.1056/NEJM199802123380703
2. Lonky NM. Risk factors related to the development and mortality from invasive cervical cancer clinical utility and impact on prevention. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002 Dec;29(4):817-42, viii.
3. Wright TC, Bosch FX, Franco EL, Cuzick J, et al. HPV vaccines and screening in the prevention of cervical cancer; conclusions from a 2006 workshop of international experts. *Vaccine* 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/251-61.



# 11

## Prevención con vacunas

*Alejandro Ortiz de la Peña y Carranza y Elsa Díaz López*

Es ya una realidad que las vacunas contra VPH se están aplicando en muchos países. Pero ¿para qué y por qué? El tema puede ser tan extenso o pequeño dependiendo del enfoque que se quiera dar y a quién se dirija. En múltiples reuniones se han dado discusiones en las que los convencidos y los detractores de la vacuna han expresado sus puntos de vista, sin victoria de ninguno ya que para ambos hay buenas razones. La redacción de este capítulo se decidió en preguntas y respuestas, en lugar de un texto tradicional, lo que creemos será más ilustrativo de lo que representa la vacunación contra VPH.

1. Porqué es necesaria la vacuna.
2. Cómo se desarrolló.
3. Cuáles son sus alcances.
4. Quién debe vacunarse y cuándo.
5. Qué tan segura es.

6. Qué se espera para la mujer y para el país.

### **Necesidad**

Como cualquier enfermedad que depende de un agente infeccioso hay tres etapas: el diagnóstico, la curación y la prevención. En ese orden se han desarrollado las vacunas contra VPH y, de manera semejante, contra una gran cantidad de enfermedades de tipo viral, mismas que han demostrado sus bondades a través del tiempo y la del VPH no parece ser la excepción.

En la etapa de diagnóstico y detección inicial con citología, se redujeron de 35 a 8 casos de cáncer cervicouterino por cada 100,000 mujeres de 1950 a 1994.<sup>1</sup> Se estima que de 40 a 50% de mujeres con diagnóstico de cáncer cervicouterino ya tuvieron cuando menos una citología antes con resultado negativo, muchas de acuerdo con los protocolos recomendados. Con esto se evidencia que la citología, como método de

prevención secundaria no cumple del todo su función con 70 a 75% de efectividad en los mejores casos.

Si el tiempo entre la lesión de bajo grado y la aparición del cáncer cervicouterino es de muchos años (5 a 15) se antoja que no debería haber muertes por esta enfermedad. Si es una enfermedad viral trasmisible, debe ser prevenible por vía de vacunación, como muchas otras enfermedades causadas por virus y de las que se ha logrado su erradicación. El VPH es necesario, pero no es la única causa del cáncer cervicouterino, por tanto, una mujer sin VPH tiene casi 0% de riesgo de cáncer cervicouterino. Esto indica que una forma de detección ideal son las pruebas moleculares, las mujeres con una sola prueba realizada con resultado negativo por PCR o CH2 tienen un índice de cáncer cervicouterino a 10 años de 0.87% y cuando es positiva de 6.9% en un lapso de 10 años.<sup>2</sup>

Lograr con prevención primaria que los individuos no se infecten con VPH sería aislarlos, sin relaciones sexuales o con uso del condón. La prevención sin vida sexual no es posible. En la actualidad es difícil tener una vida monógama y sobre todo los jóvenes expuestos a infinidad de estímulos para tener vida sexual con múltiples parejas (lo que hace unos años se consideraba pornografía, hoy se ve en anuncios espectaculares en vías públicas, en revistas, periódicos, etc.). Las prohibiciones generalmente terminan en lo contrario para lo que se planearon y en la actualidad eso no es posible.

El condón no previene de manera adecuada, en algunos casos por el mal uso y en la mayor parte quizá debido a que en el jugueteo sexual previo a la penetración hay contaminación del introito en la mujer y el pene en el hombre y en la penetración, al existir ya el VPH en los labios o la vulva, éste es acarreado hacia la vagina y el cuello uterino.

La vacuna contra el VPH es necesaria. Su objetivo final es prevenir la infección por virus del papiloma humano, evitar la persistencia de la infección,

la aparición de lesiones precursoras de cáncer y, a la larga, de cáncer; sin virus no hay cáncer.

### Cómo se desarrollaron las vacunas

Lo primero fue: conocer en detalle la estructura del VPH, de ella se derivó saber que tiene una parte central con ADN (E1 a E7) y una cápsula con dos componentes, L1 que es la más grande y predominante y L2. En términos estructurales, L1 tiene proteínas específicas para cada tipo viral, que no son compartidas por otros tipos, así fue como se realizó la clasificación en tipos y se les asignó un número según el orden de descubrimiento. El virus, al estar en contacto con los epitelios, se queda ahí, ya que no pasa a la sangre. El epitelio capta el virus a través de las células dendríticas y de Langerhans, pero la cantidad de antígeno que pueden captar y llevar al sistema inmunológico es poca. A ello se debe que la infección natural, aunque genera anticuerpos neutralizantes (protectores), no tiene el nivel ni la duración suficientes para evitar una reinfección por el mismo tipo viral. Si la infección natural protegiera, como sería el caso de las enfermedades virales exantemáticas de la infancia, los individuos infectados ya no se infectarían de nuevo por el mismo tipo viral y la promiscuidad protegería contra muchos tipos virales, situación que no sucede. El virus, al entrar en la célula, elimina su cápsula y deja el ADN central libre. De esa forma no hay L1 ni L2 en el interior de la célula en cantidad importante durante esta etapa de la infección. Solo adquieren de nuevo L1 y L2 los nuevos virus que se están formando en las capas superficiales del epitelio.

No se ha logrado cultivar el virus *in vitro* de manera adecuada para atenuarlo y usarlo en vacunas, como en muchas otras enfermedades (viruela, varicela, sarampión, etc.). Sin embargo, se descubrió que, si se replicaba la proteína L1 y se dejaba libre, ésta se ensambla de manera semejante a la estructura normal de un virus completo, sin contener la parte central que es la que tiene la capacidad de reproducirse en el interior de la célula.<sup>3,4</sup> Esto es único en el VPH y no se ha detectado en otros vi-



## Prevención con vacunas

rus. Esto significa que ya se dispone de un modelo seguro, no infectante.

El siguiente paso fue seleccionar los tipos virales a incluir, uno o varios. El conocimiento que en ese momento se tenía con las pruebas de PCR con secuenciación, que fue el inicialmente desarrollado, marcó la pauta: los tipos 16 y 18 fueron los causantes de 50 a 60% de los casos de cáncer cervicouterino en el mundo, sin lugar a duda.<sup>5</sup> Se decidió incluir los dos tipos, 16 o 18 de forma individual para evaluar la seguridad e inmunogenicidad<sup>6,7</sup> en mujeres jóvenes. En el 100% se logró tener anticuerpos para cada tipo específico al séptimo mes, sin ningún efecto secundario importante.

De acuerdo con Mayeaux<sup>8</sup>, el primer estudio doble ciego con el tipo 16<sup>9</sup> demostró eficacia específica del 100% para el tipo 16 y solo el 41% de de las mujeres del grupo placebo y los títulos de anticuerpos producidos fueron 50 veces superiores a los desarrollados en la infección natural. Con estos resultados dieron inicio los estudios de dos tipos de vacunas, que fueron las primeras disponibles. Se llevaron a cabo las siguientes fases clínicas controladas de acuerdo con los protocolos internacionales de seguridad y eficacia. GlaxoSmithKline desarrolló una vacuna bivalente contra los tipos 16 y 18 de alto riesgo Cervarix<sup>MR</sup>, enfocada a la prevención de cáncer. Y Merck desarrolló una vacuna cuadrivalente, contra VPH 16, 18 de alto riesgo y 6 y 11 de bajo riesgo, denominada Gardasil<sup>MR</sup>, enfocada a la prevención de cáncer y verrugas.

Las siguientes etapas requirieron estudio en humanos y en animales. La limitante en animales es que cada especie tiene su propio VPH y no se infectan entre las diferentes especies animales. En esos estudios y por diferentes investigadores se valoró qué tanto lograban estas proteínas una respuesta inmunitaria y de esa forma se vio que si se adicionaba una sustancia que aumentara su capacidad de respuesta, denominada coadyuvante, la respuesta aumentaba. El coadyuvante más común es el sulfato de aluminio y otra de desarrollo particular SO<sub>4</sub>, por Glaxo-SKF. Los es-

tudios se iniciaron en humanos con protocolos bien establecidos y con resultados que ya están disponibles actualmente. Ambas vacunas son de aplicación intramuscular en el brazo o la región deltoidea.

### Cuáles son sus alcances: lo deseable (la teoría) y la realidad (lo alcanzado)

Se esperaría, teóricamente, que toda mujer que se vacune esté libre de cáncer cervicouterino; sin embargo, esta cobertura se limitaría a los tipos 16 y 18 en Cervarix y 16, 18, 6 y 11 en el caso del Gardasil. Pero ¿existe alguna reacción cruzada entre los diversos tipos? La protección podría quedar entre 50 y 60% de acuerdo con los estudios epidemiológicos. ¿Qué se hace con el resto?

Los trabajos publicados con mayor relevancia muestran lo siguiente:

#### *Gardasil*

Además de los cuatro tipos virales mencionados, tiene como coadyuvante 225 µg de hidroxifosfato de aluminio amorfo. Después de la primera dosis, la siguiente es a los dos meses y la tercera a los seis. Los estudios clínicos realizados, conocidos como **FUTURE (Future United To Unilaterally Reduce Endo/ectocervical Disease)**,<sup>10</sup> reportan eficacia del 100% para todos los tipos de la vacuna: 6, 11 y 16, 18 del VPH (causantes de 90% de las verrugas y de 50 a 60% del cáncer cervicouterino, respectivamente). Inicialmente, se solicitó la autorización de esta vacuna para aplicación en mujeres no mayores de 26 años de edad; sin embargo, apoyándose en estudios clínicos se amplió su indicación hasta los 45 años.

En estudios que comparan Gardasil con placebo, la vacuna previno 91% de los casos de infección persistente, enfermedad y lesiones precancerosas cervicouterinas, lesiones de los genitales externos y enfermedades vaginales y vulvares causadas por los VPH 6, 11, 16 y 18 en mujeres de 24

a 45 años. Esta eficacia es comparable con los resultados observados en mujeres más jóvenes. En un estudio fase II de mujeres entre 16 y 23 años de edad, con un punto final similar (el protocolo 007), la vacuna logró reducción de 96% en la incidencia de infección persistente, NIC o lesiones de los genitales externos por los cuatro virus contenidos en la vacuna.<sup>11</sup>

En los ensayos con una dosis de refuerzo (llamado reto inmunológico) se ha observado gran incremento en los títulos de anticuerpos, lo que pudiera ser una prueba evidente de que la vacuna desarrolla memoria inmunológica suficiente para producir anticuerpos ante reaparición del antígeno.<sup>12</sup> Olsson<sup>13</sup> realizó un estudio para demostrar que se mantienen estables hasta el mes 60. Se encontró que esta dosis (reto inmunológico) produce una respuesta inmunitaria potente contra VPH 6, 11, 16 y 18, y es más elevada un mes después de la aplicación. Los anticuerpos anti VPH 18 se elevaron más de 20 veces entre el mes 60 y mes 60 +1 semana, y más de 25 veces entre los meses 60 y 61 (de la primera aplicación). La memoria inmunológica específica sugiere eficacia de la vacuna a largo plazo.

### Cervarix

Contiene los virus 16 y 18, el coadyuvante de Cervarix (500 µg de hidróxido de aluminio, 50 µg de monofosforil lípido A ASO4) se ha utilizado en otras vacunas: hepatitis B, y en el desarrollo de la vacuna de herpes simple. Se han analizado los efectos adversos de este coadyuvante sin que sean importantes.<sup>14</sup> El riesgo relativo de padecer enfermedad autoinmunitaria es de 0.98 (IC 95%, 0.80-1.21) en el análisis integrado y 0.92 (0.70-1.22) en el análisis de la vacuna bivalente 16/18. No se encontró diferencia significativa entre los grupos con ASO4 y los controles. Se concluye que no hay evidencia que indique incremento en el riesgo relativo con el coadyuvante ASO4, lo que da seguridad en la aplicación de Cervarix.

Cervarix está indicado para tres dosis, la inicial, 1 mes y 6 meses posteriores para tener el esquema completo, y de aplicación intramuscular deltoidea. También previene lesiones precancerosas de alto grado NIC2 y cáncer de cuello uterino, vagina, vulva y región perianal. Los estudios clínicos que la avalan son conocidos como PATRICIA (**P**apilloma **T**RIal against **C**ancer **I**n **Y**oung **A**dults),<sup>15</sup> realizados en más de 19,000 mujeres con 100% de eficacia en lesiones ocasionadas por virus del papiloma humano 16 y 18. Los estudios recientes reflejan una potente y sostenida respuesta inmunitaria desde su inicio hasta 7.3 años, manteniendo anticuerpos elevados hasta once veces las concentraciones adquiridas en una infección natural. GSK considera que para conservar la protección efectiva contra la infección del virus del papiloma humano es necesario mantener concentraciones elevadas, sostenidas y eficaces de anticuerpos séricos y en secreciones cervicovaginales.<sup>16,17</sup>

Los estudios demuestran, a 5.5 años, evidencia sostenida de protección cruzada contra los tipos 45 (78%) y 31 (60%), que siguen en frecuencia después del virus del papiloma humano 16 y 18, con efectos adversos mínimos, comparados con grupos control. Existe una base amplia de datos de seguridad en 30,000 mujeres; incluso en algunas que se embarazaron o estuvieron amamantando.

El punto final para medir la utilidad de las vacunas contra VPH es que no exista cáncer genital por los tipos de virus comprendidos más los que tienen reacción cruzada; sin embargo, la medida más próxima de control es que no existan alteraciones en el estudio citológico. El cáncer afecta, generalmente, a mujeres de más de 35 años, por lo que para saber que efectivamente se protegió hay que esperar cuando menos 15 años. Por ejemplo, vacunar con Cervarix en Estados Unidos reduciría las citologías anormales a 3,400 por cada 100,000 mujeres-año, y lesiones por NIC3 a 11 por cada 100,000 mujeres-año. Gardasil reduciría las citologías anormales a 4200 por cada 100,000 mujeres-año y lesiones de NIC3 a 42 por cada 100,000 por año.<sup>18</sup> En los países donde no se cuenta con

## Prevención con vacunas

programas efectivos de control de calidad, especialmente en citología cervical, la vacuna bivalente reducirá la incidencia de cáncer cervical a 9.5 por cada 100,000 mujeres si la duración de la eficacia supera, por lo menos, 15 años. Los diferentes estudios estadísticos concuerdan en que la duración de la eficacia de la vacuna es un parámetro fundamental para determinar el costo-beneficio de la vacunación y el precio de la vacuna.<sup>19</sup> Los estudios preliminares demostraron la elevada eficacia con Cervarix aplicando una sola dosis, lo que reducirá aún más el costo al implementar su vacunación en cualquier sistema de salud. Gardasil disminuirá la incidencia de cáncer cervical a 14 casos por cada 100,000 mujeres con tres dosis.

Cervarix tiene eficacia hasta 9.4 años para reducir NIC2, 3, AIS y cáncer cervicouterino invasor, ocasionados por VPH 16 y 18 y, por su protección cruzada, tiene eficacia contra VPH 31, 33, 45, estos tres últimos producen 15% de los casos de cáncer cervicouterino invasor y 20% de todos los adenocarcinomas o carcinomas adenoescamosos. Se espera que Cervarix proteja contra 90% de adenocarcinomas y 80% de carcinomas escamosos. Los diferentes análisis muestran la eficacia de 93% contra lesiones de NIC 3+, sin importar el tipo del VPH.

Malagón,<sup>20</sup> en un metanálisis publicado en 2012 para comparar la eficacia de la protección cruzada con los tipos 31, 33, 45, 52 y 58, utilizando la información de los estudios FUTURE I y II (4 años) de la vacuna cuadrivalente y de PATRICIA (HPV007 hasta 6.4 años, HPV-023 hasta 9.4 años) de la vacuna bivalente, concluyó que la protección cruzada contra infección y lesiones asociadas con VPH 31, 33 y 45 es mayor en la bivalente que en la cuadrivalente, con las cifras que se muestran en el **Cuadro 11.1**.

### Esquemas alternos

Kreimer, en 2011, en un estudio efectuado en Costa Rica para valorar la eficacia de Cervarix con tres dosis en 5967 mujeres (2957 VPH, 3010 va-

**Cuadro 11.1.** Protección cruzada contra infección y lesiones asociadas con VPH

Tipo de VPH	Cervarix (IC95%)	Gardasil (IC95%)
<b>Infección persistente</b>		
31	77.1% (67.2-84.4)	46.2% (15.3-66.4)
45	79% (61.3-89.4)	7.8% (-67.0-49.3)
<b>NIC2 +</b>		
33	82.3% (53.4-94.7)	24% (-71.2-67.2)
45	100% (41.7-100)	51.9% (-1,717.8-82.6)

cuna control), analizó también los resultados en mujeres que no asistieron al protocolo completo y recibieron menos dosis (solo dos).<sup>21</sup> En 802 mujeres (422 VPH, 380 vacuna control) y una dosis (196 VPH, 188 vacuna control) se valoró infección fortuita por VPH en 16 de 18 en visitas cada 10 meses durante 4 años. La eficacia de la vacuna fue de 81% con tres dosis, de 84% con dos dosis y de 100% con una dosis.<sup>22</sup> Concluyeron que es posible que la protección sea la misma con una que con dos o tres dosis.

La Secretaría de Salud de México modificó el esquema de aplicación de las tres dosis recomendadas. Los títulos de anticuerpos obtenidos en niñas menores de 12 años (9 a 11 años) son más altos que en adolescentes y otros grupos de mayor edad y, tomando en cuenta que en estos grupos de edad aún no se han iniciado relaciones sexuales, se ha propuesto aplicar en las escuelas un esquema inicial con dos dosis (0 y 6 meses) a los 9 años y una tercera dosis extendida a 60 meses de la inicial. La tercera dosis se aplicaría a los 14 años, edad previa al inicio de la vida sexual en la mayoría de las adolescentes. La Secretaría de Salud considera que esta estrategia se aplicaría antes de que terminen la secundaria y con las dos dosis, la inicial y a los seis meses, se lograría, al no aplicar la tercera, una cobertura a más mujeres, es decir, 30% más de cobertura en la vacunación. También es probable que con el tiempo los costos de las vacunas sean más accesibles, lo que daría mayor costo-efectividad. Como medida de

seguridad se seguirán vigilando las concentraciones de anticuerpos, si son bajos se requerirá aplicar la tercera dosis antes de los 60 meses, para evitar el riesgo de exponerlas a la infección. En tres provincias de Canadá se está llevando este esquema para determinar su inmunogenicidad y eficacia.<sup>23</sup>

### Quién debe vacunarse y cuándo

Edad: debe llevarse a cabo idealmente antes de que exista exposición al VPH; es decir, antes de que la adolescente inicie la vida sexual activa; hay buena aceptación de las madres de las jóvenes (84%) a que reciban la vacuna,<sup>24</sup> debiendo ser complementada por educación y comunicación en casa, con una sexualidad responsable. Las vacunas actualmente existentes tienen, en teoría, indicaciones de acuerdo con los objetivos de investigación solicitados. Se recomienda en mujeres de 25 años y más y estaría enfocada, primordialmente, a prevenir el cáncer cervicouterino, la otra está, sobre todo, indicada en mujeres adolescentes e incluye la prevención de verrugas. La solicitud de autorización y aprobación de cada vacuna no debería limitar su aplicación.

De acuerdo con el conocimiento de la evolución de la infección, y que la protección obtenida por la infección natural es de corta duración y con bajo nivel de anticuerpos, una mujer que la ha tenido podría no tener limitante para vacunarse si una prueba viral muestra que no tiene los tipos 16 y 18 comprendidos en ella. La razón es que si ya no existe virus en las células la protección de los anticuerpos neutralizantes es real, no va a entrar un virus a las células basales. Si existe el virus en las células, de igual manera existe protección para que no entre, pero la vacuna no contribuye a la eliminación del virus ya existente porque los anticuerpos están dirigidos contra la proteína L1, que no existe en el interior de la célula y si la hay, los anticuerpos no son capaces de llegar a ella. Con estos conocimientos se antoja que la vacuna puede aplicarse sin limitación de edad o si exis-

te o no infección actual. Un punto a precisar es que las vacunas no son terapéuticas por la razón ya expresada; sin embargo, en el caso de las verrugas, existe la posibilidad de diseminación por contigüidad del epitelio infectado con el epitelio vecino no infectado ya sea de los labios, la pared vaginal, el cuello uterino y región perianal. Todos conocemos casos de persistencia y de nuevas verrugas en sitios contiguos y que han durado más de lo esperado. Estos casos se explican debido a que el sistema inmunológico no ha tenido información de que existe una infección o porque no es eficaz. La vacunación puede ser un medio para evitar esa contaminación por contigüidad. Esto se ha estudiado poco y en nuestro laboratorio lo hemos observado en casos anecdóticos.

### Seguridad de la vacuna

La seguridad se estableció desde los estudios iniciales.<sup>25</sup> Al comparar el grupo de pacientes que recibió el esquema completo (3 dosis) con un grupo que recibió el reto inmunológico (una dosis adicional), hubo más efectos secundarios en los siguientes 15 días de la aplicación de la cuarta dosis que en los siguientes 15 días después de la tercera dosis del esquema inicial. La mayor parte de los efectos secundarios fueron en el sitio de la inyección (66% después de la tercera dosis y 78% después de la cuarta dosis), inflamación (12% después de la tercera dosis, 14% después de la cuarta dosis), eritema (9% después de la tercera dosis, 12% después de la cuarta dosis), hipertermia de 37.8°C en los primeros 5 días postaplicación, de 9% después de la tercera dosis y 3% después de la cuarta dosis. Los efectos secundarios más severos tuvieron igual proporción en los dos grupos.

Además, como medida de seguridad, existe vigilancia por varias agencias (OMS, FDA, ACCV, AEM) que son organismos reguladores y vigilantes de las vacunas y que informan, periódicamente, de los efectos secundarios a través de boletines y avisos a la comunidad médica.

Como cualquier otro producto están contraindicadas cuando hay hipersensibilidad a cualquier componente. La vacuna cuadrivalente es una recombinante producida por la levadura *Saccharomyces cerevisiae* y no se recomienda en pacientes con alergia a esta levadura.

### Qué se espera de la vacuna en el país y en lo individual

En México, y en países con igual grado de desarrollo, se espera que la protección en áreas de mayor incidencia de cáncer cervicouterino exista una disminución muy importante, siempre y cuando la cobertura sea amplia. Hay reportes que muestran el comportamiento de tipo "rebaño";<sup>26</sup> en una comunidad en la que un grupo se ha vacunado y que tiene relaciones sexuales con no vacunados, estos se benefician al haber menos individuos infectados por la protección de la vacuna porque ya no tienen la capacidad de contagiar. Esto crea un círculo virtuoso de individuos no infectados con los tipos virales comprendidos en las vacunas. Sin embargo, si el cáncer cervicouterino aparece en mujeres de más de 25 años y se está vacunando a las de 12 a 15 años, esperaremos cuando menos 10 años para realmente ver resultados en la disminución del cáncer cervicouterino. Quizá a nivel individual esto no representa ninguna ventaja y desanima a su aplicación, ya que de todas formas las mujeres vacunadas deben continuar con tamizaje con estudio citológico anual porque no hay protección contra todos los virus que producen cáncer (14 tipos virales); sin embargo, a nivel país la vacunación implica sembrar salud a futuro. El tratamiento de cada caso de cáncer cervicouterino llega a costar más de 70 mil pesos, cuando la vacunación es una fracción de este gasto.

¿Cuál sería el riesgo individual? Es difícil determinarlo porque está en relación directa con la edad de inicio de las relaciones sexuales. Si la joven está ampliamente expuesta al inicio temprano de vida sexual es muy conveniente, y quizá más necesaria, su vacunación que en una adolescente

situada en un ambiente teóricamente más controlado. En la actualidad (2022), en Estados Unidos ya no se comercializa la vacuna bi ni tetravalente solo existe la nonavalente que comprende 6,11, 16, 18 31, 33, 45, 52 y 58. Hacia mediados del 2022 en México seguía sin estar disponible la vacuna tetravalente o, si la había, no era fácil conseguirla.<sup>26</sup>

### REFERENCIAS

1. <https://www.iarc.fr/en/publications/pdfsonline/prev/handbook10/handbook10-chap1.pdf>
2. Recommended Childhood Immunization Schedule - United States, 2001. Morbidity and Mortality Weekly Report, available at <http://www.cdc.gov/nip/publications/acip-list.htm>
3. Ian H. Frazer prevention of cervical cancer through papillomavirus vaccination Nature Reviews Immunology 2004;4:46-55. doi:10.1038/nri1260
4. Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ, Frazer IH. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. Virology 1991 Nov;185(1):251-7.
5. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. HPV in the etiology of human cancer Chapter 1. Vaccine. 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/1-10. Epub 2006 Jun 23.
6. Trimble CL, Frazer IH. Development of therapeutic HPV vaccines. Lancet Oncol 2009 Oct; 10(10): 975-980. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70227-X
7. Fife KH, Wheeler CM, Koutsky LA, Barr E, et al. Dose-ranging studies of the safety and immunogenicity of human papillomavirus type 11 and type 16 virus-like particle candidate vaccines in young healthy women. Vaccine 2004 Jul 29;22(21-22):2943-52.
8. Mayeaux EJ, Thomas Cox J. Modern Colposcopy 3<sup>a</sup> ed. Wolker Kluwer 2012;cap 18:541.
9. Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM, et al, for the Proof of Principle Study Investigators. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. N Engl J Med 2002;347:1645-165. DOI: 10.1056/NEJMoa020586.
10. Parkin DM, Bray F. HPV The burden of HPV-related cancers. Vaccines and Screening in the Prevention of Cervical Cancer 2006;24(Supp 3):S11-S25. 110 Virus del papiloma humano: una versión para todos
11. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. Nat Rev Cancer 2002;2(5):342-50.
12. Olsson SE, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernandez-Avila M, et al. Evaluation of quadrivalent HPV

- 6/11/16/18 vaccine efficacy against cervical and anogenital disease in subjects with serological evidence of prior vaccine type HPV infection. *Hum Vaccin* 2009 Oct;5(10):696-704. Epub 2009 Oct 1
13. Olsson SE, Villa L, Costa RLR, Petta CA, et al. Induction of immune following administration of a prophylactic quadrivalente human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 VLP vaccine. *Vaccine* 2007;25:4931- 4939.
  14. Verstraeten T, Descamps D, David MP, Zahaf T. Analysis of adverse events of potential autoimmune aetiology in a large integrated safety database ASO4 adjuvanted vaccines. *Vaccine* 2008;26:6630-6638.
  15. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. *Lancet* 2009;374:25-31, 301-314.
  16. Breitburd F, Kirnbaue R. Immunization with virus-like particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol* 1995;69:3959-3963.
  17. Christensen ND, Reed CA. Immunization with virus-like particles induces longterm protection of rabbits against challenge cottontail rabbit papillomavirus. *J Virol* 1996;70:960-965.
  18. Harper DM, Vierthaler SL, Santee JA. Review of Gardasil. *J Vaccin Vaccinat* 2010;1:107.
  19. Harper DM, Vierthaler SL. Next generation cancer protection: The Bivalent HPV Vaccine for Females International Scholarly Research Network ISRN. *Obstet Gynecol* Volume 2011, Article ID 457204, 20 pages doi:10.5402/2011/457204.
  20. Malagón T, Drolet M, Boily MC, Franco E, et al. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta- analysis. [www.thelancet.com/infection](http://www.thelancet.com/infection) Published on line August 22, 2012, [http://dx.doi.org/10.1016/51473-3099\(12\)70187-1](http://dx.doi.org/10.1016/51473-3099(12)70187-1).
  21. Kreimer AR. Recent findings from the NCI Costa Rica HPV-16/18 Vaccine Trial. *J Natl Cancer Inst* 2011 Oct 5;103(19):1424-5.
  22. Kreimer AR, Rodriguez AC, Hildesheim A, et al. Proof-of-principle evaluation of the efficacy of fewer than three doses of a bivalent HPV16/18 vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:1444-1451.
  23. Lazcano-Ponce E, Salmerón-Castro J, García-Carrancá A, Aranda-Flores C. Recomendaciones para la definición de la política de vacunación contra el virus del papiloma en México. *Salud Pública México* 2009;51:336-
  24. Lazcano Ponce E, Rivera L, Arillo-Santillan E, Salmeron J, Hernández-Avila M, Muñoz N. Acceptability of a human papillomavirus (HPV) trial vaccine among mothers of adolescents in Cuernavaca México. *Arch Med Res* 2001;32:243247.
  25. Tomljenovic L, Wilyam J, Vanamee E, Bark T, Shaw CA. HPV vaccines and cancer prevention, science versus activism. *Infect Agent Cancer* 2013;8:6. Published online 2013 Feb 1. doi: 10.1186/1750-9378-8-6.
  26. <https://www.msmanuals.com/es-mx/professional/enfermedades-infecciosas/vacunaci%C3%B3n/vacuna-contra-el-papilomavirus-humano-hpv>
  27. Kahn JA, Brown DR, Ding L, Widdice LE, et al. Vaccine-type human papillomavirus and evidence of herd protection after vaccine introduction. *Pediatrics* 2012;130:e249-56.

# 12

## Casos clínicos

*José de Jesús Curiel Valdés*

### Caso 1

Pareja, ella de 19, él de 26 años. Colposcopia y citología en ella a los 6 meses de casados con resultado positivo, lesiones de bajo grado. Él con otras dos parejas sexuales previas y de ella era su primera pareja. La biopsia se reportó con displasia leve y con coilocitosis, con virus de alto riesgo por p16. Se dio tratamiento conservador (ácido tricloroacético y antioxidantes), sin cirugía, vigilancia cada 6 meses durante dos años, sin lesión colposcópica o citológica de NIC. Estudio de PCR resultó negativo a los dos años. El estudio peneoscópico, practicado simultáneamente con el de la esposa, resultó positivo con p16 en citología uretral, corroborando la existencia de virus de alto riesgo y dos lesiones acetoblanco en pene. Se indicó tratamiento conservador. La observación a dos años fue ausencia de lesión y cepillado p16 negativo.

*Comentario:* es la evolución habitual de la infección por VPH recién adquirida por ella, persistente en él, en ambos subclínica; es decir, solo

detectable con aparatos. En el tiempo en que fue revisada esta pareja no estaba vigente el criterio de 2 a 3 años de inicio de la vida sexual activa para hacer el primer estudio citológico y de haber sido realizado a los 3 años de iniciada la vida sexual activa no hubiera sido detectado y quizá nunca, debido a la involución espontánea. El tratamiento conservador con el estímulo de las defensas normales con antioxidantes a dosis adecuadas fue eficaz. Es posible que hubiera remitido espontáneamente; sin embargo, al recibir tratamiento ella (con ácido tricloroacético) se sintió atendida y protegida, si se le niega tratamiento y solo se observa, es probable que busque una segunda o tercera opinión y reciba tratamiento innecesario. La pareja siguió en observación con estudios cada año, incluyendo la colposcopia por otros 4 años. Si el virus se detecta activo (citología o colposcopia positivas de nuevo) antes de dos años significa que quedó en fase de reposo y la baja de defensas u otros factores lo activan de nuevo y vuelve a presentarse al igual que al inicio, al no suceder esto (la baja de defensas) el virus se va eliminando por el recambio normal

del epitelio de la capa basal, de 50 copias virales por célula a 25, 12, 6, 3, 1 y cero, con las respectivas divisiones celulares del epitelio. Este ejemplo ilustra que en parejas jóvenes se debe seguir el esquema de llegar solo al diagnóstico y si solo hay VPH con o sin displasia leve, el tratamiento es conservador, no está indicada la criocirugía o la conización.

### Caso 2

Mujer de 21 años, soltera, con 5 parejas sexuales, vida sexual activa desde los 16 años, estudio citológico positivo para NIC. Se presentó a estudio de colposcopia en el que se detectaron lesiones de alto grado con biopsia también con displasia moderada, NIC 2, lesión de alto grado, p16 positivo (virus de alto riesgo) difuso sin coilocitosis. No se estudió a la pareja de ese momento. Tratamiento: cono con estudio histológico que confirmó las lesiones de alto grado, displasia de grado moderado, NIC2, sin lesión en los bordes quirúrgicos. Seguimiento a dos años, sin lesión residual. Cambio de hábitos sexuales, uso de preservativo y una sola pareja desde el acto quirúrgico. PCR a los dos años negativa.

**Comentario:** requirió tratamiento a pesar de los 21 años porque rebasó el nivel de displasia leve (lesión de bajo grado). Recientemente, en biopsias NIC2 o displasia moderada debido a que se comportan más similares a lesiones de bajo grado NIC1, se opta por la sola observación. Sin embargo, con estudio de p16, si es positivo y no hay coilocitosis evolucionan en 70% a NIC3, displasia severa, razón importante para indicar tratamiento en este caso en particular. Los márgenes quirúrgicos exo y endocervical siempre deben estar libres de lesión para asegurar la curación. Esto se ha confirmado con estudios recientes con la tinción dual p16/ki67 positiva y que evolucionan con a lesión de alto grado, NIC3 con mayor frecuencia y las negativas a p16/ki67 no progresan en los siguientes 3 años.

### Caso 3

Mujer de 23 años, soltera, fumadora, más de 7 parejas sexuales, vida con estrés importante. Colposcopia y citología positivas para lesiones de bajo grado, biopsia positiva, NIC1, lesiones de bajo grado, con virus de alto riesgo por p16. Tratamiento conservador con ácido tricloroacético (ATA) y antioxidantes, control al mes de terminado el tratamiento, sin lesión al estudio colposcópico. La nueva revisión a los seis meses mostró lesión de nuevo ligeramente mayor que la anterior. Los hábitos continuaron: tabaco, parejas sexuales y suspendió los antioxidantes. Se dio de nuevo tratamiento y en la revisión a los 30 días ya no había lesión. La colposcopia a los 6 meses mostró una mancha blanca, de aspecto diferente, denominada leucoplaquia. (Figura 3.19) En la siguiente revisión con biopsia ya no se encontró NIC. El seguimiento cada 6 meses por dos años, no mostró lesión, los hábitos cambiaron; actualmente una sola pareja estable, relaciones con preservativo, no fuma y continúa con antioxidantes.

**Comentario:** es un ejemplo clásico de los factores que ayudan a perpetuar la enfermedad: tabaco, promiscuidad y falta de antioxidantes. Queda demostrado que ésta es una enfermedad dinámica y que se requiere insistir en la vigilancia de hábitos y su control periódico, sobre todo en personas con factores de riesgo.

### Caso 4

Mujer de 34 años, casada por más de 10 años, su primera y única pareja fue su esposo. Citología con lesiones de bajo grado, la colposcopia y la biopsia corroboraron el diagnóstico de NIC1, displasia leve por VPH de bajo riesgo por PCR. Se recomendó observación por 6 meses, sin tratamiento. A los seis meses se observó la misma lesión, se indicó tratamiento conservador con ATA, al mes de terminar el tratamiento la colposcopia mostró que ya no había lesión, seguimiento por 5 años más y no se encontró actividad de VPH.



## Casos clínicos

Se realizó peneoscopia en el esposo al iniciar el tratamiento de ella, que se reportó positiva, con PCR de virus de bajo riesgo. Se le indicó tratamiento conservador (5 fluorouracilo tópico). En el hombre no se logró repetir el estudio. Durante los primeros 3 meses de haber sido detectada la enfermedad la pareja usó preservativo.

**Comentario:** el caso demuestra que una lesión de bajo grado NIC1 por virus de bajo riesgo, tratada conservadoramente con leve estímulo al sistema inmunológico, es capaz de curar fácilmente. Es evidente que se trata de una lesión de bajo grado persistente y por virus de bajo riesgo, que aunque teóricamente es difícil que evolucione a cáncer, por ser una infección persistente debe tratarse conservadoramente, no importa qué tipo de virus sea.

### Caso 5

Mujer de 37 años de edad, acudió a los 30 años, debido a citología positiva de lesión de alto grado y se realizó colposcopia y biopsia, se diagnosticó NIC2, displasia moderada con VPH de alto riesgo por CH2. Se negó a recibir tratamiento tradicional de cono cervical. Se inició tratamiento conservador con ATA, no se administraron antioxidantes. La lesión remitió en 2 meses la colposcopia mostró el cuello uterino normal y la citología fue negativa a displasia y VPH negativo por CH2. En la revisión a los seis meses volvió a encontrarse una lesión de alto grado NIC2, se tomó nueva biopsia que corroboró la displasia moderada. Se realizó de nuevo tratamiento durante cuatro meses con ATA, logrando de nuevo la remisión. No se administraron antioxidantes. La paciente no tenía hábitos actuales de riesgo, no fumaba. Se dio tratamiento complementario con criocirugía y se mantuvo en observación por 7 años, última colposcopia negativa y citología negativa.

**Comentario:** el caso ilustra una paciente con virus de alto riesgo, con lesión de alto grado que se negó inicialmente a ser tratada con cono cervical

y aceptó tratamiento conservador; sin embargo, la prescripción de antioxidantes no se había establecido de rutina y seguramente llevó a la recurrencia. El estímulo del sistema inmunológico, al suspenderse el tratamiento, no logró mantenerse y eso explica la reactivación del virus y de nuevo la progresión a displasia. Este caso sugiere que la ausencia de antioxidantes en el tratamiento fue, quizá, la causa de la recidiva, siguiendo el tratamiento tradicional que fue curativo.

### Caso 6

Mujer de 62 años de edad, sin vida sexual desde hacía más de 10 años, con 3 hijos, sin ningún síntoma, con estudio citológico de revisión a los 61 años que mostró atrofia e inflamación leve, sin células endocervicales. Un año después citología anormal, que sugería cáncer, difícil de decidir entre *in situ* e invasor. Fue enviada a colposcopia y biopsia. El estudio colposcópico fue normal, se observó en el orificio el inicio del endocérvix y zonas de metaplasia. En ese momento se tomó una muestra endocervical que fue observada de inmediato confirmando que la lesión existía y estaba predominantemente en el endocérvix. Se tomaron tres biopsias de las que solo una, la de endocérvix, mostró carcinoma *in situ*. El estudio con p16 fue intensamente positivo en la zona del cáncer; sin embargo, también lo fue en menor proporción en las zonas de epitelio normal vecino, sin displasia. Se realizó histerectomía.

**Comentario:** se trata de un típico caso en el que la muestra citológica del año previo no fue adecuada, se revisó la laminilla del estudio y no había células de la zona de transformación o endocervicales, la muestra había sido tomada en ese momento por una enfermera. El estudio citológico reciente que dio origen a todos los estudios complementarios fue tomado por una ginecóloga, corroborando que es totalmente posible que una mala toma de un estudio citológico ocasione no diagnosticar un cáncer, que seguramente pudo haber sido detectable cuando menos en la etapa previa de displasia. La lesión detectada fue muy

pequeña y situada en el orificio hacia el endocérvix (el interior) y cuya imagen no era apreciable en la colposcopia. De no haberse realizado una citología del endocérvix en el momento, que sirvió para guiar al sitio donde debería tomarse la muestra, es posible que no se hubiera detectado. Es importante que en las pacientes menopáusicas siempre se explore el endocérvix porque se corre el riesgo de no detectar una lesión, como en este caso.

### Caso 7

Pareja por casarse en tres meses. Ella de 27 y él de 29 años de edad. Ambos con vida sexual previa, ella dos parejas y él de más de 10. Ella acudió a consulta al ginecólogo por molestias de secreción vaginal leve. Se realizó un estudio citológico (Papanicolaou) y se detectó VPH, NIC1. En la entrega del resultado se planeó una criocirugía, sin otro estudio que corroborara el diagnóstico. Acudieron ambos al estudio de peneoscopia. La exploración de él mostró extensas áreas acetoblanco y el cepillado con p16 mostró numerosas células positivas para virus de alto riesgo. La angustia de ella era importante y aparentemente justificada, ante la gran cantidad de lesiones de su pareja. Debido a estos hallazgos y a la urgencia del tratamiento en ella con solo una citología positiva, se decidió realizar colposcopia que no se había efectuado para corroborar el diagnóstico. La colposcopia mostró un cuello uterino totalmente normal, sin lesión en la pared vaginal o la vulva, se tomó citología en base líquida y estudio de p16, cuyo resultado fue negativo para NIC. La colposcopia mostró al cuello uterino con la zona de transformación en el sitio original, alrededor del orificio, muy pequeña y madura.

**Comentario:** es indudable la enfermedad plana por VPH detectada en él. En ella, la anatomía del cuello uterino observada en la colposcopia, con una zona de transformación muy pequeña y en el orificio la hacía poco accesible a los traumatismos durante la relación sexual y aunque él tenía lesiones extensas y VPH en la uretra, el virus no

había tenido oportunidad de implantarse en la capa basal. Desde luego en ella los mecanismos de defensa fueron adecuados y el cuello uterino, por su disposición anatómica, representaba una barrera adicional. El estudio citológico no es suficiente para tomar la decisión de un tratamiento, cualquiera que sea. Si se hubiera inferido que si él lo tiene ella también, se hubiera cometido un grave error. Siempre es necesario hacer un diagnóstico de certeza en la persona a tratar. En ellos no estaría indicado hacer prueba de PCR ya que tiene posibilidades de que hubiera sido positiva, sin embargo, por ser menor a 30 años esto no tiene trascendencia y con la ausencia de enfermedad detectable carece de importancia.

### Caso 8

Mujer de 45 años, con pérdida del apetito sexual posterior al parto (hacia 10 años). En una consulta la colposcopia rutinaria se detectó una lesión por VPH, sin obtener más detalles. Acudió a una segunda opinión con otro ginecólogo, la nueva colposcopia no mostró lesión. Sin embargo, se tomó una biopsia del cuello uterino y de la pared vaginal y se reportaron cambios de infección por VPH. Ante esa diversidad de diagnóstico acudió al laboratorio para consejo. La paciente expresó “¿cómo voy a manejar esto con mi marido?, se avecina un gran problema”. Se realizó una nueva colposcopia y se revisaron las laminillas, se tomó una muestra para citología líquida con p16 y se hizo p16 en los bloques de las biopsias anteriores. Los resultados mostraron, en la tercera colposcopia, un ectropión reepitelizado, irregular, con metaplasia madura e inmadura, sin evidencia de VPH, congruente con la segunda colposcopia, pero no con la biopsia. El p16 fue negativo en CBL y la revisión de las laminillas de la biopsia de cuello uterino y vulva no mostró cambios de lesión, con tinción de p16 también negativa.

**Comentario:** en ocasiones, como en este caso, el diagnóstico de lesión por VPH es difícil. Aparentemente la biopsia es el juez final; sin embargo, el requisito es que sea analizada por expertos y

ante esa disyuntiva p16 corroboró que no existía lesión. La coincidencia en el diagnóstico entre expertos puede ser errónea ya que como se ha comentado solo el 50% coincide en el diagnóstico en una segunda revisión, actualmente con posibilidad de corroborar el diagnóstico con p16 y ki67 se vuelve indispensable. Ante citología (confiable) con NIC y colposcopia negativa deben usarse p16 y PCR en la CBL. Sin esta metodología la paciente hubiera sido tratada innecesariamente. El costo-beneficio de usar estos métodos es siempre a favor de ella, el tratamiento es mucho más costoso que los métodos diagnósticos. Se resolvió, además, la tranquilidad familiar porque al ser negativo “no hay delito que perseguir”.

### Caso 9

Mujer de 38 años que acudió a recibir una segunda opinión colposcópica con el antecedente de lesiones de bajo grado en la citología y colposcopia previas. La colposcopia de segunda opinión, realizada de distancia de la inicial, mostró zona acetorreactiva lisa de la que se tomó biopsia. Se realizó simultáneamente captura de híbridos de segunda generación (en esa época no había PCR en tiempo real), que resultó negativa y la biopsia con p16 mostró metaplasia. Posteriormente, la paciente comentó que era lesbiana y que no había tenido relaciones con hombres y que su pareja de 39 años tampoco. No utilizaban instrumentos sexuales, de manera que no había penetración vaginal. Sólo una vez, 14 años antes, la pareja había tenido contacto sexual con penetración con un hombre.

*Comentario:* está aceptado que las lesbianas que no tienen contacto con hombres y que no utilizan juguetes sexuales tienen poca posibilidad de VPH en el cuello uterino. Este caso es el clásico error de la colposcopia que confunde la metaplasia, que se aprecia como una “mancha blanca” en la colposcopia con la NIC. La citología es enviada con esa información al patólogo y la presión de los datos clínicos lleva a una sobreinterpretación también de la citología. Se cierra el círculo vicio-

so de poco control de calidad en ambos procedimientos.

### Caso 10

Mujer de 32 años, médico, se realizó la colposcopia por revisión rutinaria, se encontró una imagen de NIC2, lesiones de alto grado, se le tomó una biopsia, por su relación con médicos logró que su biopsia fuera revisada por varios patólogos, obtuvo diversos diagnósticos, desde metaplasia hasta lesiones de alto grado, NIC2. Durante un año no supo qué decidir ante la confusión diagnóstica. Se presentó a colposcopia y citología junto con las laminillas y el bloque de parafina de la biopsia para nueva evaluación. La colposcopia mostró una imagen idéntica a la del año anterior, con un mosaico fino circunferencial extenso que, al aplicar los criterios colposcópicos, podía pensarse primordialmente en metaplasia con pocas posibilidades de lesiones de bajo grado. Se tomó una nueva biopsia y se revisó la previa, a ambos estudios se les realizó estudio de p16. El diagnóstico en nuestro laboratorio fue de metaplasia epidermoide queratinizante y el estudio de p16 fue negativo en la biopsia previa y la actual. Se realizó adicionalmente un estudio de captura de híbridos de segunda generación que fue negativo. El diagnóstico final fue de metaplasia queratinizante, sin evidencia de lesión por VPH activo o en fase de reposo.

*Comentario:* se ejemplifica lo variable que es una interpretación de una biopsia de cuello uterino sin p16. La imagen de colposcopia, al ser idéntica a la del año anterior, descarta casi por completo NIC, las lesiones son dinámicas y cambian de aspecto, ya sea aumentando o disminuyendo de tamaño o de grado histológico. La mayor parte de las metaplasias son idénticas con el paso del tiempo o si maduran o adquieren glucógeno disminuyen de tamaño, no captan el ácido acético (ya no hay la mancha blanca) y son positivas con el lugol. En los resultados preliminares de un trabajo actualmente ya publicado con casos de revisión de segunda opinión, valorando todos los es-

tudios previos de forma crítica, que incluyen colposcopia, citología y biopsia encontramos que solo 20% de los diagnósticos de NIC de cualquier grado son corroborados, el resto, es decir 80%, son solo metaplasias. El patrón de referencia usado en este trabajo es como este caso: revisión de las laminillas aplicando de forma minuciosa los criterios histológicos y usando p16 y en casos de duda se agregó Ki67 que es un marcador de proliferación. Un apoyo adicional: es casi imposible tener una lesión de alto grado con captura de híbridos de segunda generación negativa, esto es también cierto para PCR de cualquier variedad.

### Caso 11

Dos mujeres jóvenes, con antecedentes semejantes, de 28 y 29 años de edad, ambas con pareja estable, una de ellas durante 8 años, otra durante 2 años. En ambas había una lesión diagnosticada por colposcopia y citología de NIC1, ambas asistieron a consulta con su pareja, el médico les comentó que la única forma de adquirir el VPH es por transmisión sexual y que la culpa es de ellas. Esto motivó que ambas terminaran su relación de pareja. En una de ellas su única pareja había sido su ex marido (esto causó su divorcio), la otra había tenido 10 parejas y una vida sexual de 12 años. Todas podrían considerarse parejas estables ya que cada relación duró más de seis meses (aunque no hay una definición de tiempo para ello, la OMS considera promiscuidad tener dos parejas en un lapso de seis meses). La segunda revisión en nuestro laboratorio de los estudios de estas dos mujeres mostró que no existía lesión en citología, la colposcopia mostró zonas acetorreactivas características de metaplasia, se tomó biopsia con p16 en ambos casos, confirmando la metaplasia sin NIC. No se les sugirió usar pruebas moleculares para buscar VPH.

*Comentario:* en estos dos casos hubo una opinión muy errónea de ambos médicos con consecuencias muy serias en ambas mujeres. Al preguntarles si diagnosticar lesión por el VPH fue la única causa de su divorcio la respuesta fue que no, pero sí la

de mayor peso. Esto nos hace reflexionar acerca de lo que debe o no comentarse a una pareja. Se sabe que se trasmite de manera primordial por vía sexual, pero no exclusiva. Además, la "lesión" detectada y erróneamente sobrediagnosticada pudo haberse adquirido desde la primera pareja sexual en una y en las primeras relaciones con el esposo, que fue su primera y única pareja. Si la enfermedad hubiera sido real, no puede saberse en qué momento se adquirió. La única forma es tipificando el virus y siguiendo su presencia para estar seguros de que es una persistencia y no una reinfección, para una reinfección se requiere documentar que está ausente por PCR de cualquier tipo cuando menos por seis meses y detectar el mismo tipo viral, esto debe ser congruente con la vida sexual, si es la misma pareja es posible que tenga lesión persistente y es posible que la hubiera re infectado. En estos dos casos el uso de una prueba molecular para VPH no es aconsejable ya que puede confundir. Se esperaría que debiera ser negativa si es metaplasia; sin embargo, estas pruebas no deben realizarse en mujeres menores de 30 años por la presencia del VPH sin enfermedad ya comentada.

### Caso 12

Mujer de 24 años de edad, inicio de vida sexual a los 14 años, cursó con un embarazo a los 16 años, más de 10 parejas sexuales, 2 conos, por NIC1 en 2010 y NIC1 en 2011. Un nuevo estudio realizado en septiembre de 2012 con colposcopia mostró zona solamente yodo heterogénea, no se tomó estudio citológico y se le planteó un tercer procedimiento de conización. Acudió al laboratorio para la segunda opinión cuatro meses después. El estudio de citología y colposcopia con biopsia y p16 no mostró ninguna lesión. En la colposcopia se visualizó la imagen yodo heterogénea, que no fue detectada con el ácido acético, e idéntica a la detectada previamente en las fotografías del estudio de septiembre de 2012.

*Comentario:* es tentador que cuando existe una tercera recurrencia se establezca un diagnóstico

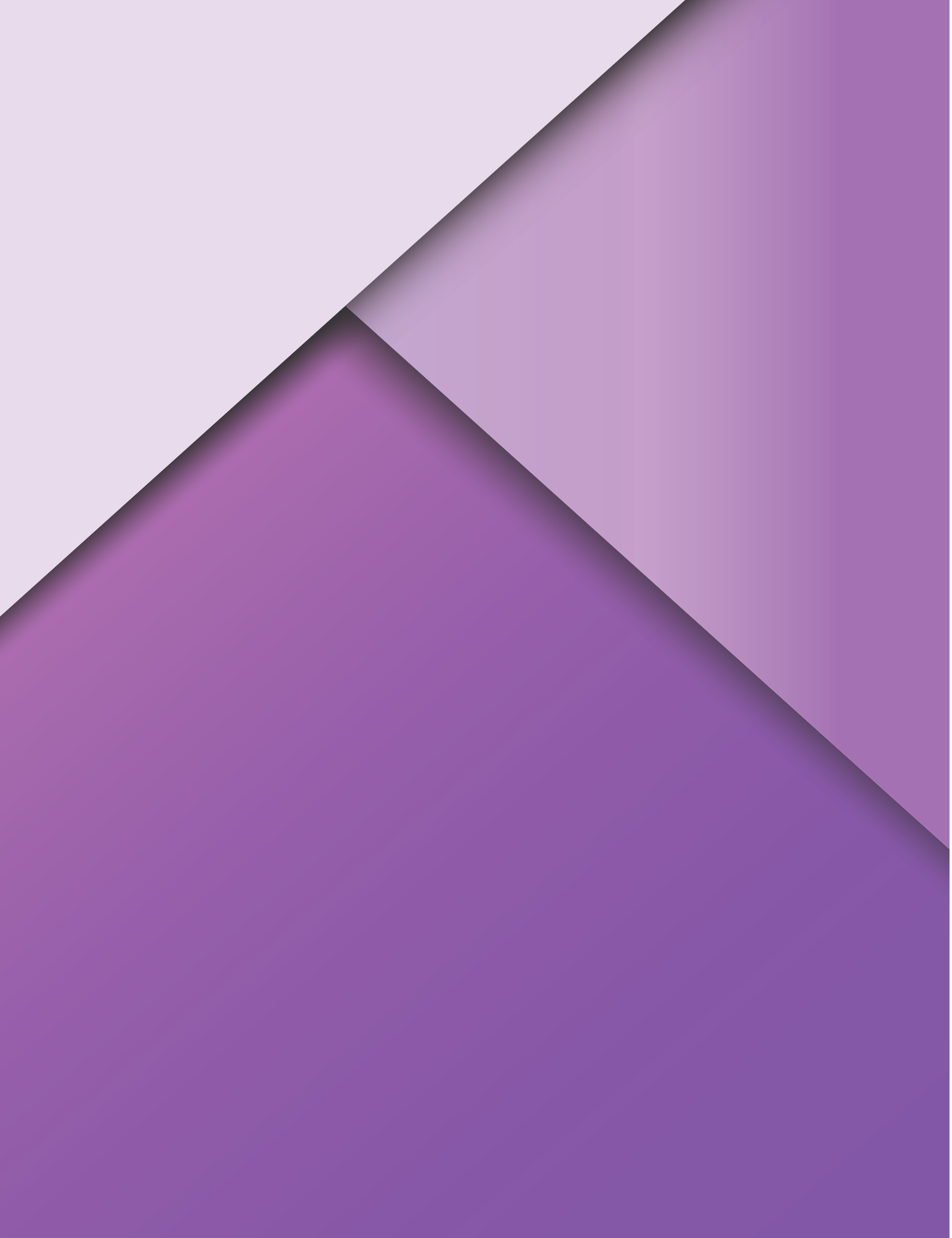
similar a los previos y asumir que no deberá seguirse el protocolo de confirmación de la lesión como en las primeras veces. Esto no debe hacerse debido a la carga emocional que conlleva saber que ha habido un fracaso en el tratamiento y que se requiere un tercer procedimiento, sobre todo a los 24 años. En ambos casos el diagnóstico había sido de lesiones de bajo grado, lo que exclusivamente debió haberse observado y no tratado. Es frecuente que estas mujeres, por la sobreinformación errónea de que el VPH es para toda la vida y que causa cáncer, fácilmente aceptan ser tratadas y si un médico no lo hace, buscan otro que sí lo haga para disminuir la angustia de llegar a tener cáncer. Generalmente, cuando lo que se trata es una imagen acetorreactiva se fracasa y cuando es una verdadera lesión las posibilidades de éxito son mucho mayores.

### Caso 13

Mujer de 16 años. Acudió a consulta para una revisión posterior a la primera relación sexual, con preservativo, y por la angustia de que él, ya muy experimentado (22 años), pudiera haber transmitido algo. Se le realizaron estudios a los dos meses de esa relación sexual, entre ellos PCR para VPH

con resultado positivo a tipo 16. Esto generó angustia y fue enviada para colposcopia con estudio citológico. La revisión a los 4 meses mostró un ectropión en el cuello uterino, pequeño, con zona de transformación pequeña en la periferia, sin zonas acetorreactivas. Estudio citológico sin alteraciones.

**Comentario:** el caso ejemplifica: 1) aunque se usó preservativo adquirió el VPH tipo 16, lo que confirma lo que ya se comentó previamente, que en una sola relación es posible adquirirlo en un cuello uterino con eversión que genera una zona de transformación en la periferia, con epitelio inmaduro, como esta mujer de menos de 17 años y pareja de alto riesgo. 2) No debió realizarse la prueba de PCR porque, como se demostró, es fácil adquirirlo. 3) Quizá ya tuvo una enfermedad corta que se eliminó antes de la colposcopia o es posible que se active en un futuro y padezca NIC. Es muy probable que se comporte como 80% de las infecciones y en dos años logre eliminar el virus. Se recomienda en este caso solo hacer estudios cada año para vigilar que no evolucione a lesión de alto grado. Si llega a padecer lesiones de bajo grado debe seguirse observando. Se insistió en que si padece la enfermedad sería por la activación del virus 16 que es de alto riesgo.



# Glosario

**AA:** ácido acético.

**ADN:** abreviatura de ácido desoxirribonucleico, proteína compleja de la que están compuestos los genes.

**Anticuerpos:** sustancias formadas por los linfocitos del organismo que se unen a los antígenos. Forman parte del sistema de defensas. Cuando hay infección bacteriana o viral se crean defensas con anticuerpos que destruyen a la bacteria o al virus.

**Antígenos:** son proteínas que pueden ser parte de virus o bacterias o de células y que pueden ser detectadas por el sistema inmune y crear la formación de anticuerpos, esto está relacionado también con procesos de alergia.

**Apoptosis:** proceso de envejecimiento de la célula y que causa su "muerte natural".

**Binucleadas:** células que tienen dos núcleos; normalmente las células contienen un solo núcleo.

**Biopsia:** fragmento de tejido que se extrae para ser analizado en un laboratorio.

**Cáncer(es):** término genérico que se utiliza para referirse a un tumor maligno con capacidad de matar a un ser vivo, por tener la capacidad de

destruir el sitio u órgano original y crecer incontrolablemente y diseminarse a otros órganos.

**Cápsula:** parte externa del virus, que lo contiene.

**CACU:** cáncer del cuello uterino (cuello de la matriz).

**CC:** citología por el método convencional.

**Células basales:** son las que están situadas en la parte más profunda del epitelio; son las encargadas de reproducirse y renovar las células que pierde la piel por descamación y mantener el epitelio con el grosor adecuado.

**Células secas:** son las que se encuentran en la parte más externa o superficial de los epitelios; se sueltan (o descaman) y no están vivas; sin embargo, sí pueden contener copias completas (con cápsula) de VPH, a pesar de ser una "célula muerta", protegen al virus contra la destrucción por lo que, así, pueden ser infectantes.

**Citocinas:** conjunto de sustancias que interactúan en el organismo para estimular los procesos de defensa producidos por los linfocitos. Algunas de esas sustancias tienen un efecto directo que evita que los virus se reproduzcan, o bien estimulan a los linfocitos y macrófagos a destruir células con virus en su interior.

**Coilocito:** palabra derivada del griego *koilos* = hueco, *bitos* = célula. Describe una célula con un hueco o halo en la periferia del núcleo creado por efecto del E4 del VPH que rompe la trama interna de la célula y repliega todo el componente del citoplasma a la periferia; en el centro queda el núcleo grande y lobulado, con un millón de copias del virus; éste sería el “coilocito típico”.

**Colposcopia:** procedimiento para observar en detalle el cuello uterino con un microscopio especial (denominado colposcopio), que da un aumento mínimo de 4 y máximo de 30 diámetros; se le puede adaptar un sistema de video y filmación o captura de imágenes.

**Contaminación:** coexistencia de sustancias que no pertenecen a una persona y que provienen de otra, o de un objeto. Respecto al laboratorio, son sustancias ajenas a lo que se quiere analizar y que provienen de otro sitio o persona y, por tanto, generan confusión en el análisis. En relación con virus significa que se hallan en la piel o mucosas por tiempo muy corto, sin provocar infección ni persistir.

**Cuello uterino:** parte del útero (o matriz) situada en el fondo de la vagina. La matriz es un órgano en forma de pera y el cuello es el sitio donde estaría la punta de la pera; allí hay un orificio que comunica al interior y al fondo se encuentra tejido llamado endometrio, sitio en donde se anida o implanta el embarazo.

**DNA:** siglas en inglés del ácido desoxirribonucleico. Ver ADN.

**Displasia:** término que describe un grupo de células que han iniciado un proceso de conversión a neoplasia verdadera o cáncer. El cáncer no se inicia bruscamente en el cuello uterino, sino que es producto de una transformación lenta (y muchas veces autorreversible) hacia un verdadero tumor. Se clasifica, según su grado de avance, en leve, moderada o grave. La leve tiene más probabilidades de ser reversible que la grave.

**Episómico(a):** crecimiento de un virus, cuando se desarrolla dentro de una célula, sin afectar sus

componentes ni causarle daño en su estructura interna, sólo la utiliza para su reproducción y perpetuar su especie.

**Epitelio:** capa que reviste a todo el cuerpo; la piel es un epitelio, lo mismo que las mucosas, que serían como la piel interna; las mucosas son más húmedas, ya que es necesario que así estén. Se compone de muchas capas que, dependiendo de su ubicación, pueden ser desde dos hasta 20 y ocasionalmente más. Su función principal es proteger y separar lo externo de lo interno de nuestro cuerpo. Sus células se renuevan constantemente y las de abajo empujan a las de arriba, que son las que se sueltan o “descaman”, cuando su función ya ha terminado o se hacen viejas.

**Estándar de oro o referencia fundamental:** cuando se hace una prueba y se desea saber qué tan correcto es el resultado, se le compara con un valor conocido real, es decir, el patrón o referencia fundamental; en teoría, sería el valor decisivo o la línea de base.

**Fase productiva:** etapa en que los virus producen nuevas copias de sí mismos; empiezan por crear la parte interna (ADN o ARN, según el tipo de virus) y después construyen o cápsula o envoltura, con lo que termina su fase de reproducción.

**Fase transformante:** específicamente en VPH, cuando dos componentes principales del virus E6 y E7 ya se han integrado al ADN de la célula y la “transforman” de una célula normal a una célula con altas posibilidades de originar una neoplasia.

**Genes:** elemento estructural de los cromosomas encargado de dar “órdenes de cómo debe ser una función” en el organismo, crear una proteína, estimular a otro gen, controlar una función en la célula, etcétera.

**HE:** se refiere a la tinción de hematoxilina y eosina, que es la usada normalmente para “pintar” la imagen de los tejidos al microscopio.

**HI:** hibridación *in situ*.



## Glosario

**Infección:** proliferación de un microorganismo dentro del cuerpo humano, creando una respuesta y reacción adversa, como fiebre, abscesos, etcétera.

**Infectante:** organismos capaces de infectar; se refiere generalmente a bacterias o virus.

**Interferón:** sustancia producida por los linfocitos, principalmente como resultado de la reacción a virus y que se encarga de neutralizarlos; hay muchas clases de interferón.

**Interleucinas:** son producidas por los leucocitos y forman parte del sistema inmunológico, que también pueden inactivar virus con señales que transmiten entre los linfocitos.

**Latencia:** capacidad de un virus para permanecer sin actividad de reproducción en el organismo por tiempo indefinido y activarse posteriormente.

**Linfocitos:** células de defensa del organismo que circulan en la sangre; son de dos tipos, unos que crean sustancias llamadas anticuerpos (linfocitos B) y otros que ejercen directamente la acción de defensa uniéndose al agente agresor y destruyéndolo (linfocitos T).

**Metanálisis:** revisión minuciosa de publicaciones sobre un mismo tema, dándole valor a la metodología de cada uno y analizando el conjunto con una interpretación global, desechando los que carecen de metodología y por ello resultados no realmente comprobados. Esto es lo que da por resultado la validez de las publicaciones de ese tema.

**Mitosis:** es la fase de división nuclear en la reproducción celular, se aprecia al microscopio con tinción convencional (HE).

**Mucosas:** revestimiento de la superficie y los conductos internos del organismo; se diferencian de la piel en que son más delgadas las mucosas y sus células conservan el núcleo en todo el espesor hasta la superficie, a diferencia de la piel, donde las células superficiales se transforman en

queratina (un aislante y protector) al perder el núcleo. Por tanto, las mucosas son más frágiles al traumatismo.

**Mutación:** cambio, muda o variación; cualquier alteración en la estructura o número de genes o cromosomas de un organismo vivo que se heredan.

**p53:** es un gen que, antes y después de la reproducción celular, se encarga de corregir los errores que se producen en otros genes y, si no lo logra, induce la muerte de la célula (fenómeno llamado apoptosis). Si este gen es dañado se pierde la corrección de errores en los genes (mutaciones) durante la reproducción sucesiva de la célula, con lo que las mutaciones se perpetúan y facilitan el desarrollo de un cáncer.

**Neoplasia intraepitelial cervical (NIC):** las células del epitelio, infectadas por el VPH en su fase "transformante" logran ocupar inicialmente el tercio inferior, después el medio y luego el superior, hasta que al final abarca todo el espesor; son células de capacidad neoplásica real y están confinadas solo al epitelio, sin penetrar en el organismo. En esta fase la lesión es totalmente curable. Atraviesa por tres fases (NIC1, NIC2 y NIC3); su gravedad es directamente proporcional al número con que se clasifica.

**Núcleo:** parte central de la célula; contiene los cromosomas y otros componentes; tiene una membrana delgada y se aprecia como una mancha redonda bien definida que se tiñe de azul.

**Pandemia:** infección que afecta a una gran proporción de personas en el mundo.

**Papanicolaou:** nombre dado a la prueba que consiste en tomar células de una mucosa (vagina y cervical y de cualquier órgano mediante una aguja que por aspiración obtiene células) para observarlas al microscopio; fue desarrollada por el Dr. George Papanicolaou, de origen griego, que trabajaba en Nueva York, Estados Unidos. Inicialmente fue divulgada por él en 1940; sin embargo, en México ya se tenían referencias del uso de este método previamente por el Dr. Eliseo

Ramírez; posteriormente, Papanicolaou reconoció este trabajo de México.

**Papilomatosis laríngea:** lesiones con aspecto de "árboles" que se desarrollan en la laringe y causan ronquera clínica; son causadas por el VPH.

**Persistencia:** se refiere a la permanencia de una infección durante mucho tiempo; en relación con el VPH, no se ha definido un tiempo específico, pero generalmente se diagnostica como persistente cuando el virus permanece por más de cinco años después de iniciar la vida sexual en pacientes mayores de 30 años de edad y cuando aún se detecta una infección dos a cinco años después del diagnóstico original.

**Placebo:** sustancia que no tiene efecto curativo en el organismo. Es utilizado en las investigaciones para comparar el efecto curativo de algunas sustancias o productos que es investigado y comparado con la sustancia "placebo" sin actividad terapéutica alguna.

**Pleomorfismo:** se refiere a que los núcleos de las células son de diferentes tamaños y formas.

**Polaridad:** se refiere al orden de las células, cuando la polaridad está conservada se ven ordenadas en hileras tanto verticales como transversales (como los asientos de un cine). La polaridad se pierde por el aumento de la reproducción de las células fuera de las capas basales, que es donde debe crecer el epitelio normal.

**Polivalentes:** se refiere a las vacunas eficaces contra varios virus; en el caso específico de infecciones por VPH, la vacuna contra virus de las variedades 16, 18, 6 y 11.

**Portador sano:** persona que tiene virus no activo o mínimamente activo; es decir, que no está en

fase productiva o transformante y que, teóricamente, puede, aunque con pocas posibilidades, transmitir la enfermedad. Puede si bajan las defensas activarse y crear enfermedad.

**Retinoblastoma, gen del (gRb):** gen encargado de organizar la división de la célula y organizar a otros genes para que produzcan o no sustancias para llevar a cabo esta función. Este gen controla al p16 y, cuando el gRb está dañado, se produce, entre otras, una sustancia (ciclina) que se denomina p16INK4a, que es un marcador muy confiable de lesión celular por VPH; es detectable en el microscopio por inmunohistoquímica.

**Saprófito:** germen, bacteria o parásito que no causa daño, aunque se encuentre anormalmente en el cuerpo, ya que no activa una reacción de defensa porque no tiene toxinas o no produce inflamación ni destrucción del tejido.

**SIDA:** siglas del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, causada por el virus llamado VIH.

**Tipos:** variedad de algo; los de VPH son denotados por números y algunos tienen subvariedades o subtipos.

**Transitoria:** que no es permanente; que dura un tiempo limitado y desaparece espontáneamente.

**UEC:** unión escamocolumnar.

**VIH:** siglas del virus de la inmunodeficiencia humana (SIDA).

**VPH:** siglas del virus del papiloma humano.

**Verruga:** estructura elevada con bordes rugosos o en forma de sierra; generalmente tiene forma de "árbol" pequeño.