

# Relación causal entre virus del papiloma humano y cáncer cervicouterino y consecuencias para la prevención

Nubia Muñoz<sup>1</sup> y F. Xavier Bosch<sup>2</sup>

*En el presente artículo se revisan las pruebas epidemiológicas que vinculan a los virus del papiloma humano (VPH) con el cáncer cervicouterino. Los autores llegan a la conclusión de que más de 90% de todos los cánceres de cuello de útero se pueden atribuir a ciertos tipos de VPH, de los cuales el VPH 16 representa la mayor proporción (alrededor de 50%), seguido de los VPH 18 (12%), 45 (8%) y 31 (5%). El reconocimiento de esta situación tiene implicaciones de gran alcance en lo referente a la prevención primaria y secundaria de este proceso maligno. Actualmente se están desarrollando vacunas profilácticas y terapéuticas contra los VPH y la identificación de los distintos tipos de VPH se está incorporando a programas de tamizaje de tipo piloto en algunos países desarrollados. En países en desarrollo, los programas de tamizaje convencionales de buena calidad siguen siendo la mejor avenida para el control del cáncer cervicouterino mientras no se logre desarrollar una vacuna inocua y eficiente que se pueda aplicar a toda la población.*

Actualmente se cree que ciertos tipos de virus del papiloma humano (VPH) son el factor etiológico central en la aparición del cáncer de cuello de útero y de sus lesiones precursoras. De ahí que se estén desarrollando vacunas para prevenir la infección por VPH o inducir la regresión de las lesiones neoplásicas que con ellos se asocian (1).

Dado que en el mundo entero el cáncer cervicouterino es el cáncer más común en la mujer, a excepción del cáncer de mama (2), el descubrimiento de que ciertos tipos de VPH son sus principales agentes causales implica que se ha identificado el carcinógeno más importante en la mujer hasta la fecha, ya que la causa principal del cáncer de mama sigue siendo un enigma.

En 1988 y 1991 evaluamos las pruebas epidemiológicas que vinculan al VPH con el cáncer cervicouterino y sacamos la conclusión de que, pese a su carácter con-

vincente, la hipótesis de causalidad seguía sin confirmarse. Problemas relacionados con el diseño de los estudios y con los métodos de detección de VPH eran las principales limitaciones de los informes que existían en aquel momento (3, 4). Hoy en día, en cambio, las pruebas epidemiológicas a favor de la existencia de una asociación incluyen un conjunto muy extenso y bastante coherente de series de casos y de estudios de casos y controles, junto con algunos estudios de cohortes.

En la presente revisión nos limitaremos a examinar aquellos estudios que satisfagan los siguientes criterios:

a) El estudio se ha limitado al cáncer cervicouterino invasor, al carcinoma in situ (CIS) o a neoplasias intraepiteliales cervicouterinas (NIC) moderadas o graves (II o III). Consideramos que esta limitación es importante, ya que los signos citológicos e histológicos de infección por VPH son, en opinión de la mayoría de los patólogos, imposibles de distinguir de las NIC de bajo grado (NIC I). Por consiguiente, estas lesiones podrían considerarse la manifestación morfológica de la infección producida por

<sup>1</sup> Agencia Internacional de Investigación del Cáncer, Lyon, Francia. Dirección postal: 150 Cours Albert Thomas, F-69372 Lyon cédex 08, Francia.

<sup>2</sup> Hospital Durán i Reynals, Barcelona, España.

VPH o un marcador de exposición a VPH, más que un resultado patológico final.

b) En el estudio se han usado métodos de hibridación precisos para detectar el ácido desoxirribonucleico (ADN) de VPH —es decir, métodos basados en el blot de Southern o en la reacción en cadena de la polimerasa (RCP)— y especímenes cervicouterinos sin fijación.

c) Si el estudio era de casos y controles o de cohortes, satisfacía los requisitos de diseño básicos destinados a eliminar o a reducir sesgos y factores de confusión.

## SERIES DE CASOS

### Estudios sobre neoplasias cervicouterinas intraepiteliales II-III

La prevalencia de ADN procedente de VPH en las NIC II-III varió de 39 a 97% en los estudios en que se aplicó el blot de Southern (5–11) y de 75 a 100% en los estudios en que se usaron métodos a base de la RCP (12–14). En todas las series, los VPH 16 y 18 fueron los detectados con mayor fre-

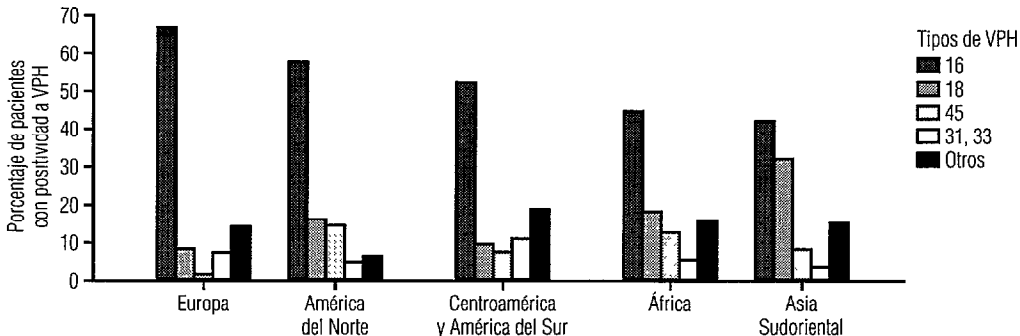
cuencia, aunque algunas lesiones contenían VPH 6 u 11.

### Cáncer cervicouterino invasor de células escamosas

El estudio más extenso, que ha sido el Estudio Biológico Internacional sobre Cáncer de Cuello de Útero (EBICCU), se hizo con más de 1000 biopsias procedentes de 22 países y con un ensayo basado en la técnica de RCP y capaz de detectar a más de 25 tipos de VPH. Se detectó ADN de VPH en 92,7% de los tumores y los VPH detectados con mayor frecuencia fueron los tipos 16 (en 49,2% de los tumores), 18 (en 11,7%), 45 (en 8%) y 31 (en 5%). El tipo 16 fue el más frecuente en todos los países a excepción de Indonesia, donde el tipo 18 fue más común. En el occidente de África se detectó un conglomerado de VPH 45, mientras que los tipos 39 y 59 se detectaron casi exclusivamente en América Latina (15). En la figura 1 se presenta la distribución de los principales tipos de VPH por zonas geográficas.

En informes anteriores al del EBICCU, se había detectado ADN de VPH en 68 a 86%

**FIGURA 1.** Distribución de tipos específicos de virus del papiloma humano (VPH) en individuos positivos a VPH en distintos lugares. La distribución de cada grupo o conjunto de grupos se indica como porcentaje del total de VPH identificados en cada lugar



de los casos examinados con el blot de Southern (5, 6, 10, 16) y en 67 a 100% de los estudiados con métodos a base de la RCP (17-26).

## Adenocarcinoma

En el EBICCU, se detectó ADN de VPH en 95% de 43 adenocarcinomas y tumores adenoescamosos; los VPH 16 y 18 constituyeron 51 y 24%, respectivamente, de los tipos de VPH detectados (15). En series más pequeñas cuyos resultados se habían notificado con anterioridad, se había detectado ADN de VPH en 52 a 64% de los casos sometidos al blot de Southern (16, 27) y en 88% de los casos estudiados por un método basado en la RCP (17). Como sucedió en el EBICCU, el VPH detectado con mayor frecuencia fue el tipo 18.

## ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES

### Neoplasias cervicouterinas intraepiteliales II-III

En el cuadro 1 se resumen los resultados de siete estudios de casos y controles que cumplieron con los criterios de inclusión. Seis se efectuaron con métodos basados en la RCP y uno con la técnica de blot de Southern.

En España, Bosch, et al. (28) compararon 57 casos de displasia grave (NIC III) o CIS confirmados por examen histológico con 193 controles apareadas por edad, fecha del examen citológico y centro de reclutamiento. Los controles tuvieron diagnósticos citológicos de cambios inflamatorios inespecíficos o de Papanicolaous grado I y II. Los diagnósticos citológicos e histológicos de los casos y controles fueron confirmados por un panel de citopatólogos. La edad promedio de los casos y también de los controles fue de 36 años. Para detectar los VPH se aplicó la técnica de RCP con cebadores para las secuencias de consenso de la región L1 y sondas para los VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33 y

35. Entre los casos y controles se encontró una prevalencia de ADN de VPH de 70,7 y 4,7%, respectivamente. Los riesgos estimados se ajustaron según edad, zona geográfica, número de compañeros sexuales, número de compañeras sexuales del marido, edad en el primer coito y presencia de *Chlamydia trachomatis*. La razón de posibilidades (en inglés *odds ratio*) ajustada (RPa) y el intervalo de confianza (IC) de 95% correspondientes a la presencia de ADN de VPH fueron los siguientes: RPa: 56,9; IC95%: 24,8 a 130,6. La fracción atribuible (FA) fue de 72,4%. Las RPa y los IC95% correspondientes a tipos específicos de VPH fueron los siguientes: VPH 16: RPa = 295,5; IC95% = 44,8 a 1946,6; VPH 31, 33, ó 35: RPa = 28,9; IC95% = 5,5 a 152,8; VPH de tipo no identificado: RPa = 18,7; IC95% = 6,6 a 54,8.

Como parte del mismo proyecto, se llevó a cabo un segundo estudio en la ciudad de Cali, Colombia, en que se compararon 125 casos de NIC III confirmados por examen histológico con 181 controles mediante un mismo diseño epidemiológico y los mismos métodos de laboratorio (28). La edad promedio de los casos y de los controles fue de 39 años. La prevalencia de ADN de VPH entre los primeros fue de 63,2% y entre los segundos de 10,5%. Los riesgos estimados se ajustaron por edad, zona geográfica, número de compañeros sexuales, edad en el primer coito, presencia de *C. trachomatis* y consumo de tabaco. Las RPa y los IC95% correspondientes a la presencia de ADN de VPH fueron de 15,5 y de 8,2 a 29,4, respectivamente, mientras que la FA fue de 60,3%. La RPa y el IC95% correspondientes a tipos de VPH específicos fueron los siguientes: VPH 16: RPa = 27,1; IC95% = 10,6 a 69,5; VPH 31, 33, ó 35: RPa = 23,4; IC95% = 2,8 a 190,6; VPH de tipo no identificado: RPa = 12; IC95% = 5,1 a 28,6. En ambos estudios las RPa relacionadas con la presencia de NIC III aumentaron a medida que aumentó la cantidad estimada de ADN de VPH.

El ensayo a base de RCP que se usó en los dos estudios se hizo con la versión temprana de los cebadores de secuencias de con-

**CUADRO 1. Datos derivados de siete estudios de casos y controles sobre las NIC II-III**

Autor, país	Casos (No.)	Controles (No.)	Prueba detectora de VPH	Prevalencia observada de VPH		Razón de posibilidades ajustada (intervalo de confianza de 95%)	Fracción atribuible a VPH (%)	
				Tipo de VPH	Casos			Controles
Bosch, et al., 1993 (26), España	157 (NIC III, CIS)	193	RCP para las regiones de consenso L1 de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33 y 35	Todos los investigados VPH 16	70,7 49,0	4,7 0,5	56,9 (24,8-130,6) 295,5 (44,8-1946,6)	72,4 59,6
Bosch, et al., 1993 (26), Colombia	125 (NIC III, CIS)	181	RCP para las regiones de consenso L1 de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33 y 35	Todos los investigados VPH 16	63,2 32,8	10,5 3,3	15,5 (8,2-29,4) 27,1 (10,6-69,5)	60,3 46,3
Schiffman, et al., 1993, Estados Unidos	50 (NIC II-III)	433	RCP para las regiones de consenso L1 de VPH 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 57, 59, PAP 88, PAP 155, PAP 238A, PAP 251, PAP 291 y W13B	Todos los investigados VPH 16/18	90 62	17,7 2,9	42,0 (15,3-124,3) 180,0 (49-630)	87,9 83,8
Becker, et al., 1994 (14), Estados Unidos	176 (NIC II-III)	311	RCP para las regiones de consenso L1 de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, PAP 88, PAP 238 y W13B	Todos los investigados VPH 16	93,8 52,4	42,1 8,6	20,8 (10,8-40,2) 9,9 (5,4-18,3)	89,0 44,0
Olsen, et al., 1995 (37), Noruega	98 (NIC II-III)	221	Cebadores generales anidados para RCP, dirigidos a VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33 y otros tipos (no conocidos)	Todos los investigados VPH 16	90,8 65,3	15,4 6,3	72,8 (27,6-191,9) 182,4 (54,0-616,1)	92,0 92,0
Liew, et al., 1995 (32), Taiwan	48 (NIC II-III o cáncer invasor)	261	RCP para las regiones de consenso L1 de VPH 6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 40, 42, 45, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 68, PAP 88, PAP 155, PAP 238A, PAP 291 y W13B	Todos los investigados Tipos de alto riesgo de riesgo moderado de riesgo bajo	91,7 58,3 31,3 2,1	9,2 0,8 4,2 4,2	122,3 (38,5-388,9) 1279,9 (185,5-8829,8) 96,8 (23,8-410,5) 4,8 (0,5-47,8)	91,8 91,1 80,4 13,8
Brison, et al., 1994 (33), Canadá	466 (NIC II-III)	408	Blot de Southern para VPH 16	VPH 16	42,5	6,0	8,7 (5,1-15,0)	32,0

senso y de la sonda genérica, que detectaban un espectro más limitado de tipos de VPH. Por lo tanto, es posible que algunos tipos de VPH no hayan sido detectados. Cuando se usaron muestras obtenidas por biopsia en lugar de raspados, se observaron, además, prevalencias más altas de VPH. Esto apunta a la probabilidad de que las RPa ajustadas y las FA presentadas en el cuadro 1 sean subestimaciones de las RPa y FA verdaderas.

A fin de tratar de identificar los cofactores que podrían determinar la progresión desde la etapa de positividad al ADN de VPH hasta la de NIC III, el análisis de casos y controles de estos datos se limitó solo a los casos y controles positivos a ADN de VPH. Este análisis sugirió que el haber tenido el primer coito a una edad temprana y el tener antecedentes de alta paridad aumentaban el riesgo de progresar a una NIC III (29).

Asimismo se encontró, habiéndose tenido en cuenta el importante efecto del VPH, que la seropositividad a *C. trachomatis* mostraba una asociación moderada con la NIC III. El efecto se observó en ambos países. En España la RPa fue de 2,3 (IC95%: 1,1 a 4,5) y en Colombia de 1,71 (IC95%: 1,1 a 2,7) (29).

En Estados Unidos de América (Portland, Oregón), Schiffman, et al. (30) compararon 50 casos de NIC II-III con 453 controles seleccionados al azar de una población de 17 654 mujeres con resultados normales en la citología y sin antecedentes conocidos de NIC. Se usó lavado cervicovaginal para recolectar las muestras citológicas y para detectar el ADN de VPH se usó el método de RCP con un cebador para las secuencias consensuales de la región L1 y 25 sondas dirigidas a tipos de VPH específicos (esto representa una versión mejorada de la RCP que se usó en los estudios efectuados en España y Colombia). Las estimaciones del riesgo se ajustaron según la edad y el número de compañeros sexuales en toda la vida. Las RPa y los IC95% correspondientes a tipos de VPH específicos fueron los siguientes: VPH 16 ó 18: RPa = 180; IC95% = 49 a 630; VPH 6, 11, 42, o no

identificado: RPa = 10; IC95%: 3 a 36; VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, ó 52: RPa = 22; IC95%: 4,8 a 97. Se notificó un análisis de casos y controles circunscrito a mujeres con positividad a VPH en que se comprendieron todas las NIC, salvo la NIC II-III.

En otro estudio estadounidense (en Nuevo México), Becker, et al. (14) compararon a 176 mujeres con un diagnóstico histológico de displasia de alto grado o NIC II-III con 311 mujeres que habían sido remitidas a las mismas clínicas para la colposcopia pero que tenían resultados normales en la citología o biopsia de cuello uterino. El recorrido de edad de ambos grupos fue de 18 a 40 años. Se detectó el ADN de VPH mediante la técnica de dot blot y la RCP (el mismo método que se usó en el estudio de Portland) con 19 sondas para tipos específicos de VPH. La RPa correspondiente al ADN de VPH después de hacer ajustes según edad, edad en el momento del primer coito, número de compañeros sexuales en la vida y extracción étnica fue de 20,8 (IC95% = 10,8 a 40,2). La RPa correspondiente al VPH 16 fue de 9,9 (IC95% = 5,4 a 18,3). Se observó un aumento del riesgo (aunque con un IC más bajo y de menos de 1,0) en asociación con los VPH 18, 31, 33, 56 ó 58. Después de hacer ajustes según la presencia de VPH y otras variables que mostraron asociaciones significativas, tres factores (nivel educativo, consumo de tabaco y antecedentes de enfermedades de transmisión sexual) siguieron asociándose de forma significativa con el riesgo de NIC II-III. No se notificó ningún análisis solo en mujeres con positividad a VPH (para evaluar la posible influencia de cofactores).

En un estudio reciente en Noruega (31) se examinaron 98 casos de NIC II-III confirmados por examen histológico y 221 controles, apareados con los casos por edad, que se tomaron de la población en general por selección aleatoria. La edad promedio de los casos y de los controles fue de 31,8 y 32,7 años, respectivamente. Se detectó ADN de VPH en las células del cérvix uterino mediante la técnica de RCP con pares de cebadores anidados para la región L1. Estos

cebadores detectan los VPH 6, 11, 16, 18, 31 y 33, así como otros tipos desconocidos. La RPa de la asociación entre VPH y NIC II-III fue de 72,8 (IC95%: 27,6 a 191,9). La RPa correspondiente al VPH 16, que es el más común, fue de 182,4 (IC95%: 54,0 a 616,1). No se efectuó ningún análisis solo en mujeres con positividad a VPH (para determinar el papel que podrían desempeñar otros cofactores).

En el área rural de Taiwan se llevó a cabo un pequeño estudio de casos y controles en el contexto de un proyecto para el tamizaje de cáncer de cuello de útero (32). En el estudio se incluyeron 45 casos de NIC II-III confirmados por examen histológico, 3 casos de cáncer cervicouterino invasor y 261 controles con citología normal. La edad promedio de los casos fue de 47 años y la de los controles de 43 años. Se detectó ADN de VPH con el mismo ensayo a base de RCP que se utilizó en el estudio de Schiffman, et al. (30), aunque se usaron sondas ligeramente distintas. (Además de las sondas empleadas en el estudio de Schiffman, en el estudio de Taiwan se usaron sondas para VPH 56 y 68.) La RPa correspondiente a todos los tipos de VPH fue de 122,3 (IC95%: 38,5 a 388,9). La correspondiente a los tipos de VPH que se consideran de alto riesgo fue más alta (RPa = 1280) que la correspondiente a los tipos de VPH en la categoría de riesgo moderado (RPa = 99) o bajo (RPa = 5). En este estudio los tipos de alto riesgo fueron los que suelen hallarse con mayor frecuencia en casos de cáncer cervicouterino (VPH 16, 18, 31 y 45); los de riesgo moderado fueron los que se encuentran con menos frecuencia en casos de este tipo de cáncer (VPH 26, 33, 35, 39, 51, 52, 55, 56, 58, 59 y 62); y los de bajo riesgo fueron los que no suelen encontrarse cuando hay cáncer (VPH 6, 11, 40, 42, 53, 54 y 57). No se notificó ningún análisis solo en mujeres con positividad a VPH.

En un estudio de casos y controles que se llevó a cabo en Canadá (Quebec), 456 casos con un diagnóstico histológico de NIC de alto grado (II-III) se compararon con 408 controles intrahospitalarios sin ningún diagnóstico citológico o histológico de VPH, NIC

o cáncer, pero que habían sido remitidos a una clínica de colposcopia. Los casos tuvieron una edad promedio de 28,2 años y los controles de 31,2. La detección efectuada con el blot de Southern se limitó al ADN de VPH 16. La RPa de la asociación entre la NIC II-III y el VPH 16 (después de hacerse ajustes según edad, número de compañeros sexuales, edad en el primer coito, consumo de tabaco y uso de anticonceptivos orales) fue de 8,7 (IC95%: 5,1 a 15,0) (33). Las RPa de la NIC II-III aumentaron a medida que aumentó la cantidad de ADN de VPH detectado. En este estudio no se evaluó el papel desempeñado por cofactores en mujeres con positividad a VPH.

Los resultados de estos siete estudios (cuadro 1) demuestran, en general, que en investigaciones recientes efectuadas con ensayos altamente sensibles a base de la RCP (14, 30-32) se han detectado mayores prevalencias (90 a 94%) de ADN de VPH en mujeres con NIC moderada o grave que en los estudios realizados con versiones más tempranas de estos ensayos (28), en los que se ha detectado ADN de VPH en 63 a 74% de los casos.

A la hora de comparar la prevalencia de ADN de VPH en el grupo control, es necesario tener en cuenta la estructura de edad y la procedencia de los controles, y también el grado de precisión de las técnicas de hibridación. De hecho, las prevalencias más altas que se encontraron en los controles de Estados Unidos y Noruega, en comparación con los de España y Colombia, podrían atribuirse a que las poblaciones de estudio fueron más jóvenes y a que los ensayos a base de la RCP fueron más sensibles. Es probable, asimismo, que las prevalencias más altas de VPH 16 en los controles de Canadá y Nuevo México, cuando se comparan con los del estudio de Portland, obedezcan a la naturaleza de los grupos control en los dos primeros sitios (mujeres remitidas a una clínica de colposcopia, en vez de mujeres con citología normal y sin antecedentes de NIC). En otras palabras, no se puede descartar del todo la presencia de un sesgo de selección en los estudios de Canadá y Nuevo México.

## Cáncer cervicouterino invasor

Cuatro estudios de casos y controles que cumplían con los criterios de inclusión y que se efectuaron en su totalidad con ensayos a base de la RCP, se describen a continuación y en el cuadro 2.

En España y Colombia, Muñoz, et al. (34) hicieron dos estudios poblacionales de casos y controles en que se incluyeron 436 casos con diagnóstico histológico de cáncer cervicouterino escamocelular y 387 controles seleccionadas al azar de las poblaciones de estudio. Para la detección de VPH se aplicaron métodos de RCP basados en el uso de cebadores para las secuencias de consenso de la región L1. La hibridación se efectuó de forma secuencial y en condiciones de sumo rigor con sondas para los VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33 y 35. Posteriormente los filtros se exploraron con una sonda genérica compuesta de una mezcla de cebadores de amplificación para los VPH 16 y 18 (35). Las respectivas RPa para cualquier ADN de VPH y para el ADN del VPH 16 fueron de 46,2 y 45,8 en España y de 15,6 y 17,3 en Colombia. Más de 65% de los casos incluidos en el presente estudio se pudieron atribuir a VPH. Las RPa de otros tipos de VPH fueron las siguientes: VPH 31, 33, 6 35: RPa = 21,3; IC95% = 6,1 a 75,6; VPH de tipo desconocido: RPa = 79,6; IC95%: 11,1 a 572,4.

El ensayo a base de RCP que se usó en estos estudios fue el mismo que se empleó en los estudios ya descritos de casos y controles efectuados en España y Colombia en pacientes con NIC III (28). Es probable, por lo tanto, que las RP y FA que aquí se notifican sean subestimaciones de las verdaderas RP y FA.

Un análisis adicional estratificado según el estado de infección por VPH demostró que en mujeres sin VPH los factores de riesgo identificados seguían guardando relación con el comportamiento sexual. Pero cuando se compararon los casos positivos a VPH con los controles y con los casos negativos a VPH, las únicas diferencias significativas fueron el uso de anticonceptivos ora-

**CUADRO 2. Datos derivados de cuatro estudios de casos y controles sobre cáncer invasor del cuello del útero**

Autor, país	Casos (No. y tipo)	Controles (No. y tipo)	Prueba detectora de VPH	Prevalencia observada de VPH		Razón de posibilidades ajustada (intervalo de confianza de 95%)	Fracción atribuible a VPH (%)
				Tipo de VPH	Casos / Controles		
Muñoz, et al., 1992 (34) España	250 poblacionales	238 poblacionales	RCP para las regiones de consenso L1 de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33 y 35	Todos los investigados VPH 16	69,0 / 45,8	46,2 (18,5-115,1) 45,8 (15,8-132,9)	67,5 58,1
Muñoz, et al., 1992 (34) Colombia	186 poblacionales	149 poblacionales	RCP para las regiones de consenso L1 de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33 y 35	Todos los investigados VPH 16	72,4 / 50,6	15,6 (6,9-34,7) 17,3 (7,4-40,4)	66,0 60,0
Elui-Neto, et al., 1994 (39) Colombia	199 intrahospitalarios	255 intrahospitalarios	Cebadores para RCP generales y específicos, dirigidos a VPH 6, 11, 16, 18, 31 y 33	Todos los investigados VPH 16	84,0 / 53,8	37,1 (19,6-70,4) 74,9 (32,5-173)	86,0 79,7
Peng, et al., 1991 (41) China	101 intrahospitalarios	146 en clínicas	Cebadores para RCP específicos, dirigidos a VPH 16 y 33	Todos los investigados VPH 16 y 33	34,7 / 33	32,9 (7,7-141,1)	31,0

les y su duración (36). Este resultado coincide con el de los estudios efectuados con la RCP en España y Colombia, en los que se notificó que la paridad ejercía cierto efecto independiente. Esto sugiere que circunstancias hormonales podrían ser cofactores que influyen en el desarrollo de un estado de portador crónico de VPH o en la progresión desde la presencia de infección por VPH hasta la de una neoplasia relacionada con VPH.

Por otra parte, el consumo de tabaco y los agentes patógenos de transmisión sexual ajenos a los VPH (virus del herpes simple tipo 2, citomegalovirus, gonococos, *Treponema pallidum*) dejaron de asociarse con un riesgo de cáncer cervicouterino, cuando se contempló el poderoso efecto de los VPH (37, 38).

En Brasil se llevó a cabo un estudio intrahospitalario de casos y controles en que se incluyeron 199 casos nuevos de cáncer cervicouterino invasor confirmados por examen histológico (39). Se usó un ensayo a base de la RCP, aplicándose un cebador general y cebadores específicos para VPH 6, 11, 16, 18, 31, y 33. La RP y FA que se presentan en el cuadro 2 indican que estos métodos de RCP, que son más sensibles (como sugiere la fracción más alta de casos positivos a VPH), dieron una FA estimada mayor (86%) que la obtenida en los estudios de España y Colombia (66 a 68%). Cuando se analizaron solo los casos positivos a VPH y sus controles, se identificaron como cofactores la alta paridad y el uso prolongado de anticonceptivos orales (40).

Este estudio brasileño es parte de un estudio coordinado multicéntrico de casos y controles que también se está llevando a cabo en Mali, Marruecos, Tailandia y las Filipinas. Su principal virtud radica en que un mismo protocolo y cuestionario están en uso en todos los lugares estudiados y en que la detección del ADN de VPH se está haciendo en un laboratorio central mediante un método basado en la RCP. Se espera que esta iniciativa proporcione información de valor sobre los riesgos que se asocian con los distintos tipos de VPH y diversos cofactores.

Otro estudio intrahospitalario se llevó a cabo en la China con 101 casos y 146 controles dentro del hospital. La detección del ADN de VPH, que se hizo con la técnica de RCP, se restringió a los VPH 16 y 33. Se hallaron prevalencias relativamente bajas de estos dos tipos de VPH, tanto en los casos (34,7%) como en los controles (1,4%), y la RP correspondiente (ajustada según edad, ingreso, residencia, edad al contraer el primer matrimonio y consumo de tabaco) fue de 32,9 (41). El tamaño reducido de la muestra y las bajas prevalencias de VPH observadas impidieron que se hiciera un análisis de cofactores en mujeres positivas a VPH.

Estos cuatro estudios de casos y controles arrojaron resultados uniformes. Como ya se ha observado, es probable que la mayor prevalencia de ADN de VPH encontrada en Brasil, en comparación con Colombia y España, guarde relación con la prueba utilizada. En el grupo control se hallaron prevalencias más altas de VPH en residentes de países con un riesgo elevado de cáncer cervicouterino (Brasil y Colombia) que en los de países donde el riesgo es bajo (China y España). No se han notificado estudios formales de casos y controles sobre el adenocarcinoma de cuello de útero.

Los estudios de casos y controles adolecen de una ambigüedad temporal inherente en lo respectivo a la exposición y al resultado patológico final. Por lo tanto, la detección de una prevalencia más alta de ADN de VPH entre los casos que entre los controles se podría interpretar de dos maneras:

- 1) Si se da por sentado que una sola medición del ADN de VPH es un buen marcador de infección crónica persistente por VPH, la detección de ADN de VPH en el momento de reclutar a los casos y controles podría tomarse como indicación de que la infección por VPH estaba presente antes de la aparición del cáncer.

- 2) El ADN de VPH se detectó con más facilidad en células tumorales que en células normales, o es posible que indique la presencia de infección oportunista por VPH.

Pruebas directas de la primera posibilidad solo se pueden obtener mediante es-



tudios de seguimiento a largo plazo. (Algunos estudios de este tipo se revisarán más adelante.) No obstante, pruebas indirectas de una posible infección oportunista se pueden obtener observando el patrón de prevalencia de ADN de VPH en relación con el tiempo transcurrido desde el último coito, ya que el acto sexual es la vía de transmisión principal de VPH. Los datos procedentes de nuestros estudios en España y Colombia muestran una tasa de positividad a ADN de VPH alta y estable, no solo entre las mujeres con cáncer cervicouterino que indicaron ser sexualmente activas en el momento de la entrevista, sino también entre las que habían tenido su último contacto sexual muchos años antes de entrar en el estudio (28, 34).

Es poco probable que el ADN de VPH se pueda detectar con más facilidad en células tumorales, dado que su prevalencia en las lesiones precursoras (NIC II-III) es tan alta como lo es en las lesiones cancerosas invasoras del cuello de útero. Contra el argumento de que la infección por VPH es de tipo oportunista existe un cúmulo importante de datos de laboratorio según los cuales el ADN de VPH y los fragmentos de transcripción de tipos específicos de VPH habitualmente se detectan en especímenes tisulares de cánceres de cuello de útero y sus lesiones precursoras; los tipos de VPH de alto riesgo pueden hacer que las células humanas se tornen inmortales; y sus oncoproteínas interfieren con las funciones de los reguladores de las células con efecto inhibitorio.

## ESTUDIOS DE COHORTES

A pesar de que se han notificado varios estudios de cohortes o de seguimiento, aquí se describen solamente los que han tenido como objeto de estudio las NIC II-III, los que han empleado el blot de Southern o ensayos de hibridación basados en el uso de la RCP para la detección de ADN de VPH, y los que han satisfecho los criterios de inclusión básicos que se describieron con anterioridad.

Tres estudios de este tipo han sido notificados en Estados Unidos. En el primero, una cohorte de 241 mujeres con citología normal fue reclutada en una clínica para enfermedades de transmisión sexual y sometida a pruebas para la detección de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33 y 35. Para ello se usaron las técnicas de dot blot y blot de Southern. A las mujeres se les hizo un seguimiento cada 4 meses por un promedio de 25 meses. La positividad a ADN de VPH se asoció con un riesgo relativo (RR) ajustado de NIC II-III de 11,0 (IC95%: 3,7 a 31,0). El riesgo fue más alto entre las mujeres positivas a los VPH 16 y 18 y entre las que tuvieron positividad a ADN de VPH en varias pruebas. La incidencia acumulativa de NIC II-III entre las mujeres con positividad a VPH fue de 28% a los 2 años, mientras que entre las mujeres negativas a VPH esta fue de 3%. Casi todos los casos nuevos de NIC II-III se presentaron durante los 2 primeros años del seguimiento (42).

En el segundo estudio, 206 mujeres — 173 con lesiones escamosas intraepiteliales (LEI) de bajo grado y 33 con LEI de alto grado — que participaron en un ensayo de intervención fueron seguidas cada 2 meses por un período de 6 meses. Se investigó la presencia de ADN de VPH 16 con el blot de Southern cuando entraron al estudio y en cada examen de seguimiento. Al aplicarse un modelo multivariante y hacerse ajustes según edad, raza, consumo de tabaco, uso de anticonceptivos y concentraciones plasmáticas de micronutrientes, se encontró una relación entre la infección por VPH 16 y la progresión a LEI de alto grado, con un RR de 1,19 (IC95%: 1,03 a 1,38) (43).

En el tercer estudio, 70 mujeres con un diagnóstico histológico de displasia tuvieron seguimiento a intervalos de 3 meses durante 15 meses. Estas mujeres estaban inscritas en un ensayo aleatorio a doble ciego cuya finalidad era estudiar la eficacia de los  $\beta$ -carotenos en el tratamiento de las NIC. La detección de ADN de VPH se hizo con el blot de Southern y con un ensayo a base de la RCP. La presencia persistente de LEI (es decir, su presencia en dos visitas consecuti-

vas) se asoció con un estado de infección sostenida por VPH y especialmente con la detección de una carga vírica persistentemente alta (RPa = 4,1; IC95% = 1,4 a 12,3) con el blot de Southern.<sup>3</sup> Las RP fueron ajustadas según los grupos seleccionados al azar (44), porque las mujeres, que participaban en un ensayo aleatorio, habían sido asignadas al azar a  $\beta$ -carotenos o placebo.

En los Países Bajos, una cohorte de 342 mujeres con citología anormal (clase IIIb o menos en el Papanicolaou, es decir, NIC III o menos) fue seguida cada 3 a 4 meses durante un promedio de 16 meses (45). Durante las visitas de seguimiento se hicieron las siguientes pruebas: citología, colposcopia sin biopsia y detección del ADN de 27 tipos de VPH por medio de una técnica de RCP de gran precisión. Nueve (3,0%) de las 298 mujeres con un diagnóstico citológico inicial de grado IIIa en el Papanicolaou (NIC I-II) progresaron hasta tener una NIC III (diagnosticada por colposcopia e histología). Todas las nueve tuvieron positividad a ADN de tipos de VPH de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 54, 56 y 58) en el momento en que ingresaron en el estudio y durante el seguimiento. Los autores notificaron que la tasa de progresión fue más alta entre las mujeres positivas a VPH de alto riesgo que entre las que mostraron positividad a VPH menos riesgosos o negatividad a VPH.

Se han notificado los resultados de tres estudios retrospectivos de cohortes efectuados con laminillas citológicas o histológicas archivadas. En el primero, que se llevó a cabo en Amsterdam, 18 mujeres con cáncer de cuello de útero cuyos 27 frotis anteriores habían dado resultados citológicos negativos fueron examinadas con miras a detectar la presencia de ADN de VPH mediante un ensayo basado en la RCP. Se detectó ADN de VPH en los frotis de 16 de las 18 mujeres; los frotis de las dos restantes no fueron ade-

cuados para la RCP. En el estudio no se incluyó ningún grupo control (46).

En el Reino Unido, una cohorte de 93 mujeres que no habían sido tratadas y que tenían anormalidades cervicouterinas fue identificada a partir de un ensayo aleatorio controlado que se inició hace algunos años. A las pacientes se les hizo un seguimiento cada 4 meses con colposcopia y examen citológico por un período promedio de 26 meses. En las biopsias de referencia tomadas inicialmente se detectó la presencia de VPH 16 y 18 por medio de un ensayo a base de la RCP. Los VPH (16 y 18) se detectaron en 47 (51%) de las mujeres y su presencia se asoció con un riesgo aumentado de progresión (RP = 2,3; IC95% = 1,2 a 4,3) (47).

En Suecia, los frotis de 30 mujeres con cáncer invasor de cuello de útero (18 de tipo escamocelular y 12 adenocarcinomas) y de 58 con carcinoma in situ con positividad a ADN de VPH se compararon con los frotis de mujeres de un grupo control. Los frotis de los casos fueron obtenidos de 1,5 a 7 años antes del diagnóstico de cáncer. El ADN de VPH se detectó, mediante el uso de un ensayo anidado a base de la RCP, en 67% de los frotis anteriores al cáncer en las mujeres del grupo de casos y en 11% de los frotis de las mujeres del grupo control (RP = 16; IC95%: 6,8 a 38,0) (48).

Estos resultados sugieren que la infección persistente por VPH de alto riesgo precede a la aparición de una NIC II-III y es factor que pronostica un alto riesgo de este tipo de lesión. La principal limitación de este diseño de estudio es que en casi todas las situaciones el seguimiento se ve interrumpido en la fase de NIC II-III cuando se administra el tratamiento. Por lo tanto, la función que desempeñan los VPH en la progresión a un cáncer invasor no se puede investigar. También se sabe que cierta proporción de las NIC II-II se resuelven espontáneamente.

Varios estudios de cohortes adicionales están en marcha en Colombia, Costa Rica, India, Estados Unidos y el Reino Unido, pero sus resultados no se han notificado todavía.

<sup>3</sup> La RPa de 4,1 se refiere a una carga vírica persistentemente alta, demostrada mediante la detección de ADN de VPH con el blot de Southern y también con la RCP en dos visitas consecutivas.

## CONCLUSIONES

Los datos epidemiológicos que hemos revisado indican que la asociación entre ciertos tipos de VPH y el cáncer de cuello de útero cumple con los criterios de causalidad propuestos por Sir Bradford Hill:

1) La asociación es muy fuerte, habiéndose obtenido RP de más de 15 en todos los estudios de casos y controles metodológicamente sólidos en que se han usado técnicas confiables para detectar el ADN de VPH. La fuerza de la asociación elimina la posibilidad de que se deba al azar, a un sesgo o a factores de confusión.

2) Es persistente, puesto que se han encontrado asociaciones de igual fuerza en países donde el riesgo de contraer cáncer de cuello de útero es alto y en otros donde es bajo.

3) Los resultados de varios estudios de cohortes indican que la infección por ciertos tipos de VPH precede a la aparición de NIC II-III.

4) La asociación se encuentra específicamente en el caso de ciertos tipos de VPH que se consideran de alto riesgo. De los 30 tipos de VPH que infectan el cérvix uterino, el VPH 16 es el que se asocia con la mayor proporción de casos de cánceres cervicales, y le sigue en frecuencia el VPH 18.

5) Las pruebas epidemiológicas se ven apoyadas por muchas investigaciones de laboratorio que indican que los tipos de VPH involucrados en las neoplasias de cuello de útero tienen potencial carcinógeno.

Estas conclusiones han sido respaldadas por un grupo multidisciplinario internacional que hace poco se reunió en Lyon para evaluar la carcinogenicidad de los VPH (49).

A juzgar por los resultados de los estudios de casos y controles que hemos revisado y de nuestra encuesta internacional sobre la prevalencia de ADN de VPH en cánceres invasores de cuello de útero, más de 90% de estos tumores se pueden atribuir a ciertos tipos de VPH. El hecho de que solo una pequeña minoría de las infecciones crónicas por VPH avancen hasta convertirse en

cáncer indica que debe haber otros factores o cofactores que promueven la progresión a una etapa maligna. De hecho, si la pequeña fracción de cánceres cervicouterinos en que no se detectó ADN de VPH se considera verdaderamente negativa a VPH, debemos concluir que los VPH no son causa necesaria o suficiente de cáncer de cuello de útero.

Dos tipos de cofactores podrían ser importantes:

a) Factores propios del huésped que podrían modular el efecto de los VPH —entre ellos figuran factores genéticos (los haplotipos HLA o CMH), la presencia de inmunosupresión genética o inducida, o ciertos factores hormonales endógenos que se reflejan en las asociaciones con alta paridad detectadas en nuestro estudio—, así como el haber tenido el primer contacto sexual a edad temprana, dato que podría tomarse como sustituto de haber tenido poca edad cuando se detectó la primera infección por VPH.

b) Factores exógenos. En nuestros estudios en España, Colombia y Brasil, solamente el uso prolongado de anticonceptivos orales resultó ser un cofactor exógeno en mujeres positivas a VPH. No obstante, nuestras observaciones tienen que confirmarse en otras poblaciones y mediante estudios más extensos. El estudio multicéntrico que tenemos en marcha, en que un mayor número de mujeres con cáncer invasor de cuello de útero positivo a VPH será comparado con un grupo control compuesto de mujeres positivas a VPH, promete arrojar información valiosa sobre la función de distintos cofactores.

Nuestros estudios también sugieren que los cofactores antedichos podrían ejercer más influencia en la progresión de infección persistente por VPH a NIC III, que en la de NIC III a cáncer invasor de cuello de útero. De hecho, cuando se compararon los factores de riesgo asociados con NIC III y cáncer invasor de cuello uterino en España y Colombia, no se detectó ninguno que variara lo suficiente entre las NIC III y el cáncer invasor para dar lugar a la sospecha de su posible influencia en la progresión de aquella a este (50).

Por último, no se ha examinado la función de factores etiológicos distintos de VPH, puesto que no se sabe con certeza si la pequeña proporción de cánceres de cuello de útero que parecen estar libres de ADN de VPH son verdaderamente negativos, o simplemente negativos falsos que más tarde, cuando se disponga de métodos más sensibles para la detección de ADN de VPH, resulten positivos a estos virus. En todo caso, si se llega a identificar un subgrupo de cánceres cervicouterinos negativos a VPH, lo más probable es que represente menos de 5% de todos los cánceres de cuello de útero.

## IMPLICACIONES

Saber que ciertos tipos de VPH son responsables de más de 90% de todos los cánceres cervicouterinos encierra grandes implicaciones en términos de la prevención primaria y secundaria de este proceso maligno. Actualmente se están elaborando vacunas contra los VPH de efecto profiláctico, terapéutico y combinado y se están llevando a cabo algunos ensayos de fase I con vacunas terapéuticas (1).

## Vacunas

**Vacunas profilácticas.** Estas vacunas, destinadas a prevenir la infección por VPH, deben hacerse a base de proteínas estructurales o antígenos tardíos denominados L1 o L2.

Se han elaborado varias vacunas contra los papilomavirus de animales y su eficacia para la prevención de la infección y de los tumores que se asocian con estos tipos de virus ha sido demostrada en ganado, liebres y perros sabuesos. La producción sintética de partículas pseudovíricas (PPV) de papilomavirus (PV) ha llevado a grandes avances en términos del desarrollo de estas vacunas. Las PPV de PV se producen mediante la sobreexpresión de la proteína principal de la cápside (L1) en diversos vectores de expresión. Las PPV tienen la misma topografía superficial que las partículas víricas

infecciosas y despliegan los epitopos de configuración necesarios para generar títulos elevados de anticuerpos neutralizantes, pero no contienen el ADN vírico potencialmente oncogénico. En experimentos con vacunas se ha encontrado que las PPV tienen un efecto protector en conejos y perros cuando se administra una carga de PV de conejo común (51) y de PV oral canino (52), respectivamente. Por consiguiente, las PPV son actualmente el inmunógeno de preferencia para la búsqueda de una vacuna contra el VPH de órganos genitales, y varias vacunas a base de PPV están en proceso de elaboración. La eficacia e inocuidad de estas vacunas deben evaluarse mediante ensayos de fase I, II y III antes de que su uso se autorice en toda la población.

**Vacunas terapéuticas.** Las oncoproteínas E6 y E7 de los VPH son los blancos naturales del ataque inmunitario. Esta premisa ha servido de base para el desarrollo de varias vacunas recombinantes contra VPH, y algunas ya se están poniendo a prueba en ensayos de fase I a pequeña escala (1).

En el Reino Unido se ha elaborado una vacuna a base de un vector recombinante del virus de la vaccinia que expresa proteínas E6 y E7 mutantes, tanto de VPH 16 como de VPH 18. Las oncoproteínas mutantes han perdido sus propiedades oncogénicas pero conservan sus propiedades inmunógenas. La vacuna se ha usado para tratar a siete pacientes con cáncer invasor de cuello de útero que también están en tratamiento con quimioterapia y radioterapia. Al cabo de 9 meses no se habían observado efectos secundarios como resultado de la vacuna (53).

En Australia, una vacuna a base de proteínas de fusión E7 de VPH 16 y el adyuvante algamulina ha sido administrada a cinco pacientes con cánceres cervicouterinos en estadios 2b, 3 y 4, para los cuales se carece de un tratamiento potencialmente curativo. Tres de las cinco pacientes han formado anticuerpos contra E7 y no se han observado efectos secundarios atribuibles a la vacunación (54).

En los Países Bajos se ha iniciado un ensayo similar en que se han usado péptidos relacionados con la proteína E7 de VPH 16 que se adhieren a moléculas de clase 1 de haplotipo CMH para uso en pacientes de haplotipo HLA-A0201 con cáncer de cuello de útero (55). A pesar de que en experimentos anteriores con vacunas se ha demostrado que este péptido protege a los ratones contra una línea singénica de células tumorales infectadas por VPH 16, falta determinar si este enfoque es productivo en seres humanos. Nuestro escepticismo está fundado en pruebas de que la mayor parte de los cánceres de cuello uterino tienen defectuoso el procesamiento o la expresión del haplotipo CMH de clase I.

**Vacunas de efecto combinado profiláctico y terapéutico.** Se han generado proteínas quiméricas de longitud completa de tipo L2-E7, obtenidas de VPH 16, que se han incorporado a PPV en la región L1 (56). Las mujeres con citología normal o anormal y positividad a VPH de alto riesgo podrían constituir la población destinataria de esta vacuna.

### **Las pruebas para la detección de VPH en programas de tamizaje**

En la prevención secundaria, las pruebas para la detección de VPH se pueden usar como herramienta principal para efectuar el tamizaje o como apoyo al examen citológico.

**Uso en el tamizaje.** Las pruebas de detección de VPH satisfacen algunos, pero no todos, los requisitos para el tamizaje:

a) La infección por VPH precede a las lesiones morfológicas por un espacio de tiempo bastante prolongado (por años, muy probablemente) durante el cual la presencia de virus es detectable.

b) La prueba usada para detectar VPH es muy confiable. Una nueva tecnología que se encuentra en desarrollo pronto servirá para estandarizar los métodos basados en la RCP, así como los que se usan para hacer

estimaciones cuantitativas de la carga vírica. La tarea de detectar la infección por VPH, que se espera dé pocos resultados negativos falsos, se podrá transferir a los laboratorios clínicos.

c) Los especímenes para la detección de ADN de VPH se consiguen por medio de procedimientos no invasores que deben resultar tan aceptables a la población en general como los programas de tamizaje citológico. Por añadidura, todos los arreglos necesarios para hacer este tamizaje pueden sobreponerse a los ya existentes.

d) El costo actual de los programas de detección de VPH se debe reducir por medio de la estandarización y comercialización de las pruebas.

Son dos los posibles argumentos contra el uso de pruebas de detección de VPH en los programas de tamizaje. El primero, y quizá el más convincente, es que no hay ningún tratamiento eficaz, una vez que la infección se ha detectado. Hasta la fecha la única opción es una vigilancia citológica intensificada de las portadoras de VPH de alto riesgo. El uso de condones no se ha mostrado eficaz para evitar la transmisión de VPH y recomendar a la persona que tenga menos compañeros sexuales no parece factible.

El segundo argumento es que, aunque el cáncer de cuello de útero casi siempre va precedido de la infección por VPH, la historia natural de la infección no se comprende del todo.

a) Se sabe que la mayor parte de las infecciones por VPH desaparecen espontáneamente con el tiempo, pero no se sabe con certeza cuáles son los factores que contribuyen al establecimiento de un estado de portador crónico.

b) Varía mucho la capacidad de progresión de una lesión de tipo LgSIL (posiblemente la manifestación temprana visible de la infección por VPH) y desde el punto de vista morfológico es imposible saber de antemano si la lesión va a progresar.

c) El paradigma de la progresión del cáncer cervicouterino desde una lesión de bajo grado hasta un cáncer invasor, pasando por etapas intermedias bien definidas

(NIC I-II-III-CX), se ha puesto en tela de juicio. Nuevas interpretaciones sugieren que las lesiones de alto grado pueden aparecer *de novo* en períodos muy breves debido a circunstancias que se desconocen y que se relacionan con la infección por VPH (el tipo de VPH, la carga vírica, el estado inmunitario, etc.).

### Uso en combinación con la citología.

Unos cuantos estudios han explorado el valor de hacer las pruebas de detección de VPH como parte del examen citológico. Los resultados han sido alentadores, lo cual sugiere que las pruebas de detección de VPH pueden, de hecho, ser sumamente útiles para pronosticar la aparición de lesiones de alto grado cuando el examen citológico fracasa.

Cuzick, et al. (57) investigaron a un grupo de mujeres remitidas a clínicas de colposcopia por anomalías leves a moderadas en el examen citológico. Se estableció el diagnóstico final por biopsia dirigida por colposcopia; se hicieron pruebas para la detección de VPH 16 con un sistema semicuantitativo a base de la RCP. De 55 mujeres con anomalías citológicas leves a moderadas, 27 tuvieron biopsias normales. De estas, 26 tuvieron señales de hibridación de VPH 16 negativas o de baja intensidad. En cambio, 18 de las mujeres tuvieron NIC III confirmada por biopsia y 11 de ellas tuvieron grandes cantidades de ADN de VPH 16. Esto sugiere que las pruebas de detección de VPH podrían ser de utilidad como un apoyo al tamizaje citológico de lesiones de bajo grado.

El mismo grupo (58) usó las pruebas de VPH más la citología convencional para evaluar la tasa de detección de NIC de alto grado en 2009 mujeres sometidas al tamizaje de rutina. Llegaron a la conclusión de que las pruebas de detección de VPH podían aumentar la utilidad de la citología convencional, pero no reemplazarla.

Ho, et al. (44), basándose en un estudio de seguimiento intensivo en que las pruebas se reaplicaron con frecuencia, sugirió que los factores asociados con la progresión a una lesión maligna eran el tipo de

VPH, la carga vírica y la persistencia de infección por VPH (demostrada por positividad en pruebas repetidas).

La Universidad Libre de Amsterdam ha sido la iniciadora de un esquema de tamizaje muy extenso de tipo poblacional en que el riesgo de progresión a cáncer de cuello de útero se pronostica sobre la base de una citología anormal (Papanicolaou IV/V) o de la detección de VPH de alto riesgo con un sistema muy sensible a base de la RCP. Si se confirma la hipótesis de los investigadores, la mujeres en bajo riesgo (95% de la población sometida al tamizaje) podrían prolongar considerablemente los intervalos entre un tamizaje y otro, con lo que se reducirían los costos en pruebas innecesarias y se concentrarían los recursos diagnósticos en la población en mayor riesgo (59). Se espera que este importante estudio pronto despeje varias dudas sobre el valor de los programas de tamizaje basados en la detección de VPH, la prueba de hibridación que se debe usar, los intervalos de tamizaje más adecuados y la efectividad de la nueva estrategia en función de su costo.

**Conclusiones sobre el tamizaje.** En términos generales, la integración de las pruebas de detección de VPH a los programas de tamizaje en países desarrollados podría mejorar su eficacia. Por otra parte, en países en desarrollo los programas de tamizaje convencionales y bien dirigidos seguirán siendo la mejor medida de control del cáncer cervicouterino hasta que se disponga de métodos estandarizados y baratos para identificar los distintos tipos de VPH.

### REFERENCIAS

1. Muñoz N, Crawford L, Coursaget P. HPV vaccines for cervical neoplasia. *Lancet* 1995;345:249.
2. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen major cancers in 1995. *Int J Cancer* 1993;54:594-606.
3. Muñoz N, Bosch FX, Kaldor JM. Does human papillomavirus cause cervical cancer? The state of the epidemiologic evidence. *Br J Cancer* 1988; 57:1-5.

4. Muñoz N, Bosch FX. Current views on the role of human papillomavirus in the genesis of cervical neoplasia. *Papillomavirus Rep* 1991;2:57-60.
5. Kurman RJ, Schiffman MH, Lancaster WD, et al. Analysis of individual human papillomavirus types in cervical neoplasia: a possible role for type 18 in rapid progression. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:293-296.
6. Fuchs PG, Girardi F, Pfister H. Human papillomavirus DNA in normal metaplastic, preneoplastic and neoplastic epithelia of the cervix uteri. *Int J Cancer* 1988;41:41-45.
7. Lim-Tan SK, Yoshikawa H, Sing IT, et al. Human papillomavirus in dysplasia and carcinoma of the cervix in Singapore. *Pathology* 1988;20:317-319.
8. Billaudel S, Aillet G, Tardivel P, et al. Typing of papillomaviruses in cervical dysplasias: its value in treatment. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1991;20:941-945.
9. Meguenni S, el Mehdaoui S, Bandoui D, et al. Detection of human papillomavirus (HPV) DNA in genital lesions using molecular hybridization. *Arch Inst Pasteur Algerien* 1992;58:291-297. (En francés).
10. Lorincz AT, Reid R, Jenson AB, Greenberg MD, Lancaster W, Kurman RJ. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol* 1992;79:328-337.
11. Lindh E, Chua KL, Kataoka A, Bistoletti P, Groff D, Hjerpe A. Detection of human papillomavirus (HPV) using dot blot and Southern blot, hybridizing with a mixture of seven probes. *APMIS* 1992;100:301-308.
12. Cuzick J, Terry G, Ho L, Hollingworth T, Anderson M. Type-specific human papillomavirus DNA in abnormal smears as a predictor of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 1994;69:167-171.
13. de Roda Husman AM, Walboomers JM, Meijer CJ, et al. Analysis of cutomorphologically abnormal cervical scrapes for the presence of 27 mucosotropic human papillomavirus genotypes, using polymerase chain rection. *Int J Cancer* 1994;5:802-806.
14. Becker TM, Wheeler CM, McGough NS, et al. Sexually transmitted diseases and other risk factors for cervical dysplasia among southwestern Hispanic and non-Hispanic white women. *JAMA* 1994;271:1181-1188.
15. Bosh FX, Manos MM, Muñoz N, et al. The IBSCC Study Group: Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: A worldwide perspective. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:796-802.
16. Walker J, Bloss JD, Liao SY, Berman M, Bergen S, Wilczynski SP. Human papillomavirus genotype as a prognostic indicator in carcinoma of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1989;74:781-785.
17. Riou G, Favre M, Jeannel D, Bourhis J, Le Doussal V, Orth G. Association between poor prognosis in early-stage invasive cervical carcinomas and non-detection of HPV DNA. *Lancet* 1990;335:1171-1174.
18. Van den Brule AJ, Walboomers JMM, du Maine M, Kenemans P, Meijer CJLM. Difference in prevalence of human papillomavirus genotypes in cytomorphologically normal cervical smears is associated with a history of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 1991;48:404-408.
19. Ter Meulen J, Eberhardt HC, Luande J, et al. Human papillomavirus (HPV) infection, HIV infection and cervical cancer in Tanzania, East Africa. *Int J Cancer* 1992;51:515-521.
20. Das BC, Sharma JK, Gopalkrishna V, et al. A high frequency of human papillomavirus DNA sequences in cervical carcinomas of Indian women as revealed by Southern blot hybridization and polymerase chain rection. *J Med Virol* 1992;36:239-245.
21. Chen SL, Han CP, Tsao YP, Lee JW, Yin CS. Identification and typing of human papillomavirus in cervical cancers in Taiwan. *Cancer* 1993;72:1939-1945.
22. Kristiansen E, Jenkins A, Kristensen G, et al. Human papillomavirus infection in Norwegian women with cervical cancer. *APMIS* 1994;102:122-128.
23. Ngan HYS, Stanley M, Liu SS, Ma HK. HPV and p53 in cervical cancer. *Genitourin Med* 1994;70:167-170.
24. Pao CC, Kao SM, Tang GC, Lee K, Si J, Ruan S. Prevalence of human papillomavirus DNA sequences in an area with very high incidence of cervical carcinoma. *Br J Cancer* 1994;70:694-696.
25. Williamson AL, Brink NS, Dehaeck CMC, Ovens S, Soerters R, Rybicki EP. Typing of human papillomaviruses in cervical carcinoma biopsies from Cape Town. *J Med Virol* 1994;43:231-237.
26. Asato T, Nakajima Y, Nagamine M, et al. Correlation between the progression of cervical dysplasia and the prevalence of human papillomavirus. *J Infect Dis* 1994;169:940-941. (Carta).
27. Wilczynski SP, Walker J, Liao SY, Bergen S, Berman M. Adenocarcinoma of the cervix associated with human papillomavirus. *Cancer* 1988;62:1331-1336.
28. Bosch FX, Muñoz N, de Sanjosé S, et al. Human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia grade III/carcinoma in situ: a case-control study in Spain and Colombia. *Cancer Epidemiol, Biomarkers, Prev* 1993;2:415-422.

29. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia grade III/carcinoma in situ in Spain and Colombia. *Cancer Epidemiol, Biomarkers, Prev* 1993;2:243-431.
30. Schiffman M, Bauer H, Hoover R, et al. Epidemiologic evidence showing that HPV infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:958-964.
31. Olsen AO, Gjøen K, Sauer T, et al. Human papillomavirus and cervical intraepithelial neoplasia grade II-III: a population-based case-control study. *Int J Cancer* 1995;61:312-315.
32. Liaw K-L, Hsing AW, Chen C-J, et al. Human papillomavirus and cervical neoplasia: a case-control study in Taiwan. *Int J Cancer* 1995;62:565-571.
33. Brisson J, Morin C, Fortier M, et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low- and high-grade lesions. *Am J Epidemiol* 1994;140:700-710.
34. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. The casual link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 1992;52:743-749.
35. Guerrero E, Daniel RW, Bosch FX, et al. Comparison of virapap, southern hybridization and polymerase chain reaction methods for human papillomavirus identification in an epidemiological investigation of cervical cancer. *J Clin Microbiol* 1992;30:2951-2959.
36. Bosch FX, Muñoz N, de Sanjosé S, et al. Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 1992;52:750-758.
37. de Sanjosé S, Muñoz N, Bosch FX, et al. Sexually transmitted agents and cervical neoplasia in Colombia and Spain. *Int J Cancer* 1994;56:358-363.
38. Muñoz N, Kato I, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Cervical cancer and herpes simplex virus type 2: case-control studies with special reference to immunoglobulin G subclasses. *Int J Cancer* 1995;60:438-442.
39. Eluf-Neto J, Booth M, Muñoz N, Bosch FX, Meijer CJLM, Walboomers JMM. Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. *Br J Cancer* 1994;69:114-119.
40. Bosch FX, Muñoz N, de Sanjosé S, et al. Importance of the human papillomavirus endemicity in the incidence of cervical cancer: an extension of the hypothesis on sexual behavior. *Cancer Epidemiol, Biomarkers, Prev* 1994;3:375-379.
41. Peng H, Liu S, Mann V, Rohan T, Rawls W. Human papillomavirus types 16 and 33, herpes simplex virus type 2 and other risk factors for cervical cancer in Sichuan Province, China. *Int J Cancer* 1991;47:711-716.
42. Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, et al. A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation to papillomavirus infection. *New Engl J Med* 1992;327:1272-1278.
43. Liu T, Soong S-J, Álvarez RD, Butterworth CE. A longitudinal analysis of human papillomavirus 16 infection, nutritional status, and cervical dysplasia progression. *Cancer Epidemiol, Biomarkers, Prev* 1995;4:373-380.
44. Ho GYF, Burk RD, Klein S, et al. Persistent genital human papillomavirus infection as risk factors for persistent cervical dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 1995;87:1365-1371.
45. Remmink AJ, Walboomers JMM, Helmerhorst THM, et al. The presence of persistent high-risk HPV genotypes in dysplastic cervical lesions is associated with progressive disease: natural history up to 36 months. *Int J Cancer* 1995;61:306-311.
46. Walboomers JMM, de Roda Husman A-M, Snijders PJE, et al. Human papillomavirus in false negative archival cancer smears: implications for screening for cervical cancer. *J Clin Pathol* 1995;48:728-732.
47. Woodman CBJ, Tollason T, Ellis J, Tierney R, Wilson S, Young L. Human papillomavirus infection and risk of progression of epithelial abnormalities of the cervix. *Br J Cancer* 1996;73:553-556.
48. Chua K-L, Hjerpe A. Persistence of human papillomavirus preceding cervical carcinoma. *Cancer* 1996;77:121-127.
49. International Agency for Research on Cancer. *Volume 64: Human papillomaviruses*. Lyon: IARC; 1995. (Monografías sobre la evaluación del riesgo carcinógeno que representan para el ser humano las sustancias químicas).
50. Moreno V, Muñoz N, Bosch FX, et al. Risk factors for progression of cervical intraepithelial neoplasia grade III to invasive cervical cancer. *Cancer Epidemiol, Biomarkers, Prev* 1995;4:459-467.
51. Breitburd F, Kimbauer R, Hubbert NL, et al. Immunization with viruslike particles from cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) can protect against experimental CRPV infection. *J Virol* 1995;69:3959-3963.
52. Suzich JA, Ghim S-J, Palmer-Hill FJ, et al. Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:11553-11557.
53. Borysiewicz L, Nimako M, Wilkinson G, et al. The use of vaccinia recombinant encoding HPV 16/18 E6/E7, as an immuno-therapy in cervical cancer. In: International Agency for Research on Cancer. *Proceedings of IARC/Mérieux Joint Meeting on HPV Vaccines and Their Potential Use in the Prevention and*



- Treatment of Cervical Neoplasia*. Annecy, France: IARC; diciembre de 1994:26.
54. Frazer I, Dunn LA, Fernando GJP, Tindle RW, Leippe DM, Lambert PF. Animal and human studies on immunotherapeutic HVP vaccines. En: *Proceedings of IARC/Mérieux Joint Meeting on HPV Vaccines and Their Potential Use in the Prevention and Treatment of Cervical Neoplasia*. Annecy, France: IARC; diciembre de 1994:30.
  55. Kast WM, Brandt RM, Sidney J, et al. Role of HLA-A motifs in identification of potential CTL epitopes in human papillomavirus type 16 E6 and E7 proteins. *J Immunol* 1994;152:3904–3912.
  56. Schiller JT, Roden RBS. Papillomavirus-like particles. *Papillomavirus Rep* 1995;6:121–128.
  57. Cuzick J, Terry G, Ho L, Hollingworth T, Anderson M. Human papillomavirus type 16 DNA in cervical smears as predictor of high-grade cervical cancer. *Lancet* 1992;339:959–960.
  58. Cuzick J, Szarewski A, Terry G, et al. Human papillomavirus testing in primary cervical screening. *Lancet* 1995;345:1533–1536.
  59. Meijer CJLM, van den Brule AJC, Snijders PJF, Helmerhorst T, Kenemans P, Walboomers JMM. Detection of human papillomavirus in cervical scrapes by the polymerase chain reaction in relation to cytology: possible implications for cervical cancer screening. En: Muñoz N, Bosch FX, Shah KV, Meheus A, eds. *The epidemiology of cervical cancer and human papillomavirus*. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1992:271–282. (Publicación Científica IARC 119).

---

## ABSTRACT

### The causal link between HPV and cervical cancer and its implications for prevention of cervical cancer

This article reviews epidemiologic evidence linking human papillomavirus (HPV) to cervical cancer. The authors conclude that over 90% of all cervical cancers can be attributed to certain HPV types—HPV 16 accounting for

the largest proportion (roughly 50%) followed by HPV 18 (12%), HPV 45 (8%), and HPV 31 (5%). Recognition of this circumstance has far-reaching implications for primary and secondary prevention of this malignancy. At present, prophylactic and therapeutic HPV vaccines are under development, and HPV typing is being integrated into pilot study screening programs in a few developed countries. In developing countries, well conducted conventional screening programs remain the best approach for the control of cervical cancer until a safe and efficient HPV vaccine can be developed for use by the general population.