

# Papiloma viral humano y cáncer de cuello uterino

## Human papilloma virus and cervical cancer

**Kenia Aguilar Fabré<sup>I</sup>; María de los Ángeles Ríos Hernández<sup>II</sup>; Maité Hernández Menéndez<sup>II</sup>; Francisco Orlando Aguilar Vela de Oro<sup>III</sup>; Mario Silveira Pablos<sup>III</sup>; Misleidy Nápoles Morales<sup>III</sup>**

<sup>I</sup> Especialista de I grado en Ginecología y Obstetricia. Máster en Ciencias. Hospital Ginecoobstétrico Docente "Eusebio Hernández". La Habana, Cuba.

<sup>II</sup> Licenciada en Biología. Máster en Ciencias. Investigador auxiliar. Hospital Ginecoobstétrico Docente "Eusebio Hernández". La Habana, Cuba.

<sup>III</sup> Especialista de II grado en Oncología. Investigador agregado. Hospital Ginecoobstétrico Docente "Eusebio Hernández". La Habana, Cuba.

---

### RESUMEN

En Cuba el cáncer de cérvix (CC) ocupa el segundo lugar en incidencia entre las enfermedades malignas que afectan a las mujeres. A partir de la década de los 80 los papilomas virus humanos (PVHs) son reconocidos como el principal agente etiológico del cáncer de cérvix y su lesión precursora NIC III. Sin embargo, la infección por estos virus no parece ser suficiente para causar CC, mientras que la presencia de otros factores tanto exógenos como endógenos puede incrementar en asociación con el virus el riesgo de desarrollar esta enfermedad. Es conocido que el PVH es el principal agente etiológico del cáncer cérvico. La importancia y vigencia de este tema exige continuar profundizando en la etiopatogenia de esta enfermedad con vistas a incrementar las opciones de tratamiento y acciones de salud más efectivas con el objetivo de disminuir la mortalidad por esta causa.

**Palabras clave:** Papiloma viral humano, cáncer de cuello de útero.

---

### ABSTRACT

In Cuba, cervical cancer occupies the second place in incidence among the malignant diseases affecting women. From the 80's on, the human papilloma virus (HPV) is recognized as the main etiological agent of cervical cancer and its CIN III precursor lesion. However, the infection due to these viruses does not seem to be

enough to cause cervical cancer, whereas the presence of other exogenous and endogenous factors may increase, in association with the virus, the risk for developing this disease. It is known that HPV is the fundamental etiological agent of cervical cancer. The importance and force of this topic demands to go deep into the etiopathogeny of this disease aimed at expanding the options of treatment and more effective health actions in order to reduce mortality from this cause.

**Key words:** Human papilloma virus, cervical cancer.

---

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es un importante problema de salud a nivel mundial. Bajo esta denominación se agrupan un gran número de enfermedades las cuales comparten una serie de características adquiridas como son: escape, invasividad y metastización, lo que le da una gran autonomía de crecimiento. Es una enfermedad que ha padecido el hombre desde épocas remotas y aún 70 siglos después sigue sin ser controlada ni conocida en su totalidad.

En Cuba cada año se diagnostican de 20,000 a 25,000 nuevos casos de cáncer y se estima que en el 2010 serán diagnosticados 30,000. El cáncer es la segunda causa de muerte en nuestro país para todos los grupos de edad desde 1958 y la primera en los grupos de edades entre 15 y 64 años. Cada año fallecen entre 15,000 y 17,000 personas por cáncer, que representan el 21,4 % del total de todas las causas. En Cuba el cáncer de cérvix (CC) ocupa el segundo lugar en incidencia entre las enfermedades malignas que afectan a las mujeres (eliminando el cáncer de piel), con una tasa cruda de 27 por cada 100,000 y 4to en mortalidad con una tasa cruda de 7,50 por cada 100,000.<sup>1</sup>

Los papilomas virus humanos (PVHs) son un grupo de pequeños virus ADN que inducen verrugas o papilomas en una variedad de vertebrados superiores incluyendo al hombre. La naturaleza viral de las verrugas fue descubierta por primera vez por *Ciuffo* en 1907,<sup>2</sup> al trasmitirlas de una persona a otra usando un extracto libre de células. Años más tarde se determinó la asociación de estos virus con una gran cantidad de lesiones en diferentes localizaciones del hombre tales como: tracto genital, vía respiratoria, tracto digestivo y piel. A partir de la década de los 80 fue reconocido como el principal agente etiológico del cáncer de cérvix.<sup>3-5</sup>

En nuestros días, el empleo de las técnicas de Biología Molecular, como la Reacción en cadena de la polimerasa (RCP) y la secuenciación, han permitido la caracterización del ADN de PV aislados de lesiones individuales, así como la identificación de alrededor de 200 tipos de PVH diferentes, de los cuales aproximadamente 40 infectan el tracto anogenital.<sup>6</sup> Motivados por el importante problema de salud que constituye el cáncer de cérvix decidimos realizar una revisión bibliográfica del tema con el objetivo de actualizar la importancia del papiloma viral humano como factor etiológico de esta entidad.

## MÉTODOS

Se realizó una revisión de libros y artículos publicados sobre el papiloma viral humano y el cáncer de cérvix. El período comprendido en esta revisión fue entre los años 1907-2004. Para la obtención de los artículos se consultaron las bases de datos bibliográficos PUBMED Y COCHRANE. Las palabras claves usadas fueron: Papiloma viral humano y cáncer de cuello de útero. La búsqueda se realizó empleando los términos mediante los operadores pertinentes.

## DESARROLLO

Los PVHs están formadas por partículas icosaédricas, desnudas, con un diámetro de aproximadamente 55 nm, que se replican en el núcleo de la células epiteliales escamosas. Su genoma está constituido por ácido desoxirribonucleico (ADN) circular, de doble cadena, covalentemente cerrado, tiene una talla de 7500-8000 pb y un PM de 4950-5280 kDa. Se han identificado dos proteínas estructurales que se expresan de forma tardía y componen la cápsida viral: L1 y L2. La proteína mayoritaria es la L1 (PM 55 kDa), altamente conservada entre todos los PVH y parece ser suficiente para la formación de la partícula viral. La proteína que se encuentra en forma minoritaria en la cápsida es la L2 (PM 75 kDa), la menos conservada entre todos los Papilomavirus (PV).<sup>7</sup>

Históricamente los papilomavirus fueron agrupados junto con los poliomavirus para formar la familia *Papovaviridae*. Este término es derivado de las dos primeras letras de los nombres de los virus que fueron agrupados inicialmente para formar esta familia: *Papilomavirus* de conejo, *Poliomavirus* de ratón y *Virus vacuolante* de simio. Los virus agrupados de esta manera compartían ciertas propiedades como son la talla pequeña, el virión desnudo, la cápside icosaédrica, el genoma formado por ADN circular de doble cadena covalentemente cerrado y el núcleo como sitio de multiplicación. En la actualidad los PVHs son considerados como una subfamilia dentro de la familia *Papovaviridae*.<sup>8</sup>

El genoma de los PVH puede ser dividido para su estudio en tres segmentos de tallas diferentes. La región de control (LCR, del inglés long control region) o región no codificadora (RNC), representa aproximadamente un 10 % del genoma. Los genes tempranos (E, del inglés early) y tardíos (L, del inglés late) son codificados aproximadamente por el 50 y el 40 % del genoma, respectivamente. Los genes L codifican para las proteínas que componen la cápside viral mientras que los genes E codifican proteínas con una variedad de funciones regulatorias.

Los genes E6 y E7 codifican proteínas con funciones estimulantes del crecimiento celular, estos representan un papel importante en la carcinogenicidad del virus, por lo que algunas autores los denominan oncogenes.

El E6 es uno de los primeros genes tempranos expresados durante una infección por PVH. La proteína E6 es capaz de alterar el ambiente celular haciéndolo más adecuado para la producción de nuevas partículas virales. La misma actúa bloqueando la apoptosis a través de la degradación de la p53.<sup>9</sup> La E6 también puede retener la p53 en el citoplasma, bloqueando su translocación al núcleo y de esta forma inhibir su función reguladora, independientemente de la degradación.

La proteína E7 presenta la mayor actividad transformante entre las proteínas oncogénicas de los PVHs. Se ha demostrado que se asocia con las proteínas supresoras de tumores de la familia del retinoblastoma (Rb), haciendo que se pierda la capacidad reguladora de esta proteína supresora.

Estudios epidemiológicos indican que la infección por PVHs es transmitida principalmente por contacto sexual con pareja infectadas tanto en cérvix, vagina, vulva, pene, epitelio anal, etc. La verruga genital, considerada la enfermedad venérea más difundida a nivel mundial, es producida por este virus. Diversos reportes de la literatura muestran que en mujeres jóvenes se observa una tendencia positiva entre el número creciente de compañeros sexuales y el incremento de la prevalencia de la infección genital por PVHs.<sup>10,11</sup> La infección en la cavidad oral de tipos de PVHs genitales y tipos asociados a papilomatosis laríngea pueden estar relacionados con el contacto oral-genital.<sup>12</sup>

La transmisión de madre a hijo ha sido demostrada en estudios con mujeres embarazadas las cuales estaban infectadas con PVHs, detectándose la presencia de los PVHs de tipo ginecológico en los neonatos. La ocurrencia de la papilomatosis laríngea recurrente en niños y jóvenes, también sustenta esta hipótesis de la ocurrencia de la infección en el momento del parto.<sup>13,14</sup> Aunque no ha sido probada la transmisión por el uso de instrumental médico, sí se ha detectado ADN de PVH en ellos.<sup>15,16</sup>

Como se conoce, los principales pasos involucrados en la carcinogénesis cervical incluyen la infección por PVHs, la persistencia del virus por un cierto período de tiempo, progresión a pre-cáncer y la invasión. Etapas de retroceso son posibles incluyendo la eliminación de la infección por el virus así como la regresión de la lesión pre-maligna. Para la progresión y la invasión es necesaria la persistencia de al menos un tipo oncogénico. Afortunadamente la mayoría de las infecciones por PVH son transitorias y desaparecen espontáneamente en un período de 7 meses a 2 años.<sup>17,18</sup>

Algunos aspectos de la infección influyen en el riesgo de desarrollar el cáncer de cérvix como son:

a) Tipo de PVH, el tipo 16 es el de mayor riesgo entre los oncogénicos e inclusive dentro del tipo 16 hay variantes que son más importantes en la carcinogénesis.

b) Carga viral: a mayor carga viral aumenta el riesgo de transformación.

c) Característica del hospedero, en especial comportamiento sexual así como el sistema inmunológico.<sup>19</sup>

Estudios epidemiológicos muestran las mayores tasas de infección por PVH entre las mujeres comprendidas en el grupo de 15-24 años aproximadamente, el pico mayor de NIC III se encuentra alrededor de los 30 años, con un período de duración de la progresión de 7 a 10 años, aunque pueden haber progresiones más rápidas y el paso de pre-malignas a cáncer puede durar alrededor de 10 años, para lo cual es necesario la integración viral.<sup>11,18,20</sup>

Es conocido que el PVH es el principal agente etiológico del cáncer cérvico uterino y su lesión precursora NIC III. Sin embargo, la infección por estos virus no parece ser suficiente para causar CC, mientras que la presencia de otros factores tanto exógenos como endógenos pueden incrementar en asociación con el virus el riesgo de desarrollar esta enfermedad. Estos factores pueden ser clasificados en tres grupos:

1) Factores del hospedero, el cual incluye comportamiento sexual y la paridad, el status hormonal, factores genéticos y otros relacionados con la respuesta inmunitaria de la paciente.

2) Factores medio-ambientales o exógenos (uso de contraceptivos orales (OCs), tabaquismo, dieta, trauma cervical, y coinfecciones con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y otros agentes de transmisión sexual).

3) Factores del virus: el tipo viral, coinfección con otros tipos y variantes, carga viral e integración.

Las adolescentes que comienzan sus relaciones sexuales tempranamente tienen mayor riesgo de desarrollar una neoplasia debido a que en la unión escamo columnar hay proliferación activa, conllevando a la transformación celular del epitelio columnar en metaplásico y de este a escamoso. La zona escamo-columnar es altamente sensible a la acción carcinogénica de los PVHs, y el hecho de infectarse con estos virus en etapas tempranas de la adolescencia, hace que esta zona esté en contacto por un tiempo prolongado con las proteínas oncogénicas de los PVHs.<sup>21</sup>

La alta paridad parece incrementar el riesgo de CC debido al hecho de que este factor expone la zona de transformación hacia el exocérnix por muchos años<sup>22</sup> facilitando la exposición directa al PVH y posiblemente a otros cofactores. Cambios hormonales inducidos por el embarazo (incrementados niveles de estrógeno y progesterona) pueden también modular la respuesta inmune al PVH e influenciar el riesgo de persistencia o progresión.<sup>23</sup>

El efecto del tabaquismo ha sido bien argumentado en muchos estudios casos-contrroles, mostrando una moderada y significativa asociación con el CC. Reportes actuales de la literatura internacional muestran que el riesgo que representa este factor en la aparición del CC está relacionado con la intensidad, la duración o la cantidad de cajetillas de cigarros por años. El hecho de haberse detectado nicotina y/o otros carcinógenos presentes en el tabaco, en el mucus cervical de fumadoras<sup>24</sup> corrobora la hipótesis de la posible acción sinérgica entre el cigarro y la infección por PVH para el desarrollo de lesiones premalignas de alto grado y el CC.

Algunos autores sugieren que la exposición al tabaco puede afectar la habilidad del hospedero para mantener una respuesta inmune local efectiva contra la infección viral, partiendo del hecho, según lo reportado en la literatura, de que el hábito de fumar puede reducir el número de células de Langerhan y otros marcadores de función inmunológica.<sup>25</sup>

El concepto de precursores del cáncer cérvico uterino se remonta al final del siglo XIX, cuando se reconocieron zonas de cambios epiteliales atípicos no invasores en muestras de tejidos adyacentes a cánceres invasores. El término carcinoma *in situ* (CIS) se introdujo en 1932 para denotar las lesiones en las cuales las células carcinomatosas indiferenciadas abarcaban todo el espesor del epitelio, sin interrumpir la membrana basal.

La citología fue introducida en 1928 por *George N Papanicolaou*, para la valoración de material celular del cérvix y vagina con vista al diagnóstico del carcinoma cervical. *Papanicolaou* en 1954 diseñó la primera nomenclatura para la notificación de los resultados de la prueba citológica cervical. Incluía 5 clases basándose en el grado de certeza de la presencia de células malignas. El término displasia se introdujo a fines de los años cincuenta para designar la atipia epitelial cervical intermedia entre el epitelio normal y el CIS. La displasia se agrupó en tres categorías: leve, moderada y severa, según el grado de afectación de la capa epitelial por las células atípicas. En 1968 *Richart* introdujo el término de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) para denotar las múltiples posibilidades de atipia celular confinada al epitelio. La NIC se dividió en los grados 1, 2 y 3. NIC I correspondía a

la displasia leve, NIC II a la displasia moderada y NIC III a la displasia grave y al CIS.<sup>26</sup> En los años 80 fueron reconociéndose cada vez más alteraciones anatomopatológicas como la atipia coilocítica o condilomatosa asociada con la infección por virus del papiloma humano. Los coilocitos son células atípicas con una cavitación o halo perinuclear en el citoplasma, que indica cambios citopáticos debidos a la infección por el PVH. En la nomenclatura citológica actual, el sistema BETHESDA de 1988, denomina a la atípica coilocítica y al NIC I como lesión intraepitelial escamosa de bajo grado y al NIC II y NIC III como lesión intraepitelial escamosa de alto grado.<sup>27</sup> Se consideró que las lesiones de alto grado eran precursoras ciertas del cáncer invasor.

En general el tratamiento del PVH se basa en:

1ro. Eliminación física de la lesión, la cual puede ser por métodos químicos o por cirugía.

2do. Terapia antiviral e inmunomoduladora.

3ro. Vacuna.

## **CONSIDERACIONES FINALES**

La importancia y vigencia de este tema exige continuar profundizando en la etiopatogenia de esta enfermedad con vistas a incrementar las opciones de tratamiento y acciones de salud más efectivas con el objetivo de disminuir la mortalidad por esta causa.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Registro Nacional del Cáncer. Incidencia de Cáncer en Cuba en el año 2006.
2. Ciuffo G. Immfesto positivo con filtrado di verruca vulgare. G. Ita. Venereal. 1907.48:12-17.
3. Bosch X, Lorincz A, Muñoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. J Clin Pathol. 2002;55: 244-65.
4. Muñoz N, Bosch FX, Shah KV, Meheus A. The epidemiology of cervical cancer and human papillomavirus. Scientific Publication 119. 1992. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer.
5. Clifford GM, Smith JS, Plummer M, Muñoz, N, Franceschi S. Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. Br J Cancer. 2003;88: 63-73.
- 6 Burd EM. Human Papillomavirus and Cervical Cancer. Clin Microbiol Rev. 2003;16:1-17.
7. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen. Classification of

papilloma viruses. *Virology*. 2004;324:17-27.

8. Bernard HU, Chan SY, Manos MM. Identification and assessment of known and novel human papillomavirus by polymerase chain reaction amplification, restriction fragment polymorphisms, nucleotide sequence and phylogenetic algorithms. *J Infect Dis*. 1994;170:1077-1085.

9. Scheffner M, Huibregtse Jm, Vierstra RD, Howley PM. The HPV-16 E6 and E6-AP complex functions as a ubiquitin-protein ligase in the ubiquitination of p53. *Cell*. 1993;75:495-505.

10. Kjaer SK, Chackerian B, van den Brule AJ, Svare EI, Paull G, Walboomers JM, et al. High-risk human papillomavirus is sexually transmitted: evidence from a follow-up study of virgins starting sexual activity (intercourse). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2001;10:101-6.

11. Schiffman M, Krüger-Kjaer S. Natural History of Anogenital Human Papillomavirus Infection and Neoplasia.. *Monographs Journal of the National Cancer Institute*. 2003; No. 31:14-9.

12. Schwartz SM, Daling JR, Doody DR, Wipf GC, Carter JJ, Madeleine MM, et al. Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90: 1626-36.

13 Fredericks BD, Balkin A, Daniel HW, Schonrock J, Ward B, Frazer IH. Transmission of human papillomaviruses from mother to child. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1993;33: 30-2.

14. Cason J, Kambo PK, Best JM, Mc Cance DJ. Detection of antibodies to a linear epitope on the major coat protein (L1) of human papillomavirus type 16 (PVH 16) in sera from patients with cervical intraepithelial neoplasia and children. *Int J Cancer* 1995;50:349-55.

15. Garden JM, O' Banion MK, Shelnitz LS, Pinski KS, Bakus AD, Reichmann ME, Sundberg JP. Papillomavirus in the vapor of carbon dioxide laser-treated verrucae. *J Am Med Assoc*.1998;259:1199-1202.

16. Ferenczy A, Bergeron C, Richart RM. Carbon dioxide laser energy disperses human papillomavirus deoxyribonucleic acid onto treatment fields. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163:1271-74.

17. Hildesheim A, Schiffman MH, Gravitt PE. Persistence of type-specific human papillomavirus infection among cytologically normal women. *J Infect Dis*. 1994;169:235-40.

18. Woodman CBJ, Collin S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal study. *Lancet*. 2001;357:1831-6.

19. Ho GYF, Bierman R, Beardsley LNP, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med*. 1998;338:423-28.

20. Kjaer SK, Van den Brule AJC, Paull G, Svare EI, Sherman ME. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as predictor of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ*. 2002;325.

21. Rylander E, Ruusuvaara L, Almstromer MW, Evander M, Wadell G. The absence of vaginal human papillomavirus 16 DNA in women who have not experienced sexual intercourse. *Obstet Gynecol.* 1994;83(5 Pt):735-7.
22. Autier P, Coibion M, Huet F, Grivegne AR. Transformation zone location and intraepithelial neoplasia of the cervix uteri. *Br J Cancer.* 1996;74:488-90.
23. Sethi S, Muller M, Schneider A, Blettner M, Smith E, Turek L, et al. Serologic response to the E4, E6 and E7 proteins of human papillomavirus type 16 in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178:360-4.
24. Prokopczuk B, Cox JE, Hoffmann D, Waggoner SE. Identification of tobacco-specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and non-smokers. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89:868-73.
25. Poppe WA, Ide PS, Drijkoningen MP, Lauweryns JM, Van Assche FA. Tobacco smoking impairs the local immunosurveillance in the uterine cervix. An immunohistochemical study. *Gynecol Obstet Invest.* 1995;39:34-8.
26. Davey DD, Nielson ML, Rosenstock W, et al. Terminology and specimen adequacy in cervicovaginal cytology: The College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program Experience. *Arch Pathol Lab Med* 1992;116:903.
27. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnosis. *JAMA.* 1989;262:931.

Recibido: 5 de febrero de 2008.  
Aprobado: 12 de marzo de 2008.

Dra. Kenia Aguilar Fabré. E-mail: [kaf@infomed.sld.cu](mailto:kaf@infomed.sld.cu)