



UNIVERSIDAD VERACRUZANA

SERVICIOS DE SALUD DE VERACRUZ
SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL REGIONAL DE RÍO BLANCO
RÍO BLANCO, VERACRUZ

“ Incidencia de Cáncer Cervicouterino In Situ ”

T E S I S

Para Obtener la Especialidad de:
Ginecología y Obstetricia

Presenta:

Dra. Angélica Ruiz Díaz de León

Asesor de Tesis:

Dra. Patricia Espíndola Cisneros



**"SEÑOR DAME SERENIDAD
PARA ACEPTAR LAS COSAS QUE NO PUEDO CAMBIAR
VALOR PARA CAMBIAR LAS QUE SI PUEDO
Y SABIDURIA PARA DISTINGUIR LA DIFERENCIA"**



GOBIERNO DEL
ESTADO DE VERACRUZ



ESTADO
PROSPERO

SERVICIOS DE SALUD DE VERACRUZ HOSPITAL REGIONAL DE RIO BLANCO


HOJA DE AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN

PREVIA REVISIÓN DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CON NO. DE FOLIO:
15S.2/007/2010 TITULADO.


**"INCIDENCIA DE CANCER CERVICO UTERINO IN SITU EN EL HOSPITAL REGIONAL
DE RIO BLANCO DEL 1º. DE ENERO AL 31 DE AGOSTO DEL 2010".**

AUTOR: **DRA. ANGELICA RUIZ DIAZ DE LEON**

ASESORES: **DRA. PATRICIA ESPINDOLA
DR. RAMIRO NOVELO DAMKEN**



**DR. RAFAEL DE JESUS PICAZO FIGUEROA
DIRECTOR DEL HOSPITAL REGIONAL**



**DR. JOSE ALFREDO SANTIAGO POZOS
JEFE DEL SERVICIO DE GINO-OBSTETRICIA.**



**DR. MIGUEL VARELA CARDOSO
JEFE DE ENSEÑANZA, INV. Y CAPACITACION**



AGRADECIMIENTOS

A DIOS POR PERMITIRME VIDA, SUEÑOS Y BENDICIONES

A MIS PADRES Y HERMANOS POR SU GRAN AMOR, GUIA Y APOYO INCONDICIONAL

A MIS FAMILIARES POR SUS ORACIONES Y BUENOS DESEOS

A MIS AMIGOS POR QUEDARSE A MI LADO AUN EN LAS ADVERSIDADES

A MI PAREJA POR PERMANECER JUNTO A MI, HOMBRO A HOMBRO DURANTE EL CAMINO.

A QUELLAS PERSONAS QUE AUNQUE YA NO ESTAN AQUI, SU PASO EN MI VIDA FUE FUNDAMENTAL E INSPIRADOR Y SIGUEN SIENDO PARTE DE ESTE GRAN LOGRO.

INDICE

1. RESUMEN ESTRUCTURADO.....	1
2. INTRODUCCION.....	2
3. JUSTIFICACION.....	3
4. ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	4
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	37
6. OBJETIVOS.....	38
7. MATERIAL Y METODOS.....	39
8. RESULTADOS.....	43
8.1 Tablas de resultados.....	47
9. Conclusiones.....	49
10. Alternativas.....	52
11. Anexos.....	53
12. Referencias.....	55

↓ 1. Resumen estructurado

INCIDENCIA DE CANCER CERVICO UTERINO IN SITU

Ruiz Díaz de León, Angélica ¹, Espíndola Cisneros, Patricia ². 1 Investigadores, 2 Asesor metodológico. Facultad de Medicina, Campus Ciudad Mendoza. Universidad Veracruzana. Hospital Regional de Río Blanco

Introducción: Cáncer cervicouterino es un problema de salud pública en México, ocupa el 2º lugar de mortalidad en mujeres, con una tasa de mortalidad 9.5/100 000 mujeres, en Veracruz de 11.89/100 000.

Objetivos: Identificar la incidencia de Ca Cu in situ en la clínica de displasias en pacientes de primera vez y subsecuentes y su correlación diagnóstica.

Material y métodos: Estudio observacional y retrospectivo, de enero-junio del 2010, en pacientes en clínica de displasias del Hospital Regional de Río Blanco con diagnóstico de envió por Citología de LIEAG y LIEBG o Captura de híbridos positivo.

Resultados: De 134 pacientes en consulta de primera vez y subsecuente, se encontró por edad: 36 a 40 años (34.2%), y 15 años (0.1%). De Primera vez (23.6%) con diagnóstico de Lesión intraepitelial de bajo grado 4(10.5%), LIEAG 2(5.2%). En el subsecuente (48.4%), Lesión intraepitelial de bajo grado 5% y Ca Cu in situ 27.5%. El método diagnóstico fue histopatológico: biopsia 2 (1 primera vez y 1 subsecuente) y cono 8. Del diagnóstico histopatológico por biopsia 11.5%, cono 49.4% y ambas 38.9%, con LIEBG 5 (5.2%), Ca Cu invasor 8 (8.4%), Ca Cu micro invasor 4 (4.2%), Cáncer de endometrio 2 (2.1%), Ca Cu in situ 9 (9.4%).

Conclusiones: La incidencia de Ca Cu in situ fue de 7.4%, no hubo correlación significativa entre los métodos diagnósticos. Por lo anterior se refuerza el Programa de Prevención y Control del Ca Cu en México, para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica.

Palabras clave: Cáncer cervicouterino, in situ, Lesión Intraepitelial de Bajo Grado, Lesión Intraepitelial de Bajo Grado, tamizaje.

↓ 2. Introducción.

El cáncer cervicouterino sigue siendo un problema importante de salud pública entre las mujeres del mundo en desarrollo, especialmente en América Latina y el Caribe. Aunque esta enfermedad puede evitarse en gran medida, los esfuerzos colectivos para prevenirla no han logrado disminuir su carga en América Latina. En México el Ca Cu es un problema grave, su tasa de mortalidad promedio es de 9.5/100 000 mujeres, con variaciones por estado. Veracruz tiene una de las tasas más elevadas con 11.89/100 000 mujeres. A pesar de contar con un programa de tamizaje puesto en marcha desde 1960, los programas de prevención han tenido poco éxito, ya que al momento tan solo se han evitado menos del 13% de los casos potencialmente prevenibles.

Actualmente existen datos de los efectos protectores de los programas de tamizaje bien organizados, los cuales potencialmente pueden reducir la incidencia y mortalidad hasta en un 90%, al detectar de manera oportuna las lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado. En el Hospital Regional de Rio Blanco, a través del Departamento de Displasias se lleva a cabo este tipo de programas de tamizaje organizados para detectar de forma oportuna la incidencia del LIEBG, LIEAG y cáncer cervicouterino, con la finalidad de aplicar acciones tendientes al tratamiento preventivo y oportuno.

↓ 3. Justificación

El Cáncer cervicouterino continua siendo una de las principales causas de mortalidad por cáncer en nuestro país, ocupando el segundo lugar en estados del norte y en estados del sur, como Veracruz, continua teniendo el primer lugar, razón por la cual es importante identificar las lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado en pacientes con factores de riesgo para desarrollar Cáncer Cervicouterino. Cuando el Cáncer Cervicouterino se detecta in situ el tratamiento conservador, el pronóstico y la sobrevida de la paciente portadora es favorable en casi el 100%, por lo que es de suma importancia identificar la incidencia del mismo para reforzar los programas de detección, tratamiento y seguimiento oportuno.

A pesar de que en México se cuenta con un programa de tamizaje desde 1960, a través del Papanicolaou, actualmente se cuenta con la captura de híbridos, la cual ha prevenido hasta el 13 % de los casos potencialmente prevenibles con la detección oportuna, según estudios este ultimo puede llegar a prevenir hasta el 90% de los casos.

De ahí la importancia del estudio y el interés de conocer la incidencia de Ca Cu in situ en la clínica de displasias en pacientes de primera vez y subsecuentes y su correlación diagnóstica.

↓ 4. Antecedentes Científicos

El cáncer cervicouterino es un problema de salud prioritario no únicamente por su alta magnitud y trascendencia, sino porque se trata de una enfermedad que es prevenible casi en un 100%. En el mundo, este padecimiento ocasiona la muerte prematura de aproximadamente 274,000 mujeres cada año; afecta principalmente a las mujeres más pobres y vulnerables, con un efecto negativo para sus familias y sus comunidades, al perderse de manera prematura jefas de familia, madres, esposas, hermanas, abuelas, todas ellas con un papel importante e irremplazable.^{1,2}

El cáncer del cuello uterino es un proceso activo y progresivo que se inicia a partir de lesiones precursoras. De acuerdo a la OMSS y los lineamientos técnicos de la secretaria de salud el cáncer cervicouterino es una alteración celular que se origina en el epitelio del cuello uterino en la unión escamosa columnar, ya sea en el canal endocervical o en la porción cervicouterina y que se manifiesta inicialmente a través de lesiones precursoras de lenta y progresiva evolución, estas se pueden suceder en etapas de displasia leve, moderada o severa, y pueden evolucionar a cáncer in situ (circunscrito a la superficie epitelial) y/o cáncer invasor cuando la lesión traspasa la membrana basal.^{3, 1, 2}

Como ya se menciona, este proceso puede ser muy lento, aunque algunos estudios longitudinales han revelado que entre pacientes con cáncer del cuello uterino in situ que no han sido tratadas, entre el 30 y el 70% desarrollarán carcinoma invasor en un periodo de 10 a 12 años. Sin embargo, en alrededor del 10% de las pacientes, las lesiones pueden progresar de in situ a invasoras en periodos inferiores a un año.^{4, 1, 2, 3}

A medida que se hace invasor, el tumor irrumpe a través de la membrana basal e invade el estroma cervicouterino. La extensión del tumor cervicouterino puede manifestarse en último término como una ulceración, un tumor exofítico o la infiltración extensa del tejido subyacente incluyendo la vejiga o el recto. Además de la invasión local, el carcinoma cervicouterino puede diseminarse por vía de los linfáticos regionales o del torrente sanguíneo. La diseminación tumoral generalmente es una función de la extensión e invasión de la lesión local. A pesar de que, en general, el cáncer cervicouterino evoluciona de manera ordenada, ocasionalmente se puede presentar un tumor pequeño con metástasis distante. Por este motivo, se debe evaluar cuidadosamente a las pacientes en búsqueda de enfermedad metastásica. 5 6 1 2 3 4

En cuanto a su epidemiología el Cáncer hoy en el mundo, de acuerdo a informes emitidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS), presenta una tendencia creciente. Anualmente se producen alrededor de 10 millones de casos nuevos esperándose alrededor de 15 millones para el año 2020 (WHO 2005). Internacionalmente, las tres primeras causas de muerte por cáncer en mujeres corresponden en orden descendente a cáncer de mama, cáncer de pulmón y Ca Cu con tasas estandarizadas por edad entre 12,51 y 7,99 por 100.000 mujeres (Asociación Internacional de Registros de Cáncer & IARC 2002) 6 7

La Investigación interamericana de mortalidad realizada en 1962-64, estableció que en las ciudades latinoamericanas que participaron en el estudio, el 18 % de las muertes por cáncer en mujeres eran causadas por cáncer invasor del cuello uterino y la Organización Panamericana de la Salud (OPS), desde la década del 60, identificó el Ca Cu como problema prioritario en América Latina y el Caribe. Según The World Health Report, 1997,

de la Organización Mundial de la Salud, las tasas para cáncer del cuello uterino en América Latina y el Caribe están entre las más altas del mundo. ^{8 9}

En los países subdesarrollados el Ca Cu ocupa el segundo lugar entre las causas de muerte por cáncer en la mujer (PAHO 2002), con unas 300.000 muertes al año. El 80% de los casos corresponden a los países en vías de desarrollo y cerca de 500 000 casos nuevos se presentan cada año. Se estima que todos los años se producen unos 466.000 casos nuevos de Ca Cu en las mujeres de todo el mundo. La tasa de incidencia estandarizada por edad refleja una diferencia de más de 7 puntos entre los países desarrollados y los países en desarrollo (Asociación Internacional de Registros de Cáncer & IARC2002). ^{10 8 9}

Con relación a la mortalidad, la IARC indica que provoca aproximadamente 233.000 muertes de mujeres por año. El 83% de esas muertes ocurren en los países en desarrollo donde los programas de tamizaje no están bien institucionalizados o son muy poco eficaces. Al comparar la tasa ajustada de mortalidad entre estos países, resulta que en los países en desarrollo es 58,3% mayor que en los desarrollados. ^{11 8 9 10}

Las estimaciones de mortalidad obtenidas a través de la GLOBOCAN 2000 para la región de América Latina y el Caribe, muestran que las tasas estandarizadas de mortalidad más altas la presenta Haití, seguido de Nicaragua con 26 y Bolivia con 22 por 100.000 mujeres. En total, en estos tres países se estima que se presentan cada año 5.232 nuevos casos de Ca Cu y se producen 2.379 muertes por este cáncer. Por otro lado y de acuerdo a la misma fuente, los países que presentan las tasas estandarizadas de mortalidad más bajas son Puerto Rico, seguido de Uruguay y Argentina ambos con tasa de 7,6 por 100.000 mujeres.

Chile se ubica en 6° lugar con una tasa estimada para el 2001 de 10.7 por 100.000 mujeres (IARC 2001).^{12 7 8}

En México el Ca Cu continúa representando un grave problema de Salud Pública. El número de mujeres mayores de 25 años que murieron por Ca Cu en el año 2000 fue de 4,594, en el 2001 4 512 defunciones y una tasa de mortalidad de 18.3 por 100 000 mujeres de 25 y más años. Para el año 2002, se presentaron 12,512 nuevos casos de Ca Cu, de los cuales 5 777, el 46% de los casos, fueron decesos, mientras que para el 2006 se reportaron 4,114, con tasas de mortalidad de 19.2 y 14.6 por cien mil mujeres de 25 años y más respectivamente, lo que representa una disminución de 24.2% en el periodo.^{13 2 5}

Esta enfermedad al principio fue la primera causa de muerte entre las mujeres mexicanas con cáncer, ocupando un 16.6% de otros cánceres. Actualmente aún cuando la tasa de mortalidad muestra una tendencia descendente, el Ca Cu continua siendo la primera causa de mortalidad en casi todas las regiones del sur de nuestro país y el segundo lugar de mortalidad en las del norte, entre las mujeres de 25 años y más, en donde mueren alrededor de 4,600 mujeres al año por cáncer cervicouterino, es decir, aproximadamente 380 al mes, 12 al día; una cada 2 horas.^{5,7} La incidencia de Ca Cu en Veracruz es de 12 de cada 100 mil mujeres. Dentro de las características epidemiológicas de las mujeres que fallecen por Ca Cu de las 4,114 muertes ocurridas en 2006, más del 80% fueron mujeres mayores de 45 años, con una edad promedio al morir de 59.6 años, esto significa que afecta a las mujeres en la etapa productiva de sus vidas y su muerte tiene un tremendo impacto negativo en su entorno familiar, social y comunitario. Sin embargo, cada vez es más común ver mujeres jóvenes infectadas, que a edades de 20 y 30 años se les diagnostica Ca Cu.^{14 5 7 9 11 12 13}

Aproximadamente el 30% de las defunciones ocurre en mujeres sin escolaridad y un 63% no alcanza la primaria completa. El 40% de las defunciones tuvieron lugar en la Secretaría de Salud y una proporción similar en el Seguro Social. Este perfil refuerza la relación estrecha entre rezago social y mortalidad por Ca Cu.

Aún persisten diferencias marcadas de la mortalidad entre los estados asociadas a la desigualdad social. No obstante, éstas disminuyeron 29% del año 2000 al 2009.

Lo anterior indica avances importantes aunque aún insuficientes, en la brecha entre estados con mayor y menor mortalidad. La disminución gradual de la tasa de mortalidad en México, que inició a principios de los años noventa, ha sido más rápida en los últimos seis años, como resultado de la confluencia de diversos factores: incremento en cobertura y creación de servicios de colposcopia y centros oncológicos, así mismo, se mejoró la infraestructura, el equipamiento y la formación de recursos humanos. Otros aspectos fundamentales son la mejoría en la calidad de vida de la población, la mayor conciencia de la mujeres sobre la importancia de la prevención, y un mayor apoyo político y financiero que ha permitido incrementar la cobertura de detección y el tratamiento oportuno de las lesiones precursoras y del Ca Cu. Si bien podemos considerar que ha habido avances, no son suficientes para una patología considerada altamente prevenible. ^{15, 11, 12, 13}

La evidencia epidemiológica ha sugerido desde hace varios años que el cáncer del cuello uterino se comporta como una enfermedad de transmisión sexual (ETS). De acuerdo con este criterio, se reconocen actualmente varios factores de riesgo para esta neoplasia, entre ellos la edad temprana al primer coito (antes de 17-18 años el riesgo relativo aumenta a 2 ó 3); en cuanto al número de compañeros sexuales de cada uno de los miembros de la pareja, ese aumento es lineal por cada compañero adicional, para un factor entre 0.5 y 1,

Biología molecular del VPH

El virus del papiloma, VP, pertenece a la familia Papillomaviridae, una familia recientemente reconocida como distinta de los polyomavirus por el Consejo Internacional para la Taxonomía de los Virus, (ICTV) ²⁴.

Estos virus están ampliamente distribuidos en la naturaleza. Infechan específicamente el epitelio escamoso de más de 20 especies diferentes de mamíferos, así como aves y reptiles ^{25 26}

La partícula viral del papiloma humano tiene una cápside de 72 capsómeros (60 hexámeros y 12 pentámeros), con un diámetro aproximado de 55 nm y que contiene al genoma viral. Los capsómeros están hechos de dos proteínas estructurales: L1 en mayor proporción y L2. El VPH es relativamente estable y debido a que no tiene una envoltura, permanece infeccioso en un ambiente húmedo por meses. El genoma del VPH consiste de una molécula de DNA circular de doble cadena, aproximadamente de 8 Kb. Se divide en tres regiones: la región larga de control, LCR, que no contiene marco de lectura alguno; la región que corresponde a las proteínas tempranas (E1 a E8) y la región que corresponde a las proteínas tardías (L1 y L2).

Ejemplo de la organización del genoma viral se muestra en la siguiente figura.

hasta un riesgo relativo de por lo menos 9. Entre las ETS, la principal de ellas es la infección por el virus del papiloma humano (HPV). En efecto, el Estudio Internacional sobre Cáncer de Cuello del Utero detectó ADN de VPH en 92.7% de 1.000 biopsias procedentes de 22 países. Los virus más frecuentes fueron los tipos 16 (49.2%), 18 (11.7%), 45 (8%) y 31 (5%)^{16 14 15}

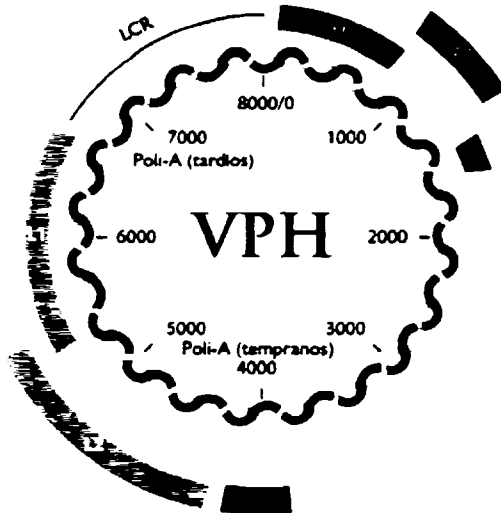
Cáncer cérvicouterino y el virus del papiloma humano

A partir de la década de los años ochenta se identificó al virus del papiloma humano (VPH) como una causa necesaria pero no suficiente para desarrollar la enfermedad. Casi todos (99,8%) los casos de cáncer de cuello uterino se deben a tipos específicos de un virus DNA tumoral transmitido por vía sexual, que se denomina virus del papiloma humano (VPH). El primer virus del papiloma fue aislado de conejos por Richard Shope en 1933. El Dr. Harald zur Hausen a principios de los años 80's fue el primero en demostrar, por medio de experimentos de hibridación, que las verrugas genitales y los tejidos de cáncer de cérvix, contienen genomas del virus del papiloma humano^{17 15 16}

En 1999 Walboomers y colaboradores informaron que el CaCu invasor se asocia con la presencia de VPH en 99.7% de los casos. y mencionó que proporciones menores pueden deberse a tomas inadecuadas de las muestras o a alteraciones que afectan el gen L1 del VPH, que es el blanco de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

En años recientes se ha notificado la existencia de más de 100 tipos de VPH, siendo las variantes 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68 las consideradas como de alto riesgo (AR), por encontrarse asociadas al CaCu en más de 95% de los casos.⁹⁻¹⁰ Por otra parte, se informa que otros tipos de VPH, como el 6, 11, 42, 43 y 44 muestran una débil asociación con CaCu denominándose, por tanto, tipos de bajo riesgo^{18, 19, 20, 21, 22.}

El genoma del VPH es una molécula de ADN circular de doble cadena. Se divide en tres regiones: la región larga de control (LCR), que no contiene marco de lectura alguno; la región temprana, que contiene a los genes E1 a E8; y la región tardía que contiene a los genes L1 y L2, los cuales constituyen la cápside. Con el permiso de impresión y modificación por parte de Taylor & Francis Books, UK.



Las proteínas del virus del papiloma

La proteína E6: es de las que se expresan muy tempranamente durante una infección por VPH. Esto le confiere varias funciones que alteran el ambiente celular, como por ejemplo el bloqueo de la apoptosis mediante la degradación de p53, una proteína supresora de tumores, reduce dramáticamente su vida media desde 3 horas hasta 20 minutos y el nivel de proteína en las células de Ca Cu a menos de la mitad del nivel presente en las células normales. La mayoría de las proteínas E6 de los VPH de bajo riesgo (E6 – BR) no se unen a P53 o lo hacen débilmente y no lo degradan. Por tanto la modulación de los niveles de P53 por parte de E6 es importante para una infección productiva. ²⁷

La proteína E7: tiene la mayor capacidad transformante y actúa mediante la unión a proteínas celulares supresoras de tumores las cuales controlan la replicación celular ^{28, 29}. E7 también se asocia con otras proteínas que inducen múltiples respuestas celulares,

incluyendo la estabilización de P53 que normalmente contrarrestaría esta replicación celular, anormalmente estimulada, mediante el incremento de la apoptosis. 28 29

La proteína E5: Es una proteína de membrana e hidrofóbica que se halla principalmente en el retículo endoplásmico y Golgi, pero también en la membrana citoplasmática 30 31 32 33

La función principal de la proteína E5 es acomplejarse y sobre regular la actividad de los receptores de factores de crecimiento, como el del factor de crecimiento epidermal (EGFR) o el del crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR) 34 35 36

E5 disminuye el reconocimiento inmune de los queratinocitos infectados interrumpiendo la función de las proteínas MHC clase II.

La proteína E1: La proteína se divide en tres regiones: un dominio amino terminal, que se sospecha regula las actividades de E1 residentes en el C-terminal, pues es blanco de una serie de fosforilaciones que influyen positiva o negativamente en la función. E1 es una 3' → 5' helicasa hexamérica dependiente de ATP, que participa en la replicación del DNA viral. Estas funciones de ATPasa y de helicasa hacen de esta proteína viral sea la única con actividad enzimática y se hallan codificadas en el dominio carboxilo terminal. Se ha demostrado recientemente que el dominio de unión al DNA de E1 (E1DBD) estimula la actividad transcripcional de E2 dependiente de E1, lo que sugiere que la interacción E1DBD - E2TAD funciona más en la regulación de la actividad transcripcional que en la replicación del DNA viral.

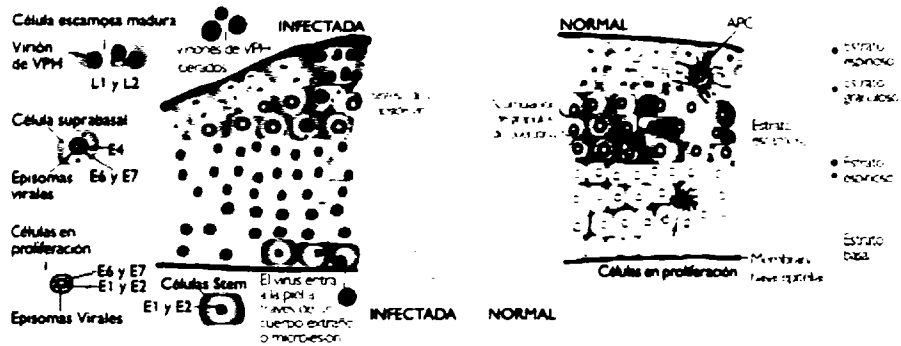
La proteína E2: Se divide en tres dominios funcionales. El primero, en el extremo amino terminal, es el dominio de activación (E2TAD), responsable de regular la transcripción y la replicación del DNA viral. En VPH 11 es importante para regular la función de E2 durante la transcripción del ARNm y la replicación viral, además que le da estabilidad al complejo

hacia estos dominios. Se ha sugerido que estos cuerpos PML son el sitio de la replicación del DNA viral y que las proteínas de la cápside se acumulan en este sitio para facilitar el empaquetamiento.^{43 44}

La región larga de control (LCR): es un segmento genómico, que no contiene marco de lectura alguno y que sí tiene numerosos elementos de respuesta en cis que gobiernan la expresión génica y la replicación viral. El tamaño varía según el tipo viral, extendiéndose de un 7 a 11% del genoma y de casi 850 pb en el caso de los VPH genitales. La LCR puede dividirse en 3 partes: el promotor temprano, el amplificador o enhancer, de alrededor de 230 pb y la región más alejada del 5'. Numerosos factores, celulares y virales, interaccionan con esta región: por citar algunos, las proteínas virales E1 y E2, que ya se mencionaron anteriormente y que modulan la actividad transcripcional y la replicación del virus; componentes de la maquinaria basal de transcripción como SP1 y TBP; receptores de glucocorticoides que modulan positivamente la transcripción, así como otros factores que parecen intervenir en la especificidad por el tejido. Los VP infectan solo a los tejidos epiteliales de la piel y mucosas, fijándose primero a proteínas como integrina α -6 y heparán – sulfato.^{45 46 47}

El promotor temprano, responsable de la transcripción de los oncogenes virales, es activo en células de tejido de cáncer cervical o en los queratinocitos de la piel. Sin embargo, no es activo en las células epiteliales del hígado (HepG2) o del seno (MCF7). Esta especificidad por el tejido, no muy común en muchos virus, corresponde al amplificador transcripcional o enhancer.

El Ciclo Viral



Arquitectura de la célula epitelial estratificada del conixión. La expresión de las proteínas virales después de la infección. Las células germinales normales se dividen a lo largo de la membrana basal y maduran verticalmente a través del epitelio en un divisor posterior (derecha). Después de que el VPH infecta estas células en la membrana basal (izquierda), se expresan las proteínas temporales. Bajo la influencia de estas proteínas las células que están en división se expanden verticalmente y la diferenciación celular es retrasada o incompleta. Las proteínas

virales se expresan secuencialmente con la diferenciación y los viriones se producen en las capas superiores del epitelio. Las células presentadoras de antígenos intraepiteliales (APC) son sustituidas en una célula infectada por VPH. Figura impresa y modificada con el permiso de Nature Reviews Immunology Macmillan Magazines Ltd.

Infección y desensamblaje del virión.

Las partículas infecciosas entran a las células basales o germinales a través de una abertura en el epitelio estratificado. Tal abertura puede ocurrir en condiciones donde la piel tenga alguna lesión o microtrauma. Para los VPH – AR como VPH 16, la formación de lesiones cervicales se facilita por la infección de células columnares que después formarán la capa basal del epitelio estratificado de la zona de transformación. No se ha identificado un receptor de membrana definido para la entrada del virus, aunque el complejo integrina $\alpha 6 - \beta 4$ se ha propuesto como candidato. Además se ha visto que la entrada depende de la presencia de los proteoglicanos de sulfato de heparina presentes en la membrana plasmática, que podrían ser el lugar de unión inicial previo a la unión con el receptor ^{45, 46, 47.}

La internalización del virus ocurre por endocitosis de vesículas cubiertas de clatrina ⁴⁸. El desensamble del virión puede ser a través del rompimiento de enlaces disulfuro internos de la cápside, dado el ambiente reductor de la célula, lo que permitiría el transporte del DNA viral al núcleo de esta ^{48, 49}.

● **Mantenimiento del Genoma**

Después de la infección y desensamble en las células basales y para mantener su genoma episomal en bajo número de copias, 10 a 200 por célula, se expresan las proteínas E1 y E2 ⁵⁰, que además facilitan la segregación correcta de los genomas durante la división celular. En VPH 31, en líneas celulares epiteliales, se ha visto que si hay una falla para expresar E1, se pierde el estado episomal y el genoma viral se integra al de la célula ⁵⁰.

La infección inicial es seguida por una fase proliferativa que conduce al incremento del número de células basales que contienen el genoma viral, lo que puede requerir la expresión de las proteínas E6 y E7 que estimulan el progreso de la fase de ciclo celular G1 a S ⁵¹.

● **Fase Proliferativa**

La expresión de E6 y E7, de un ARNm bicistrónico bajo el control del promotor temprano en la LCR, evita que la célula basal interrumpa el ciclo celular una vez que esta migra al estrato suprabasal del epitelio. Estas proteínas retardan la diferenciación celular ⁵⁰ y promueven la proliferación mediante interacciones con proteínas celulares responsables del control del ciclo celular.

● **Amplificación del Genoma y síntesis de los viriones.**

Para que se produzcan viriones infecciosos, los VP deben amplificar su genoma y empaquetarlo en la partícula proteica. Esto ocurre en las capas superiores del epitelio, en

el estrato espinoso, donde aumenta la actividad transcripcional del promotor tardío dependiente de la diferenciación. Este promotor se halla en el marco de lectura del gen E7 y promueve la transcripción de proteínas involucradas en la replicación del DNA viral, tales como E1, E2, E4 y E5, así como las constituyentes de la cápside, L1 y L2.

Para la replicación viral se necesita que E2 se una a la LCR y que promueva la unión de E1 en el sitio de origen de la replicación viral. El ensamble de las partículas virales ocurre en el estrato granuloso del epitelio y eventualmente las células infectadas se descaman de la capa superior de este.

El virus es estable extracelularmente ya que es resistente a la desecación y puede ser transmitido directamente a otros individuos. Alternativamente las células infectadas permanecen en el ambiente antes de que el virus sea transmitido a una nueva superficie epitelial, como ocurre en virus que infectan superficies cutáneas. El VP no es lítico y se ha sugerido que la proteína E4 contribuye al egreso del virus de las capas superiores del epitelio mediante el rompimiento de los complejos de citoqueratina ^{52 51}

Nomenclatura y clasificación de los virus del papiloma

El gen L1 es el más conservado del genoma viral y por tanto ha sido usado para identificar nuevos tipos virales. Un nuevo tipo viral es reconocido como tal solo si la secuencia nucleotídica del gen L1 difiere por poco más del 10% de aquella del tipo viral conocido más cercano. Diferencias de 2 a 10% definen a un subtipo viral, mientras que la diferencia menor a 2% define a una variante viral ^{53 52}

Hasta la fecha se han descrito y secuenciado completamente 118 tipos virales y se ha identificado un número mayor de posibles nuevos tipos mediante la amplificación de regiones subgenómicas.

Los VP se clasifican en 3 niveles taxonómicos: Género, Especie y Tipo ⁵². Los diferentes géneros comparten menos del 60% de identidad en la secuencia de L1; las especies de un género comparten una identidad de secuencia de 60 a 70% y los tipos virales dentro de una especie comparten de 71 a 89% de identidad de secuencia. Los VP conocidos que infectan tanto a humanos como a animales forman 16 géneros que se identifican por letras griegas. Cinco de estos géneros se componen exclusivamente de VPH's y VP's identificados en algunos primates, todos los otros géneros contienen tipos encontrados en varios mamíferos y aves.

El género clínicamente más importante es el referido como los virus del papiloma-Alfa o VP-Alfa (en inglés Alpha-papillomavirus). Contiene a todos los tipos de VPH asociados a lesiones en mucosas o genitales. Los VP-Beta incluyen todos los tipos de VPH asociados con epidermodisplasia verruciformis (EV), una enfermedad neoplásica cutánea con componente genético.

En aquellos portadores que no son genéticamente predispuestos a la enfermedad, los VP-Beta y los VP-Gama establecen infecciones asintomáticas, o en el peor de los casos producen pequeñas lesiones cutáneas neoplásicas benignas. Algunos de los virus de estos dos géneros también se han hallado asociados a cáncer de piel en individuos inmunosuprimidos. La Tabla 4 resume la relación entre taxonomía y patología de algunos VP's.

TABLA 4

Virus del papiloma-Alfa	4	VPH -2, -27, -57	Verrugas comunes de la piel, frecuentemente en verrugas genitales en niños.	
	5	VPH -26, -51, -69, -82	Lesiones benignas en mucosas, así como malignas de alto riesgo.	
	6	VPH -53, -30, -56, -66	Lesiones benignas en mucosas, así como malignas de alto riesgo.	
	7	VPH -18, -39, -45, -59, -68, -70	Lesiones malignas de alto riesgo en mucosas. VPH -18 más frecuente en adenocarcinomas que en carcinomas escamosos del cérvix.	
	8	VPH -7, -40, 43	Lesiones cutáneas y mucosas de bajo riesgo.	
	9	VPH -16, -31, -33, -35, -52, -58, -67	Lesiones malignas de alto riesgo en mucosas. VPH -16 más frecuente en carcinoma de cérvix que en adenocarcinoma, y es el tipo viral más frecuente en las lesiones del cérvix.	
	10	VPH -6, -11, -13, -44, -74	Lesiones benignas en mucosa. VPH -6 y -11 en verrugas genitales de hombres y mujeres, condyloma acuminata del cérvix, papilomas laringeos. Algunas de estas lesiones pueden progresar a la malignidad.	
	Virus del papiloma-Beta	1	VPH -5, -8 (por citar solo dos tipos de un género más amplio)	Lesiones cutáneas benignas y malignas en pacientes EV e inmunosuprimidos.
	Virus del papiloma-Gama	1	VPH -4, -65 (por citar solo dos)	Lesiones cutáneas benignas
	Virus del papiloma-Delta	4	Virus del papiloma bovino -1 (VPB -1); (por citar solo uno)	Papilomas fibrosos en el ganado vacuno, papilomas sarcoides en caballos.
Virus del papiloma-Kappa	1	Virus del papiloma del conejo de cola de algodón (CRPV)	Lesiones cutáneas.	
	2	Virus del papiloma oral en conejo (ROPV)	Lesiones en la cavidad bucal.	
Virus del papiloma-Mu	1, 2	VPH -1, -63	Lesiones cutáneas como verrugas de los pies.	
Virus del papiloma-Un	1	VPH -41 (no relacionado con ningún otro tipo de VPH)	Lesiones cutáneas.	
Virus del papiloma-Xi	1	VPB -3, -4	Papilomas en el canal alimentario en ganado vacuno.	

Las variantes intratipo del virus del papiloma humano

Se especula que hace varios miles de años, cuando las especies humanas evolucionaron, los tipos de VPH ya existían con genomas muy parecidos a los de hoy en día. Las distancias genéticas entre los aislados virales evolucionaron en paralelo con los grupos étnicos humanos y con la dispersión de estos alrededor del mundo. Como consecuencia, ciertas variantes virales predominaron en grupos étnicos humanos definidos y aislados, como aquellos que colonizaron primero el continente americano hace unos 12 000 años.

En México los inmigrantes europeos se mezclaron con los nativos y hoy en día la población contiene las variantes virales específicas de cada grupo étnico. Todos los tipos virales hoy en día, tienen variantes genómicas y estas difieren entre sí por 1 – 5% en su secuencia del DNA ^{54 55}

Además de los factores de riesgo para la progresión a Ca Cu ya mencionados, las variantes virales intratipo podrían ser otro factor de riesgo importante, pues diversos estudios sugieren que estas difieren biológicamente en su potencial oncogénico ^{53- 56} Los países en vías de desarrollo tienen incidencias más altas de cáncer cérvicouterino que los países desarrollados. Esta diferencia puede deberse a que estos últimos tienen acceso a mejores sistemas de salud pública. Sin embargo otra posibilidad es que las poblaciones están expuestas a cepas o variantes virales con diferentes propiedades patogénicas ⁵⁶

Las variantes intratipo de VPH 16 son las más estudiadas. Forman 5 ramas filogenéticas y por su distribución geográfica se clasifican como:

- Europeas (E),
- Asiáticas (As),
- Asiático – americanas (AA),
- Africana– 1 (Af1)
- Africana – 2 (Af2) (110, 111).

También se han identificado ramas filogenéticas menores como:

- La norteamericana – 1 (NA1) y AA – G183 / AA – c.

Por medio del análisis de secuencia de la LCR en VPH – 18, se han identificado tres ramas filogenéticas principales:

1. Europea (E),

2. Africana (Af)

3. Asiático – Amerindia (AAI), siendo esta última la clona de referencia o prototipo de VPH 18, la cual es un aislado de origen brasileño y que probablemente representa a las variantes de VPH 18 de los indígenas americanos ^{56 57}

Se ha sugerido que las variantes no europeas de VPH 16 y 18 se hallan involucradas con un riesgo mayor de progresión (103). Por ejemplo, las variantes AA de VPH 16 tienen una actividad transcripcional mas elevada que aquella de otras ramas filogenéticas, mientras que las variantes no Europeas de VPH 18 tienen una actividad transcripcional más alta que aquella de las Europeas ⁵⁷ Estas diferencias en la actividad transcripcional del promotor temprano o en la actividad biológica de proteínas virales podrian repercutir a su vez, en diferencias de la actividad patogénica para cada variante viral.

Significancia funcional de la variación intratípica

Dado que la LCR contiene sitios de unión a E2 y sitios de unión a factores de transcripción, las diferencias en la secuencia nucleotídica de la LCR y de los genes E2, entre las variantes virales, podrian repercutir de distinta manera en funciones tales como la modulación de la expresión de genes virales y la replicación. La variación en la secuencia de genes como E6 y E7 podría ser también de importancia funcional al modificar la estructura de estas proteínas y por ende su función.

Existen diversas publicaciones que han determinado tales diferencias funcionales en regiones genómicas específicas y se ha especulado que estas podrian repercutir en el potencial oncogénico de las variantes virales. Por ejemplo, se han asociado variantes virales específicas con persistencia en la infección o progresión de las lesiones. También

se ha propuesto la correlación entre las variantes virales con el tipo histológico de las lesiones cervicales.

Recientemente, en un estudio realizado por E. De la Cruz – Hernández y col. (2005), en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) de la Ciudad de México, se observaron diferencias en los patrones de procesamiento alternativo del producto transcrito (RNA) del gen E6 de variantes virales de VPH 18 pertenecientes a las familias Europea, Africana y Asiático – Amerindia. La variante Af presentó en mayor proporción el transcrito de E6 que corresponde a una proteína pequeña llamada E6*1, que mediante la formación de dímeros E6*1/E6, impide que P53 sea degradado eficientemente por la proteína completa E6. El transcrito correspondiente a esta última se halló en mayor proporción para la variante AAI. Esto indica que las variantes AAI y Af podrían diferir en su potencial oncogénico al poseer proteínas E6 con propiedades biológicas diferentes. Estas variantes de VPH 18 se caracterizaron en otro estudio previo realizado en el mismo instituto por Lizano M y col. (1997) y se observó que diferían en el tipo histológico de las lesiones cervicales en las que se encontraron. La variante Af se halló solo en carcinomas escamosos, mientras que las variantes AAI y E se hallaron en tipos histológicos de pronóstico menos favorable, tales como carcinoma adenoescamoso y adenocarcinomas, siendo este último más exclusivo para la variante AAI o Referencia.

Estos datos y el conocimiento de la distribución geográfica de las variantes intratipo, son importantes para establecer una base de datos sobre la diversidad y patogenicidad de distintas especies, tipos y variantes de VPH, que ayude al diseño y optimización de protocolos de tratamiento y vacunación.

Otros factores deben coincidir con el VPH, para que se pueda desarrollar cáncer cervicouterino, ya que se notifica una prevalencia de 38% de infección por VPH en mujeres sanas jóvenes, misma que puede remitir con el tiempo.

Entre esos otros factores de riesgo tenemos los siguientes que se mencionan en la siguiente tabla.^{58 11 12}

Factores de Riesgo	
Nivel socioeconómico bajo	<ul style="list-style-type: none"> ● Falta de cultura de prevención y cuidados. ● Analfabetismo ● Sin acceso a servicios de salud ● El índice socioeconómico muestra que las mujeres con menor nivel tienen una probabilidad 1.6 veces mayor de presentar la enfermedad que aquellas con mejor nivel socioeconómico
Edad de inicio de vida sexual	<ul style="list-style-type: none"> ● Mujeres que inician su vida sexual activa antes de los 18 años de edad, tienen mayor actividad sexual y, por consiguiente, más tiempo de exposición y probabilidades de estar en contacto con el VPH-AR, o bien tener mayor cantidad de inóculo ● Inmadurez del cuello uterino con mayor susceptibilidad a infecciones y cambios celulares secundarios a estos ● La infección es más común en mujeres jóvenes sexualmente activas, de 18 a 30 años de edad, después de los 30 años decrece la prevalencia. ● El CaCu es más común después de los 35 años, lo que sugiere infección a temprana edad y progresión lenta a cáncer.
No. De parejas sexuales	<ul style="list-style-type: none"> ● La conducta individual de las personas en el terreno de la sexualidad dependerá en un momento dado la probabilidad de infección por VPH ● Múltiples parejas sexuales (dos o más) y/o promiscuidad
Edad temprana del primer embarazo	<ul style="list-style-type: none"> ● Tres o más partos
Uso de anticonceptivos	<ul style="list-style-type: none"> ● Uso prolongado de AHO La región larga de control, LCR por las siglas en inglés, en el genoma viral, contiene elementos de respuesta a

hormonales (AHO)	glucocorticoides, inducibles por hormonas esteroidales como la progesterona (componente activo de los anticonceptivos orales) y la dexametasona. Estudios han reportado el uso de anticonceptivos orales y la alta positividad al DNA viral ⁽¹⁴⁾ .
Predisposición genética	<ul style="list-style-type: none"> ● Alteraciones familiares genéticas de cáncer. ■ Representa el 27% del efecto de los factores subyacentes para el desarrollo del tumor. La herencia afecta la susceptibilidad a la infección por VPH, la capacidad para resolverla y el tiempo de desarrollo de la enfermedad ⁽¹⁵⁾.
Persistencia viral	<ul style="list-style-type: none"> ● Infección cervicovaginal por VPH ● Común entre los tipos virales de alto riesgo y factor determinante en el desarrollo a cáncer. La persistencia puede inducir cambios genéticos secundarios dado que las proteínas virales interfieren con los puntos de control del ciclo celular e inducen inmortalización de los queratinocitos. ● La altacarga viral incrementa el riesgo de los eventos iniciadores de displasias, como es la integración viral, independientemente de si la alta carga viral refleja la extensión de la infección o el incremento del número de copias virales. Se correlaciona directamente con la severidad de la enfermedad. ● El VPH 16 puede alcanzar una carga viral más alta que otros tipos virales. Aunque por si solo tiene una alta patogenicidad, ya que parece ser capaz de inducir la transformación neoplásica maligna sin previa integración de su DNA.
Infecciones de transmisión sexual	<ul style="list-style-type: none"> ● Co infección con otros virus, como el del herpes simple (HSV) tipo 2, citomegalovirus (CMV), herpes virus humano tipos 6 y 7(HHV-6), detectados todos en el cérvix. ● Verrugas genitales, citologías previas con resultados anormales
Antecedente de pareja sexual masculina infectada por VPH	<ul style="list-style-type: none"> ● El antecedente de pareja sexual masculina infectada por VPH y el continuo contacto con esta, es un factor de riesgo para la persistencia.
Mujeres menores	<ul style="list-style-type: none"> ● Considerado un factor de riesgo importante, por la falta de detección y

El resultado usual de la infección por VPH es una verruga o papiloma. Las verrugas de la piel pueden ser verrugas planas (superficiales) o verrugas plantares (más profundas). Las verrugas genitales, o condilomas, se transmiten por contacto sexual, el 90% de estas son causadas por los tipos virales 6 y 11 ^{61 60}

Los virus genitales, tanto oncogénicos como no oncogénicos, pueden causar LIEBG en la zona de transformación del cuello uterino. Las LIEBG son manifestaciones transitorias de la infección viral productiva. Se caracteriza por presentar mayor actividad mitótica y contenido de células inmaduras en el tercio inferior del epitelio. Este se diferencia y madura, mostrando anormalidades menores de la célula. La zona de transformación del cuello uterino es la unión entre el epitelio columnar del endocervix y el epitelio escamoso del ectocervix. Es un sitio de continuos cambios metaplásicos, más activos en la pubertad y durante el primer embarazo y declinan después de la menopausia. Una metaplasia escamosa atípica, inducida por algún virus y que se desarrolle en esta región, puede progresar a una LIEAG, las verdaderas precursoras del Ca Cu y que se caracterizan por presentar mayor actividad mitótica y contenido de células inmaduras en los tercios central y superior la lesión. LIEAG es comúnmente positivo a los tipos virales oncogénicos que evitan la maduración y diferenciación, produciendo una replicación continua de células inmaduras y eventualmente la acumulación de anormalidades genéticas que favorecen la malignidad. LIEBG puede establecerse al inicio, al mismo tiempo o en ausencia de LIEAG. El Ca Cu de células escamosas es el más común, mientras que el 10 % de los casos son de origen glandular, es decir adenocarcinoma. Este también contiene VPH pero la correlación es menos pronunciada y es dependiente de la edad. Cerca del 50% de las mujeres con adenocarcinoma in situ (AIS) tienen también NIC y es a menudo encontrado

en pacientes que han sido operados por carcinoma escamoso. El adenocarcinoma invasor puede ser puro o mezclado con carcinoma de células escamosas, con lo que se denomina carcinoma adenoescamoso. La incidencia de estos cánceres aumenta en los países desarrollados sobre todo en mujeres jóvenes, se cree que esto puede deberse al incremento en el consumo de anticonceptivos orales.

La confirmación diagnóstica se realiza en el Nivel Secundario de atención (Unidad de Patología Cervical y Servicio Anatomía Patológica), o con médico especialista capacitado en Patología Cervical, de preferencia, gineco - oncólogo.

Las actividades a realizar son:

- Evaluación Clínica y Procedimientos Diagnósticos.
- Tratamientos Ambulatorios de Lesiones Pre invasoras.
- Seguimiento de Casos.
- Educación individual

La evaluación y procedimientos de confirmación diagnóstica, tratamientos ambulatorios y seguimiento de los casos tratados, se realizan en la Unidad de Patología Cervical (UPC).

La atención debe realizarla un médico ginecólogo colposcopista experimentado y adscrito a un sistema de capacitación continua.

La detección precoz a través del examen PAP cada año según el caso, sigue siendo la medida más eficaz y rápida para controlar el Cáncer Cervicouterino, ahora complementada con la colposcopia. Las mujeres que cumplan con los criterios de sospecha de cáncer cervicouterino, ingresarán a estudio diagnóstico por especialista (Gineco-obstetra o Gineco-oncólogo), realizándose las siguientes intervenciones:

- ▣ **Colposcopia:** Es el primer procedimiento para confirmación diagnóstica, debe efectuarlo un médico Colposcopista capacitado, a todas las pacientes excepto aquellas con lesión macroscópica evidente (**Recomendación A**) (Wright T et al. 2002).
- ▣ **Biopsia Exo y/o endocervical:** de acuerdo a hallazgos del examen colposcópico y criterio médico.
- ▣ **Conización Cervical:** De acuerdo a las recomendaciones, en casos de disociación colpocitohistológica, ante sospecha colpo y/o histológica de micro invasión. Puede ser ambulatoria u hospitalizada, según las condiciones de la paciente. (Ministerio Salud Chile 1998)

Intervenciones recomendadas para etapificación del Cáncer.

Las prestaciones relacionadas con el estudio de Etapificación, además del estudio de rutina (hemograma, glicemia, protrombinemia, creatininemia, urocultivo, orina completa, ECG) , incluye:

- TAC de pelvis y abdomen en todos los casos
- Cistoscopia, rectoscopia de acuerdo a riesgo de diseminación
- Radiografía de tórax, de acuerdo a riesgo de diseminación
- Evaluación por Comité Oncología Ginecológica
- Evaluación adicional de acuerdo al riesgo y/o patología agregada

Una vez establecido el diagnóstico histológico y la etapificación, la paciente debe continuar su atención en la red y/o ser referida para su resolución terapéutica de acuerdo a la red de derivación disponible.

Otra situación que debe considerarse es la intensidad de la infección. Con respecto a la carga viral, existen algunos estudios donde se evalúa su relación con la presencia de displasias y cáncer *in situ*. Asimismo, se ha notificado que las mujeres con citología normal pero con carga viral alta del tipo 16, corren un riesgo elevado de desarrollar neoplasias malignas intracervicales, sobre todo si la carga viral alta persiste a través del tiempo ⁶²

La detección temprana y el tratamiento oportuno del VPH en lesiones precancerosas pueden prevenir la progresión a cáncer. Las pacientes con resultados de papanicolaou anormales que no tienen una lesión cervical seria son evaluadas por colposcopia y por toma de biopsia o cono.

La escisión por medio del asa electro quirúrgica es buen tratamiento para las lesiones escamosas no invasivas. El cáncer que comienza a invadir se trata con histerectomía o con radioterapia de alta energía (18 MV). El objetivo es destruir células malignas en el cérvix, tejidos paracervicales y nodos linfáticos regionales. El cáncer localmente avanzado es tratado con radioterapia dirigida al tumor y sitios de esparcimiento. (Field MJ & Lohr KN 1992) definen una Guía Clínica como un reporte desarrollado sistemáticamente para apoyar tanto las decisiones clínicas como la de los pacientes, en circunstancias específicas". Así, estas pueden mejorar el conocimiento de los profesionales entregando información y recomendaciones acerca de prestaciones apropiadas en todos los aspectos de la gestión de la atención de pacientes: tamizaje y prevención, diagnóstico, tratamiento, rehabilitación, cuidados paliativos y atención del enfermo terminal(Lohr KN 2004).

El Ministerio de Salud ha elaborado una estrategia participativa que incluyo la elaboración de revisiones sistemáticas por parte de universidades a través de un concurso público y/o revisiones sistemáticas rápidas, focalizadas en identificar evidencia de guías clínicas

seleccionadas de acuerdo a criterios de la AGREE Collaboration (Appraisal of Guideline Research & Evaluation) (2001).

Las recomendaciones se han analizado en su validación externa (generalización de resultados) mediante el trabajo colaborativo de un grupo de expertos provenientes de establecimientos de la red pública, sociedades científicas, comisiones nacionales, del mundo académico y sector privado ⁶³

Tabla 1: Grados de Evidencia (Wright TC Jr et al. 2003)

Grados de evidencia	Tipo de diseño e investigación
I	Evidencia obtenida de al menos un estudio randomizado controlado.
II	Evidencia obtenida de al menos un estudio controlado no randomizado, de cohorte o estudio analítico caso- control (preferiblemente de más de un centro) o de estudios de series o resultados notables de experimentos no controlados.
III	Evidencia obtenida de opinión de expertos basada en experiencia clínica, estudios descriptivos, o reportes de Comité de expertos.

Tabla 3: Niveles de Recomendación de la Guía Clínica(Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Carlson J, Twiggs LB, & Wilkinson E J2003).

Grado	Fortaleza de las Recomendaciones
A	Recomendación con evidencia adecuada de eficacia y beneficio clínico
B	Recomendación con evidencia moderada para su eficacia o solo con beneficio clínico
C	Evidencia insuficiente para recomendar a favor o en contra sobre su eficacia pero la recomendación se realiza sobre otra base. (ej. prioridad sanitaria)
D	Evidencia moderada para ausencia de eficacia o por resultados adversos hacen NO recomendable esta intervención
E	Evidencia adecuada de falta de eficacia o debido a efectos adversos hacen NO recomendable esta intervención.

Intervenciones recomendadas en Lesiones Preinvasoras

La elección del tipo de tratamiento para las lesiones preinvasoras deberá ser determinado por el criterio clínico del especialista, de acuerdo a la experiencia, los recursos, y la validación clínica de la paciente individual (Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Carlson J, Twigg LB, & Wilkinson EJ2003) Recomendación A (RA)

- Criocoagulación (RA)
- Diatermocoagulación
- Conización en frío
- Conización Asa LEEP(loop electrosurgical excisional procedure) (RA)
- Ablación con Láser (RA)
- Histerectomía está indicada en los siguientes casos:
 - a. Casos en los que anatómicamente, no se pueda realizar una conización.
 - b. Aquellos casos con otra patología asociada, que requiera una histerectomía
 - c. En casos de recidiva de una lesión de alto grado

Las pacientes con biopsia positiva confirmada para LIEBG en quienes se decida solo seguimiento, deberán tener control citocolposcópico a los 12 meses. Si este es negativo deberá seguir control cada año (RA).

Se recomienda muestra endocervical antes de ablación de NIE-1 (RA).

El seguimiento de una colposcopia alterada sugerente de LIEBG sin intervención con ablación o escisión, está recomendado en el caso de pacientes embarazadas, (RC).

Son intervenciones no recomendadas:

- Los procedimientos por ablación en pacientes con legrado de conducto cervical positivo para NIE-1 y/o una colposcopia insatisfactoria (RE)

- Uso de podofilino o sus derivados en vagina o cervix (RE).
- La histerectomía como intervención primaria y principal en NIE-I confirmado (RE).

Intervenciones recomendadas en lesiones preinvasoras de alto grado

La toma de decisión en mujeres con biopsia confirmada NIC II o III está determinada por la colposcopia, según sea satisfactoria o insatisfactoria:

- Conización o ablación: NIE II o III con Colposcopia satisfactoria (RA).
- En pacientes recurrentes NIE-II o III, de preferencia conización (RA)
- Conización diagnóstica en caso de biopsia confirmada NIC II o III con colposcopia insatisfactoria(RA) ** En caso de disociación citocolpohistológica, el procedimiento indicado es la conización. (RA).

Intervenciones recomendadas en lesiones invasoras:

Conización, está indicada en los siguientes condiciones:

- ☒ Casos etapificados como FIGO I A1, que desean preservar fertilidad (esta indicación debe ser discutida en el comité de Oncología ginecológica).
- ☒ Histerectomía radical (RA)
- ☒ Linfadenectomía pélvica (RA)
- ☒ Radioterapia externa con o sin quimioterapia (RA)
- ☒ Radioterapia intracavitaria

La estadificación quirúrgica antes del tratamiento es el método más preciso para determinar la extensión de la enfermedad. Puesto que existen pocos indicios que demuestren una

mejor supervivencia general con el uso de la estadificación quirúrgica de rutina, esta última se deberá realizar sólo como parte de una prueba clínica. La estadificación quirúrgica antes del tratamiento en enfermedad voluminosa pero localmente curable puede estar indicada en casos seleccionados si los estudios no quirúrgicos son negativos para enfermedad metastásica.

Si se detectan ganglios anormales por tomografía computarizada o linfangiografía, la aspiración con aguja fina deberá ser negativa antes de que se lleve a cabo un procedimiento quirúrgico de estadificación ⁶³

↓ 5. Planteamiento del problema

¿Cuál es la incidencia de Cáncer cervicouterino in situ en el Hospital Regional de Río Blanco en el periodo del 1º de Enero de 2010 a 30 de Junio de 2010?

↓ 6. Objetivos

● **Objetivo General:**

Conocer la incidencia de las LIEBG, LIEAG y Cáncer Cervicouterino in situ en pacientes de primera vez y subsecuentes y su correlación diagnóstica, en el Hospital Regional de Río Blanco.

● **Objetivos específicos:**

1. Identificar la incidencia de Cáncer Cérvicouterino in situ en la clínica de displasias del Hospital Regional de Río Blanco
2. Correlacionar los métodos diagnósticos, citologías, captura de Híbridos, Colposcopia, toma de biopsia y conización con el resultado histopatológico de Cáncercérvicouterino in situ.
3. Identificar la edad más frecuente en la que se presenta el Cáncer Cérvicouterino.

↓ 7. Material y métodos

Se realizó un estudio observacional y retrospectivo, con duración de 6 meses entre el 1° de enero al 30 de junio del 2010, en pacientes que acudieron a la clínica de displasias de primera vez y subsecuente en el Hospital Regional de Río Blanco.

La muestra se tomó de acuerdo a $n = z^2 \cdot p \cdot q / d^2$ donde se obtiene una frecuencia de 12%, correspondiente a 134 pacientes registradas en el servicio de Displasias en los 6 meses de estudio.

Los criterios de selección fueron los siguientes:

Criterios de Inclusión:

- Pacientes que acuden a la consulta de Displasias en el H.R.R.B. con diagnóstico de envió previo por Citología de LIEAG y LIEBG o Captura de híbridos positivo.
- Pacientes que acuden a la consulta de Displasias en el H.R.R.B. con diagnóstico de envió previo por Citología de LIEAG y LIEBG o Captura de híbridos positivo, corroborado con estudio de patología con obtención de muestra a través de Biopsia o CONO.
- Pacientes con diagnósticos ya mencionados que acuden de forma subsecuente para control.
- Estudios clínicos con nivel de evidencia IA, donde se comente la incidencia de Ca Cu in situ.

Crterios de Exclusi3n:

- Pacientes que acuden a la consulta de Displasias en el H.R.R.B. con diagnostico de envi3 por Citolog3a de LIEBG, LIEAG y Ca Cu, con reporte confirmatorio negativo para las lesiones ya comentadas.
- Pacientes que acuden a consulta de displasias en el H.R.R.B. con diagnostico de envi3 por Citolog3a de LIEBG, LIEAG y Ca Cu y que abandonan la consulta subsecuente.
- Pacientes que acuden a consulta de displasias en el H.R.R.B. con diagnostico de envi3 por Citolog3a de LIEBG, LIEAG y Ca Cu a las cuales no se les pudo realizar toma Biopsia y/o electro fulguraci3n por inestabilidad hemodin3mica para obtenci3n de muestra.
- Pacientes que acuden a consulta de displasias en el H.R.R.B. con diagnostico de envi3 por Citolog3a de LIEBG, LIEAG y Ca Cu a las cuales no se les pudo realizar Colposcopia por no tener condiciones adecuadas para la realizaci3n de estas (pacientes menstruando, con relaciones sexuales no menos de 3 d3as o alguna incapacidad fisica que imposibilite la revisi3n).
- Pacientes que cuenten con reporte de patolog3a de Ca CU invasor o metast3sico.
- Art3culos de Revisi3n y art3culos que no cumplan con la calidad metodol3gica establecida, o con un nivel de evidencia insuficiente seg3n lo establecido por la U.S. Preventive Task Force

Criterios de Eliminación:

- Pacientes enviadas de su Centro de Salud que no acudieron a la consulta de Displasias en el H.R.R.B. y que contaban con diagnostico de envió previo por Citología de LIEAG y LIEBG o Captura de híbridos positivo.
- Pacientes que acuden a la consulta de Displasias en el H.R.R.B. con diagnostico de envió previo por Citología de LIEAG y LIEBG o Captura de híbridos positivo a las cuales no se les pudo realizar CONO para obtención de muestra y reporte de patología.
- Pacientes que acuden a la consulta de Displasias en el H.R.R.B. con diagnostico de envió previo por Citología de LIEAG y LIEBG o Captura de híbridos positivo, no corroborado.
- Pacientes que acuden a la consulta de Displasias en el H.R.R.B. con diagnostico de envió previo por Citología de LIEAG y LIEBG o Captura de híbridos positivo, con estudio de citología no adecuado o de patología no satisfactoria por muestra no valorable por daño en el tejido o insuficiente.

Variables en Estudio

- Dependiente: Incidencia de Ca Cu in situ
- Independiente: Cáncer Cervico uterino in situ

Recolección de datos:

- Se realizara una búsqueda en las bases de datos médicas electrónicas, PUBMED (MEDLINE), EMBASE (Elsiever), COCHRANE (en sus bases de datos DARE y CCTR) y EBSCO (Dynamed). Los idiomas utilizados serán español e inglés, limitándose la búsqueda a estudios en humanos.
- Se incluirán artículos publicados entre 1990 a la fecha, utilizando una serie de combinaciones de las siguientes palabras claves con los conectores lógicos "AND" y "OR".
- Obtención de información en libretas de registro diario del servicio de Colposcopia en donde se tienen a las pacientes con diagnostico de Ca CU in situ.
- Obtención de expedientes de pacientes que cuenten con diagnostico de Ca Cu in situ.
- Revisión de expedientes y selección de los mismos de acuerdo a criterios de selección.
- Captura de datos de los expedientes seleccionados de acuerdo a resultados de patología.
- Al concluir tiempo establecido del estudio, realizar proceso de estadística para obtención de resultados.
- Análisis de resultados y conclusiones.

Plan de Análisis:**Evaluación de resultados:**

- Se utilizaron medidas de frecuencia, tendencia central y dispersión, y se comparo con la incidencia nacional de Ca Cu y desviación estandar.

↓ 8. Resultados

Resultados en pacientes de la consulta de primera vez.

En el grupo de pacientes que se vieron en la consulta de primera vez que en total fueron 39, la edad más frecuente fue de 36 a 40 años (34.2%, 13 pacientes), seguidos del grupo de 46- 50 años con un 23.6% (9 pacientes), 41 a 45 años 15.7% (6 pacientes), 51 a 55 años, 61 a 65 años, 66 a 70 años 5.2% cada uno con 2 pacientes. Teniendo como grupos de edad menos frecuentes de 56 a 60 años y mayores de 70 años 2.6% (1 paciente de cada grupo). Solo 3 pacientes contaron con captura de híbridos (7.8%).

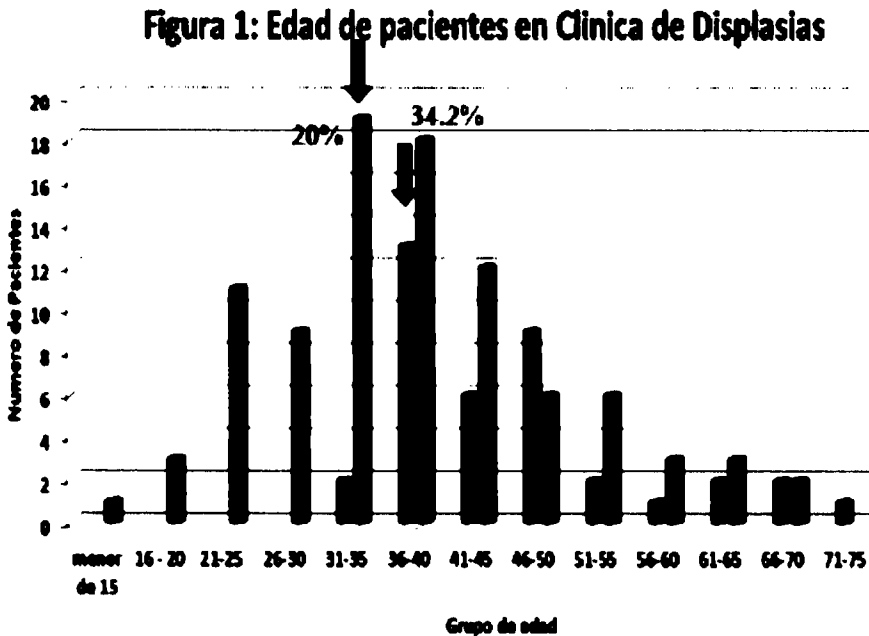
Solo el 23.6% de las pacientes contaron con diagnóstico por citología de las cuales 10.5% (4 pacientes) tuvieron LIEBG, 5.2% con LEIAG, así como ASC también con 5.2%, inadecuadas solo 2.6% (1 paciente).

A todas las pacientes se le realizó diagnóstico por colposcopia, al 28.9% (11 pacientes) de las pacientes contaron con diagnóstico histopatológico de las cuales el 18.4% contaron con diagnóstico de LIEBG y 2.6% contaron con diagnóstico de LIEAG, cervicitis aguda crónica, insuficiente para muestra y solo 1 paciente con Ca Cu in situ (2.6%). De estas últimas el diagnóstico fue por biopsia 23.6% (9 pacientes), con 5.2% (2 pacientes).

Resultados en pacientes subsecuentes.

En el grupo de pacientes que se vieron en la consulta subsecuente, que en total fueron 95, la edad más frecuente fue de 31 a 35 años (20%, 19 pacientes), seguidos del grupo de 36 a 40 años con un 18.9% (18 pacientes), 41 a 45 años 12.6% (12 pacientes), 21 a 25 años 11.5% (11 pacientes), 46 a 50, 51 a 55 años 6.3% cada uno, 16 a 20, 56 a 60, 61 a 65

Figura 1: Edad de las Pacientes de Clínica de Displasias n:134



3.1%, 66 a 70 años 2.1% y en menor porcentaje 0.1% 1 paciente de 15 años de edad. Veinte y dos pacientes contaron con captura de híbridos (23.1%).

Solo el 48.4% de las pacientes contaron con diagnostico por citologia de las cuales 9.4 % (9 pacientes) tuvieron LIEBG, 22.5 % LEIAG 5% (2 pacientes), Ca Cu in situ 27.5% (11 pacientes) y con otros diagnósticos el resto.

A todas las pacientes se le realizo diagnostico por colposcopia, al 28.9% (11 pacientes) de las cuales contaron con diagnostico histopatológico 77.8%, entre biopsias y conos. El diagnostico histopatológico de LIEBG fue para el 5.2% (5 pacientes), Ca Cu invasor para 8 pacientes 8.4%, Ca Cu micro invasor 4 pacientes, 4.2%, Cáncer de endometrio 2 pacientes (2.1%), Ca Cu in situ 9 pacientes 9.4% del total de las pacientes vistas subsecuentes. De estas últimas el diagnostico solo por biopsia fue del 11.5% (11 pacientes), solo por cono 49.4% (47 pacientes) y por medio de ambas 38.9% (37 pacientes).

Figura 2: Métodos Diagnósticos en pacientes de P

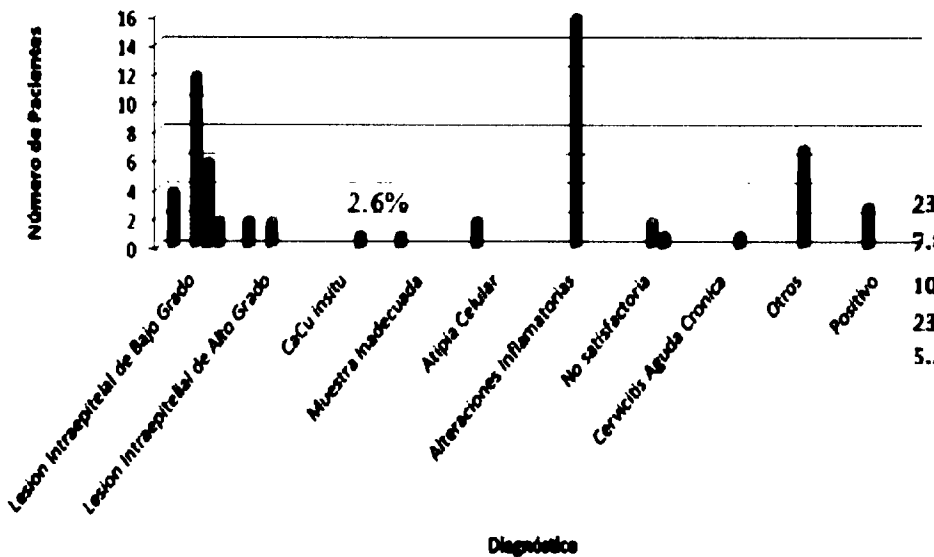


Figura 2: Métodos Diagnóstico utilizados en Consulta de Primera Vez

Figura 4: Relacion de Diganostico Histopatologico en pacientes de Clínica de Displasias n:134

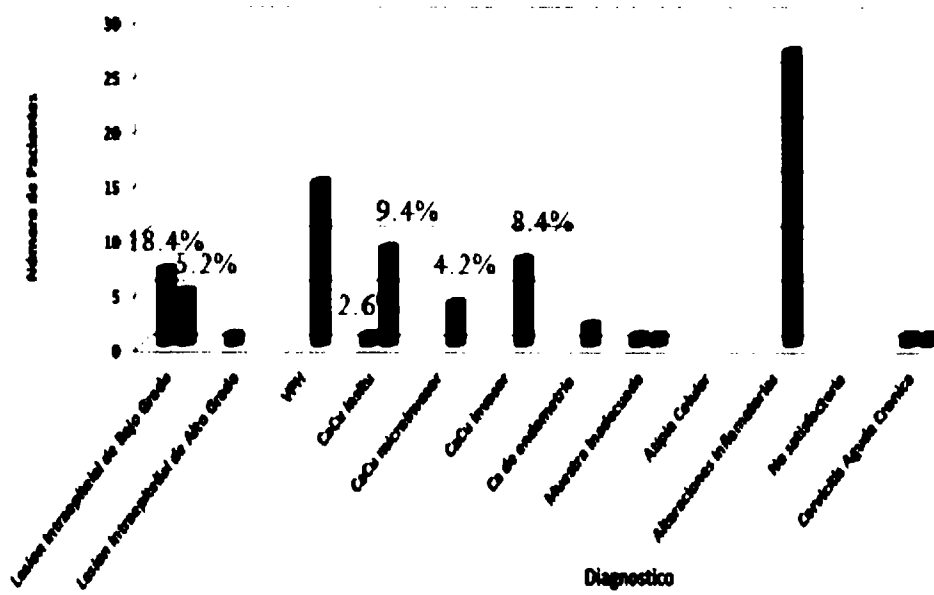


Figura 4: Diagnostico Histopatológico en Clínica de displasi

Tabla 1: Relación de Métodos Diagnostico de Ca Cu n:134

Método Diagnostico						
	Citología	Captura de Híbridos	Colposcopia	Biopsia	Cono	
Pacientes de Primera Vez						
Ca Cu insitu	-	-	1	1	-	
Pacientes de Consulta Subsecuente						
Ca Cu insitu	2	-	-	1	8	
Ca Cu microinvasor	-	-	4	-	4	
Ca Cu invasor	-	-	8	-	8	

↓ 9. Conclusiones

El grupo de edad más frecuente en las pacientes vistas en la consulta de primera vez fue de 36 a 40 años y menos frecuente de 56 a 60 y mayores de 70 años, en el grupo de pacientes que se vieron en la consulta subsecuente, la edad más frecuente fue de 31 a 35 años (20%, 19 pacientes) y en menor porcentaje 0.1% 1 paciente de 15 años de edad.

A todas las pacientes de primera vez y subsecuentes se les realizó diagnóstico por colposcopia. En 11 pacientes de primera vez, se les realizó biopsia y como diagnóstico histopatológico más frecuente LIEBG en un 18.4% y LIEAG en un 2.6%. La paciente de 38 años de edad que tuvo diagnóstico de Ca Cu in situ, tuvo el diagnóstico inicial por citología y colposcopia LIEBG, mas sin embargo se corrobora a través de biopsia y del reporte histopatológico de esta, LIEAG – Ca Cu in situ, teniendo como tratamiento definitivo electrofulguración, con seguimiento aun pendiente.

Del total de las pacientes subsecuentes que contaron con diagnóstico por citología de LIEAG 5% y Ca Cu in situ 27.5%, solo se correlaciono con 2 pacientes que tuvieron diagnóstico de Cáncer cervico uterino. El método diagnóstico definitivo fue por medio del estudio histopatológico realizado a través de biopsias 2 (1 primera vez y 1 subsecuente) y 8 por cono.

Del total de las pacientes subsecuentes que tuvieron diagnóstico histopatológico a través de biopsia 11.5%, cono 49.4% y por ambas 38.9%, la LIEBG fue para el 5.2% (5 pacientes), Ca Cu invasor para 8 pacientes 8.4%, Ca Cu micro invasor 4, 4.2%, Cáncer de endometrio 2 pacientes (2.1%), Ca Cu in situ 9 pacientes 9.4%.

La incidencia de Cáncer Cervico uterino in situ en el Hospital Regional de Rio Blanco en un periodo de 6 meses fue de 7.4% del total de pacientes vistas en este periodo, así como se identificaron también en un 2.9% cáncer cervico uterino micro invasor y en un 5.9% cáncer cervico uterino invasor.

Aunque actualmente se ha reforzado el Programa Nacional de Prevención y Control del Cáncer Cérvico Uterino en México, para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino, aun sigue siendo un problema de salud pública, pues se tiene una incidencia importante de esta patología en pacientes adultas jóvenes.

La identificación de la población de riesgo principalmente en mujeres de 25 a 64 años o que cuenten con factores de riesgo es fundamental para racionalizar al máximo los recursos y obtener impacto.

El método de diagnóstico de detección primaria es a través de la Citología, aunque cabe mencionar que el diagnóstico definitivo va a estar dado por la revisión colposcópica, toma de biopsia y/o cono y el reporte histopatológico.

Sin menospreciar la importancia de la detección del cáncer cérvico uterino, es justo mencionar que el diagnóstico, el tratamiento y el control de las lesiones precursoras y del cáncer son las actividades de mayor impacto para la disminución de la morbilidad, la mejor calidad de vida, y disminución de la mortalidad por este

padecimiento, por lo que, la falta de atención con eficiencia y calidad, de las displasias o del cáncer en sus etapas tempranas, invalida los esfuerzos efectuados en la detección inicial. La muerte por este cáncer en nuestro país hoy en día es cuestionable, pues los conocimientos científicos y tecnológicos permiten no solo la detección temprana de las lesiones precancerosas, sino también el tratamiento oportuno. Es tarea del profesional de la salud detectar alteraciones, que muchas veces son consideradas secundarias por el hecho de centrar la atención sólo en el ámbito físico. Una mirada biopsicosocial de las necesidades de la mujer, permite intervenir de forma oportuna y entregar una atención integral y de calidad a estas usuarias.

↓ 11. Anexos

↳ 10. Alternativas

- Reforzar los programas de detección oportuna para Cáncer cérvicouterino, através de consejera para las poblaciones con mayores factores de riesgo.
- Promover entre el personal medico el envío oportuno a clínicas de displasias al contar con un diagnóstico previo de lesión intraepitelial de alto grado para el tratamiento oportuno.
- Mantener la clínica de displasias con insumos suficientes para la detección y tratamiento oportuno de cáncer cérvicouterino.
- Fortalecer la relación entre la clinica de displasias y el departamento de Patología para una lectura oportuna de las muestras.

HOJA DE CAPTURA DE DATOS:

INCIDENCIA DE CANCER CERVICO UTERINO IN SITU

Numero	
Numero de expediente	
Nombre completo	
Edad	
Fecha de ingreso	
Tipo de Consulta	Primera Vez
	Subsecuente
Estudios Realizados	PAP
	Biopsia
	Cono
	CPH
Diagnostico de envío	LIEBG
	LIEAG
Diagnostico Patológico	LIEBG
	LIEAG
	Cáncer In situ
	Cáncer invasor
Tratamiento	HTA
	Cono
Observaciones	

Dra. Angelica Ruiz Diaz de Leon

↓ 12. Referencias

1. **Sherris J, Herdman C, Elías C.** Cervical cancer in the developing world. *West J Med* 2001;175:231-233.
2. Alianza para la Prevención del Cáncer Cérvico Uterino (ACCP). Planificación y aplicación de los programas de prevención y control del cáncer cérvico uterino: manual para gestores. Seattle: ACCP; 2007- 2012.
3. **Mohar A, Frias-Mendivil M.** Epidemiology of cervical cancer. *Cancer Invest* 2000; 18:584-590.
4. **Tremont-Lukats IW, Teixeira GM.** Cervical cancer decreasing, but not everywhere. *Lancet* 1997; 350:449.
5. **Tirado-Gómez LL y col** *salud pública de México / vol. 47, no.5, septiembre-octubre de 2005.*
6. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM). México, DF: Dirección General de Epidemiología. Secretaría de Salud, 2001.
7. **Robles, Sylvia C., et al:** Tendencias de la mortalidad por cáncer del cuello del útero en las Américas. *Bol Oficina Sanit Panam* 121(6):471, 1996
8. **Restrepo, Helena E. et al:** Epidemiología y control del cáncer del cuello uterino en América Latina y el Caribe. *Bol Of Sanit Panam* 102(6):578, 1987.
9. The World Health Report. World Health Organization, Geneva, 1997.

10. **Agudelo M; et al:** Variaciones en los años de vida perdidos por cánceres de mama y cérvico uterino en México según grado de marginación estatal, 1997 y 2007 *Rev Chil Salud Pública* 2010;14 (1):8-17
11. **Bosch FX, Munoz N.** The viral etiology of cervical cancer. *Virus Res* 2002; 89:183-190.
12. PROGRAMA DE ACCIÓN ESPECÍFICO 2007-2012 Cáncer cervicouterino, pag. 21,22.
13. Guía Clínica Cancer Cervicouterino 2. 1st Ed. Santiago: Minsal, 2005: 1-49.
14. **Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al.** Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:518-527.
15. **Muñoz N.** Human papillomavirus and cancer: the epidemiological evidence. *J Clin Virol* 2000 19:1-5.
16. **Burd EM.** Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev* 2003; 16:1-17.
17. **Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al.** Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189(1):12-9.
18. **Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Munoz N, Franceschi S.** Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a metaanalysis. *Br J Cancer* 2003; 88:63-73.
19. **Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al.** Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:518-527.

20. **Collins S, Mazloomzadeh S, Winter H, Blomfield P, Bailey A, Young LS, et al.**
High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. *BJOG* 2002;109:96-98.
21. **Sun CA, Liu JF, Wu DM, Nieh S, Yu CP, Chu TY.** Viral load of high-risk human papillomavirus in cervical squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynaecol Obstet* 2002; 76: 41-7.
22. **Adam E, Berkova Z, Daxnerova Z,:** Papillomavirus detection: demographic and behavioral characteristics influencing the identification of cervical disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000;182: 257-264•
23. **Burk RD, Kelly P, Feldman J,** Declining presence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors. *Sex. Transm. Dis.* 1996: 23: 333-341
24. **De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR,** Classification of papillomaviruses. *Virology,* 2004: 324:17–27•
25. **HPV handbook 1: Human papillomavirus and cervical cancer.** Walter Prendiville and Philip Davies. Taylor & Francis Group•
26. **Mantovani F, Banks L,** Inhibition of E6 induced degradation of p53 is not sufficient for stabilization of p53 protein in cervical cancer derived cell lines. *Oncogene* 1999: 18, 3309–3315•
27. **Krajewski S, Krajewska M, Reed JC,:** Immunohistochemical analysis of in vivo patterns of Bak expresión, a proapoptotic member of the Bcl52 2 protein family. *Cancer Res.* 1996: 56, 2849 – 2855•

28. **Boyer SN, Wazer DE, Band V.** E7 protein of human papillomavirus 16 induces degradation of the retinoblastoma protein through the ubiquitinproteosome pathway. *Cancer Res.* 1996; 56: 4620 – 4•
29. **Munger K, Basile JR, Duensing S,** Actividades biológicas y blancos moleculares de la oncoproteína E7 del virus del papiloma humano. *Oncogen* 2001;. 20: 7888–98•
30. **Burkhardt A, Willingham M, Gay C,** The E5 oncoprotein of bovine papillomavirus is oriented asymmetrically in Golgi and plasma membranes. *Virology* 1989: 170, 334–339•
31. **Sparkowski J, Anders J, Schlegel R,** E5 oncoprotein retained in the endoplasmic reticulum/cis Golgi still induces PDGF receptor autophosphorylation but does not transform cells. *EMBO J.* 14, 1995: 3055–3063•
32. **Martin P, Vass WC, Schiller JT,** The bovine papillomavirus E5 transforming protein can stimulate the transforming activity of EGF and CSF–1 receptors. *Cell* 59, 1989: 21–32•
33. **Hwang ES, Nottoli T, DiMaio D,** The HPV 16 E5 protein; expression, detection, and stable complex formation with transmembrane proteins in COS cells. *Virology* 211, 1995: 227–233•
34. **Petti L, Nilson LA, Dimaio D,** Activation of the platelet–derived growth factor receptor by the bovine papillomavirus E5 transforming protein. *EMBO J.* 1991: 10, 845–855•
35. **Valle G, Banks L.,** The human papillomavirus HPV – 6 and HPV – 16 E5 proteins co-operate with HPV – 16 E7 in the transformation of primary rodent cells. *J. General Virology* 76, 1995:1239–1245•

36. **Demeret, Desaintes C, Yaniv M**, Different mechanisms contribute to the E2-mediated transcriptional repression of human papillomavirus type 18 viral oncogenes. *J Virol*. 1997; 71(12): 9343–9349•
37. **Desaintes C, Demeret C, Goyat S**, Expression of the papillomavirus E2 protein in HeLa cells leads to apoptosis. *EMBO J*. 1997; 16(3):504-14•
38. **Desaintes C, Goyat S, Garbay S**, Papillomavirus E2 induces p53 independent apoptosis in HeLa cells. *Oncogene*. 1999; 18(32):4538-45•
39. **Sorathia, Davy C, Doorbar J**: Regulation of E2- mediated transcription by 16 E4. Study ongoing•
40. **Stubenrauch F, Laimins LA**, Human papillomavirus life cycle: active and latent phases. *Semin Cancer Biol*. 1999; 9: 379–86•
41. **Stubenrauch F, Zobel T**, The E8 domain confers a novel long distance transcriptional repression activity on the E8E2C protein of high risk human papillomavirus type 31. *J Virol* 2001; 75: 4139–49•
42. **Doorbar J, Foo C, Coleman N**, Characterisation of events during the late stages of HPV 16 infection in vivo using high affinity synthesis fabs to E4. *Virology*. 1997; 238: 40–52•
43. **Day PM, Roden RBS, Lowy D**, The papillomavirus minor capsid protein, L2, induces localization of the major capsid protein, L1, and the viral transcription/replication E2, to PML oncogenic domains. *J. Virol*. 1998; 72: 142–50•
44. **Evander M, Frazer IH, Payne E**, Identification of the alpha-6 integrin as a candidate receptor for papillomaviruses. *J. Virol*, 1997; 71, 2449-2456•
45. **Giroglou T, Florin L, Schafer F, Streeck RE, Sapp M**, Human papillomavirus infection requires cell surface heparan sulfate. *J. Virol*. 2001; 75, 1565-1570•

46. **Yoon CS, Kim KD, Park SN and Cheong SW**, Alpha (6) Integrin is the main receptor of human papillomavirus type 16 VLP. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001: 283, 668-673•
47. **Day PM, Lowy DR, Schiller JT**, Papillomavirus infect cells via a clathrin-dependent pathway. *Virology*. 2003: 307: 1- 1•
48. **Li M, Beard P, Estes PA**, Intercapsomeric disulphide bonds in papillomavirus assembly and disassembly. *J. Virol*, 1998: 72: 2160-7•
49. **Sherman L, Jackman A, Itzhaki H**, Inhibition of serum - and calcium – induced differentiation of human keratinocytes by HPV 16 E6 oncoprotein: role of P53 inactivation. *Virology*. 1997: 237: 296–306•
50. **Doorbar J, Ely S, Sterling J**, Specific interaction between HPV 16 E1 - E4 and cytokeratins results in collapse of the epithelial cell intermediate filament network. *Nature*. 1991: 352: 824–7•
51. **Hans-Ulrich B**, The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomaviruses. *J. of Clinical Virology* 2005: 32S. S1-S6•
52. **Calleja-Macias IE, Mina Kalantari AB, Huh J**, Genomic diversity of human papillomavirus- 16, 18, 31 and 35 isolates in a Mexican population and relationship to European, African and Native American variants. *Virology* 2004: 319. 315–323•
53. **Ho L, Chan SY, Burk RD**, The genetic drift of HPV 16 is a means of reconstructing prehistoric viral spread and movement of ancient human populations. *J. Virol*. 1993: 67, 6413–6414•
54. **Ong CK, Chan SY, Campo MS**, Evolution of HPV 18: an ancient phylogenetic root in Africa and intratype diversity reflect coevolution with human ethnic groups. *J. Virol*. 1993: 67, 6424–6431•