

La infección por papiloma virus humano en la mujer: una revisión del tema

An overview to human virus papilloma infection in the woman

Dra. C. Telma M. Ferrá Torres;^I Dr. C. Jorge Santana Álvarez;^{II} Dr. C. Gaspar Barreto Argilagos^{III}

I Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Dermatología. Profesor Consultante. Hospital Universitario Manuel Ascunce Domenech. Camagüey, Cuba. ftelma@finlay.cmw.sld.cu

II Doctor en Ciencias Médicas. Especialista de II Grado en Otorrinolaringología. Profesor Titular. Investigador Titular. Hospital Militar Universitario Dr. Octavio de la Concepción y de la Pedraja. Camagüey, Cuba. jorsan@finlay.cmw.sld.cu

III Doctor en Ciencias Pedagógicas. Profesor Consultante. Universidad de Camagüey. Camagüey, Cuba. gaspar.barreto@reduc.edu.cu

RESUMEN

Introducción: el conocimiento acerca de la infección por papiloma virus humano es relativamente limitado en el personal de la salud, por lo que es necesaria su actualización. **Desarrollo:** la infección por papiloma virus humano es la infección de transmisión sexual más frecuente. Se expresa en forma clínica, subclínica y latente. Se conocen más de 120 genotipos. Se han aislado más de 40 en el tracto genital inferior. Se encuentran en el 99,7% de los cánceres cervicouterino. Se clasifican según su capacidad oncogénica, de bajo y alto riesgo; los 6 y 11 son de bajo riesgo y causan el 90 % de los condilomas acuminados; estos últimos son un indicador para las infecciones por virus de alto riesgo. La vía de transmisión es generalmente sexual. La persistencia del virus es el factor más importante para desarrollar lesiones displásicas, cáncer cervicouterino, de vulva y otras malignidades. Los factores que influyen en su persistencia están ligados al hospedero, al virus y a los medio ambientales. La transmisión de la madre al niño es posible. El tratamiento persigue eliminar la lesión clínicamente visible, pero no reduce el riesgo de transmisión, ni de transformación a malignidad Se ha reportado la aplicación de dos tipos de vacunas. **Conclusiones:** el conocimiento acerca de la infección por papiloma virus humano ha evolucionado considerablemente en los

últimos años. Su infección persistente es la causa del cáncer cervicouterino, y está fuertemente implicada en otras malignidades.

DeCS: CONDILOMA ACUMINADO, INFECCIONES POR PAPILOMAS VIRUS; NEOPLASIAS DEL CUELLO UTERINO; ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL; LITERATURA DE REVISIÓN COMO ASUNTO.

ABSTRACT

Introduction: knowledge about human virus papilloma infection is relatively limited in the health-care staff, so it is necessary its updating. **Development:** human virus papilloma infection is the most common sexually transmitted infection. It is expressed in clinical and subclinical latent form. More than 120 genotypes are known. More than 40 in the lower genital tract have been isolated. They are found in the 99.7 % of cervical cancers. They are classified according to their oncogenic capacity, low and high risk; six and 11 are low risk and cause the 90 % of condilomata acuminatum; the latter are an indicator for high-risk virus infections. The transmission route is usually sexual. Virus persistence is the most important factor to develop dysplastic lesions, cervical and vulval cancer, and other malignancies. Factors that influence with its persistence are linked to the host, to the virus and to the environmental ones. The transmission from mother to child is possible. Treatment aims to eliminate the visible lesion clinically, but does not reduce the risk of transmission, or malignant transformation. The application of two types of vaccines has been reported. **Conclusions:** knowledge about human virus papilloma infection has evolved considerably in recent years. Its persistent infection is the cause of cervical cancer, and is heavily involved in other malignancies.

DeSC: CONDYLOMATA ACUMINATA; PAPILOMA VIRUS INFECTIONS; UTERINE CERVICAL NEOPLASM; SEXUALLY TRANSMITTED DISEASES.

INTRODUCCIÓN

El conocimiento acerca de la infección por papiloma virus humano ha evolucionado mucho en los últimos años, sin embargo, es relativamente limitado en el personal de la salud, por lo que es necesaria la puesta al día de los conocimientos en este sentido. En la actualidad las infecciones de transmisión sexual (ITS) conforman el grupo más frecuente de enfermedades infecciosas de declaración obligatoria, y

entre ellas las infecciones por papiloma virus humano (PVH) son las de mayor incidencia.¹ La infección por PVH se expresa en forma clínica, subclínica y latente.² La manifestación clínica habitual son los condilomas acuminados, verrugas anogenitales, verrugas genitales, papilomas venéreos, verrugas venéreoas cresta de gallo.³⁻⁵

En la infección subclínica, las lesiones sólo son visibles por colposcopia, tras la aplicación de ácido acético al 3-5 %. Esta forma de infección es muy importante, ya que al no ser aparentes las lesiones, se facilita el contagio. La infección latente, sin evidencia clínica ni histológica, sólo es posible revelarla con métodos de detección del ADN.⁶

La primera descripción de las verrugas se encuentra en los escritos de Celso (25 DC). En 1800 fue usado por primera vez el término de condiloma (redondeado) acuminado (puntiagudo).⁷

Por mucho tiempo se sospechó una causa infecciosa para las verrugas, esto se demostró en el siglo XIX. Uno de los primeros reportes de transmisión de verrugas en humanos fue por un accidente ocurrido en 1845 a un fabricante de velas de cera, que mientras estaba removiendo un condiloma acicular con su instrumento se lastimó debajo de la uña. Tiempo después apareció en el lugar de la lesión una verruga, que luego de destruirla repetidamente reaparecía, hasta que la uña fue finalmente removida.⁸

DESARROLLO

Las verrugas genitales y el cáncer cervicouterino (CCU) siempre fueron referidos como manifestaciones de enfermedades venéreas comunes, tales como sífilis y gonorrea. Esta teoría fue rebatida por una publicación hecha en 1917. Se usó un extracto de condiloma de pene, obtenido de un joven estudiante de medicina que no presentaba síntomas de enfermedad venérea alguna. Luego el extracto fue inoculado en el antebrazo del autor y el de su asistente, así como en la mucosa genital de una fémina. Después de dos meses y medio, la mujer desarrolló condiloma genital y en los brazos de los varones aparecieron verrugas. Estos y otros experimentos concluyeron que las verrugas genitales representaban enfermedades distintas causadas por un agente transmisible.⁸

Vargas,⁶ comenta que el origen viral de las verrugas fue postulado por Ciuffo en 1907, cuando este se indujo la formación de verrugas después de auto- inocularse extractos de verrugas libres de células.

El primer virus del papiloma fue aislado en conejos por Richard Shope en 1933.⁸ El concepto de que algunas verrugas pueden progresar a la malignidad fue establecido por los estudios de Rous y otros, quienes estudiaron la transmisión de verrugas que aparecen de manera natural en los conejos comúnmente llamados de cola de algodón. Estos investigadores descubrieron que las lesiones formadas en conejos domésticos después de inocularlos con extracto de verrugas, de los conejos de cola de algodón, eran sensibles a la progresión maligna. También se demostró que tales extractos causaban la aparición de verrugas sólo en conejos y no en otros animales, lo que ilustra la especificidad del virus por su hospedero.

En el siglo pasado, se observó que en ocasiones, las verrugas genitales se convertían de manera extraña en carcinomas de células escamosas de vulva y pene. En 1922 Lewandowsky y Lutz describieron una condición hereditaria muy extraña, la Epidermodisplasia verruciforme, caracterizada por verrugas atípicas que cubrían grandes áreas de la piel, la naturaleza infecciosa de esas verrugas fue confirmada por Jablonska y otros en 1972. Dos patólogos húngaros en 1936, Balo y Korpassy, trataron de establecer una posible relación entre ciertos tipos de cáncer y ciertos tipos de verrugas, en materiales de autopsias. Para 1967 había suficiente evidencia epidemiológica para postular que un agente infeccioso estaba relacionado con la ocurrencia del CCU. Sin embargo, no fue hasta la década de los 70 cuando se reconoció que los PVH podrían tener un papel en el desarrollo de las neoplasias cervicales.

El ADN del primer PVH que se describió fue el PVH 6, el cual se detectó en una verruga genital (condiloma acuminado), posteriormente se clonó y caracterizó. Esto permitió el aislamiento del ADN de un PVH muy relacionado (PVH 11) en papilomas de laringe y de verrugas genitales; y después, el ADN del PVH 16 y del PVH 18, estos dos últimos directamente de biopsias de cánceres cervicales.⁹

La transmisión sexual de las verrugas fue afirmada en 1959 por Barret. En 1956 Hoss y Durfel acuñaron el término de atípica "coilocítica". En 1960 Papanicolaou fue el primero en descubrir células originadas a partir de las verrugas con el término de halo perinuclear (imagen de célula hueca), de acuerdo a los trabajos de Vargas.⁶

En 1969 se señaló la heterogeneidad de los tipos de PVH;⁸ y Stanley⁷ señala que Meisels y Fortín fueron los que postularon al coilocito en la citología exfoliativa como patognomónico de infección por PVH.

El Dr. Harald Zur Hausen 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, por lo que le fue concedido el Premio Nobel de Medicina en 2008.

En la mujer, los condilomas acuminados aparecen en la mucosa o piel donde se ha producido el contagio. La localización primaria se observa en las zonas de mayor fricción durante el coito (horquilla vulvar, labios mayores y menores), pero las condiciones de humedad del aparato genital femenino y las posibles infecciones asociadas favorecen la propagación al resto de la vulva, periné y área perianal. Son formaciones papilomatosas, sésiles o pediculadas, únicas o múltiples, que comienzan como una pápula rosácea, pequeña, que crece y por reunión de varias de ellas toman el aspecto de una coliflor, húmedas y de consistencia blanda. En la piel de la vulva y periné suelen ser como masas blandas rosadas y vascularizadas, o blanquecinas, secas e hiperqueratósicas o pigmentadas.^{11,12}

En su evolución pueden permanecer indefinidamente con las características anteriores, involucionar o extenderse de forma progresiva. En este último caso pueden formar grandes placas infiltradas de aspecto tumoral y mamelonado que llegan a desfigurar la anatomía de la región sobre la que se asientan (condilomatosis gigante de Buschke-Löwenstein). Muchos estudios confirman que se comporta como un tumor invasivo con malignidad local.¹³

Bouscarat¹ señala que un 3 a 5 % de la población presentará lesiones clínicas, y 10 a 15 % tendrán infección latente. En un documento de consenso se afirma que entre un 2 a 20 % de la población femenina mundial es portadora oculta del papiloma virus humano en el cuello uterino,¹⁴ mientras que otros señalan que hasta un 40 %.¹² Monk y Tewari¹¹ manifiestan que el 80 % de la población está infectada con el PVH y Partridge, et al,¹² que el 20 % de los hombres menores de 25 años de edad.

Actualmente se conocen más de 120 genotipos,¹⁵ cada tipo muestra un tropismo particular por sitios anatómicos específicos, la más común piel y mucosas del tracto oral, respiratorio y anogenital.¹⁶⁻¹⁸ De todos ellos más de 40 tipos se han aislado en el tracto genital inferior.¹⁹ Su infección persistente está fuertemente implicada en otras malignidades, las que incluyen el cáncer de ano,²⁰ pene,²¹ vulva,²² piel, faringe, laringe,²³ esófago,¹⁹ conjuntiva,²⁴ y oral.²⁵ Albarrán, et al,²² comentan que ha sido asociado con el cáncer de próstata y de vejiga. Atalay, et al,²³ plantean que puede ser este el agente causal del carcinoma de ovario.

Los PVH, miembros de la familia Papovaviridae, son clasificados en géneros, especies y tipos,²⁶ son pequeños virus de estructura isocáedrica de 55 micrómetros de diámetro con un núcleo central denso de ADN de doble banda, circular de escasamente 8 000 pares de bases.²⁷ El virus consta de varios genes u opening reading frames (ORF) de dos tipos diferentes: hasta 8 genes de expresión temprana (E1-E8) responsables de la replicación del ADN, regulación transcripcional y transformación del ADN de la célula infectada, y dos genes de expresión tardía

(L1 y L2) los que codifican las proteínas de la cápsida viral. Una región de control, denominada long control region (LCR), encargada de controlar la expresión de los genes tempranos E6 y E7.

Los papiloma virus humanos, al igual que otros virus, aprovechan la maquinaria celular para replicarse; son epiteliotróficos y una vez que alcanzan las células basales pueden permanecer en forma episomal, en estado latente, o bien abandonar esa latencia y aprovechar la diferenciación celular propia del epitelio cervical. De este modo, paralelamente a la maduración del epitelio cervical, los PVH expresan sus genes de forma secuencial; en primer lugar los genes tempranos (E1... E8), en las capas basales y posteriormente, en las capas superficiales del epitelio más diferenciado, expresan sus proteínas tardías (L1 y L2) que forman la cápsida y permiten el ensamblaje de nuevas partículas virales que repetirán el ciclo. En determinadas circunstancias fisiológicas de permisibilidad inmunológica y tras un período de persistencia de la infección, generalmente largo, las partículas de ADN viral que se encuentran en forma episomal sufren un proceso de integración dentro del genoma celular y con ello una serie de acontecimientos que conducen a un proceso de bloqueo de proteínas con funciones importantes en el ciclo celular (p53 y Rb) y, como consecuencia, alteraciones en el crecimiento normal y diferenciación del epitelio cervical seguidas de un acúmulo de errores genéticos (clastogénesis) que son la base de la transformación tumoral.⁶

Los productos de los genes tempranos actúan como oncoproteínas, las que al inactivar los productos génicos celulares supresores de tumores p53 y prb, causan proliferación celular descontrolada. Como consecuencia del bloqueo del sistema de reparación de errores, la célula no solamente es incapaz de eliminar el ADN viral, sino que también se ve imposibilitada para arreglar errores intrínsecos al ADN celular, de modo que acumulan alteraciones genéticas y además, como el proceso de apoptosis también se ha bloqueado se convertirá en una célula inmortalizada con ADN en progresiva decadencia, es decir en una célula con fenotipo neoplásico.⁶

Los PVH se han subclasificado según el material oncogénico en bajo y alto riesgo.²⁸⁻³⁰ Otros autores añaden los de riesgo intermedio.²⁸ La International Agency For Research Cancer (IARC) de la OMS los clasifica en oncogénicos (tipos 16, 18, 31, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56) y probablemente oncogénicos (tipos 26, 53 y 66).³¹

Los PVH⁶ y 11 son considerados de bajo riesgo, sus lesiones son casi siempre benignas o se asocian a grados discretos de displasia cervical, y causan el 90 % de los condilomas acuminados,³² pero son un importante indicador para las infecciones por virus de alto riesgo.³³ La infección está asociada en un 20 a 30 % de los casos, a lesiones cervicales o anales¹ y es frecuente su coexistencia con formas subclínicas (multi-infección; estas últimas suelen ser causadas por tipos de

PVH de alto riesgo oncogénico.⁴ La incidencia de infección con tipos virales oncogénicos parece ser más alta que con tipos virales no oncogénicos.⁶

Los PVH 16 y 18 son los agentes causales del 70 % de los CCU.¹⁰ Kenter G.G, et al,²⁹ señalan el PVH¹⁶ está implicado en más del 75 % de los casos de neoplasia vulvar intraepitelial (NVI). En mujeres con condilomas acuminados, el riesgo de NVI aumenta ocho veces.⁶

Desde hace más de 20 años, diversos autores señalan que el cáncer cervical se comporta como una enfermedad de transmisión sexual.^{34, 35} Esto ha sido validado, tanto por múltiples estudios epidemiológicos, como por la evidencia molecular de que el ADN del PVH está integrado en las células neoplásicas en casi todos los carcinomas cervicales (99,7 %).³⁶

En términos de salud pública, el descubrimiento de que el cáncer cervical es una rara consecuencia de la infección por el papiloma virus humano es equiparable, en importancia al descubrimiento de la asociación entre el tabaco y el cáncer de pulmón o entre infecciones crónicas con virus de la hepatitis C y riesgo de cáncer de hígado.⁹ Los PVH son muy resistentes al nitrógeno líquido, a agentes clorados, como el de las piscinas, 18 al frío y al calor.³⁷ Su período de incubación es difícil de precisar, se estima entre pocas semanas y varios meses.³⁸

La infección ocurre cuando las células basales del huésped se exponen a la infección viral a través de una barrera epitelial dañada, como sucede durante el acto sexual o como producto de otras abrasiones dérmicas menores.³⁹

El riesgo de adquisición del papiloma virus humano después de un contacto sexual infectante es de 60 a 70 %, mayor en la mujer en relación al hombre; lo más común es que la infección genital cutánea a PVH se resuelva espontáneamente, gracias a una buena respuesta inmunológica.¹⁸

El modo de transmisión es generalmente por vía sexual, la auto-contaminación o la aloinoculación de verrugas digitales es posible¹ aunque se sugieren otros, como fómite iatrogénico durante la exploración ginecológica y anal con instrumental mal esterilizado,⁴⁰ o artículos de uso personal como jabón y toallas húmedas usados previamente por personas infectadas.¹⁸ Lu Y. et al,³⁵ apuntan el rol de la sauna en la aparición de los condilomas acuminados anales.

La transmisión del PVH de la madre al niño es posible, sea en el útero a través de la placenta o sea en el momento del parto.¹⁸ En el niño, la infección oral a PVH tipos 6 y 11, es responsable de la papilomatosis laríngea, que puede comprometer la vida de este.^{41,42}

El mayor riesgo de adquisición del papiloma virus humano se relaciona con el inicio temprano de las relaciones sexuales, el elevado número de parejas sexuales a lo largo de la vida, el cambio frecuente de parejas sexual, no uso de condón o el

contacto sexual con una persona con una historia de promiscuidad, o con varones que tienen contactos con mujeres que ejercen la prostitución.⁶

La mucosa cervical presenta una zona de transición que corresponde al encuentro entre un epitelio glandular del endocérvix y un epitelio pavimentoso estratificado del exocérvix. Esta zona está caracterizada por su complejidad, su fragilidad mecánica e inmunitaria y constituye un sitio preferencial de desarrollo de lesiones precancerosas y cancerosas del cuello.¹⁸

A pesar de ser la infección por PVH la causa necesaria del cáncer de cérvix, no es de ninguna manera suficiente para el desarrollo de este tumor, la persistencia del virus en el epitelio cervical es el factor más importante de riesgo de desarrollo de lesiones displásicas y de cáncer de cuello.⁹ Los factores que influyen en la persistencia del virus están ligados al hospedero (estado inmunitario), al virus (genotipo, carga viral) y a los medio ambientales.¹⁸

Los principales cofactores de progresión medio ambientales en las mujeres son: la edad temprana del primer coito, número de parejas sexuales, tabaquismo, multiparidad, el uso prolongado de anticonceptivos orales y otras ITS. La inmunodepresión inherente a la coinfección por VIH es un factor determinante de progresión neoplásica.⁹ Otros autores señalan además el estado nutricional, higiene deficiente, laceraciones, traumatismos durante el parto y cervicitis.⁴³

Los estudios de parejas sexuales muestran claramente la importancia del hombre en la carcinogénesis cervical. El riesgo para una mujer de ser infectada y desarrollar un cáncer de cérvix, depende no sólo de su comportamiento sexual, sino también del de su compañero. El riesgo de cáncer de cuello uterino está significativamente aumentado en las mujeres que viven con hombres que tengan o hayan tenido numerosas parejas sexuales.¹⁸

En un documento de consenso se apunta que la relación entre edad y prevalencia de la infección por PVH (alta en edades jóvenes y baja en edades adultas) y la tasa de incidencia de cáncer de cérvix (baja en edades jóvenes y creciente a partir de los 30-35 años de edad), sugiere que, a nivel poblacional, el período de inducción entre la exposición al PVH y el cáncer de cérvix es de aproximadamente unos 10 ó 15 años, y que son las portadoras crónicas de una infección por PVH (adquirida probablemente en la juventud) las que constituyen el grupo de alto riesgo para desarrollar cáncer.⁶

El diagnóstico de los condilomas acuminados es clínico. La biopsia se indica si hay duda.⁴³ Histológicamente presentan acantosis, con proyecciones interpapilares elongadas y mitosis cerca de la capa de células basales. La presencia de coilocitosis en la dermis profunda es lo más importante para establecer la causa viral.⁴⁰

Los métodos clásicos de diagnóstico vírico como la microscopía electrónica, los cultivos y los métodos inmunológicos no son adecuados para la detección del PVH, ya que no pueden cultivarse. En la actualidad, los métodos establecidos para la detección del virus son la captura de híbridos de ácido nucleicos y la reacción en cadena de la polimerasa conocida como PCR por sus siglas en inglés (Polymerase Chain Reaction). La prueba de Hybrid Capture II (Digene, EE.UU) tiene una sensibilidad y especificidad casi igual a la PCR, con la ventaja de su sencillez y buena reproducción de los resultados, mientras que la PCR permite la detección del ADN y los genotipos virales, por lo que constituye hoy en día la prueba de elección para la tipificación viral.¹²

El tratamiento no elimina eficazmente ni modifica la historia natural de la infección,⁴⁰ su objetivo es eliminar la lesión clínicamente visible, y descansa, en general, en tres armas diferentes: uso tópico de drogas citodestructivas, la cirugía y los métodos inmunomoduladores.

Entre las sustancias citotóxicas se señalan la podofilotoxina, podofilina y ácido tricloroacético. La terapéutica quirúrgica incluye la crioterapia, excisión quirúrgica, electrocirugía y láser de dióxido de carbono; y entre los inmunomoduladores se encuentran, la crema de Imiquimod, la homeopatía y las vacunas.

Recientemente se ha reportado la aplicación de dos tipos de vacunas que son profilácticas para el CCU. Una bivalente (Cervarix), contra los PVH 16 y 18, elaborada por la Glaxo, y una tetravalente (Gardasil), elaborada por la Merck, dirigida contra los PVH 6, 11, 16 y 18.⁴³ Las vacunas no tienen efecto terapéutico en aquellas mujeres que estaban previamente infectadas y deben administrarse antes de las primeras relaciones sexuales.¹⁸ Su costo (tres dosis) es entre \$300 y \$500.⁴³

El 30 % de los cánceres cervicales no son ocasionados por los PVH 16 y 18, por tanto, con la introducción de estas vacunas no se elimina la necesidad del pesquiasaje para dicha neoplasia mediante la prueba citológica, tanto para las mujeres infectadas con otros genotipos, como para aquellas que estaban infectadas antes de ser vacunadas,⁴⁰ por otra parte, hasta el presente no se conoce la duración de la inmunidad que provocan.³⁹

Mosavel, et al,⁴³ apuntan que la vacuna representa un importante paso en la lucha contra el PVH y el cáncer cervical, pero que esto no disminuye la importancia de la educación para la salud o el pesquiasaje, particularmente en adolescentes, y concluyen que es necesario mejorar el nivel de conocimiento en relación con esta enfermedad.

CONCLUSIONES

El conocimiento acerca de la infección por papiloma virus humano ha evolucionado considerablemente en los últimos años. De ellos más de 40 tipos se han aislado en el tracto genital inferior. Su infección persistente es la causa del cáncer cervicouterino, y está fuertemente implicada en otras malignidades. El tratamiento no elimina eficazmente ni modifica la historia natural de la infección. Se ha reportado la aplicación de dos tipos de vacunas que son profilácticas.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICAS

1. Bouscarat F, Dupin N, Javier M, Drobacheff C, Milpied B, Vexiau D. Maladies sexuellement transmissibles recommandations diagnostiques et thérapeutiques. Verrues génitales (condylomes) externes. Ann Dermatol Venereol. 2006; 133 (8/9): 2536-8.
2. Balestena Sánchez JM, Suárez Blanco C, Piloto Morejón M, Batista Carvajal R. Correlación entre el diagnóstico citológico, colposcópico y biopsia dirigida con el diagnóstico histológico por conización. Rev Cubana Obstet Ginecol [serie en Internet]. 2004 [citado 18 jul 2008]; 30(3):[aprox. 14 p.]. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/gin/vol29_1_03/gin07103.htm
3. Lantero Abreu MI, Torres Peña R, Joanes Fiol J, Alonso Gómez ME, Abreu Daniel A, Lobio Cárdenas Z, et al. Infecciones de transmisión sexual. Pautas para su tratamiento. La Habana: MINSAP; 2004.
4. Ruiz Martínez MC, Bordelois Abdo JA, Fernández Ramírez I, Chacón Benítez O. Infección por el virus del papiloma humano. Rev Inf Cient. 2006; 50(2):23-9.
5. Sociedad Española de Ginecología. La infección por papilomavirus. España: SEGO; 2002.
6. Vargas Hernández VM. Virus del papiloma humano. Aspectos epidemiológicos, carcinogénicos, diagnósticos y terapéuticos. Ginecol Obstet México. 1996; 64(sep):411-6.
7. Stanley M. HPV:immune response to infection and vaccination. Infectious Agents and Cancer [serial on the Internet]. 2010 [cited 2005 nov 9]; 5:[about. 5 p.]. Available from: <http://www.infectagentscancer.com/content/5/1/19>
8. Carvajal Balaguera J, Martín García-Almenta M, Oliart Delgado de Torres S, Camuñas Segovia J, Peña Gamorra L, Gómez Maestro P, et al. Condiloma

- acuminado gigante inguinal y perianal: cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento. *MAPFRE Med.* 2006; 17(2):144-50.
9. Mudrikova T, Jaspers C, Ellerbroek P, Hoepelman A. HPV-related anogenital disease and HIV infection: not always "ordinary" condylomata acuminata. *Neth. J. Med.* 2008; 66(3):98-102.
 10. Sociedad Española de Ginecología. La infección por papilomavirus. España: SEGO; 2002.
 11. Monk BJ, Tewari KS. The spectrum and clinical sequelae of human papillomavirus infection. *Gynecol Oncol.* 2007; 107(2 Suppl. 1):6-13.
 12. Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papilloma virus infection in men. *Lancet Infect Dis.* 2006; 6:21-31.
 13. Steben M, Duarte-Franco E. Human papillomavirus infection: epidemiology and pathophysiology. *Gynecol Onco.* 2007; 107(2 Suppl):2-5.
 14. Aubin F, Pretet C, Mougin D. Infection a papillomavirus humains. *Ann Dermatol Venerol.* 2007; 134(1):94-9.
 15. Zhang D, Zhang Q, Zhou L, Huo L, Zhang Y, Shen Z, et al. Comparison of prevalence, viral load, physical status and expression of human papillomavirus-16, -18 and -58 in esophageal and cervical cancer: a case-control study. *BMC Cancer* [serial on the Internet]. 2010 [cited 2005 nov 9]; 10:[about. 650 p.]. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/10/650>
 16. Ramamoorthy S, Tsueng Liu Y, Luo L, Milla K, Lu Q, Carethers J M. Detection of Multiple Human Papillomavirus Genotypes in Anal Carcinoma. *Inf Agen Can* [serial on the Internet]. 2010 [cited 2005 nov 9]; 5:[about. 17 p.]. Available from: <http://www.infectagentscancer.com/content/5/1/17>
 17. Gross G, Pfister H. Role of human papillomavirus in penile cancer, penile intraepithelial squamous. *Med Microbiol Immunol.* 2004 Feb; 193(1):35-44.
 18. Skapa P, Zamecnik J, Hamsikova E, Salakova M, Smahelova J, Jandova K, et al. Human Papillomavirus (HPV). Profiles of vulvar lesions: possible implications for the classification of vulvar squamous cell carcinoma precursors and for the efficacy of prophylactic HPV vaccination. *Am J Surg Pathol.* 2007; 31(12):76-87.
 19. Anorlu RI. What is the significance of the HPV epidemic? *Can. J Urol.* 2008; 15 (1):3860-5.
 20. Iuorno J, Truskinovsky A, Chung G, Krachmer J, Bawcombe D, Huang A. Conjunctival condylomata acuminata. *Cornea.* 2008; 27(5):621-4.

21. Elghelbazouri Y, Afifi Benameur A, Elhallaoui F, Kettani M, Aitourhrouil K, Senouci B. Carcinoma verruquex bucal et infection a papillomavirus. *Ann Dermatol Venereol*. 2007; 134(1):659-62.
22. Albarrán Y, Carvajal A, de la Garza A, Cruz Quiroz BJ, Vázquez Zea E, Díaz Estrada I, et al. MVA E2 recombinant vaccine in the treatment of human papillomavirus infection in men presenting intraurethral flat condyloma: a phase I/II study. *Bio Drugs*. 2007; 21(1):47-59.
23. Atalay F, Taskiran C, Taner MZ, Pak I, Or M, Tuncer S. Detection of human papillomavirus DNA and genotyping in patients with epithelial ovarian carcinoma. *J Obstet Gynaecol Res*. 2007; 33(6):823-8.
24. Bernard Hu, Calleja-Macias IE, Duna ST. Genome variation of humanpapilloma virus types: phylogenetic and medical implications. *Int J Cancer*. 2006; 118:1071- 6.
25. Sánchez-Vargas LO, Díaz-Hernández C, Martínez-Martínez A. Detection of Human Papilloma Virus (HPV) in oral mucosa of women with cervical lesions and their relation to oral sex practices. *Inf Agen Can*. 2010; 5:25.
26. Rozmus-Warcholiska W, Loch T, Czuba B, Mazurek U, Mucha J, Dworak D, et al. Genital warts associated with HPV infection during II and III trimester of pregnancy- a case report and analysis of treatment options. *Ginekol Pol*. 2007; 78 (11):888-91.
27. Zimet GD, Weiss T W, Rosenthal SL, Good MB, Vichnin MD. Reasons for non-vaccination against HPV and future vaccination intentions among 19-26 year-old women. *BMC Women's Health* [serial on the Internet]. 2010 [cited 2005 nov 9]; 10:[about. 27 p.]. Available from: <http://www.biomedcentral.com./1472-6874/10/27>
28. Kresge KJ. Cervical cancer vaccines: introduction of vaccines that prevent cervical cancer and genital warts may fore-shadow implementation and acceptability issues for a future AIDS vaccine. /AV/ Rep [serial on the Internet]. 2005 [cited 2008 mar 9]; 9(5):[about. 9 p.]. Available from: <http://www.aegis.org/pubs/IAVI/2005/IAVI0511-01-EN.htm/>
29. Kenter Gemma G, Welters MJP, alentijn RPM, Lowik MJG, Berends-van der Meer DMA, Vloon APG, et al. Vaccination against HPV-16 Oncoproteins for Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *N Engl J Med*. 2009; 361:1838-47.
30. Dinh TH, Sternberg M, Dunne EF, Markowitz LE. Genital warts among 18- to 59-year-olds in the United States, national health and nutrition examination survey, 1999--2004. *Sex Transm Dis*. 2008; 35(4):357-60.
31. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci*. 2006; 110:525-41.

32. Papillomes viraux cutanés et condylomes. *Ann Dermatol Venereol*. 2003; 130 (10):134-9.
33. Montero Varela MP, Batallán Jerez MP, Batista Muño N, Páger Haber A. Condiloma acuminado gigante. Presentación de un caso. *Correo Científico Médico de Holguín [serie en Internet]*. 2004 [citado 10 feb 2008]; 30(3):[aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://articulos&ejemplar=116&id.hlg.sld.cu>
34. Sumino Y, Mimata H, Nomura Y. Urethral condyloma acuminata following urethral instrumentation in an elderly man. *Int J Urol*. 2004; 11(10):928-30.
35. Lu Y, Wang XL, Wu D, Dong ZB. Clinical features and epidemiological survey of perianal warts in 72 males. *Zhonghua Nan Ke Xue*. 2006; 2(10):923-6.
36. Gerein V, Schmandt S, Babkina N, Barysik N, Coerdts W, Pfister H. Human papilloma virus (HPV)-associated gynecological alteration in mothers of children with recurrent respiratory papillomatosis during long-term observation. *Cancer Detect Prev*. 2007; 31(4):276-81.
37. Fernández -Obanza W, Louro González A. Condilomas acuminados. *Guías clínicas*. 2003; 3(33):153-6.
38. Penneys N. Diseases caused by viruses. En: Elder D, Elenitsas R, Johnson B, Iofreda M, Miller J, Miller O, editors. *Lever's Histopathology of the skin*. 8 ed. [CD-ROM]. London: Lippincott Williams & Wilkins; 2007
39. Hernández Menéndez M, Ríos Hernández M de los A, Aguilar Vela de Oro O, Torres Chávez A. Actualización de la terapéutica del papilomavirus humano. Terapia convencional. *Rev Cubana Med [serie en Internet]*. 2004 [citado 7 sept 2006]; 43 (1):[aprox. 7 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232004000100009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
40. Hakim AA, Lin PS, Wilczynski S, Nguyen K, Lynes B, Wakabayashi MT. Indications and efficacy of the human papillomavirus vaccine. *Curr Treat Options Oncol*. 2007; 8(6):393-401.
41. Steinbrook R. The Potencial of humanpapilloma virus vaccines. *Perspective*. 2006; 354(11):1109-12.
42. Juárez-Albarrán AC, Juárez Gámez CA. Vacuna contra el virus del papilomahumano. *Rev Med Inst Mex Seg Soc*. 2008; 46(6):631-7.
43. Mosavel M, El-Shaarawi N. I have never heard that one: young girls' knowledge and perception of cervical cancer. *J Health Commun*. 2007; 12(8):707-19.

Recibido: 28 de marzo de 2011

Aprobado: 11 de julio de 2011

Dra. C. Telma M.Ferrá Torres. Email: ftelma@finlay.cmw.sld.cu