

Infección vaginal por el virus del papiloma humano

Drs. Rosara Milgrom P, Teresa Fuenmayor M, Francisco Rincón M, Olivia Aguilar de Petit, Mario Santimone B

Hospital Carlos J Bello de la Cruz Roja Venezolana e Instituto Oncológico Luis Razetti, Caracas

RESUMEN

Se estudiaron 25 mujeres con lesiones papilares de vagina en el Servicio de Ginecología y Reproducción Humana del Hospital Carlos J Bello de la Cruz Roja Venezolana, entre octubre de 1996 y diciembre de 1997. Se tomaron dos muestras de dicha lesión, una de ellas para determinar la presencia de alguna de las secuencias de ADN asociadas al virus 6, 11, 16, 18, 31, 33 ó 35 mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa y la otra fue procesada por anatomía patológica según la metodología tradicional.

Once muestras del total de pacientes estudiadas coincidieron con el diagnóstico histológico sugestivo de infección por el virus (44%). En 8 de las muestras estudiadas (32%), se encontró la presencia de alguna de las secuencias de ADN asociadas a los tipos de virus anteriormente nombrados.

De esas 8 muestras, seis casos (75%) resultaron infectados por virus de bajo riesgo; 1 caso (12,5%) por los tipos de mediano riesgo y de alto riesgo 1 (12,5%).

De las 11 biopsias sugestivas de infección por el virus, 3 resultaron positivas para ADN del virus (27%). De las 8 biopsias donde se encontró presencia de alguna de las secuencias de ADN estudiadas, 3 (38%) coincidieron con el diagnóstico histológico sugestivo de infección. La citología exo-endocervical resultó negativa, en todas las muestras para la sospecha de infección en el virus.

SUMMARY

Twenty five women with papillary lesion of vagina, were studied in the Service of Gynecology and Human Reproduction form the "Carlos J Bello" Hospital, Venezuelan Red Cross, from October 1996 until December 1997. Two samples of the lesion were taken, one for determination of sequences of DNA associated with virus 6, 11, 16, 18, 31, 33 or 35 using polymerase chain reaction, and the another for traditional methodology in Pathological Anatomy.

Eleven samples had suggestive diagnosis of viral infection (44%). In only 8 samples (32%), there was presence of some sequences of DNA associated with the kind of virus previously mentioned.

From these 8 samples, 6 cases (75%) were infected for low risk virus; 1 case (12.5%) for mild risk, and 1 of high risk (12.5%).

From the 11 biopsies suggestive of viral infection, 3 were positive to DNA (27%). From the 8 of biopsies with some sequence of DNA, 3 (38%) had histological diagnosis of infection. Endo-cervical cytology was negative in all samples with suspected viral infection.

INTRODUCCIÓN

Durante las pasadas 2 décadas ha habido un aumento alarmante en la incidencia de la infección por el virus del papiloma humano (VPH). Casos clínicos evidentes representan sólo la punta del iceberg, en el cual está incluido un millón de adultos sexualmente activos con infección latente o subclínica.

El número de casos de condiloma acuminado ha aumentado 10 veces durante los últimos quince años. Actualmente, es la enfermedad de transmisión sexual más comúnmente diagnosticada en Estados Unidos (1,2).

Estudios epidemiológicos realizados en países desarrollados apoyan la hipótesis según la cual tipos específicos de VPH, están asociados a la patogénesis de lesiones intraepiteliales escamosas y al cáncer invasor cérvico-uterino. Igualmente, se ha demostrado que la progresión de lesión intraepitelial

escamosa a cáncer invasivo, suele estar asociada a infección viral persistente por VPH (3). De allí la gran cantidad de estudios que se realizaron y se realizan, con el objetivo de ampliar los conocimientos de la comunidad médica, acerca de la infección del virus del VPH, para de esta manera lograr un mejor control de la enfermedad.

En nuestro país el cáncer de cuello uterino es un problema de salud pública (3).

Se han propuesto varias vías de transmisión del VPH. La principal es a través del contacto sexual. Se piensa que microabrasiones en la superficie epitelial, tales como las que ocurren durante la relación sexual, permiten al virión del VPH, salir de las células epiteliales de un miembro de la pareja para ganar acceso a las células de la capa basal del otro.

El período de incubación de las lesiones genitales es difícil de definir. Una vez que ha ocurrido la infección, ésta, en su mayoría, es asintomática. Sin embargo, las lesiones, cuando aparecen, suelen hacerse evidentes entre 3 semanas a 8 meses, posterior al contacto. Observaciones recientes sugieren que el período de incubación podría incluso extenderse hasta años después de la infección (4-6).

Una vez ocurrido el contacto, se produce una infección clínica, subclínica o latente:

infección clínica: enfermedad con expresión activa, es decir, cualquier lesión que cause síntomas y/o es visible a simple vista (4,7);

infección subclínica: enfermedad con expresión mínima, sintomática, sólo puede ser diagnosticada con ayuda técnica (colposcopio);

infección latente: no está asociada con anomalías morfológicas del epitelio escamoso y sólo puede ser detectada mediante métodos especiales de virología y biología molecular.

Refiriéndonos a las lesiones vaginales por el VPH, éstas se encuentran poco descritas en la literatura. De Palo y col. (2) consideran a la vagina como la menos receptiva para la infección por VPH en relación con el cérvix y la vulva; en general puede decirse que predomina el diagnóstico de la infección vulvar, seguida por la de la forma cervical (8). Estudios han demostrado que las líneas celulares del carcinoma vulvar contienen VPH con menos frecuencia que las líneas celulares del carcinoma cervical (9). Son poco frecuentes las lesiones aisladas de la vagina; generalmente están asociadas con lesiones vulvares y/o cervicales, simultá-

neamente. Las lesiones características se presentan como sésiles, papilares, de color blanco perlado, aisladas o múltiples, con presencia o no de asas papilares.

Nos ha llamado poderosamente la atención el hecho, que en los últimos tiempos, en nuestra consulta, ha habido un gran número de casos de pacientes asintomáticas, a las cuales se ha diagnosticado infección por VPH, posterior al hallazgo casual durante el examen colposcópico de rutina, de lesiones vaginales “sugestivas” de infección por VPH y han sido tratadas.

Al revisar la literatura nos percatamos que las lesiones que “sugieren” ser producto de infección por VPH, no necesariamente lo son. Incluso se han reportado lesiones de este tipo las cuales son consideradas una variación del epitelio. De allí surge la inquietud para la realización de este trabajo.

POBLACION Y MÉTODO

El estudio comprende 25 mujeres que acudieron al Servicio de Ginecología y Reproducción Humana del Hospital J Bello perteneciente a la Cruz Roja Venezolana, en el período comprendido entre octubre de 1996 y diciembre de 1997, las cuales fueron referidas de la consulta de ginecología general, por haberse observado lesiones papilares, también llamadas “micropapilomatosis”, en vagina. Es de hacer notar que ninguna de las pacientes refirió conocimiento de portar las lesiones estudiadas, ni presentar sintomatología que pudiese relacionarse directamente con la presencia de las mismas. Fueron excluidas del estudio las pacientes con historia de alteraciones citológicas previas, relacionadas con diagnóstico de VPH y con lesiones neoplásicas intraepiteliales tratadas o no. Los motivos de consulta de las pacientes estudiadas fueron: deseo de embarazo 7 (28%), control ginecológico 5 (20%), leucorrea 4 (16%), trastorno menstrual 3 (12%), dolor pelviano 3 (12%), leucorrea y dolor pelviano 1 (4%), mioma uterino 1 (4%), deseo de embarazo y endometriosis 1 (4%). La edad promedio fue de: 30,28 años. Todas las pacientes eran sexualmente activas y referían sus primeras relaciones sexuales entre los 14 y 33 años (con un promedio de 21,12 años), con un número de parejas sexuales entre 1 y 4 (con un promedio de 1,64%); 14 tenían 1 pareja (56%), 7,2 parejas (28%); 3,3 parejas (12%); 1,4 parejas (4%).

A todas las pacientes se les realizó examen ginecológico y de la región perianal que incluía: frotis en fresco, toma de muestra para citología exo-endocervical y colposcopia. Una vez identificadas las lesiones papilares, se procedió a tomar una muestra de la misma; si el tamaño lo permitía, se dividió en 2 partes, una de ellas fue enviada para determinar tipo de VPH mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y la otra fue procesada por anatomía patológica según metodología tradicional. Cuando no fue posible su división se procedió a tomar una segunda muestra con las mismas características de la primera, por pensar que ambas lesiones estuviesen adyacentes una a otra. Es de hacer notar que la toma de la biopsia fue hecha, por lo menos, una semana después de haberse realizado la colposcopia. Esto con la finalidad de evitar alteraciones epiteliales producto de la aplicación del ácido acético al 3%.

Grupo control

Por razones éticas, no fue posible la realización de biopsias en pacientes con mucosa normal y por lo tanto la prevalencia de la infección por VPH de un grupo control, es desconocida.

Métodos

Histopatología

Las muestras tomadas para análisis histológico fueron fijadas y trasladadas en formol, así como procesadas según métodos de rutina mediante la coloración de hematoxilina-eosina. Las láminas fueron evaluadas por un laboratorio de anatomía patológica.

Los resultados de las muestras utilizadas para el diagnóstico anatomopatológico se dividieron en dos grandes grupos: 1. Papiloma escamoso vaginal (lesión que no cumple criterios diagnósticos para infección por VPH) y 2. Hallazgos histológicos compatibles con infección por VPH.

Los criterios diagnósticos para estos grupos fueron los siguientes:

1. Papiloma escamoso vaginal

Lesión polipoide en mucosa, acantosis irregular de la mucosa, papilomatosis submucosa acentuada, edema leve del estroma, glicogenosis del epitelio, ausencia de coilocitos y atipias.

2. Hallazgos histológicos compatibles con infección por VPH: (Figura 1).

Lesión plana, elevada o papilomatosa; presencia en el epitelio de acantosis con paraqueratosis; crestas interpapilares prominentes; proliferación fibrovascular fina en el estroma subyacente; los vasos sanguíneos de las crestas interpapilares se extienden a la basal del epitelio; presencia de coilocitos (halo claro, perinuclear, característico); grados variables de macrocariosis, discariosis e hiperchromatismo (atipias) en el núcleo; binucleación o multinucleación. Cuando existen cambios atípicos y alteraciones en la maduración del estrato basal del epitelio se diagnosticó: lesiones por VPH, asociadas a displasia y/o neoplasia.

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Se utilizó este método para la detección de ADN de los VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33 y 35 (los cuales se han asociado con mayor frecuencia a lesiones del área anogenital) (10).

Se clasificó el riesgo para desarrollar neoplasias en: bajo: virus 6, 11

mediano: virus 31, 33, 35

alto: virus 16,18.

Las muestras tomadas para la determinación de ADN de los VPH citados, fueron colocadas y trasladadas en tubos para microcentrifuga (Eppendorf®) de polipropileno, a una temperatura de -20°C.

Se obtuvo el ADN mediante la lisis del tejido. La reacción en cadena de la polimerasa se realizó mediante la técnica convencional. Se determinó la presencia de ADN del virus en la muestra mediante electroforesis en geles de agarosa teñido con bromuro de etidium. Se visualizaron las bandas en un transiluminador de luz ultravioleta y se tomaron fotografías para el análisis de los resultados. Controles: control positivo: plásmido de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35. Control interno: gen de la β globina humana (evita los falsos negativos) (ejemplo en la Figura 2).

Análisis estadístico

Se utilizó, Chi cuadrado (X^2), para la correlación de variables.

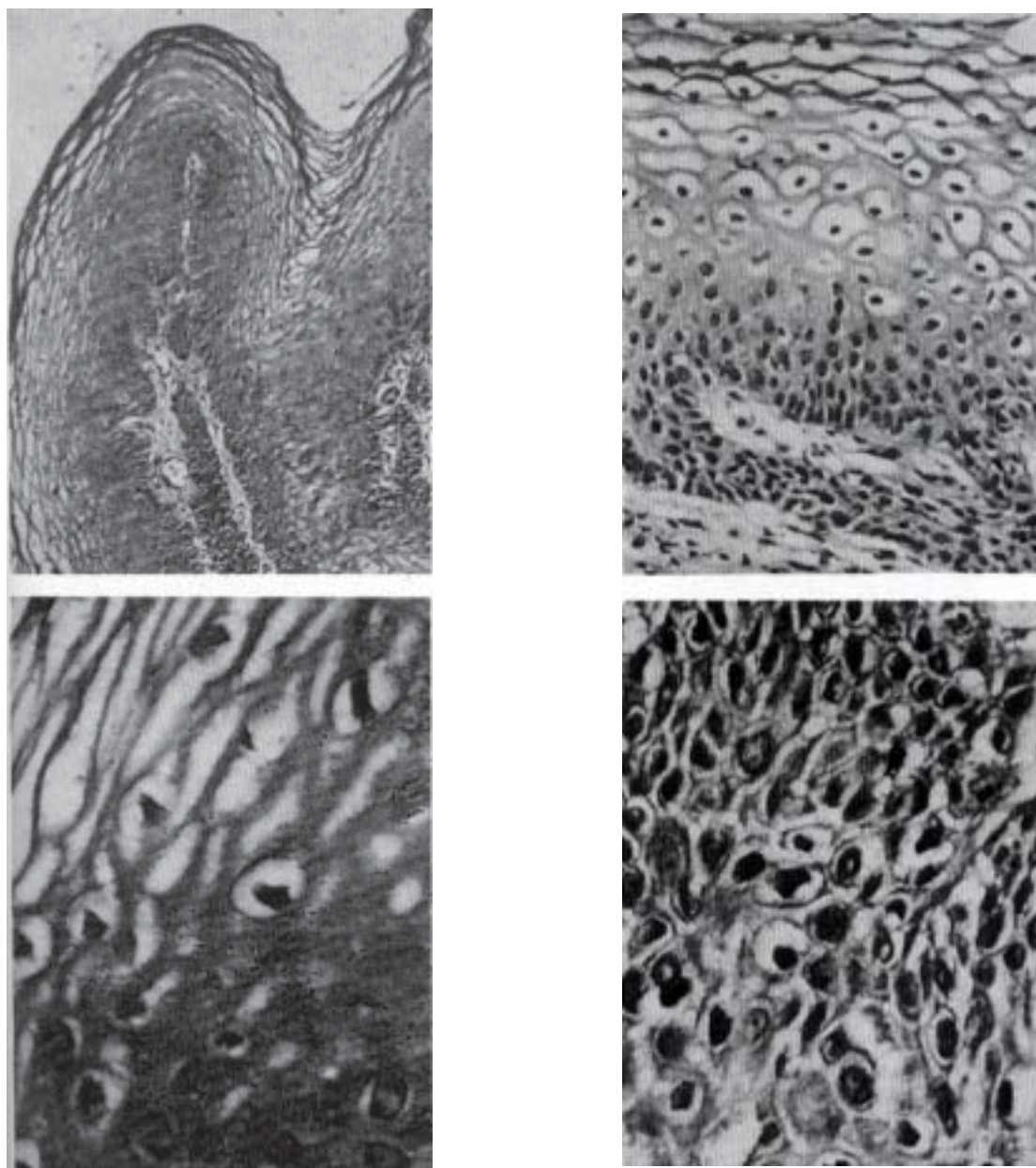


Figura 1. 1.1. Lesión papilomatosa, crestas prominentes. 1.2. Presencia de coilocitos, acantosis con paraqueratosis. 1.3. Presencia de coilocitos con grados variables de macrocaricosis, discaricosis. 1.4. Presencia de coilocitos con binucleación.

RESULTADOS

Hallazgos clínicos

Las muestras de frotis en fresco resultaron: negativas, 11 (44%); sugestivas de infección por *Gardnerella vaginalis*; 10 (40%); *Candida* sp no clasificada, 2 (8%); presencia de abundantes

polimorfonucleares, 2 (8%).

En cuanto a las citologías exo-endocervicales: no se reportó ningún caso como sugestivo de infección por VPH.

Las lesiones papilares encontradas y en las que se tomó biopsia, median entre 0,1 y 0,3 cm de longitud, las cuales se caracterizaban por ser

excrecencias papilares, filamentosas, pequeñas, únicas o múltiples, rosadas, lisas, translúcidas, con aspecto ondulante, blandas al tacto y con arquitectura vascular evidente; se disponían, generalmente, de forma simétrica, y fueron observadas a cualquier nivel de las paredes vaginales. Después de la aplicación de ácido acético al 3% se tornaban blancuzcas (Figura 3).

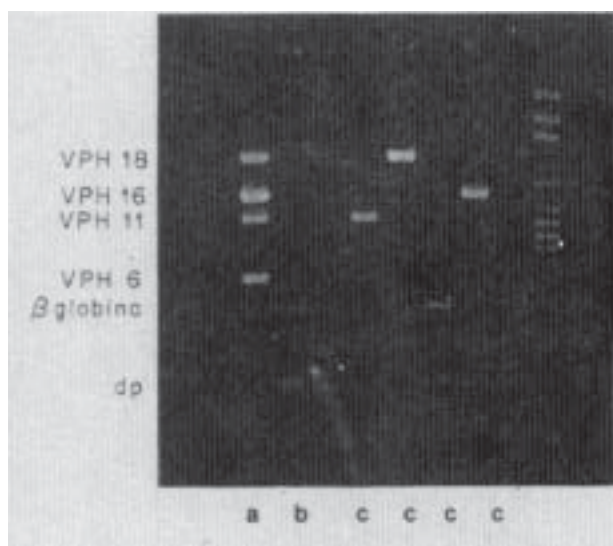


Figura 2. Determinación de la presencia de ADN viral en las muestras mediante electroforesis en geles de agarosa. dp: dimerización de los cebadores.

- a) Control positivo.
- b) Control interno (β globina).
- c) Muestras.

Hallazgos anatomopatológicos

Catorce muestras del total de pacientes estudiadas, coincidieron con el diagnóstico histológico de "papiloma escamoso vaginal" (56%). Once coincidieron con el diagnóstico de "hallazgos histológicos compatibles con infección por VPH" (44%) (Cuadro 1).

Determinación del ADN de VPH por PCR

Luego de analizados los productos de amplificación específicos en geles de agarosa de alta resolución, se encontró la presencia de alguna

de las secuencias de ADN asociadas a VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33 y 35, en 8 de las muestras estudiadas (32%). En 17 del total de muestras (68%) no se evidenció la presencia de ninguna de las secuencias de ADN anteriores (Cuadro 1).

En cuanto a la distribución de los tipos de VPH tipificados ver Cuadro 2.

En líneas generales, encontramos que de los tipos de VPH considerados de bajo riesgo para desarrollar lesiones intraepiteliales el 6 y el 11, resultaron 6 (75%), de los tipos de mediano riesgo los 31, 33 y 35 resultó 1 (12,5%), y de alto riesgo el 16 y el 18, 1 (12,5%).

El porcentaje de muestras PCR+ y PCR -, cuyas biopsias resultaron ya sea sugestivas o no de infección se evidencia en el Cuadro 3.

El porcentaje de las biopsias sugestivas y no sugestivas de infección por VPH, tanto en las muestras que resultaron PCR+ como en las que resultaron PCR-, se ve reflejado en el Cuadro 4.

La distribución de los tipos de VPH y su relación con el diagnóstico anatomopatológico, se muestra en el Cuadro 5.

La citología exo-endocervical resultó negativa en todas las muestras, para la sospecha de infección por el virus del VPH, incluidos aquellos casos donde por patología y/o por detección de ADN de VPH resultaron positivas.

DISCUSIÓN

Las lesiones escamosas papilares parecen ser un hallazgo común en mujeres jóvenes (11).

El significado clínico de la papilomatosis vaginal ha sido controversial. Hay quienes la describen como una variante anatómica normal (11-16), mientras otros la identifican como una manifestación más de la infección por el VPH.

La duda persiste sobre el verdadero origen de este hallazgo. El ginecólogo, en estos casos, se enfrenta al dilema de informar a la paciente sobre su normalidad anatómica o más bien diagnosticarle infección por el virus de papiloma humano o incluso por otros virus como por ejemplo, el virus de Epstein-Barr (17,18), con la consiguiente interrogante de tratar o no las lesiones y, al mismo tiempo, con la responsabilidad de orientarla para prevenir una posible secuela emocional, psicológica y social, derivada de dicho diagnóstico (19).

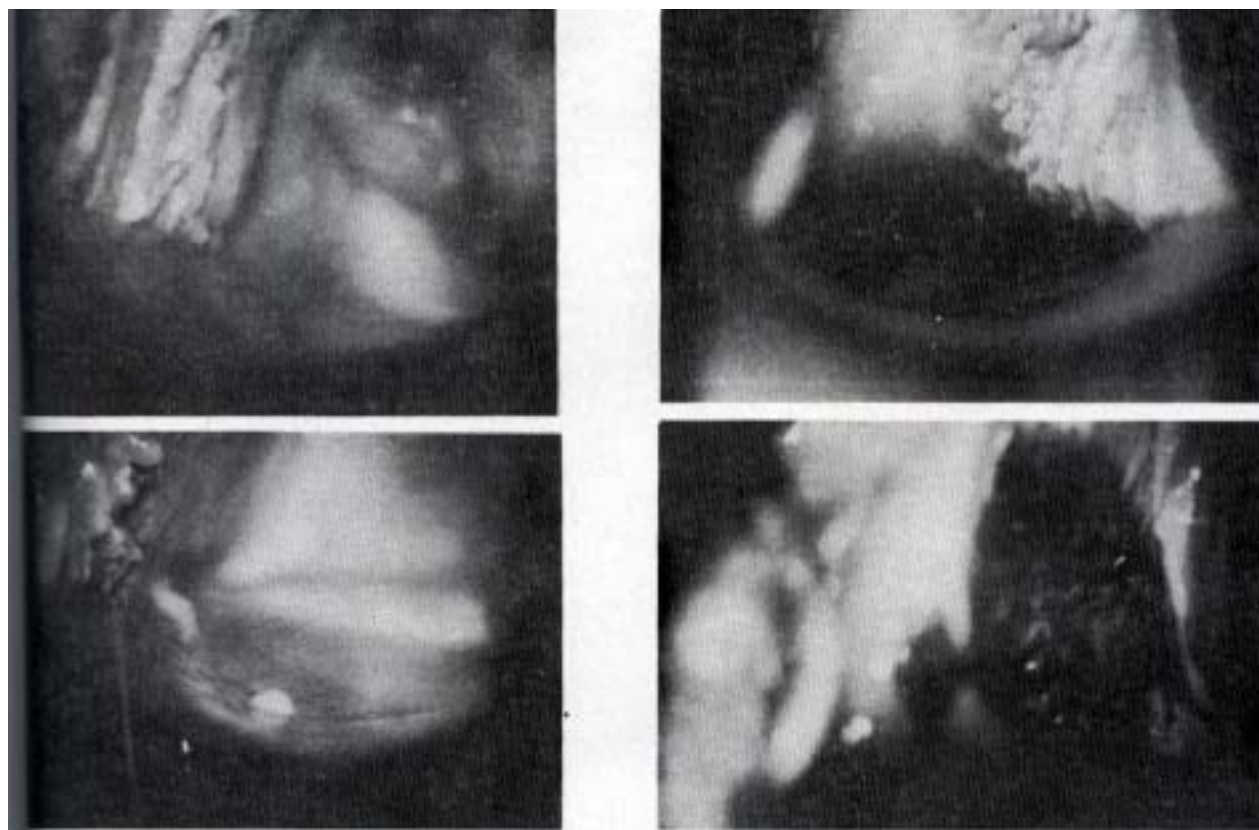


Figura 3. Lesiones papilares entre 0,1 y 0,3 cm de longitud. Se tornan blancuzcas después de la aplicación de ácido acético al 3% (Figuras 3.1-3.3). Hipocaptantes a la aplicación de Lugol (Figura 3.4).

Cuadro 1

Relación anatomía patológica y determinación del ADN viral por PCR

	Bx. sugestiva	Bx. no sugestiva	Total	%
PCR+	3	5	8	32%
PCR-	8	9	17	68%
Total	11	14	25	
%	44%	56%		

Cuadro 2

Distribución de los tipos de VPH tipificados en las muestras estudiadas

PCR	n		%
Bajo riesgo	6	5	62,5
	11	1	12,5
	31	1	12,5
Mediano riesgo	33	0	0
	35	0	0
Alto riesgo	16	1	12,5
	18	0	0
Total	8		

Cuadro 3

Porcentaje de muestras PCR+ y PCR-, en biopsias sugestivas y en biopsias no sugestivas de infección por VPH (según anatomía patológica)

	Bx. sugestiva		Bx no sugestiva	
	n	%	n	%
PCR+	3	27	5	36
PCR-	8	73	9	64
Total	11		14	

Cuadro 4

Porcentaje de biopsias sugestivas y no sugestivas de infección por VPH en muestras PCR+ y en muestras PCR-

	PCR+		PCR-	
	n	%	n	%
Bx. sugestiva	3	37,5	8	47
Bx. no sugestiva	5	62,5	9	53
Total	8		17	

Cuadro 5
Relación tipos de VPH y anatomía patológica

Riesgo	Bx. sugestiva		Bx. no sugestiva	
	n	%	n	%
Bajo	2	66,66	4	80
Mediano	1	33,33	0	0
Alto	0	0	1	20
Total	3		5	

Llama poderosamente nuestra atención el hecho de estar frente a casos con diagnósticos positivos para infección por VPH ya sea por anatomía patológica y/o detección del ADN viral, cuyas citologías exo-endocervicales resultaron negativas para tal fin; cosa que podríamos atribuirle a la baja sensibilidad de la misma (15-50%) que la limita, incluso como método de pesquisa de masas, hecho particularmente cierto en los casos de infección latente y subclínica, aunque su especificidad es muy alta (87-90%). Nuestra opinión coincide con trabajos publicados (2,20-24). La tasa elevada de falsos negativos para diagnóstico de infección por VPH por citología es bien conocida (25), Greenberg y col. (20) lo demostraron en su estudio. Por lo tanto la normalidad de un único frotis cérvico-vaginal, no descarta la presencia de infección por VPH (24,26).

Los resultados de anatomía patológica revelaron que el 56% (14 pacientes) de las muestras tomadas resultaron sugestivas para infección por el virus del VPH. Mientras que el 44% (11 pacientes), resultaron no sugestivas, dato que coincide con Boden y col. (13) y Nouvo y col. (27). De la misma manera, en la investigación de Felix y col. (28), donde se analizaron biopsias de lesiones clínicamente sugestivas de infección por VPH, en el tracto genital inferior femenino, reportan diagnósticos patológicos sugestivos de infección por VPH, en sólo el 22% de las muestras, 17% hallazgos no concluyentes y el 61% no sugestivo de infección. De todo lo anterior podríamos inferir que en el diagnóstico histológico, a pesar de parecer tener criterios diagnósticos bien definidos, los resultados varían, por lo que este método no debe ser utilizado por sí solo como diagnóstico definitivo de la infección por VPH. Está descrito en la literatura (24,29-32), la posible presencia de células vacuoladas, o glicogenadas lo

cual podría ser confundido con el coilocito típico, característico de la infección por VPH, fenómeno también con responsabilidad potencial en el diagnóstico de falsos positivos. Más aún, Strand y col. (31), comentan que no hay evidencia de que los coilocitos están invariablemente presentes en el epitelio infectado por VPH.

Se utilizó la técnica de PCR debido a que ésta es la que ha demostrado presentar el índice de mayor sensibilidad entre los métodos de detección de ADN viral del tejido. Estudios han reportado una sensibilidad del PCR tres veces mayor que la hibridación *in situ* (24,33,34).

Se ha descrito que incluso, una sola copia de ADN de VPH presente en 10⁵ células puede ser detectado mediante esta técnica (24).

En cuanto al estudio de detección de secuencias de ADN para VPH, se utilizaron cebadores específicos para los tipos de VPH: 6, 11, 16, 18, 31, 33 y 35, lo cual nos da idea si únicamente estos tipos de VPH están o no presentes en la muestra. Estos tipos de VPH son los más frecuentemente encontrados en las células del tracto genital inferior femenino (35).

El hecho de que el 68% de las muestras resultaron no poseer los tipos de ADN de los VPH descritos coincide con trabajos anteriormente publicados (31,36-39), en los cuales observaron que las manifestaciones clínicas de la infección por VPH eran independientes de los resultados dados mediante la técnica de PCR para la detección de ADN de VPH en ellas.

El tipo de VPH detectado con más frecuencia en este estudio fue el VPH 6; ocupó el 62,5% del total de la secuencia de ADN encontrada; del VPH 11, 16 y 31 dio 12,5% de cada uno, respectivamente, resultado que se esperaba relativamente, por conocer que el VPH 6 produce lesiones generalmente exofíticas, las cuales son de frecuente localización en el epitelio mucoso (2,6,21), datos que coinciden con Beckmann y col. (40). De la misma manera, este resultado difiere de los de Costa y col. (41) quienes encontraron en su estudio que el tipo de VPH más frecuentemente hallado en lesiones papilares vestibulares y vaginales fue el VPH 16 (60%) (alto riesgo), mientras que el VPH 6 u 11 (bajo riesgo) estuvo presente en el 30% de las muestras. Igualmente Welch y col. (42), en un estudio de lesiones diagnosticadas como papiloqueratosis vestibular, identificaron el VPH 16 como el tipo más

común encontrado. En cambio Syrjanen y col. (24), en una serie de 109 mujeres, detectaron mayormente el tipo de VPH 11 (54,5%), en lesiones del tracto genital inferior, pero el tipo de VPH 18 estuvo presente en el 33,33% de las muestras.

En cuanto a la relación entre el diagnóstico anatomopatológico y la identificación de ADN de VPH por PCR se observó que el 73% del total de las biopsias sugestivas de infección por VPH, resultaron PCR negativo, lo cual coincide con lo presentado por Fimini y col. (30). Por otra parte, tomando en cuenta la detección de ADN de VPH por PCR, encontramos que este dio positivo tanto en muestras de anatomía patológica sugestivas (37,5%) como en no sugestivas de infección por VPH (62,5%). Datos que coinciden con Beckman y col. (40) quienes, en su estudio, concluyeron que una gran cantidad de lesiones escamosas anogenitales exofíticas que no cumplen con los criterios diagnósticos clásicos de condiloma, están asociadas a infección por VPH. Cuando las características histológicas de las muestras, tanto positivas como negativas para PCR, fueron comparadas, el principal hallazgo histológico que las diferenciaba, fue la glicogénesis del epitelio, lo cual no tiene relación con la infección por VPH. El 53% del total de PCR negativo, coincidió con biopsias no sugestivas de infección por VPH (las cuales presentaban el hallazgo de glicogénesis). Esto demuestra nuevamente, que los criterios histológicos solos, tienen poco valor para el diagnóstico de infecciones subclínicas de VPH. Sólo puede tenerse un diagnóstico confiable si se demuestra la presencia de ADN de VPH mediante la técnica de PCR (2,24,28), y se utilizan cebadores que cubran el más amplio número de tipos de VPH posible. Coinciden con este análisis Syrjanen y col. (24), los cuales en su estudio obtuvieron similares resultados. Incluso lo anterior refuerza en el hecho que se ha detectado ADN de Epstein-Barr en tejidos con las características histológicas y clínicas descritas para la infección por VPH (17,18).

Es de hacer notar, que en nuestro estudio, dentro del grupo de muestras en las cuales no se detectó ADN de los tipos de VPH evaluados (PCR), no se descarta la presencia de otros tipos de VPH cuyos cebadores, no fueron incluidos; opinión que compartimos con Strand y col. (31). De la misma manera, constantemente se identifican nuevos tipos de VPH, los cuales permiten identificar el ADN viral en aquellas lesiones, incluso malignas, las cuales permanecían negativas al ser tipificadas (43).

Al correlacionar ambas variables (la determinación del ADN viral por PCR y el diagnóstico anatomopatológico de la infección por VPH), mediante la utilización de Chi cuadrado resultó: $X^2=0,202$; esto indica que en este estudio se verifica la independencia de ambas variables, por lo que no hay relación entre la existencia de biopsias sugestivas o no de infección y la técnica para la detección del ADN viral.

En vista de no poseer grupo control (por razones éticas), donde no fue posible la realización de biopsias en pacientes con mucosa normal y por lo tanto conocer la prevalencia de la infección por VPH en ese grupo, no se pudo realizar una comparación de frecuencias entre éste y el grupo en estudio. Sin embargo, en la literatura encontramos datos que reportan rangos de detección de ADN de VPH desde 5% hasta 73% en “mujeres sanas” (24), el cual consideramos un rango muy amplio como para poder utilizarlo como patrón comparativo y, además, la metodología empleada en dichos trabajos no es la misma del presente.

Todos los trabajos relacionados con este tema, incluso éste, demuestran conclusiones divergentes, de lo cual lo más importante que debe tomarse en cuenta frente a pacientes que presenten lesiones “sugestivas” de infección por VPH, es el cuidado que se debe tener al emitir un diagnóstico, sin las suficientes evidencias de la presencia del ADN del virus en las células de dicha lesión. Esto, por una parte, para evitar un tratamiento innecesario y por otra parte, debido al efecto que puede causar en la paciente un diagnóstico de este tipo, el cual para la mayoría está considerado como una enfermedad de transmisión sexual. Incluso Sawchuck (44) hasta pone en duda la evaluación de ciertos tipos de lesiones.

Por otra parte, una vez diagnosticada debidamente la infección, deben sopesarse las ventajas y desventajas de tratar a la paciente, ya que los tratamientos existentes para lesiones genitales por VPH, probablemente no erradiquen el reservorio viral presente en el tejido adyacente, por lo que en muchos casos, dichos tratamientos están destinados a fallar, como lo indica la alta tasa de recurrencia de la infección. Es importante aclarar que ningún estudio sobre tratamiento de la infección por VPH nos ha demostrado curación de la misma. El objetivo hoy en día es reducir la sintomatología, en caso de presentarse, en las pacientes con lesiones por VPH. También se han descrito estudios donde se ha dejado

evolucionar estas lesiones sin recibir tratamiento, y se ha evidenciado que 55% persistieron sin cambios durante el período de observación y el 45% regresaron espontáneamente (45). No está de más notar los estudios que sugieren que el tratamiento de condilomas genitales en hombres no logra disminuir la tasa de displasia cervical en su compañera sexual (46).

Es evidente que el conocimiento sobre la biología de la infección por el virus del papiloma humano, continuará en un rápido desarrollo, por la importancia clínica de su asociación con lesiones neoplásicas genitales y es de esperar como en otros campos de la patología, que este desarrollo contribuya a ofrecer métodos de diagnóstico oportunos y control de la infección por VPH.

Los resultados de este trabajo sugieren:

- Una citología exo-endocervical única negativa, no excluye la presencia de infección por VPH clínica, subclínica o latente.
 - Frente a las lesiones vaginales “sugestivas” clínicamente de infección por VPH, la colposcopia, por si sola, no es capaz de diferenciar si son causadas por dicho virus o por otro agente etiológico.
 - No se encontró correlación entre el diagnóstico anatomopatológico y la detección del ADN del virus por PCR.
 - Los criterios histológicos para el diagnóstico de la infección por VPH son de poco valor de predicción en la infección subclínica.
 - Para el adecuado diagnóstico de la infección por VPH no debe utilizarse un método único. El más concluyente es la determinación del ADN viral.
 - Es recomendable el uso de cebadores universales para el diagnóstico molecular de VPH, con la finalidad de abarcar un máximo número de tipos de VPH en cada determinación.
 - Debido a que el diagnóstico de infección por VPH, puede tener un gran impacto psicológico, emocional y social en la paciente, y esto, aunado a la dificultad de realizar de forma rutinaria la detección del ADN del virus, sobre todo por su alto costo, el ginecólogo debe ser muy cauteloso en el momento de emitir un diagnóstico de infección por VPH.
- Se ha reportado un alto porcentaje de recidivas posteriores al tratamiento de las lesiones por esta infección, por lo que está en tela de juicio, el beneficio de tratar o no dichas lesiones, más aún si son asintomáticas y de las cuales la paciente ignora ser portadora.

REFERENCIAS

1. Hatch KD. Vulvovaginal human papillomavirus infections. Clinical implications and management. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1183-1188.
2. De Palo G, Stefanon B, Pilotti S. Infección por el virus del papiloma. En: De Palo G, editor. *Colposcopia y patología de tracto genital inferior*. 2° edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A.; 1996.p.135-206.
3. Correnti M, Uribe M, Carvazza M. Detección del virus del papiloma humano mediante la reacción en cadena de la polimerasa e hibridación molecular en citologías del cuello uterino. En: Rincón Morales F, editor. *Ginecología 96*. Caracas: Artes Gráficas Ene de; 1996.p.127-135.
4. Capote NL. Epidemiología de la infección genital por virus de papiloma humano. En: Rincón Morales F, editor. *Ginecología 96*. Caracas: Artes Gráficas Ene de; 1996.p.115-125.
5. Krebs H. Estrategias de tratamiento de la infección por VPH. *Clin Obstet Ginecol* 1989;1:191-202.
6. Beutner K, Tying S. Human papillomavirus and human disease. *Am J Med* 1997;102(5A):9-15.
7. Campion M, Greenberg M, Kazamel T. Manifestaciones clínicas y evolución natural de las infecciones genitales por virus del papiloma humano. *Clin Ginecol Obstet* 1996;4:719-743.
8. Rincón F, Esteves J. Infección genital femenina producida por el virus del papiloma humano. *Rev Facultad de Med (Caracas)* 1987;10(3):154-163.
9. Hietanen S, Grenman S, Syrjanen K, Lappalainen K, Kauppinen J, Carey T, Syrjanen S. Human papillomavirus in vulvar and vaginal carcinoma cell lines. *Br J Cancer* 1995;72:134-139.
10. Koss LG. Cytologic and histologic manifestations of human papillomavirus infection of the female genital tract and their clinical significance. *Cancer* 1987;60(8Suppl):1942-1950.
11. Fallani M, Penna C, Cioffi M, Gordigliani R, Sonni L, Maggiorelli M, et al. Vulval vestibular papillomatosis: anatomo-clinical study. *Pathologica* 1993;85:497-501.

12. Garzetti G, Ciavattini A, Goteri G, Menzo S, De Nictolis M, Clementi M, et al. Vaginal micropapillary lesions are not related to human papillomavirus infection: in situ hybridization and polymerase chain reaction detection techniques. *Gynecol Obstet Invest* 1994;38:134-139.
13. Boden E, Eriksson A, Rylander E, Von Shoultz B. Clinical characteristics of papillomavirus-vulvovaginitis. A new entity with oncogenic potential. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988;67:147-151.
14. Moyal-Barracco M, Leibowich Orth G. Vestibular papillae of the vulva. Lack of evidence for human papillomavirus etiology. *Arch Dermatol* 1990;126:1594-1598.
15. McLachlin C, Kozakewich H, Craighill M, O'Connell B, Crum C. Histologic correlates of vulvar human papillomavirus infection in children and young adults. *Am Surg Patol* 1994;18:728-735.
16. De Deus J, Focchi J, Stalave J, de Lima GR. Histologic and biomolecular aspects of papillomatosis of the vulvar vestibule in relation to human papillomavirus. *Obstet Gynecol* 1995;86:758-763.
17. Voog E, Ricksten A, Lowhagen G. Prevalence of Epstein-Barr virus and human papillomavirus in cervical samples from women attending an STD-clinic. *Int J STD AIDS* 1995;6:208-210.
18. Voog R, Ricksten A, Lowhagen G, Ternesten A. Demonstration of Epstein-Barr virus DNA in acetowhite lesions of the vulva. *Int J STD AIDS* 1994;5:22-28.
19. Reitano M. Counseling patients with genital warts. *Am J Med* 1997;102(5A):38-43.
20. Greenberg H, Mann W, Chumas J, Zuna R, Pastner B, Loesch M, Baker D. Cervical and vaginal pathology in women with vulvar condylomata. *J Reprod Med* 1987;32:801-804.
21. Trofatter K. Diagnosis of human papillomavirus genital tract infection. *Am J Med* 1997;102(5A):21-27.
22. Zehbe I, Strand A, Chua K, Wilander E. Cytological evaluation and molecular human papillomavirus test of cervical scrapings from women treated for condyloma. *Gynecol Obstet Invest* 1996;42:128-132.
23. Cecchini S, Confortini M, Bonardi L, Cipparrone G, Galante L, Lossa A, Ciatto S. Nonclassic cytologic signs of cervical condyloma. A case-control study. *Acta Cytol* 1990;34:781-784.
24. Syrjanen S, Saastamoinen J, Chang F, Ji H, Syrjanen K. Colposcopy, punch biopsy, in situ DNA hybridization, and the polymerase chain reaction in searching for genital human papillomavirus (HPV) infections in women with normal PAP smears. *J Med Virol* 1990;31:259-266.
25. Spitzer M, Krumholz B, Seltzer V. The multicentric nature of disease related to human papillomavirus infection of the female lower genital tract. *Obstet Gynecol* 1989;73:303-307.
26. Rincón F, Esteves J, Penso M, López D, Croes L, Longobardi I. Correlación clínico morfológica de la infección cervical subclínica producida por el virus del papiloma humano. *Arch Venez Farmacol Terapeut* 1988;7:168-184.
27. Nuovo G, Blanco J, Silverstein S, Crum C. Histologic correlates of papillomavirus infection of the vagina. *Obstet Gynecol* 1988;72:770-774.
28. Felix JC, Wright TC. Analysis of lower genital tract lesions suspicious for condylomata using in situ hybridization and the polymerase chain reaction for the detection of human papillomavirus. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:39-43.
29. Rincón Morales F. Conceptos básicos de la relación virus y cáncer del cuello uterino. En: Rincón Morales F, editor. *Ginecología* 96. Caracas: Artes Gráficas Eneide; 1996.p.85-114.
30. Fimiani M, Mazzenta C, Biagioli M, Anreassi I. Vulvar squamous papillomatosis and human papillomavirus infection. A polymerase chain reaction study. *Arch Dermatol Res* 1993;285:250-254.
31. Strand A, Wilander E, Zehbe I, Kraaz W, Rylander E. Vulvar papillomatosis, aceto-white lesions, and normal-looking vulvar mucosa evaluated by microscopy and human papillomavirus analysis. *Gynecol Obstet Invest* 1995;40:265-270.
32. Reid R, Stanhope R, Herschman B, Booth E, Phibbs G, Smith J. Genital warts and cervical cancer. *Cancer* 1982;50:377-387.
33. Gravitt P, Hakenewerth A, Stoerker J. A direct comparison of methods proposed for use in widespread screening of human papillomavirus infections. *Molecular and Cellular Probes* 1991;5:65-72.
34. Margall N, Matias-Guiu X, Chillón M, Coll P, Alejo M, Nunes V, et al. Detection of human papillomavirus 16 and 18 DNA in epithelial lesions of the lower genital tract by in situ hybridization and polymerase chain reaction: cervical scrapes are not substitutes of biopsies. *J Clin Microbiol* 1993;31:924-930.
35. Oliveira L, Frugulhetti I, Passos M, Cavalcanti S, Fonseca M. Human papillomavirus detection in genital lesions by in situ hybridization and ultrastructural observations. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1994;89:195-202.
36. McNicol P, Paraskevas M, Guijon F. Variability of polymerase chain reaction-based detection of human papillomavirus DNA is associated with the composition of vaginal microbial flora. *J Med Virol* 1994;73:194-200.

INFECCIÓN VAGINAL

37. Moscicki A, Palefski JM, Gonzales J, Smith G, Schoolnik GK. Colposcopic and histologic finding and VPH DNA test variability in young women positive for VPH DNA. *J Infect Dis* 1992;166:951-957.
38. Bornstein J, Shapiro S. Polymerase chain reaction search for viral etiology of vulvar vestibulitis syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:139-144.
39. Liverani C, Scarabelli C, Gherardi G, Ambrosi S. Papillomavirus infection of the epithelium of the vaginal vault. A prospective study of morphological aspects. *Minerva Ginecol* 1988;40:351-356.
40. Beckmann A, Sherman K, Myerson D, Daling J, McDougall J, Galloway D. Comparative virologic studies of condylomata acuminata reveal a lack of dual infections with the human papillomaviruses. *J Infect Dis* 1991;163:393-396.
41. Costa S, Rotola A, Terzano P, Secchiero P, Di Luca D, Poggi M, et al. Is vestibular papillomatosis associated with the human papillomavirus? *J Med Virol* 1991;35:7-13.
42. Welch JM, Nayagam M, Parry G, Das R, Campbell M, Whatley J, Bradbeer C. What is vestibular papillomatosis? A study of its prevalence, aetiology and natural history. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:939-942.
43. De Villiers E, Hirsch-Behnam A, Von Knebel-Doeberitz C, Neumann C, Zur Hausen H. Two newly identified human papillomavirus types (HPV 40 and 57) isolated from mucosal lesions. *Virology* 1989;171:248-253.
44. Sawchuk W. Vulvar manifestation of human papillomavirus infection. *Dermatol Clin* 1992;10:405-412.
45. Bergeron C, Ferenczy A, Richart R, Guralnick M. Micropapillomatosis labialis appears unrelated to human papillomavirus. *Obstet Gynecol* 1990;76:281-286.
46. Krebs HB, Helmkamp BF. Does the treatment of genital condylomata in men decrease the treatment failure rate of cervical dysplasia in the female sexual partner? *Obstet Gynecol* 1990;76:660-663.

Agradecimiento:

Al Dr. José Suárez por las tomas fotográficas de los hallazgos histológicos.

La Dirección-Redacción de la Gaceta Médica de Caracas agradece la colaboración, como asesores-revisores, de los doctores:

José Miguel Avilán Rovira
Harry Acquatella
Federico Moleiro
Bruno Burger
Aquiles Erminy