



Terapéutica en infección por virus del papiloma humano

Adia Carrillo Pacheco,* Marcelino Hernández Valencia,* Tomás Hernández Quijano,* Arturo Zárate*

RESUMEN

El virus del papiloma humano genital puede infectar cualquier mucosa del cuerpo y causar cáncer de cuello uterino. Hasta hace poco no existían tratamientos específicos para este padecimiento, por lo que se tenía que destruir o remover el tejido lesionado por diversos procedimientos, lo que en mujeres jóvenes podía tener repercusiones obstétricas. Recientemente surgieron algunas modalidades quirúrgicas y fármacos tópicos, así como de empleo sistémico que permiten llegar a lesiones difíciles de abordar, que han demostrado buena efectividad para curar la infección por virus del papiloma humano, por lo que se hace un análisis del tratamiento médico de este tipo de infección.

Palabras clave: virus del papiloma, enfermedad de transmisión sexual, tratamiento del papilomavirus

ABSTRACT

Human papillomavirus (HPV) genital it can infect any mucous of the body and to cause cancer of the uterine cervix. Until recently specific treatments did not exist on this infection, for what had to destroy or to remove the injured tissue by diverse procedures, what could have obstetric repercussions in young women. Recently some surgical modalities and topical drugs have arisen, as well as of systemic employment that allow to arrive to the lesions difficult to approach, and have demonstrated good effectiveness to cure the infection for HPV, for what an analysis of the medical treatment of this infection type is made.

Key words: human papillomavirus, sexually transmitted infection, papillomavirus therapy

RÉSUMÉ

Le HPV génital peut infecter n'importe quel muqueuse du corps et causer le cancer du col utérin. Jusqu'à récemment, il n'y avait pas de traitements spécifiques de cette condition, alors ils ont dû détruire ou d'enlever le tissu lésé par diverses méthodes, dont les jeunes femmes pourraient avoir des implications pour l'obstétrique. Récemment émergé certaines interventions chirurgicales et les agents topiques, l'emploi systémique et les blessures permettant d'atteindre difficile à traiter, qui ont montré une bonne efficacité pour guérir l'infection par le virus du papillome humain, donc une analyse du traitement médical de cette type d'infection.

Mots-clés: virus du papillome, les maladies sexuellement transmissibles, le traitement du virus du papillome

RESUMO

O HPV genital pode infectar qualquer mucosa do corpo e causar câncer cervical. Até recentemente não havia tratamentos específicos para esta condição, então eles tiveram que destruir ou remover o tecido lesado por vários métodos, que em mulheres jovens podem ter implicações para a obstetrícia. Recentemente surgiram alguns procedimentos cirúrgicos e agentes tópicos, emprego sistêmica e lesões permitindo atingindo difícil de endereço, que têm mostrado boa eficácia para curar a infecção pelo vírus do papiloma humano, portanto, uma análise do tratamento médico deste tipo de infecção.

Palavras-chave: papilomavírus, doenças sexualmente transmissíveis, tratamento de papilomavírus.

* Servicio de Colposcopia, Hospital General de Ecatepec Dr. José Ma. Rodríguez, ISEM y Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas, Diabetes y Metabolismo, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. México D.F.

Correspondencia: Dr. Marcelino Hernández Valencia. Correo electrónico: mherandezvalencia@prodigy.net.mx

Recibido: agosto 2012. Aceptado: septiembre 2012.

Este artículo debe citarse como: Carrillo-Pacheco A, Hernández-Valencia M, Hernández-Quijano T, Zárate A. Modalidades terapéuticas en infección por virus del papiloma humano. Ginecol Obstet Mex 2012;80(11):712-719.

La infección por virus del papiloma humano representa una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuentes. La familia del papilomavirus humano es un grupo diverso de virus de ADN que infecta la piel y la mucosa de los humanos. Algunos pueden originar condilomas y otros lesiones neoplásicas. La expresión de la infección por virus del papiloma humano puede identificarse clínicamente, como en el caso de las verrugas genitales; los virus implicados son los genotipos 6 y 11, reconocidos como de bajo riesgo. La mayor parte de las infecciones causadas por estos virus son subclínicas y pueden descubrirse en la mayoría de los casos por estudio colposcópico. La forma latente de la infección no tiene expresión clínica y se diagnostica mediante una prueba de biología molecular positiva o métodos inmunohistoquímicos con uso de anticuerpos monoclonales específicos.^{1,2}

Una infección por virus de alto riesgo oncogénico (VARO genotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 49, 51, 56, 58, 59, 68) de: cuello uterino, vagina, vulva, anal o de pene, cuando el sistema inmunológico del hospedero no lo hace desaparecer pasa a la categoría de infección persistente, que tiene mayor probabilidad de transformarse en neoplasia y, de esta manera, evolucionar de una neoplasia intraepitelial a cáncer invasor. Sin embargo, se acepta que la infección por virus del papiloma humano persistente es una causa necesaria pero no suficiente para evolucionar a cáncer invasor.³ En las edades de mayor actividad sexual la prevalencia de las infecciones subclínicas por virus del papiloma humano pueden aparecer, incluso, en 40% de la población femenina, con tasas de infección de 10 a 15% anual. Debe considerarse que la mortalidad por cáncer cervical ha disminuido en aproximadamente 70% debido a los programas de detección temprana de los cambios celulares, por medio de la citología cervical.⁴

Las pruebas de hibridación *in situ* para infección por virus del papiloma humano no deben considerarse en las adolescentes ni en mujeres menores de 34 años, aún cuando la citología cervical por PAP revele células escamosas atípicas. Si bien en casos de daño inmunológico, antecedentes de PAP anormal o posibilidad de pérdida en el seguimiento a los tres años, deben acortarse los períodos entre cada determinación o agregar la prueba para virus del papiloma humano para reforzar el seguimiento. El consenso general es que en mujeres con adecuado seguimiento, sin antecedentes de lesiones precancerosas o familiares de cáncer de cuello uterino, agregar la prueba de virus

del papiloma humano no confiere ventaja adicional. En el grupo de mujeres de 35 a 64 años de edad debe realizarse la prueba del virus del papiloma humano, porque es más probable que exista una infección por VPH persistente. Si el resultado en este grupo es negativo, la mujer deberá realizarse la prueba a los cinco años, porque la probabilidad de cáncer en los siguientes cinco años es mínima. Si la prueba es positiva la mujer deberá realizarse una citología cervical y, de acuerdo con el resultado, se decide su envío a la clínica de colposcopia.⁵

Lesiones por virus del papiloma humano

El riesgo de infección por virus del papiloma humano se inicia al comienzo de la vida sexual activa. Se estima que más del 50% de las mujeres se infectará con uno o más de los genotipos de virus del papiloma humano sexualmente transmitidos a lo largo de su vida.⁶ Puede infectar cualquier región del epitelio del aparato genital de la mujer, el complejo ano-perineal o el conducto anal de la mujer y del hombre. Aproximadamente en 80% de los casos el huésped eliminará la infección y en 20% la infección persistirá en fase latente, incluso por muchos años. El virus por mecanismos diversos puede pasar a una fase de expresión activa con manifestaciones morfológicas clínicas y subclínicas.⁶

Las formas clínicas suelen ser benignas, mientras que las subclínicas pueden ser lesiones con potencial a evolucionar a enfermedad maligna. Las lesiones iniciales clínicas que producen se conocen como verruga genital o condiloma acuminado, que aparecen como papilas individuales o en grupos, planos o elevados y pueden surgir semanas o meses posteriores a una relación sexual, lo que está en función de la respuesta inmunológica de cada individuo.⁷ Las estimaciones de prevalencia del virus del papiloma humano varían entre 14 y 45% en personas sexualmente activas. Se han descrito más de 100 genotipos virales de los que 40 pueden infectar cualquier mucosa del cuerpo, pero se han clasificado como de alto y bajo riesgo por la naturaleza de producir cáncer, los primeros lo constituyen los genotipos 16 y 18, principalmente en México, y los segundos el 6 y 11 rara vez se encuentran en lesiones neoplásicas, pero causan condiloma acuminado.^{8,9}

Aspectos virales

La mujer y el hombre pueden ser portadores asintomáticos y vehículos de la infección por virus del papiloma humano.

La información disponible de la infección clínica del VPH es idéntica a la evolución de la neoplasia intraepitelial del cuello uterino. El virus del papiloma humano, al igual que otros virus, aprovecha la estructura celular para replicarse. Enseguida de la inoculación, el ciclo de vida del virus sigue el programa de diferenciación del queratinocito. Se ha aceptado que el virión infecta los epitelios con microabrasiones y en esos sitios el virión se vincula con receptores putativos, como las alfa integrinas y las lamininas; así es como entran al citoplasma de las células basales. A partir de esta infección los virus aprovechan la maquinaria celular para ensamblar nuevas partículas virales.¹⁰

Como parte de la historia natural de la infección por virus del papiloma humano se ha establecido el inicio de infecciones latentes y subclínicas. La tendencia del virus es a permanecer en estado persistente durante un periodo prolongado, para luego reactivarse o desaparecer espontáneamente.¹¹ El ADN del virus del papiloma humano se encuentra en 99.7% de los casos de cáncer cervicouterino. La infección latente se relaciona con el ADN del VPH en el tejido que no tiene anomalías clínicas e histológicas. Aproximadamente 70% de las mujeres con infecciones por virus del papiloma humano se tornan negativas por determinación del ADN del VPH en un año y hasta 91% en dos años y 10% de las mujeres infectadas padecerán infecciones persistentes, lo que dependerá de la respuesta inmunitaria del aparato genital inferior femenino como parte integral de la respuesta sistémica y de otros factores, como los genéticos, ambientales, nutricionales e incluso culturales.¹² Sumado todo esto existe el riesgo de aparición de lesiones precursoras o incluso cáncer de cuello uterino. Este proceso suele llevarse 15 años, con muchas oportunidades para la detección, diagnóstico y tratamiento.¹³

Factores de riesgo asociados

La infección persistente por virus del papiloma humano oncogénicos es el primer requisito para la carcinogénesis cervical, aunque en ocasiones se han identificado otros co-factores (ambientales o congénitos) capaces de modular la persistencia de la infección y la progresión de la infección a neoplasia. Los cofactores más importantes son mujeres expuestas a infección por VPH que han estado expuestas a uso prolongado de anticonceptivos orales, que iniciaron actividad sexual a edad temprana, multiparidad, otras infecciones de transmisión sexual, tabaquismo y factores nutricionales, como la deficiencia de antioxidantes, folatos,

vitamina A, C y E. En la actualidad se sabe que la simple modificación de la dieta, mantener un peso corporal óptimo y actividad física regular puede prevenir, incluso, 30% de los cánceres y con la sola modificación de la dieta a mayor ingestión de vegetales y frutas puede prevenirse en 20%. La identificación y modificación de cofactores son de suma importancia porque al modificarlos disminuyen la persistencia de la infección y evolución de la infección por VPH a neoplasia.¹⁴

Modalidades terapéuticas

Existen modalidades de tratamiento para preservar la función reproductora y disminuir la morbilidad y son hechos fundamentales en el tratamiento de pacientes con lesión escamosa intraepitelial (LEI), que se dividen en: lesión escamosa intraepitelial de bajo y de alto grado, distinción indispensable por su evolución y significado clínico diferentes, porque las lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado deben vigilarse y actuar solamente cuando tienen más de 24 meses de persistencia, la mujer es mayor de 30 años y son causadas por un VARO.¹⁵ Ninguna mujer con citología anormal debe tratarse sin un estudio colposcópico y toma de biopsia previa.¹⁶ Estos tratamientos pueden ser químicos, los que comprenden citotoxicidad inducida químicamente. Los tratamientos tópicos, como ácidos orgánicos, ácido tricloracético y los antimetabolitos que comprenden al 5-fluoracilo y agentes antimicóticos, como la podofilina-podofilotoxina; y los métodos ablativos que permiten la destrucción y escisión del tejido lesionado, como: crioterapia, electrocoagulación diatérmica, termocoagulación, vaporización con láser de CO₂, ASA diatérmica, conización con bisturí e hysterectomía (Cuadro 1). También existen las vacunas terapéuticas (bivalente y tetravalente), así como los antivirales (aciclovir, vidarabina) y finalmente los inmunorreguladores como el interferón-alfa, imiquimod y el ácido clicirricínico.¹⁷

Métodos químicos

a) Podofilina

La resina de podofilino se utiliza en tintura de benjuí al 25 y 50%, está indicada sólo en el tratamiento de los condilomas acuminados producidos por virus del papiloma humano en la vulva, región perineal y perianal. No se aplica en lesiones del cuello uterino por su potencial poder onco-génico, ni en la embarazada por su efecto teratogénico.

Cuadro 1. Formas terapéuticas para el tratamiento de la infección por virus del papiloma humano

Ablación	Tópicos
Crioterapia	Ácidos orgánicos
Electrocauterización	Ácido tricloracético
Cono con electrocirugía	Ácido bichloroacético
Asa diatérmica	Antimetabolitos
Cono con láser CO ₂	5-fluoracilo
Fotovaporizador con láser CO ₂	Agentes antimicóticos
Cono de cuello uterino con bisturí	Podofilina Podofilotoxina Inmunorreguladores Imiquimod Interferón-alfa Ácido glicirricínico

La podofilotoxina es una solución acuosa con poder antimicótico; su mecanismo de acción es por efecto inhibidor de metafase. Previene la unión de la polimerización de la tubulina requerida para el ensamblaje de los microtúbulos de los núcleos celulares. En altas concentraciones la podofilotoxina también inhibe el transporte de nucleósidos a través de la membrana celular.

Es conveniente aplicarlo sobre la lesión en forma cuidadosa y no extenderse a los tejidos sanos; esto se logra usando hisopos adecuados y cubriendo el tejido sano con pasta lassar, actuando bajo control colposcópico hasta la desaparición de las lesiones.¹⁸

b) Ácido tricloracético

El ácido tricloracético es un agente cáustico muy utilizado en el tratamiento de lesiones de bajo grado y acuminadas. Tiene la ventaja de poder aplicarse en cualquier sitio del aparato genital inferior y puede utilizarse durante el embarazo.

Antes de la aplicación del ácido tricloroacético se realiza una colposcopia de todo el aparato genital inferior con ácido acético al 5% para localizar la zona afectada y se aplica con un hisopo. En caso de lesiones del cuello uterino el esquema de aplicación es de una vez por semana durante cuatro semanas con ácido tricloracético al 90%. Una desventaja es que la profundidad que se alcanza en el cuello no es óptima y se traduce en un alto índice de persistencias y recidivas, incluso de 40%. En caso de que las lesiones se encuentren en la vagina, la vulva o la región perineal y perianal se utiliza al 50% semanalmente hasta un máximo de ocho semanas; de persistir la lesión luego de

este lapso damos por fracasado el método y utilizamos otra herramienta terapéutica. El éxito terapéutico en el aparato genital inferior con ácido tricloracético o con el podofilino, es de alrededor de 80% en el caso del tratamiento de las lesiones acuminadas vulvares y vaginales.¹⁹

c) 5-fluoracilo

La indicación son lesiones producidas por virus del papiloma humano en la vulva y la vagina. Debido a que es un agente antimicótico que produce daños locales, como erosiones o úlceras en la zona de aplicación. La experiencia acumulada con esta medicación es la remisión de los condilomas vaginales y de la lesión intraepitelial de la vagina en más de 80% de los casos. El esquema de aplicación es de 5 cm³ a través de un aplicador vaginal en forma diaria durante cinco días consecutivos, dejando un tapón vaginal y cubriendo con pasta lassar la región perineal por el escurreimiento frecuente que puede ocurrir. Existen otros esquemas alternativos; sin embargo, hay que recalcar que hoy en día la utilización del 5-fluoracilo se reserva para casos excepcionales debido a la intensidad y la alta frecuencia de los efectos adversos que ocurren con el uso de este medicamento.²⁰

d) Interferón

El interferón posee un efecto antiviral, antiproliferativo e inmunomodulador. La administración de interferón no está exenta de efectos indeseables como: fiebre, escalofríos y eritema en el lugar de aplicación, náuseas, vómitos, supresión de la médula ósea y alteración de la función hepática. La aplicación del interferón se realiza por vía sistémica, intramuscular, subcutánea, o bien por inyección intraleisional o perilesional. Sin embargo, el uso de interferón no debe considerarse de primera línea.²¹

e) Imiquimod

El imiquimod pertenece a una nueva familia de moléculas (imidazoquinolinas) que actúan induciendo localmente la síntesis de citosinas, sobre todo el interferón alfa, factor de necrosis tumoral y diversas interleucinas. Por su mecanismo de acción no lesiona el tejido sano perilesional y puede aplicarse con facilidad por el propio paciente, sobre el área a tratar tres veces a la semana antes de acostarse, permaneciendo la crema sobre el área afectada por espacio de 6 a 8 horas y sin sobrepasar 16 semanas. Su uso está contraindicado en lesiones vaginales, cervicales y en el

embarazo. Es especialmente útil en el tratamiento de las verrugas genitales.²²

f) Ácido glicirricínico

Hay diversos estudios con el ácido glicirricínico, uno de ellos muestra resultados en un grupo de mujeres en edad reproductiva y sexualmente activas, a quienes se les diagnosticó, por colposcopia, infección por virus del papiloma humano, asociado, con lesión intraepitelial de bajo grado (LEIBG), con antecedentes de molestias vaginales y flujo transvaginal recurrente, sin tratamientos previos. Al momento del estudio tienen infección por virus del papiloma humano 100% de las pacientes, asociado en 40% de ellas con lesión intraepitelial de bajo grado. Iniciaron tratamiento con ácido glicirricínico con dos vías de administración, en forma sistémica (oral) cada 12 horas y en forma tópica (aerosol) cada 8 horas. Después de iniciado el tratamiento, en todas las pacientes se repitieron los estudios de colposcopia y citología cervical cada mes para determinar los cambios clínicos y en el tejido de las lesiones registradas.

El ácido glicirricínico por vía sistémica y tópica en el mismo periodo demostró remitir las lesiones clínicas en todas las pacientes tratadas, lo que se observó a partir de las cuatro semanas de iniciado el tratamiento y con mejoría en la mayoría de las pacientes a las 12 semanas con 74% ($p<0.05$) y remisión total en todas las pacientes después de 13 semanas de tratamiento. Sin embargo, la persistencia de lesión intraepitelial de bajo grado se encontró en 27.7% de los casos. Las molestias fueron mínimas, lo que permitió adecuado apego al tratamiento y al mismo tiempo demostró buena efectividad para la atención de este tipo de infección.²³

Métodos físicos

Procedimientos destructivos de consultorio, como la criocirugía, la electrocirugía y cirugía laser son altamente efectivos y bien aceptados para lesión escamosa intraepitelial, tal como se indica en la Norma Oficial Mexicana para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico-uterino (NOM-014-SSA2-1994 modificada en 2007), que consisten en la escisión de la zona de transformación. Cada uno tiene sus ventajas y desventajas específicas, pero todos los tratamientos destructivos requieren una selección por un coloscopista con experiencia y destreza para excluir el cáncer invasor.²⁴

a) Criocirugía

La criocirugía consiste en la destrucción mediante congelamiento del tejido a tratar. Para ello se utilizan gases refrigerantes que se aplican sobre el tejido. Debe resaltarse la necesidad de un estudio colposcópico e histológico del cuello antes de la criocirugía. El éxito de la terapéutica depende de la habilidad del coloscopista, del cumplimiento de los criterios de selección y del gas refrigerante utilizado. El fundamento de la técnica consiste en el congelamiento y la cristalización del espacio intracelular, que produce un estado hipertónico con choque y deshidratación celular. Los gases refrigerantes utilizados son: 1) nitrógeno líquido, con punto de congelamiento entre -140 y -180°C; 2) óxido nitroso, con un punto de congelamiento entre -80 y -92°C y 3) dióxido de carbono, con un punto de congelamiento entre -70 y -79°C. A mayor punto de congelamiento, mayor profundidad de destrucción. La técnica se basa en la aplicación de un criodo conductor de frío sobre la superficie del cuello uterino, consta de tres fases. Primera: congelamiento durante 2-3 minutos; segunda: descongelamiento durante cinco minutos y la tercera: congelamiento durante 2-3 minutos.²⁵

Las fallas habitualmente casi siempre se deben a la técnica utilizada, el tipo de gas refrigerante y la elección del criodo. Entre sus ventajas cuenta ser un método ambulatorio, que no requiere anestesia y que preserva la fertilidad. Entre sus desventajas: necrosa el tejido sano periférico y abundante hidrorrea que puede durar de 3 a 4 semanas, hay ausencia de pieza para estudio histopatológico y existe la posibilidad de estenosis del cuello uterino.²⁶

b) Láser

El empleo de láser de dióxido de carbono es aceptado hoy en día como un tratamiento eficaz para la lesión escamosa intraepitelial. La palabra láser es un acrónimo derivado de Light Amplification Stimulated by Emission of Radiation. La energía óptica del láser de CO₂ tiene propiedades quirúrgicas únicas: 1) el volumen de la lesión puede vaporizarse bajo control colposcópico, 2) no hay necesidad de contacto mecánico con la lesión, 3) la propagación del calor al tejido adyacente es mínima, 4) los microorganismos en la zona de impacto del láser se destruyen automáticamente y 5) los vasos menores de 0.5mm se obstruyen por efecto térmico. El proceso de cicatrización depende de la recuperación de los tejidos adyacentes a la zona tratada, ya que a ese nivel se inicia la respuesta. Es de importancia señalar que la técnica utilizada para la vaporización debe

ser precisa, ya que la destrucción depende de la potencia focal liberada y del tiempo de exposición.²⁷

El tratamiento de las lesiones cervicales con el método de vaporización láser está exclusivamente reservado a las lesiones exocervicales. Este tratamiento se efectúa en forma ambulatoria, con anestesia total o peridural y tiene la ventaja de que pueden tratarse en forma simultánea lesiones sincrónicas en la vagina y en la vulva. Deben respetarse las normas de bioseguridad en laserterapia para evitar accidentes. El instrumental utilizado debe ser antirreflejante y el espéculo debe estar acoplado a un aspirador de vapor. El posoperatorio se caracteriza por un escaso flujo genital y una rápida cicatrización entre tres a cuatro semanas.²⁸

Además de la vaporización con láser, también puede efectuarse la conización láser. Esta última requiere un colposcopista debidamente capacitado. El cono láser, en contraposición con la vaporización, permite un examen histológico de la pieza quirúrgica. Las complicaciones hemorrágicas posoperatorias se encuentran en 4 a 6%. El éxito del tratamiento en la vía genital inferior es de 85 a 95%. Una de las principales desventajas de la laserterapia es el aspecto económico y el poco personal capacitado.²⁹

c) **Electrocirugía -ASA diatérmica (LEEP)**

La escisión de la zona de transformación con asa electroquirúrgica que se usa como tratamiento de la enfermedad cervical, combina las ventajas de la destrucción conservadora con la seguridad de un análisis histopatológico de todo el tejido. En la destrucción de la lesión escamosa intraepitelial se han usado procedimientos de diatermia con electrocoagulación por más de 20 años, con muy buenos resultados y morbilidad mínima. El método se describió en 1989 y se basa en el principio de Joule, según el cual la corriente eléctrica, al atravesar un objeto electroconductor, pierde tensión y genera calor. El tejido recibe altas temperaturas, la intracelular es superior a 100°C, se evapora el agua intracelular, la célula aumenta de volumen y presión, con el consiguiente rompimiento de la membrana celular.³⁰

Lo común es que el procedimiento se efectúe en el consultorio, con anestesia local; la reepitelización completa dura de 21 a 28 días y el primer control colposcópico se realiza a los tres meses posteriores al procedimiento. Las complicaciones terapéuticas son excepcionales, pero puede haber hemorragia mínima, la infección es poco frecuente porque se indican sistemáticamente antibióticos.

La cantidad de daño térmico al tejido después del ASA se compara con una escisión por un experto y uso de láser de CO₂. Sin embargo, este equipo es mucho más barato y más simple de usar.³¹

Existen ventajas teóricas claras del ASA sobre todos los procedimientos destructores de la zona de transformación: 1) El tejido afectado se remueve y no se destruye, como en el caso de la criocirugía y la vaporización con láser. 2) Los cánceres invasores no sospechados no se destruyen. 3) Enviar todo el espécimen para evaluación histológica agrega una dimensión de seguridad extra al diagnóstico de cáncer invasor oculto.

DISCUSIÓN

Las lesiones causadas por los condilomas acuminados en infección por virus del papiloma humano, si no se tratan adecuadamente, pueden tener implicaciones en la reproducción, así como desencadenar infecciones genitales oportunistas recurrentes y en la anatomía en casos extremos, ya que se asocian con infecciones crónicas que pueden ocasionar adherencias o modificaciones en las características de los tejidos. Sin embargo, también el abuso en el tratamiento de infecciones y lesiones que sólo ameritan vigilancia puede condicionar trastornos en el aparato genital inferior. La comprensión de la historia natural de la infección por el virus del papiloma humano y de las características principales relacionadas con la evolución se encuentran entre los aspectos epidemiológicos más importantes de esta enfermedad.

El cáncer cervical tiene alta incidencia en los países en desarrollo; por tanto, en estas lesiones prevenibles se ha observado que existen grandes disparidades en cuanto al acceso a la atención médica y al tratamiento oportuno, como el acceso desigual a los servicios de salud en mujeres de bajos recursos, así como a una mala calidad y escasa infraestructura en los programas de prevención en áreas rurales.³²

La prevención primaria con la vacunación contra el virus del papiloma humano es muchas veces inaccesible debido a su alto costo. Sin embargo, este método preventivo no se relacionó en este trabajo por tratarse de un método preventivo y los descritos se refieren a la atención de pacientes con un proceso infeccioso. Con la aplicación de la vacuna a niñas de 9 a 14 años y a las mujeres que no han tenido contacto con el virus del papiloma, se espera que en 30 años la incidencia

de cáncer cérvico uterino disminuya notablemente, como indican las proyecciones realizadas por número de aplicaciones cumplidas.³³

En relación con el uso del ácido glicirrícíno, recientemente se ha generalizado su uso para tratar la infección por virus del papiloma humano. Se ha descrito como uno de sus principales efectos inhibir la fosforilación de proteínas virales mediadas por cinasas, lo que modifica la capacidad de unión con los receptores membranales que permiten el acoplamiento y paso al interior de la célula para iniciar el proceso de integración del material genético viral con el de la célula.³⁴ El uso de ácido glicirrícíno demostró eficacia para tratar lesiones clínicas por infección por virus del papiloma humano para las lesiones cervicales, donde ha habido cambios epiteliales quizás se requiera emplearlo por más tiempo, al igual que el seguimiento, por lo menos, de un año de acuerdo con la evolución natural de la enfermedad.

Para detectar alguna lesión cervical en etapas tempranas se debe visitar al médico para un examen pélvico regular, realizar el Papanicolaou periódicamente ó, si se asocia con una prueba de hibridación in situ, se puede realizar hasta cada tres años en caso de encontrarse negativos. Se debe recibir atención médica inmediata si se presenta algún síntoma, como sangrado vaginal postcoito, metrorragia, flujo vaginal denso o sanguíneo y dolor pélvico constante o durante una relación sexual.

Las posiciones y recomendaciones de las sociedades médicas relacionadas con este padecimiento siempre deben estar bajo constante revisión, ya que frecuentemente existirán diferentes resultados y el juicio de cada clínico y experiencia personal puede modificar las decisiones e interpretación médica; sin embargo, es necesario mantener una atención personalizada a cada mujer.

Agradecimientos

Se reconoce el apoyo otorgado por el personal de soporte metodológico para la conclusión del estudio en la Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas. Al Sistema Nacional de Investigadores (SNI/Conacyt) por el apoyo otorgado a MHV como investigador correspondiente.

REFERENCIAS

1. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Virus del papiloma humano: Información sobre el VPH para médicos. 2007;4-6.
2. Schiffman M, Castle PE. Human Papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127:930-934.
3. Torres A. Cáncer del cuello uterino. Panorama actual de su epidemiología y de sus factores de riesgo. *Ginecol Obstet Mex* 2004; 72:466-474.
4. Sisk E, Robertson ES. Clinical implications of human papillomavirus infection. *Front Biosci* 2002;7:77-84.
5. Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, Burda BU, Senger CA, Lutz K. Risk factors and other epidemiologic considerations for cervical cancer screening: a narrative review for the U. S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2011;155:698-705.
6. Brosch FX. Human papillomavirus in cervical cancer. *Curr Oncol Rep* 2002;4:175-183.
7. Rincón OL, René PL, Jaramillo S. Human papillomavirus, immune response and cervical cancer: a complex relationship. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2007; 58:202-212.
8. Reeves WC, Gary HE. Factores de riesgo para infección del virus del papiloma humano, en población con alto y bajo riesgo para cancer cervical. *J Infect Dis*, 1994;170:753-758.
9. Dell D, Chen H, Ahmad F, Stewart D. Knowledge about human papillomavirus among adolescents. *Obstet Gynecol* 2000;96:653-656.
10. Guijon F; FRCSC, FACOG. Colposcopia de las lesiones cervicales intraepiteliales. *Rev Enfer Tracto Gen Inf* 2010;18:18-23.
11. Kleinberg MJ, Straughn JM Jr, Stringer JS, Partridge EE. A cost-effectiveness analysis of management strategies for cervical intraepithelial neoplasia grades 2 and 3. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1186-1191.
12. Jiménez FR, Berumen CJ, García CA. Immune Response of the Female Genital Lower Tract. *GAMO* 2009;5:104-105.
13. ACOG practice bulletin no. 109: cervical cytology screening. *Obstet Gynecol* 2009;114:1409-1420.
14. Hernández-Valencia M, Rodríguez LO, Landero MOME, Piñedo GR, Escamilla GG. Factores de riesgo asociados a alteraciones histológicas del aparato genital en pacientes del primer nivel de atención. *Cir Ciruj* 2009;77:449-452.
15. Sam SS, Ortiz PCA, Lira PJ. Virus del papiloma humano y adolescencia. *Ginecol Obstet Mex* 2011;79:214-224.
16. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:340.
17. Domínguez GJ, Daniel SR, Abreu DA. Eficacia del ácido glicirrícíno (Herpogen-Glizygen) y un inmunoestimulador (Viusid) en el tratamiento de verrugas genitales. *Bvs Sld Cu.* 2000;2:1-8.
18. Kalliala I, Nieminen P, Dyba T. Cancer free survival after CIN treatment: comparisons of treatment methods and histology. *Gynecol Oncol* 2007;105:228-232.
19. Campion MJ. Colposcopia moderna. Un enfoque práctico. *Educational systems. Inc (ASCCP)* 1995; 221-232.
20. Cano GR. Conceptos actuales sobre infección por virus del papiloma humano. *Ginec Obst Mex* 1995; 63:509-513.
21. Sikorski M, Zrubek H. Long-term follow-up of patients treated with recombinant human interferon gamma for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2003;82:179-185.
22. Hernández QT, Illanes AB, Salas LN, Alarcón RLC, Hernández-Valencia M. Evaluación del tratamiento con imiquimod en infección persistente por el virus del papiloma humano con el método de reacción en cadena de la polimerasa. *Ginecol Obstet Mex* 2006;74:317-326.

23. Hernández-Valencia M, Carrillo PA, Hernández QT, Vargas GA, Vargas LC. Clinical response to glycyrrhizinic acid in genital infection due to human papillomavirus and low-grade squamous intraepithelial lesion. *Clinics Pract* 2011;1:93-200-202.
24. Norma Oficial Mexicana para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológico del cáncer cervicouterino. NOM-014-SSA-1994, última modificación mayo 2007.
25. Mariategui J, Santos C, Taxa L. Comparison of depth of necrosis achieved by CO₂- and N2O-cryotherapy. *Int J Gynaecol Obstet* 2008; 100:24-26.
26. Hillard PA, Biro FM, Wildey L. Complications of cervical cryotherapy in adolescents. *J Reprod Med* 1991;36:711-714.
27. Weyandt GH, Tollmann F, Kristen P, Weissbrich B. Low risk of contamination with human papilloma virus during treatment of condylomata acuminata with multilayer argon plasma coagulation and CO₂ laser ablation. *Arch Dermatol Res* 2011;303:141-144.
28. Yamaguchi S, Tsuda H, Takemori M, Nakata S, Nishimura S, Kawamura N, Hanioka K, Inoue T, Nishimura R. Photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Oncology* 2005;69:110-116.
29. Houlard S, Perrotin F, Fourquet F, Marret H, Lansac J, Body G. Risk factors for cervical stenosis after laser cone biopsy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;104:144-147.
30. Chirenje ZM, Rusakaniko S, Akino V, Mlingo M. A randomised clinical trial of loop electrosurgical excision procedure (LEEP) versus cryotherapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *J Obstet Gynaecol* 2001;21:617-619.
31. López JA, Bernabeu I. Exéresis de lesiones de cérvix con ASA diatérmica. Márgenes, tabaco y persistencia. *Prog Obstet Gynecol* 2001; 44:340-345.
32. Ojeda OJ. I Consenso Nacional de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia. Secretaría de Salud, Gobierno del Estado de Hidalgo y AMCPAC. 2002:1-9.
33. Comité Asesor Externo para la Definición de la Política de Vacunación contra el virus del papiloma humano. Sal Pub Mex 2009;51:4-6.
34. Ohtsuki K, Iahida N. Inhibitory effect of glycyrrhizin on polypeptide phosphorylation by polypeptide-dependent protein kinase (kinase P) in vitro. *Biochem Biophys Res Commun*. 1988;157:597-604.