



# El Papanicolaou para detectar cambios celulares por el virus del papiloma humano

Marcelino Hernández-Valencia,<sup>a</sup> Adia Carrillo-Pacheco,<sup>b</sup>  
Tomás Hernández-Quijano,<sup>a</sup> Arturo Zárate<sup>a</sup>

## Pap test used for detection of cellular changes associated to human papillomavirus

Human papilloma virus can infect any mucous of the body and to cause cancer of the uterine cervix. The last recommendation suggests making the Papanicolaou combined with a test for detection of human papillomavirus with a frequency interval of 3 years, since it grants greater information and fidelity of the result. The detection studies should begin at the age of 21 years and should stop the pursuit at 65 years age. Until recently specific treatments did not exist on this burden, but have arisen some drugs that have demonstrated good effectiveness to cure the infection for human papilloma virus, as the glycolic acid that has demonstrated less adverse effects, as well as the possibility of its systemic employment, that allows to arrive to the lesions with difficult to approach. The medical recommendations should be in constant revision, since the trial of the clinical can modify the interpretation, for what it is necessary to personalize each patient treatment.

### Key words

vaginal smears  
papilloma  
uterine cervical neoplasms

La mortalidad por el cáncer cervical ha disminuido aproximadamente 70 % debido a los programas de detección temprana de los cambios celulares en el cérvix. Con el transcurso de los años se han modificado las recomendaciones de cuándo debe comenzar una mujer a realizarse la prueba de citología vaginal, también conocida como prueba de Papanicolaou: en 1995 se aconsejó iniciarla a los 18 años de edad con una frecuencia anual o al comenzar la vida sexual, independientemente de la edad. Esta recomendación se basó en que la prueba de Papanicolaou tiene una sensibilidad entre 50 y 60 %, por lo que las repeticiones permitirían encontrar algún trastorno que no se hubiese detectado con anterioridad.<sup>1</sup> En 2006 se sugirió hacer la prueba combinada con otra para detección del virus del papiloma humano (hibridación *in situ*), con una frecuencia de cada tres años, sin embargo, el costo es elevado a pesar del largo periodo entre las determinaciones.<sup>2</sup> En 2011 se establecieron algunos consensos para mantener la adecuada calidad del programa de prevención del cáncer cervical: que esta neoplasia es rara antes de los 20 años de edad y que su incidencia no tiene un incremento significativo a partir de los 30 años.<sup>3</sup>

La mayoría de los cánceres identificados en las determinaciones periódicas se encuentra en etapa temprana, por lo que el tratamiento resulta curativo y la mortalidad suele ser mínima, de ahí que los estudios de detección deben iniciarse a los 21 años, si bien deben comenzarse antes en las jóvenes inmunocomprometidas.<sup>4</sup> Una ventaja de eliminar la búsqueda de anomalías cervicales en las mujeres muy jóvenes es que se evita el sobrediagnóstico, el costo, la incomodidad por el procedimiento y el tedio por la visita al médico. Después de los 30 años de edad, la búsqueda en las mujeres sanas se puede hacer cada tres años, sin riesgo de que se incremente significativamente la incidencia del cáncer. Cuando las determinaciones se hacen cada cinco años o cuando no se han hecho adecuadamente, el riesgo se incrementa debido a que una displasia no tratada puede progresar a cáncer.<sup>5</sup> En las mujeres entre los 21 y 30 años de edad es conveniente obtener al menos dos determinaciones normales para poder aumentar el intervalo de los estudios.

Las pruebas para identificar el virus del papiloma humano se deben considerar en las adolescentes y en las mujeres entre los 21 y 30 años de edad en quienes se observen células escamosas atípicas mediante la citología vaginal, la cual puede considerarse como prueba única en algunos casos según el criterio del clínico. Solo en las mujeres con compromiso inmunológico, antecedentes de resultados anormales en una prueba anterior de Papanicolaou o con posibilidad de pérdida en el seguimiento a los tres años, se deben acortar los periodos entre cada determinación o agregar la prueba para el virus del papiloma humano, ya que el consenso general

El virus del papiloma humano puede infectar cualquier mucosa del cuerpo y causar cáncer del cuello uterino. La última recomendación sugiere realizar la prueba de Papanicolaou combinada con una prueba para detección del virus del papiloma humano aproximadamente cada tres años. Los estudios de detección deben iniciarse a los 21 años de edad y debe detenerse el seguimiento a los 65 años si no existen factores de riesgo asociados que indiquen lo contrario. Hasta hace poco no existían tratamientos específicos contra el papiloma, pero han surgido algunos fármacos que han demostrado buena efectividad como el ácido glicirricínico, con menos efectos adversos y posibilidad de su empleo sistémico para combatir las lesiones difíciles. Cuando no son tratadas, las lesiones por el virus del

papiloma humano pueden tener implicaciones sobre la reproducción, la recurrencia de infecciones genitales oportunistas y la anatomía. La identificación y modificación de los cofactores son de suma importancia ya que con ello se modula la persistencia y la progresión de la infección del virus del papiloma humano a neoplasia. Las recomendaciones médicas deben estar en constante revisión, ya que el juicio del clínico puede modificar la interpretación, por lo que es necesario personalizar el tratamiento a cada paciente.

## Resumen

### Palabras clave

frotis vaginal  
papiloma  
neoplasias del cuello uterino

es que en mujeres con adecuado seguimiento, sin antecedentes de lesiones precancerosas y sin antecedentes familiares de cáncer de cérvix, la prueba del virus del papiloma humano no confiere un beneficio adicional.<sup>6,7</sup>

## Suspensión del seguimiento

Se ha establecido que la edad para detener el seguimiento es a los 65 años de edad si durante la última década los resultados de la prueba de Papanicolaou han sido normales. Si la paciente tiene manchados transvaginales, molestias vulvares y síntomas urológicos o ginecológicos, se debe realizar un examen pélvico completo y pruebas diagnósticas.<sup>8</sup> En las mujeres con histerectomía, el desarrollo del cáncer vaginal en edad avanzada es raro, por lo que debe discontinuarse la búsqueda de anomalías. En cambio, las mujeres tratadas por lesión intraepitelial de alto grado tienen un riesgo dos veces mayor de padecer cáncer dentro de los siguientes 20 años, pero el riesgo de morir por cáncer de cérvix es bajo ya que la detección se realiza en etapas tempranas. En esas mujeres no se ha demostrado que el incremento de la frecuencia de los estudios mejore la identificación del cáncer, sin embargo, en la población que no se ha sometido a un seguimiento, iniciar este con regularidad y frecuencia reduce la incidencia del cáncer cervical. Por ello se debe buscar con especial atención en la población con barreras culturales como el lenguaje o la poca educación.<sup>9</sup>

## Lesiones por el virus del papiloma humano

La infección por el virus del papiloma humano genital se ha convertido en una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes. Las lesiones iniciales se conocen como verrugas genitales, que pueden aparecer como pequeños granitos individuales o en grupos,

planos o elevados, semanas o meses después de una relación sexual, según la respuesta inmunológica del individuo.<sup>10</sup> Su prevalencia oscila entre 14 y 45 % en las personas sexualmente activas. Se han descrito más de 100 genotipos virales, de los cuales aproximadamente 40 pueden infectar cualquier mucosa del cuerpo humano. Los genotipos se han clasificado como de alto y bajo riesgo según su capacidad para producir cáncer. Entre los primeros se encuentran el 16 y el 18 y entre los segundos están el 6 y el 11, raros en las lesiones neoplásicas pero causantes de condilomas acuminados.<sup>11</sup>

Se ha establecido que la infección por los virus oncogénicos del papiloma humano representa el factor de riesgo individual más importante para el desarrollo de lesión escamosa intraepitelial.<sup>12</sup> La elevada mortalidad por tumores prevenibles se ha relacionado con la inequidad en el acceso a la atención y el tratamiento oportunos, lo que ha ocasionado que el cáncer cervical ocupe el segundo lugar como causa de muerte y origine una enorme inquietud en las mujeres que padecen infección por el virus del papiloma humano.<sup>13</sup>

Hasta hace poco no existían tratamientos específicos para este padecimiento, por lo que se tenía que destruir o remover el tejido lesionado, lo que podía repercutir en la conclusión de un embarazo. Recientemente han surgido fármacos con buena efectividad para combatir la infección por el virus del papiloma humano, entre los que se encuentra el ácido glicirricínico,<sup>14</sup> que provoca menos irritación o quemadura, es de fácil aplicación y control en la dosificación y puede emplearse en forma sistémica para tratar lesiones no visibles o difíciles de abordar anatómicamente.

## Aspectos virales

La comprensión de la historia natural de la infección por el virus del papiloma humano y de las características principales relacionadas con su evolución se

encuentra entre los aspectos epidemiológicos más importantes de esta enfermedad. La evolución de la infección clínica por el virus del papiloma humano es idéntica a la de la neoplasia intraepitelial cervical: desarrollo de infecciones latentes y subclínicas y tendencia del virus a permanecer en estado persistente durante un periodo prolongado, para luego reactivarse o sufrir una resolución espontánea.<sup>15</sup>

El ADN del virus del papiloma humano se ha encontrado en 99.7 % de los casos de cáncer cervicouterino. La lesión clínica es visible y se distingue por condilomas o verrugas genitales; la lesión subclínica no produce síntomas y se diagnostica por colposcopia o histología. La infección latente se relaciona con el ADN del virus del papiloma humano en el tejido que no tiene anormalidades clínicas e histológicas. Al año, el ADN del virus del papiloma humano se torna negativo en aproximadamente 70 % de las mujeres y a los dos años hasta en 91 %, pero 10 % padecerá infecciones persistentes, lo que dependerá de la respuesta inmune del tracto genital inferior femenino y de los factores genéticos, ambientales, nutricionales y culturales.<sup>16</sup> La suma de estos factores genera el riesgo de desarrollar lesiones precursoras e, incluso, de cáncer en el cérvix, proceso que normalmente lleva en promedio 15 años, periodo que da muchas oportunidades para la detección y el tratamiento.

### Factores de riesgo relacionados

Además de la respuesta inmune se han identificado varios factores de riesgo que parecen asociarse con el comportamiento del virus del papiloma humano, entre los más importantes están el tabaquismo, el uso prolongado de anticonceptivos orales, el número de partos, otras infecciones de transmisión sexual, la inflamación crónica y los factores nutricionales (la deficiencia de antioxidantes como folatos, vitaminas A, C y E). Actualmente se conoce que la modificación de la dieta, el mantenimiento del peso corporal óptimo y la actividad física regular podrían prevenir hasta 30 % de los cánceres, y que el incremento del consumo de vegetales y frutas en la dieta podría prevenirlos en 20 %.<sup>17,18</sup> La identificación y modificación de los cofactores son de suma importancia ya que con ello se modula la persistencia y la progresión de la infección del virus del papiloma humano a neoplasia.

### Tratamiento

En la actualidad existen diversos tratamientos para las lesiones intraepiteliales escamosas, pero no son efectivos contra el virus del papiloma humano. Estos

tratamientos comprenden la citotoxicidad inducida químicamente y los métodos ablativos, que permiten la destrucción y escisión del tejido infectado por el virus del papiloma humano como la crioterapia, la electrocoagulación diatérmica, la termocoagulación, la vaporización con láser de CO<sub>2</sub>, el asa diatérmica, la conización con bisturí y la histerectomía. Sin embargo, existen tratamientos tópicos efectivos contra el virus del papiloma humano como los ácidos orgánicos tricloracético y bicloracético, los anti-metabolitos que comprenden al 5-fluoracilo y los agentes antimicóticos, como la podofilina y la podofilotoxina. De igual forma, existen las vacunas terapéuticas (trivalentes y tetravalentes), los antivirales (el aciclovir y la vidarabina), los inmunorreguladores como el interferón- $\alpha$ , el imiquimod y el ácido glicirricínico.<sup>19</sup>

Cuando no son tratadas, estas lesiones pueden tener implicaciones sobre la reproducción, la recurrencia de las infecciones genitales oportunistas y la anatomía (se asocian con infecciones que pueden ocasionar adherencias o modificaciones en las características de los tejidos). El cáncer cervical tiene una alta incidencia en los países en desarrollo y se ha observado que existen grandes disparidades en cuanto al acceso a la atención y el tratamiento oportunos, con desventajas para las mujeres de bajos recursos por el acceso desigual a los servicios de salud, la mala calidad de estos y la escasa infraestructura de los programas de prevención en las áreas rurales.<sup>20</sup>

### Comentarios

Para detectar las lesiones cervicales en etapas tempranas, la mujer debe visitar al médico para un examen pélvico regular, realizarse periódicamente una citología exfoliativa vaginal o prueba de Papanicolaou y recibir atención médica inmediata si presenta algún síntoma como sangrado vaginal poscoito, metrorragia, flujo vaginal denso o sanguíneo y dolor pélvico constante o durante una relación sexual.

Las posiciones y recomendaciones de las sociedades médicas siempre deben ser constantemente revisadas, ya que siempre existirán diferentes resultados y el juicio de cada clínico y la experiencia personal pueden modificar las decisiones y la interpretación. De cualquier forma, siempre será necesario proporcionar una atención personalizada a cada mujer.

---

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo

<sup>a</sup>Unidad de Investigación Médica en Endocrinología, Diabetes y Metabolismo, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal

<sup>b</sup>Departamento de Colposcopia, Hospital General de Ecatepec "Dr. José Ma. Rodríguez", Instituto de Salud del Estado de México, México

Comunicación con: Marcelino Hernández-Valencia  
Correo electrónico: mherandezvalencia@prodigy.net.mx

## Referencias

- 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(4):340-4.
- ACOG Committee on Practice Bulletins--Gynecology. ACOG Practice Bulletin no. 109: Cervical cytology screening. *Obstet Gynecol.* 2009;114(6):1409-20.
- Vesco KK, Whitlock EP, Eder M, et al. 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(10):698-705. Texto libre en <http://annals.org/article.aspx?articleid=1033159>
- Datta SD, Koutsky LA, Ratelle S, et al. Human papillomavirus infection and cervical cytology in women screened for cervical cancer in the United States, 2003-2005. *Ann Intern Med.* 2008;148(7):493-500. Texto libre en <http://annals.org/article.aspx?articleid=740216>
- Castle PE, Fetterman B, Poitras N, et al. Five-year experience of human papillomavirus DNA and Papanicolaou test cotesting. *Obstet Gynecol.* 2009;113(3):595-600. Texto libre en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2747731/>
- Cárdenas-Turanzas M, Nogueras-González GM, Scheurer ME, et al. The performance of human papillomavirus high-risk DNA testing in the screening and diagnostic settings. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(10):2865-71. Texto libre en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2705895/>
- Petry KU, Menton S, Menton M, et al. Inclusion of HPV testing in routine cervical cancer screening for women above 29 years in Germany: results for 8466 patients. *Br J Cancer.* 2003;88(10):1570-7. Texto libre en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2377109/>
- Sasieni P, Castanon A. Call and recall cervical screening programme: screening interval and age limits. *Curr Diagn Pathol.* 2006;12(2):114-126.
- Sargent A, Bailey A, Almonte M, et al; ARTISTIC Study Group. Prevalence of type-specific HPV infection by age and grade of cervical cytology: data from the ARTISTIC trial. *Br J Cancer.* 2008;98(10):1704-9. Texto libre en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2391119/>
- Siebers AG, Klinkhamer PJ, Grefte JM, et al. Comparison of liquid-based cytology with conventional cytology for detection of cervical cancer precursors: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2009;302(16):1757-64. Texto libre en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=184784>
- Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P, et al.; French Society of Clinical Cytology Study Group. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ.* 2003;326(7392):733-8. Texto libre en <http://www.bmj.com/content/326/7392/733.1?view=long&pmid=12676841>
- Chiffman M, Castle PE. Human papillomavirus: epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med.* 2003;127(8):930-4. Texto libre en <http://www.archivesofpathology.org/doi/full/10.1043/1543-2165%282003%29127%3C930:HPEAPH%3E2.0.CO;2>
- Sisk E, Robertson ES. Clinical implications of human papillomavirus infection. *Front Biosci.* 2002;7:e77-84.
- Hernández-Valencia M, Carrillo PA, Hernández QT, et al. Clinical response to glycyrrhizic acid in genital infection due to human papillomavirus and low-grade squamous intraepithelial lesion. *Clin Practice.* 2011;93:200-2.
- Naucner P, Ryd W, Törnberg S, et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(2):88-99. Texto libre en <http://jnci.oxfordjournals.org/content/101/2/88.long>
- Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):78-88. Texto libre en <http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045%2811%2970296-0/abstract>
- Amin AR, Kucuk O, Khuri FR, et al. Perspectives for cancer preventions with natural compounds. *J Clin Oncol.* 2009;27(16):2712-25.
- Insinga RP, Glass AG, Rush BB. Diagnoses and outcomes in cervical cancer screening: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1):105-13.
- Hernández QT, Illanes AB, Salas LN, et al. 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(6):317-26.
- Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2006;367(9509):489-98.