

El virus del papiloma humano (HPV), agente viral importante precursor de la mayoría de las displasias o cáncer cervical

Claudia Patricia Consuegra Mayor¹, Diana Molina Campo², Eduardo Egea B.³, Gloria Garavito de Egea⁴

Resumen

Una de las patologías más frecuentes con la que el hombre ha tenido que luchar en las últimas décadas es el cáncer. Los países industrializados y aun aquellos en vía de desarrollo se han dado a la tarea de combatir el cáncer, han hecho grandes esfuerzos e invertido cantidades de dinero con el propósito de conocer el origen y seguimiento de esta enfermedad y buscar alternativas que ayuden a erradicarla o a limitarla. Son impresionantes los datos recientes respecto al origen del cáncer a nivel molecular y se conocen con más precisión los procesos de progresión, invasión y metástasis tumoral (1). Todos estos experimentos han podido dilucidar algunos factores potenciadores o estimuladores para la aparición de esta enfermedad.

El cáncer de cuello uterino es el segundo cáncer más común en la mujer después del cáncer de mama, y existe un desproporcionado aumento del cáncer cervical en mujeres jóvenes (2). Como el cáncer de cuello uterino se desarrolla en mujeres más jóvenes que el de mama, es una de las neoplasias malignas más devastadoras y es el principal cáncer genital femenino en los países en desarrollo (3,4). En Colombia es la segunda causa de mortalidad femenina (5).

Desde hace más de 100 años se ha considerado que el cáncer cervical tiene una causa infecciosa (1). Posteriormente se demostró que los virus del papiloma humano (HPV, por su sigla en inglés human papillomavirus) contribuyen directamente en la carcinogénesis. Es de anotar que el HPV es causa necesaria para el desarrollo del cáncer de cérvix, pero no es suficiente, ya que otros factores están involucrados en la progresión de infección a cáncer (6).

Palabras clave: Virus del papiloma humano (VPH), displasia, cáncer cervical.

Abstract

Of the many pathological entities which man has had to battle in recent decades, cancer is one of the most frequent. Industrialized countries, and even those in development, have taken up the task of facing this problem, spending time and money to obtain a better understanding of its origins and to

Fecha de aceptación: Mayo de 2004

¹ Bacteriologa, Especialista en Biomedicina Molecular, docente Universidad de San Buenaventura.

² Bacteriologa, Especialista en Biomedicina Molecular, docente Universidad de Santander (UDES).

³ Médico Msc. Docente - Investigador, Laboratorio de Inmunología y Biología Molecular, Universidad del Norte. eegea@uninorte.edu.co

⁴ Médico, PhD. Docente - Investigador, Laboratorio de Inmunología y Biología Molecular, Universidad del Norte. ggaravito@uninorte.edu.co

find alternatives that can help in eradicating or at the very least control it. The recent data concerning the molecular origins of cancer are outstanding, thanks to which there is a better understanding of the process involved in progression, invasion and tumoral metastasis.

Carcinoma of the human uterine cervix is the second most common cancer in women, following breast cancer. There has been a disproportionate increase in cervix cancer in young women. Since this type of cancer develops in younger women than breast cancer, it is one of the most devastating malign neoplasm, and is the principal female genital cancer in developing countries. In Colombia, it is the second cause of female mortality.

Over 100 years ago, it was proposed that cervical cancer have an infectious etiology. It was later demonstrated that the human papillomavirus (HPV) contributes directly in carcinogenesis. It is a necessary cause, but not a sufficient one, since there are other factors involved in the progression from infection

Key words: Human papillomavirus (HPV), cervical neoplasia.

INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano reviste gran interés en la vigilancia epidemiológica, por cuanto ha aumentado su frecuencia en la población sexualmente activa, sobre todo en inicios tempranos de las relaciones sexuales. No obstante, ese interés se acrecienta debido al conocimiento de su potencial oncogénico y su asociación con tumores humanos, en especial con el cáncer de cérvix.

Se han encontrado más de 100 tipos diferentes de HPV y, aproximadamente, 30 de ellos tienen la habilidad de infectar el tracto genital.

En la mayoría de los estudios que se han hecho a nivel mundial podemos observar la persistencia del tipo HPV 16 en casi todas las lesiones neoplásicas. Aproximadamente en el 50 – 80% de estos tumores se encuentra el HPV tipo 16 (7) y en el 14 – 20% el tipo 18 (8, 9, 10); otras de estas lesiones son ocasionadas por otros genotipos de alto riesgo, tales como los 31, 33, 35, 45 y 58 (11, 12). En Colombia, específicamente en la ciudad de Bogotá, se realizó una investigación en mujeres con citología normal, y se encontró una prevalencia de la infección por HPV de 18.2%. Los cinco tipos más prevalentes fueron: VPH 16, HPV 31, candidato VPH 90, VPH 59 y VPH 18. La prevalencia de los tipos de alto riesgo fue de 10.4% (13). Una de las conclusiones que dejó ver el estudio fue la alta prevalencia de HPV 59, el cual fue el tercero en cuanto a mayor frecuencia, y su relevancia se debe a que es hallado con mayor frecuencia en países de América Central y del Sur.

El cáncer en general ocupa en Colombia el tercer lugar como causa de muerte. La neoplasia más frecuente en nuestro país en el sexo femenino es el cáncer de cérvix, considerada como la primera causa de mortalidad en las mujeres (14). Existen fuertes evidencias sobre el papel que desempeñan algunos tipos de VPH en el cáncer de cérvix (15), en mujeres ha aumentado ostensiblemente en los últimos años y la infección por VPH es considerada como una enfermedad de transmisión sexual (16, 17, 18). En la ciudad de Cartagena se realizó un estudio en 1992 con el objetivo de buscar HPV en mujeres prostitutas frente a un grupo control constituido por mujeres no prostitutas. Los resultados no fueron muy concluyentes, sin embargo, se observó prevalencia del VPH 18, HPV 16 y HPV 21.

Lo anterior nos permite concluir que han sido muy pocos los trabajos que se han realizado para caracterizar molecularmente al HPV en Colombia y aquellos que puedan predecir la prevalencia de HPV en esta población costera, por lo que se hace necesario identificar ¿cuál es el tipo de HPV más frecuentemente hallado en mujeres con displasias o cáncer de cérvix de la ciudad de Cartagena? y ¿cuáles son los factores coestimuladores para la aparición de cáncer de cuello uterino en esta población?

«En la actualidad se están evaluando en el ámbito mundial dos herramientas que podrían mejorar la capacidad de predecir la aparición de lesiones malignas y prevenir su aparición. Estas dos medidas son: técnicas moleculares para la detección de la infección por HPV y el desarrollo de vacunas recombinantes contra este virus» (19).

Se quiere entonces que el conocimiento previo del tipo de virus permita, junto con las demás pruebas (colposcopia y Papanicolaou), por un lado, prevenir el desarrollo de un futuro cáncer *in situ* o invasor y que de alguna manera, el conocimiento de los factores coadyuvantes nos indique hacia dónde apuntar en materia educacional; y por otro lado, determinar las características epidemiológicas que ayuden a identificar los principales tipos de HPV que se encuentren en esta población, para así poder trabajar en la búsqueda de vacunas que permitan prevenir la aparición o la colonización de tipos de virus de alto riesgo que eventualmente puedan ocasionar cáncer de cérvix.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

La condición infecciosa de las verrugas, tanto en animales como en el ser humano, se demostró desde principios de siglo. Por su parte, Rous y colaboradores informaron desde 1930 a 1950 el potencial oncogénico de extractos de papilomavirus en conejos (1). Shope comprobó que el agente causante de los condilomas se transmitían de un conejo a otro y era un agente filtrable, por tal razón, muy posiblemente un virus (20).

Apenas en 1949 se observaron por microscopía electrónica las partículas virales en las verrugas. En 1963, Crawford y colaboradores revelaron la estructura del genoma de los papilomavirus; sin embargo, debido a la falta de un procedimiento para cultivarlos y a la aparente benignidad de las verrugas en seres humanos, se retardaron los estudios de su potencialidad oncogénica (1).

En los años setenta, Zur Hausen propuso el HPV como un candidato en la génesis de las neoplasias del sistema genital; en la misma época Meisel describió una lesión condilomatosa del cérvix inducida por HPV; ambos autores resaltaron la presencia del HPV intranuclearmente en las células coilocíticas asociadas con neoplasia intraepitelial cervical (19).

En el siguiente decenio se inició el aislamiento de diferentes tipos de papilomavirus humanos; primero, los tipos 6 y 11 en las verrugas genitales, y después, los tipos 16 y 18 en biopsias de carcinoma de cuello uterino. A pesar de estos avances, tuvieron que pasar unos diez años para que se aceptara la relación causa - efecto entre el papilomavirus y el cáncer de cuello uterino (1).

En la actualidad los estudios sobre HPV se centran principalmente en conocer y estudiar profundamente los mecanismos moleculares de las proteínas de expresión temprana y tardía, más concretamente, las oncoproteínas y sus genes relacionados, como los mecanismos por los cuales los tipos de alto riesgo transforman una única célula que daría inicio al tumor; además se pretende con el conocimiento de los diferentes tipos oncogénicos diseñar métodos moleculares que conduzcan a facilitar la identificación de estos virus a partir de las células escamoepiteliales, así como conocer la inmunología celular y molecular que se da alrededor de este virus e ir avanzando en la búsqueda de información que permita encontrar la manera de elaborar una vacuna contra el HPV, sobre todo, los tipos de alto riesgo.

GENERALIDADES ACERCA DEL CÁNCER

El cáncer es una de las principales causas de muerte en los países occidentales (21), más frecuentemente en los latinoamericanos. La característica básica de la malignidad es una anomalía de las células, transmitida a las células hijas, que se manifiesta por la reducción del control del crecimiento y la función celular, lo cual conduce a una serie de fenómenos adversos en el huésped, a través de un crecimiento masivo, invasión de tejidos vecinos y metástasis (22). El origen monoclonal del cáncer ha generado una serie de complicaciones que ha dificultado la comprensión del porqué muta una sola célula.

Desde hace muchas décadas se está trabajado en la etiología del cáncer. Algunos de los adelantos sugerían que un grupo de ellos podían tener un origen infeccioso. Posteriormente se logró inducir tumores tomando agentes virales. Algunos virus son capaces de infectar células en vertebrados y transformarlas en células cancerosas. Estos virus se dividen en dos grandes grupos: virus DNA tumorales y virus RNA tumorales. Entre los virus DNA capaces de transformar células se encuentra el virus del papiloma humano (HPV, por su sigla en inglés *human papillomavirus*) (21).

Uno de los argumentos más contundentes acerca de la acción causal de los papilomavirus en cáncer se refiere a la dependencia de la proliferación y el desarrollo de un fenotipo maligno en el genoma viral.

La clasificación de los papilomavirus humanos en virus de alto y bajo riesgo para el desarrollo del cáncer se basó originalmente en que los primeros se detectaron mayormente en muestras de tejido canceroso de cuello uterino y ano que los de bajo riesgo. Se observó que los de alto riesgo podían transformar queratinocitos humanos, inducir aberraciones cromosómicas, como consecuencia del efecto de las oncoproteínas virales en el descontrol celular (23).

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Características del HPV

Los papilomavirus humanos infectan epitelios estratificados queratinizados con una alta especificidad y están asociados con la aparición y persistencias de neoplasias

benignas y malignas (24). Son miembros de la familia *Papovaviridae*, virus sin envoltura. Están protegidos por una cápside icosaédrica constituida por 72 capsómeras; cada una de estas capsómeras mide alrededor de 52 nanómetros que envuelven el genoma, los cuales facilitan el acoplamiento a proteínas virales. Estos virus con un genoma de ADN de doble cadena de longitud aproximada de 8.000 pares de bases (pb), asociado a proteínas tipo histona, «infectan con alta especificidad epitelios planos estratificados queratinizados, produciendo la transformación e inmortalización de sus células blanco» (24, 25, 26).

El genoma del papilomavirus se divide en tres regiones, denominadas temprana, tardía y larga de control. La primera región, E, codifica para proteínas que participan en funciones reguladoras a nivel del ciclo celular, replicación del ADN y la activación del ciclo lítico. La E2 codifica para tres proteínas que funcionan como factores de transcripción; éstos son reguladores intragenómicos a través de la formación de dímeros en sitios específicos de unión (23). E1 promueve la replicación viral. E5 participa en las fases tempranas de la infección. E6 y E7 participan en el proceso de transformación viral mediante la unión a las proteínas celulares p53 y Rb, respectivamente, desregulando el crecimiento celular e inhibiendo la apoptosis (19, 25, 27).

La segunda región codifica las proteínas estructurales. Los genes tardíos L1 y L2 codifican para las proteínas de la cápside viral. La L1 tiene un peso molecular de 55 kd, es la proteína principal de la cápside y presenta similitudes en los diferentes tipos de HPV, a diferencia de la L2, que presenta muchas más variaciones. De acuerdo con el tipo de HPV se presentan variaciones en el tamaño y composición de nucleótidos. Dentro de esta región se regula la transcripción de los genes E6 y E7.

Regulación genética

A pesar de la gran diversidad de los HPV, su organización genómica es muy conservada. Todos presentan seis genes de expresión temprana (E) y dos de expresión tardía (L), así como una región reguladora no codificadora. Todos sus genes están codificados en una sola cadena y usan un procesamiento diferencial de corte y empalme para la expresión individual de cada uno de sus genes. La capacidad oncogénica de cada uno de los HPV reside en dos productos virales: las proteínas E6 y E7, cuya expresión depende de un gran número de factores celulares, y la presencia de la proteína viral reguladora E2.

La regulación genética de los HPV reside en su porción no codificadora del genoma viral conocida como región larga de control o RLC.

La RLC es un segmento cuyo tamaño oscila entre los 800 y 1.000 pb dependiendo del tipo de HPV. Algo muy importante es que su secuencia nucleotídica es extremadamente variable entre los diferentes tipos virales. Sin embargo, la RLC conserva elementos de regulación comunes a todos ellos. Funcionalmente se encuentra dividida en dos dominios principales: el RE2, regulado por la presencia de la proteína viral E2 y donde se localiza tanto el origen de replicación del ADN viral como el promotor temprano; y el dominio CE (*celular enhancer*), un fuerte potenciador de la transcripción cuya activación depende de factores transcripcionales celulares exclusivamente.

En el dominio RE2 se encuentra el promotor temprano, a partir del cual se transcriben los oncogenes E6 y E7. Posee una caja TATA funcional (a la cual se unen los factores necesarios e indispensables para iniciar la transcripción mediada por la ARN polimerasa II) y sitios de interacción de la proteína viral E2, además de sitios de unión para el factor celular SP1 (proteína estimulante de la transcripción). En este dominio se ha descrito el origen de replicación del ADN viral, dependiente de las proteínas virales E1 y E2.

La especificidad tisular de los HPV reside en el CE, donde la participación conjunta de factores celulares promueve la activación del promotor temprano exclusivamente en células de origen epitelial. Esta región CE se compone de numerosos sitios de asociación específica de diversos factores de transcripción de origen celular, como por ejemplo: AP – 1, entre otros. Además se ha descrito la presencia de un elemento de respuesta a glucocorticoides (ERG), el cual promueve la transcripción de HPV por un estímulo hormonal.

La proteína viral E2 juega un papel central en la regulación genética de los HPV, reprimiendo o activando la transcripción, dependiendo de su cercanía entre sus sitios de interacción y la caja TATA. En HPV genitales existen dos sitios E2 (ACCGN – 4 + CCGT) a 3 -4 pb de la caja TATA; esta configuración resulta en la represión del promotor temprano debido posiblemente a la exclusión física de los factores asociados a la caja TATA. Esta proteína viral (E2) posee tres dominios funcionales: el extremo aminoterminal, donde reside la actividad potenciadora de la transcripción que es, aparentemente, independiente de la interacción con el ADN; el extremo carboxilo terminal, donde se realiza la función de interacción con el ADN y, por lo tanto, es donde reside la capacidad de represión transcripcional; y la porción intermedia que, por su alto contenido de prolina, es considerada como una bisagra.

La capacidad de activación de E2 se debe a la facilidad del extremo amino de interactuar físicamente con factores celulares.

La actividad represora de E2 tiene interesantes implicaciones clínicas. En lesiones tumorales se ha demostrado la presencia de ADN genómico de HPV integrado al genoma celular. Esta integración interrumpe o rompe al gen E2, y de esta forma no se produce la proteína. Por lo tanto, los genes E6 y E7 de HPV no son regulados negativamente por E2.

Por su parte, en lesiones benignas o premalignas, el ADN genómico del HPV se encuentra de forma circular (episomal, no integrada) y la expresión de E6 y E7 se daría de una forma regulada. Así, a la presencia de un tipo determinado de HPV como un factor de riesgo para el desarrollo de una neoplasia, se suma la integridad del gen E2 como un factor para progresión viral.

La transcripción de los HPV se lleva a cabo exclusivamente en células de origen epitelial, debido a la presencia de factores celulares tejido - específicos.

El factor AP – 1 tiene afinidad por la secuencia 5' - TGAG / CTC / AC - 3', la cual se presenta en un par de ocasiones en la RLC de HPV genitales y cuya integridad resulta de gran importancia para la transcripción temprana de HPV. AP – 1 está constituido por

los productos de las familias de oncogenes celulares *jun* y *fos*, los cuales constituyen homo o heterodímeros funcionales capaces de activar fuertemente la transcripción y confieren una alta y rápida respuesta por la vía del diacilglicerol. Las combinaciones de los diferentes productos de la familia *jun* entre sí y con los de la familia *fos* parecen establecer la transcripción tejido - específica.

Existe otra familia de reguladores transcripcionales que conducen a la transcripción tejido - específica como NF -1 /CTF. Existen múltiples sitios para NF -1 /CTF en la RLC de los HPV genitales. Se ha demostrado que la interacción de este factor tiene importancia para la expresión dependiente de epitelios; sin embargo, los tipos particulares de NF -1 /CTF involucrados en esta activación son aún desconocidos.

La estimulación de la transcripción de HPV genitales por hormonas esteroideas llevó al descubrimiento de un elemento de respuesta a glucocorticoides (ERG) dentro de la RLC. El ERG por sí solo es capaz de activar la transcripción del promotor temprano de HPV genitales y establece una correlación con la observación clínica de papilomatosis asociada al embarazo.

La presencia de sitios de interacción para el factor octa -1 fue detectada originalmente en la RLC del HPV tipo 18. octa -1 pertenece a una familia de factores transcripcionales relacionados con la presencia de un dominio común (dominio POU), los cuales regulan la actividad transcripcional durante el desarrollo. La interacción octa -1 con otros tipos de HPV genitales ha sido observada, aunque la participación de este factor como un represor de la transcripción temprana fue descrita para el HPV tipo 18.

Se ha observado, además, una secuencia conservada en los HPV tipo 16 y 18 (asociados a carcinomas cervicales). En esta secuencia interactúan factores transcripcionales conocidos como TEF -1 y TEF -2 son considerados como factores transcripcionales epitelio - específicos para HPV 16.

Es importante tener en cuenta que la transcripción epitelio - específica de los HPV genitales depende de una gran variedad de factores celulares transcripcionales, muchos de ellos considerados parte de familias multigénicas responsables de la transcripción celular general y tejido - específica (24).

Patogénesis

El virus inicialmente se presenta como un elemento extracromosómico autoreplicativo que se denomina episoma. En esta fase, la replicación del virus se hace sincrónicamente con la división de la célula del huésped, por lo que el número de las copias virales no se disminuye con el tiempo. La fase de incubación dura aproximadamente 6 semanas a 8 meses, período en el cual grandes zonas del epitelio genital y anal son colonizadas sin que ocurra manifestaciones clínicas ni histológicas; en este momento la infección es conocida como latente (replicación episomal viral). Esta infección puede progresar a una expresión activa (replicación viral productiva o vegetativa), con el efecto citopático viral concomitante, lo que representa la pérdida del control celular local; para esto se requiere la interacción con la célula huésped y su permiso, en interacción con el estado inmune del huésped y factores de riesgo, tales como infección por otros virus, comienzo de relaciones sexuales a temprana edad, uso de nicotina, tipo de HLA y genotipo del HPV.

La inserción del genoma de HPV al genoma celular rompe una parte del gen E2, desde el cual sólo se transcribe el dominio activador de la transcripción desregulada de E6 y E7. Este ADN integrado se replica durante cada mitosis celular, de tal modo que un contenido cromático aneuploide se desarrolla en la célula huésped y le da morfología displásica; en estos casos, la producción de ADN viral es mucho menor en infecciones vegetativas y los productos de genes tardíos casi nunca aparecen (19).

Tipos de virus

Es interesante ver cómo a medida que pasa el tiempo se van identificando más tipos de HPV. Hacia los años noventa se conocían alrededor de 60 tipos de papilomavirus; hoy se han identificado más de 100 genotipos diferentes, muchos de ellos aún sin clasificar.

La clasificación de los tipos y subtipos se fundamenta en la especificidad de especie y en la homología de las secuencias de polinucleótidos. Los genomas de HPV que se han secuenciado hasta el momento tienen una estructura básica muy interesante, con homología del 45 al 85% en su secuencia de nucleótidos (19).

De los más de 100 genotipos diferentes, aquellos capaces de infectar la mucosa genital se clasifican en tres grandes grupos: HPV5, cutáneos, epidermodisplasia verrugociformis (EV) HPV5 y HPV5 mucosos. Existen variedades de HPV5 carcinogénicos y no carcinogénicos. En los últimos años ha habido un incremento en la incidencia de CA por VPH debido a cambios en los hábitos sexuales, promiscuidad y cada vez más frecuente la presencia de VPH en lesiones benignas, premalignas y malignas del cuello uterino, vulva, vagina, etc. (28) Los HPV mucosos en su mayoría son transmitidos sexualmente y algunos de ellos producen, asociados a cofactores, el cáncer cervical (3, 29, 30).

De acuerdo a la predilección por órganos comprenden (28, 31, 32, 33):

- Epitelio cutáneo: 1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,14,15,17,19,20,21,22,23,24,25,26,27, 28,29,36,37,38,41,46,47,48,49,58.
- Epitelio anogenital: 5,6,11,16,18,26,30,31,33,35,39,40,42,43,44,45,51,52,53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 66, 68, 73, 82
- Mucosa oral: 1, 2, 6, 7, 11, 13, 16, 30, 32, 57

CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN POR HPV

Clasificación del riesgo

Luego de la infección de la célula huésped por el virus, éste lucha contra el sistema inmune del paciente, y como resultado se producirá (28):

- Regresión espontánea: 35%
- Persistencia o latencia: 50%
- Progresión a NCI o carcinoma infiltrante: 15%

Las NCI (neoplasias cervicales intraepiteliales) son clasificadas en lesiones de bajo grado (LBG) y lesiones de alto grado (LAG) según el riesgo de transformación neoplásica. Clásicamente se han agrupado los genotipos virales de HPV en bajo riesgo (BR), alto riesgo (AR) y riesgo intermedio (RI), dependiendo de la frecuencia con que se encuentran en lesiones benignas, LBG, LAG y carcinomas invasores. Los subtipos virales más frecuentemente asociados al grupo AR son HPV 16,18,45 y 56, detectados principalmente en LAG y carcinomas; al grupo RI HPV 31,33,35,51 y 52 asociados a todos los grados de NCI, y el grupo de BR HPV 6, 11, 34,42,43 y 44, detectados más frecuentemente en lesiones benignas. En la actualidad se ha observado que la asociación cáncer - HPV es igualmente poderosa entre los grupos considerados de alto riesgo y riesgo intermedio. De este modo, 15 tipos de HPV han sido clasificados como de alto riesgo: 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,68,73 y 82 y, por lo tanto, deberían ser considerados con potencial oncogénico (31, 32, 33, 34).

Tipos especiales de riesgo en mujeres en edad gestacional

- *Patología vulvar*: si se localizan en la vulva, la mujer consulta por la aparición de pequeñas formaciones de tipo verrugoso que en ocasiones se acompaña de prurito; en general son múltiples y se pueden extender a región perianal (33). Se presenta antecedentes de HPV en cáncer de vulva en un 20 - 40%. Un 81% de mujeres con carcinoma de cérvix tienen patología en vulva. En el 60% de la neoplasia intraepitelial vulvar se detecta el HPV; prevalencia del DNA HPV 16 en el 30% de los cánceres de vulva, siendo los de mayor riesgo de recidiva (28).
- *Patología vaginal*: las lesiones en vagina pueden producir dispareunia, pero habitualmente son asintomáticas. Pueden ser únicas (lesiones verrugosas) o bien difusas, que pueden extenderse a diferentes áreas de las paredes vaginales. Son diagnosticadas durante el examen colposcópico (33). Se ha determinado la presencia de DNA HPV 16. Debido a la baja incidencia de esta patología, es difícil establecer relación.
- *Patología endocervical*: son más frecuentes, y se encuentran lesiones verrugociformes hasta cáncer invasivo. Las lesiones producidas por HPV en cuello o vagina no producen síntomas; generalmente las descubre el ginecólogo durante el examen colposcópico o pueden ser sospechadas por un Papanicolaou. Se presentan como manchas «blancas» al examen colposcópico (33). El cáncer de cuello uterino es la segunda neoplasia maligna más frecuente en la población femenina a nivel mundial (31).
- Otras patologías que suelen presentarse consisten en: Patología ano - recto y de la cavidad oral.

Con esta revisión se pretendió recordar los conocimientos básicos más importantes del VPH, para contribuir así al conocimiento de los factores medioambientales que conducen o desencadenan el cáncer de cuello uterino. La identificación temprana de los tipos de alta y mediano riesgo de papilomavirus permitirá la intervención temprana, es decir, un tratamiento efectivo y favorable en pos de una mejor calidad de vida. Igualmente se debe destacar la importancia de abrir espacios para tocar este tema dentro la promoción de la educación sexual y reproductiva.

1. Navarro, Adrian, Ramírez y María Guadalupe, *Biología del cáncer y papilomavirus*, cap. 12: 130-140. En: *Biología Molecular en la Clínica*.
2. Wingo, PA, Tong, T y Boldens, S, Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 1995; 45: 8 - 30.
3. Illescas, Lucrecia, Captura híbrida. Digene Corporation – USA, abril, 2001.
4. Varios, Virus del papiloma humano en mujeres quechuas jujeñas con alta frecuencia de cáncer de cuello uterino. Tipos virales y variantes de HPV 16. *Medicina* (Buenos Aires) 2002; 62: 209 - 220.
5. Muñoz, N y Bosch, FX, The causal link between HPV and cervical cancer and its implications for prevention of cervical cancer. *Bulletin of PAHO* 1996; 30(4): 362-377.
6. Cortez Yepes, Hernán, Papilomavirus y cáncer de cérvix. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* 2003;2:54.
7. Wilczynski, SP *et al.*, Human papillomavirus and cervical cancer: analysis of histopathologic features associated with different viral types. *Humm Pathol.* 1988;19:697.
8. Tase, T *et al.*, Human papillomavirus types and localization in adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the uterine cervix: A study by in situ DNA hybridization. *Cancer Res.* 1988;48:993-998.
9. Wilczynski, SP, Pearman, L and Walker, J., Identification of HPV 16 early genes retained in cervical carcinomas. *Virology* 1988;166:624-627.
10. Stoler, M H *et al.*, Small-cell neuroendocrine carcinoma of thr cervix. A human papillomavirus type 18-associated cancer. *A m J Surg Pathol*, 1991;15:28-32.
11. De Palo, G, *Colposcopia y patología del Tracto Genital Inferior*. Santafé de Bogotá, Editorial Médica Panamericana, 1992: 135 - 208.
12. Adriaan, JC *et al.*, General Primer Polymerase Chai reaction in Combination with sequence Analysis for Identification of Potentially Novel Humena Papillomavirus Genotypes in Cervical Lesions. *J Clin Microbiol.* 1992;30(7):1716-1721.
13. Serrano, Marta Lucía, Correa, Magnolia, Medina, Olga *et al.*, Tipificación de virus del Papiloma Humano mediante secuencia directa en mujeres con citología normal. *Revista Colombiana de Cancerología* 2003; 7(4): 18 - 24.
14. OMS-OPS. Colombia: Ministerio de Salud, Diagnóstico de Salud, Políticas y Estrategias, 1984.
15. Rotkin, LD. A comparison review of key epidemiological studies in cervical cancer related to current searches for transmissible agents. *Cancer Res* 1973;33:1353-1367.
16. Short, DL *et al.*, Comparative rates of sexually transmitted diseases among heterosexual men, homosexual men, and heterosexual women. *Sex Transm Dis.* 1984;11:271-274.
17. Chief Medical Officer, Departament of Health and Social security, United Kingdonm: sexually transmitted diseases. *Br J Vener, Dis.* 1983;59:134-137.
18. Obalek, S, Jablonska, S and Orth, G., HPV-associated intraepithelial neoplasia of external genitalia. *Clin Dermatol* 1985. 3:104-113.
19. Sánchez, V, Valencia, G, A Marlenys, Perspectivas en la detección y control del virus de papiloma humano. *Bioanálisis: revista de la Escuela de Bacteriología y Laboratorio Clínico de la Universidad de Antioquia*, 2001 Vol. 1, N° 1.
20. Kaufman, Rh, Adam, E and Vonka, V, Human Papillomavirus infection and cervical carcinoma. *Clinical Obstretics and Gynecology* 2000;43(2): 363 - 380.
21. Lewin, Benjamín, *Genes*, 7ª ed., cap. 28. España, Marbán libros, 2001: 876 - 912.
22. *Diccionario Terminológico de Ciencias Médicas*, 12ª ed. España, Salvat, 1984.
23. Panduro, Arturo, *Biología Molecular en la Clínica*, cap. 12. México, McGraw-Hill, 2000: 130-140.
24. Álvarez, Luis Marat y López, Esther, Regulación genética de los papilomavirus humanos genitales. *Salud Pública de México*, 1995;37: 240 -247.

25. C3mbita, Alba, Coursaget, Pierre y Bravo, Mar3a, Detecci3n de anticuerpos neutralizantes contra virus del papiloma humano tipo 16. *Revista Colombiana de Cancerolog3a* 2003; 7(2).
26. Jenson, AB, Kurman, RJ and Lancaster, WD, Tissue Effects of and Host response to Human Papillomavirus Infection. En MT Goldfarb and R Reid, *Dermatologic Clinics. Human Papillomavirus Infection* 1991;9(2):203-209.
27. Stoler, M H *et al.*, Human papillomavirus type 16 and 18 Gene Expression in Cervical Neoplasias. *Human Pathol.* 1992;23(2):117-128.
28. Gonz3lez, Leonardo, Actualizaci3n sobre el diagn3stico y tratamiento del Papiloma Humano (VPH). Hospital Cl3nico de Maracaibo, Schering Plough, 1993; 26p.
29. Kesis, T *et al.*, Human papillomavirus 16 E6 expresi3n disrupts the p53-mediated cellular response yo DNA damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:3988-3992.
30. De Villiers, E M, Heterogeneity of the Human Papillomavirus group. *J Virol.* 1989;63:4898-4903.
31. Melo, Ang3lica *et al.*, Tipificaci3n del virus papiloma humano (VPH) en lesiones preneopl3sicas y carcinoma de cuello uterino en mujeres de la IX regi3n – Chile. *Rev. M3d.* 2003;1(12):31.
32. Gravitt, PE, Peyton, CL, Apple, RJ and Whceker, CM, Genotyping of 27 human papillomavirus types by using L1 consensus PCR products by a single – hybridization, reverse line blot detection method. *J Clin Microbiol*, 1998;10:3020-7.
33. Sosa, Mar3a Beatriz, HPV: el virus del Papiloma Humano. *Gineconet.com.* 2002.
34. PVH – Fast, Detecci3n y tipado de papilomavirus humano mediante identificaci3n gen3mica. *Gen3mica.*2003; versi3n 1.2.