

Archivos Médicos de Actualización en:

Medical Records of Lower Genital Tract Update

Tracto Genital Inferior

Editorial

Comunicación Científica

Scientific Communication

Iconografía

Colposcópica de un Experto

Iconography Colposcopic an Expert

Perspectiva de un Profesional en TGI

Point of View Professional at TGI

Líderes de Opinión en TGI

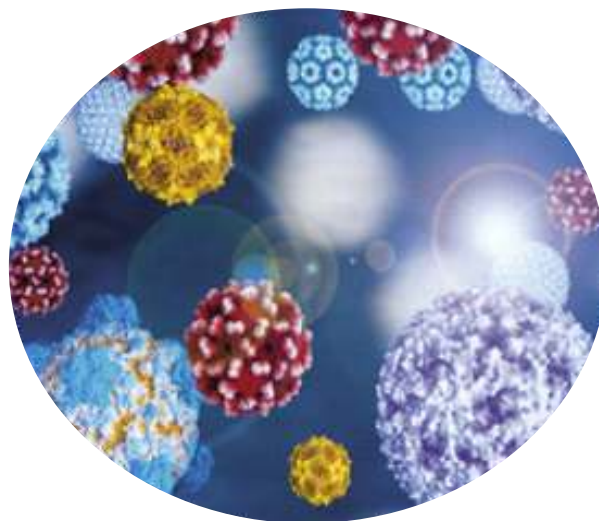
"Opinion leaders"

Artículo de Revisión

Review Article

Mirada Cultural en TGI

Cultural Look at TGI



VIRUS del TGI





El formato electrónico de la presente revista se encuentra indexado en las siguientes páginas Web:
The electronic format of this journal is indexed in the following websites:

Universidad de Guadalajara,
Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS)
<http://www.cucs.udg.mx/> buscar en: publicaciones periódicas

Hospital Civil de Guadalajara, Fray Antonio Alcalde Guadalajara, Jal. México
<http://www.hcg.udg.mx> buscar en: investigaciones y publicaciones

Blogspot: División Ginecología y Obstetricia
Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jal. México
<http://frayantonioalcalde.blogspot.com>

Revistas Biomédicas Latinoamericanas:
Imbiomed www.imbiomed.com.mx

Página de Revistas de la Universidad Nacional Autónoma de México:
www.latindex.org

REVISTA MEXICANA DEL DERECHO DE AUTOR, Año 3 No. 5, Octubre – 2011, es una publicación semestral editada por la Universidad de Guadalajara, a través del Centro Universitario de Ciencias de la Salud y el Departamento de Enseñanza e Investigación del Antiguo Hospital Civil de Guadalajara, Fray Antonio Alcalde, (Dom. de contacto: Calle: Coronel Calderon # 715 (entre calle Hospital y Tenerías, Col. El Retiro, CP 44280; con Destinatario: "Revista: Archivos Médicos de Actualización, en Tracto Genital Inferior" Guadalajara, Jal. Tel. y Fax: 01 (33) 36 14 55 01 (199), 01 (33) 36 40 14 82, 01 (33) 36 42 49 77). www.indautor.sep.gob.mx, infoinda@sep.gob.mx Editor responsable: Ma. de Lourdes Aguilar Garay. Reserva de derechos al uso exclusivo (derechos de autor) dictamen previo (SEP, Indautor) núm. 04-2009-062514572200-01 ID 14599 Número de certificado de licitud de título (SEP, Indautor), aprobado: # 04-2009-062514572200-01. Certificado Reserva de Reserva de derechos al uso exclusivo # 04-2010- 112516202400-102. Ambos otorgados por la Comisión Calificadora de Publicaciones y Revistas Ilustradas de la Secretaría de Gobernación. Permiso SEPOMEX No.010203. Impresa en Impresora Olímpica SA de CV, Calle Pedro Catany # 209, S. R. CP 44810. Este número se termino de imprimir el 31 de Septiembre 2011 con un tiraje de 500 ejemplares. Las opiniones expresadas por los autores no necesariamente reflejan la postura del editor de la publicación. Queda estrictamente prohibida la reproducción total o parcial de los contenidos e imágenes de la publicación sin previa autorización del Instituto Nacional del Derecho de Autor. Reg. ISSN en trámite. Si requiere alguna información adicional con respecto a cada artículo, favor de contactar al autor, en las páginas publicadas o e-mail, que se adjuntan.

La revista: "Archivos Médicos de Actualización en Tracto Genital Inferior", es una publicación de distribución gratuita
Magazine: "Medical Records of Lower Genital Tract Update is a free distribution publication

CONTENIDO

1. **Editorial**
José Pedro Chávez Chávez
2. **Directorio**
3. **Comunicación Científica**
Herpes Genital. Actualización
Pascal Meylan
16. **Comunicación Científica**
Pruebas Moleculares para detección de VPH en TGI
Rosalba Gutiérrez Rojo
24. **Iconografía Colposcópica de un Experto**
Tracto Genital Inferior
Santiago Dexeus
28. **Perspectiva de un Profesional en TGI**
Virus de Papiloma Humano: la ciencia y la tecnología para la eliminación del cáncer de cuello uterino
F. Xavier Bosch
30. **Líderes de Opinión en TGI**
VPH en lesiones precursoras y cáncer de vulva
Alejandro García Carranca
32. **Artículo de Revisión**
Molusco Contagioso
Rocío Román Barba
36. **Mirada Cultural en TGI**
Virus y Arte
Maria de Lourdes Aguilar Garay
39. **Normas para Autores**



EDITORIAL

*Ciertas evidencias del pasado, nos permiten inferir que **los virus** han sido durante mucho tiempo parte de la existencia y de la experiencia humana misma.*

El Virólogo Alemán Dr. Harald Zur Hausen realizó una serie de investigaciones durante varias décadas, en las que concluyó que el Virus del Papiloma Humano (VPH), es el agente biológico implicado en la etiología de cáncer de cérvix y del tracto genital inferior, tanto en mujeres como en hombres. Estudios que lo hicieron acreedor al premio Nobel de Medicina en 2008.

Dicho descubrimiento, generó el desarrollo y perfección de pruebas moleculares que evidencian el ADN viral en el tejido humano en estudio; la implementación de dichas pruebas moleculares como métodos de screening aunados a la citología convencional, coadyuvan en la disminución de la incidencia y mortalidad del cáncer cérvico uterino.

El papel carcinogénico del VPH además conduce hacia el desarrollo de vacunas contra el VPH, consideradas como uno de los avances de la medicina más importantes de nuestra era.

Con esta vacuna -disponible en el mercado desde el año de 2006- inicia una nueva era en la prevención del cáncer y prometen contribuir de manera importante, en la disminución de la incidencia de una patología que sigue ocasionando una elevada mortalidad en mujeres de todo el mundo

Dr. José Pedro Chávez Chávez
Instituto Jalisciense de Cancerología, SSJ.
drchavez07@hotmail.com



DIRECTORIO

UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Dr. Marco Antonio Cortés Guardado

Rector General, Universidad de Guadalajara (U de G)

Dr. Héctor Raúl Pérez Gómez

Rector: Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS)

ANTIGUO HOSPITAL CIVIL de GUADALAJARA, "FRAY ANTONIO ALCALDE" (AHCGFAA)

Dr. Jaime Agustín González Álvarez

Director General: OPD Hospitales Civiles de GDL

Dr. Rigoberto Navarro Ibarra

Director AHCGFAA

Dr. José Antonio Mora Huerta

Subdirector: Enseñanza e Investigación, AHCGFAA

Dr. José Enrique Cabrales Vázquez

Jefe de Servicio: Oncología, AHCGFAA

Dr. Roberto Larios Casillas

Responsable: Sección Pelvis: Servicio Oncología, AHCGFAA

Dr. Francisco Alfaro Baeza

Jefe de División: Ginecología y Obstetricia: AHCGFAA

Dra. María de Lourdes Aguilar Garay

Responsable: Clínica de Colposcopia en el Servicio de Oncología, HCGFAA

Dr. José Pedro Chávez Chávez

Responsable: Clínica de Colposcopia: del Instituto Jalisciense de Cancerología, Secretaría de Salud en Jalisco (SSJ)

PROFESORES COLABORADORES:

Dr. Pascal Meylan (Lussanna, Suiza)

Dr. Santiago Dexeus (Barcelona, España)

Dr. F. Xavier Bosch (Barcelona, España)

Dr. Alejandro Manuel García Carranca (México, D.F.)

Dra. Rosalba Gutiérrez Rojo (Guadalajara, Jal., Méx.)

Dra. Rocío Román Barba (Guadalajara, Jal., Méx.)

Dr. José Pedro Chávez Chávez (Guadalajara, Jal., Méx.)

Dra. Ma. de Lourdes Aguilar Garay (Guadalajara, Jal., Méx.)

CONSEJO EDITORIAL

Dr. José Enrique Cabrales Vázquez

Jefe: Servicio Oncología, HCFAA

Dr. Roberto Larios Casillas

Responsable: Sección Pelvis/Oncología/HCFAA

Dr. Francisco Alfaro Baeza

Jefe de División: Ginecología y Obstetricia, HCGFAA

Dr. Virgilio Valladares García

Jefe, Servicio Ginecología HCFAA

Dr. Arnoldo Guzmán Martínez

Jefe, Servicio Obstetricia, HCGFAA

Dr. Gabino de Jesús Vaca Carbajal

Jefe, Servicio Endoscopia Ginecológica, HCGFAA

Dra. Ma. de la Merced Ayala Castellanos

Coordinador General Diplomado en Colposcopia y Patología del Tracto Genital Inferior (CPTGI), U de G

Dr. José Pedro Chávez Chávez

Profesor Titular Diplomado CPTGI, U de G

Dra. María de Lourdes Aguilar Garay

Responsable Sección Colposcopia, Servicio de Oncología HCGFAA.

COORDINADORES REVISTA AMATGI

Dra. Ma. De Lourdes Aguilar Garay

Dr. José Pedro Chávez Chávez

EDITOR FUNDADOR REVISTA AMATGI

Dra. María de Lourdes Aguilar Garay

REVISORES DE PUBLICACIÓN:

Dra. María De Lourdes Aguilar Garay

Dr. José Pedro Chávez Chávez

Dr. Alejandro Acosta Aguilar

Enf. Verónica J. Álvarez Carvajal

Diseñador: M. Antonio Lamas Peña



Comunicación Científica

DR. PASCAL MEYLAN

HERPES GENITAL

Una actualización para el profesional.

Artículo original aportado por el autor y adaptado para la presente publicación por los editores



Pascal Meylan es médico adjunto, profesor asociado y responsable del laboratorio de diagnóstico virológico y serológico en el Instituto Universitario de Microbiología de la Universidad de Lausana, Suiza. es Médico Internista, especializado en Microbiología e Inmunología en el Instituto Pasteur, de París, Francia. Ha realizado investigaciones acerca del VIH y micobacterias virulentas, adquiriendo una amplia experiencia en problemas de seguridad en biotecnología hasta el nivel III. Es miembro del grupo de trabajo en Terapia Génica. Más recientemente, sus intereses se han desplazado hacia el diagnóstico y tratamiento de enfermedades virales, en particular en los pacientes trasplantados, así como en la epidemiología y el diagnóstico de infecciones por herpes simple en mujeres embarazadas y en el neonato.

Dr. Pascal Meylan, Pr.-associé. Institut de Microbiologie et Service des Maladies Infectieuses. Av. Du Bugnon 48. CH-1011 Lausanne. Tel : +41 21 314 4098. Fax : +41 21 314 4060. Email : pascal.meylan@chuv.ch PM, 23.02.2011

Resumen

El virus del herpes HSV-1 y VHS-2 generalmente infecta a la esfera genital y oral, respectivamente. Estos dos virus se derivan de un ancestro común, pero evolucionaron por separado de varios millones de años, adaptándose a estos sitios. Así, mientras que cada virus puede infectar a cualquiera de los sitios, el VHS-1 se reactiva de posición con frecuencia en la posición oral y genital HSV-2. Se tomó nota de los siguientes hechos, conocidos y nuevos o significativos en la epidemiología (culminación de la epidemia de HSV-2 a E.-U., el

aumento de la proporción de HSV-1 en las infecciones genitales), clínica (extra-orales o lesiones extra-genital, la gravedad de la estomatitis herpética), diagnóstico (confusión herpes zoster en los territorios del trigémino o sagrado) y las infecciones de herpes genital (méritos relativos de los patrones de tratamiento supresor y episódica y la manteca el tratamiento de este último) y oral (efecto del tratamiento con el tratamiento de la gingivoestomatitis y herpes labial).

Résumé

Les virus de l'herpès HSV-1 et HSV-2 infectent classiquement la sphère orale et génitale respectivement. Ces deux virus dérivent d'un ancêtre commun, mais ont évolué séparément depuis quelques millions d'années, s'adaptant à ces sites. Ainsi, alors que chaque virus peut infecter l'un ou l'autre site, HSV-1 ne réactive fréquemment qu'en position orale, et HSV-2 en position génitale. On souligne les faits suivants, nouveaux ou méconnus et dignes d'attention concernant l'épidémiologie (culmination de l'épidémie de HSV-2 aux E.-U., part croissante de HSV-1 dans les infections génitales), la clinique (lésions extra-orales ou extra-génitales, sévérité de la gingivostomatite herpétique), le diagnostic (confusion herpès-zona dans les territoires trigéminal ou sacrés) et le traitement des infections herpétiques génitales (mérites respectifs des traitements supprimeurs et épisodiques et raccourcissement des schémas de traitement de ces derniers) et orales (effet du traitement de la gingivostomatite et traitement de l'herpès labial).

Abstract

The herpesviruses HSV-1 et HSV-2 classically infect the oral and genital area respectively. Those two viral types descend from a common ancestor but have evolved separately since several million years, getting each adapted to these sites. Thus, while both virus can infect either site, HSV-1 reactivates frequently in the oral area, whereas HSV-2 does so in the genital area. The followings facts are stressed, because we think they are new, or insufficiently noticed though worth attention regarding HSV epidemiology (plateauing of the HSV-2 epidemic in the US, growing share of HSV-1 as a genital herpes agent), clinical expression (extra-oral and extra-genital lesions, severity of gingivostomatitis), diagnosis (confusing herpes and zoster in the trigeminal and sacral areas) and treatment of genital herpes (relative worth of suppressive and episodic treatments as well as shortening of these latter) and oral herpes (treating gingivostomatitis and herpes labialis).

Introducción

El propósito de este artículo es llamar la atención de los profesionales sobre las características poco conocidas relacionados con los recientes cambios en la epidemiología, el diagnóstico y manejo terapéutico de las infecciones causadas por virus del herpes simple. (1-3). El Herpesviridae son grandes virus con envoltura que contiene una cápside icosaédrica simétrica, un genoma de ADN de doble cadena con un tamaño de 120 a 230 kilobases, cuya expresión se ordena en el ciclo de replicación. Después de la infección primaria, herpesvirus establece una infección latente en los diferentes tipos de células, con frecuencias de reactivación, o no acompañada de síntomas. El virus del herpes generalmente son específicos para especies de vertebrados que infectan. La subfamilia de los alfa-herpesvirinae, con

casi un centenar de genes, contiene especies de ciclo de replicación viral lo suficientemente rápido, destruyendo las células que infectan de forma productiva, y el establecimiento de una infección latente en las neuronas sensoriales disjuntas. Aparte de infectar a muchas especies virales diferentes especies de animales, que se encuentra en el virus humano de virus humanos del herpes simple (HSV) y el virus varicela-zoster (VZV) (1). Hay dos tipos de HSV: el HSV-1, que es un virus que se transmite por simple contacto, a menudo en la infancia, normalmente se encuentra orofacial (latencia en el ganglio del trigémino). Su prevalencia es del 80% de la población adulta en Suiza (4). Por el contrario, el VHS-2 es un virus de transmisión sexual de la adolescencia, que se encuentra en el área genital (la latencia en los ganglios del sacro), y llegar a una prevalencia que varía ampliamente, el riesgo de enfermedades de transmisión sexual, casi el 20 % en la población general adulta suiza (4).

Filogenia de HSV-1 y HSV-2.

La comparación de la secuencia del ácido nucleico del VHS y VHS-2 muestra que los dos primos virus, con 50% de homología a nivel de nucleótidos, una organización pocas prácticamente idénticas en sus genes 90 y una antigenicidad ampliamente compartidas (muchas pruebas serológicas no distinguen la infección con HSV-1 y HSV-2). Claramente, estos dos virus se derivan de un ancestro común que infectó a un ancestro del ser humano. Resulta que si nos fijamos en el árbol filogenético de la alfa-herpesvirinae los mamíferos y el árbol de los mamíferos en sí mismos, estos dos árboles son congruentes (ver Figura 1). Interpretamos esto como evidencia de que estos virus evolucionaron con sus huéspedes mamíferos, dividiéndose en dos especies separadas viral cuando sus especies huésped hizo lo mismo, un fenómeno conocido como co-especiación. Esto proporciona una idea relativamente precisa de la velocidad de la evolución de esta familia de virus en los últimos cien millones de años (5).

Se estima que el HSV-1 y HSV-2 se han separado de un ancestro común (probablemente un virus que infecta tanto en el área genital y oral, como generalmente se herpesvirinae simio alfa-presente) hay alrededor de 8.000.000 años . Esto habría ocurrido bajo la influencia de los cambios en el comportamiento sexual de nuestros antepasados (disminución de la frecuencia del contacto oral-genital

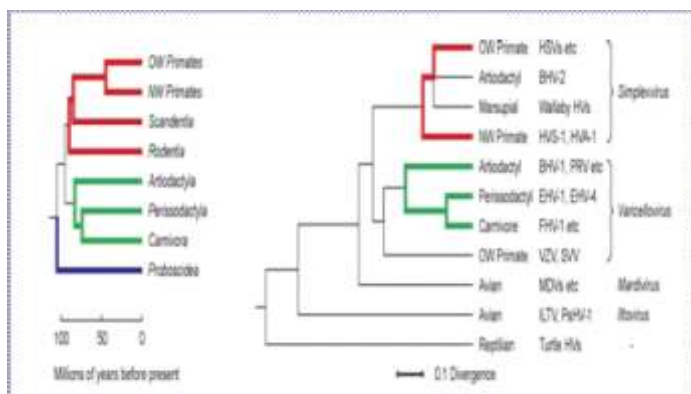


Figura 1: Comparación del árbol filogenético de los mamíferos euterios (derecha) y el herpesvirus alfa-que infecta. La unión de estos árboles permite deducir un fenómeno de co-especiación, en el que cada virus se ha co-evolucionado con su anfitrión, incluso cuando este último sufrió un evento de especiación (separación en dos poblaciones de la evolución en especies separadas). La existencia de la escala de tiempo geológico proporciona una datación absoluta de eventos de especiación en euterios y por lo tanto, los virus de acogida, y para calibrar el reloj molecular, es decir, la tasa de evolución del alfa-herpesvirus. Podemos reconstruir la historia de los últimos 100 millones de años en el pasado! De acuerdo con McGeoch et al (5)

directa o indirecta, que son comunes en la mayoría de los primates no humanos), que llevan al aislamiento de la esfera microbiológicos orales y genital, por lo que cada virus pudo haber evolucionado por separado y, respectivamente, adaptados a la esfera preferentemente oral, el HSV-1, y para genital HSV-2 (6).

La prueba más sorprendente de esta adaptación y la capacidad de limpiar el VHS-1 para reactivar la frecuencia en forma oral, pero no genital, mientras que lo contrario es cierto para el HSV-2 (7). Por lo tanto, actúa en un fenómeno extraordinario en el que dos virus se han ido distanciando de forma aislada en dos brotes separados que ocurren en menos de un metro el uno del otro en la misma especie!

Información epidemiológica.

Las tendencias significativas epidemiológicas son: la repetición periódica de los Estados Unidos en un estudio de evaluación de salud general de una muestra representativa de la población en general (Nacional de Salud y Nutrición) se utilizó para evaluar los cambios la prevalencia del virus del herpes simple entre 1988-1994 y las campañas de 1999-2004. En una década, a raíz de un fuerte crecimiento de la epidemia del VHS-2 durante los 80 años, ha habido una disminución de la seroprevalencia de VHS-2 (sobre todo en los grupos de menor edad) de 21,0%

(prevalencia ajustada por edad, 95% IC: 19,1% - 23,1%) en 1988-1994 a 17,0% (IC 95%: 15,8% - 18,3%) en el período 1999-2004. En cuanto a HSV-1, también hubo un ligero descenso en la seroprevalencia de 62,0% (IC 95%: 59,6% - 64,6%) en 1988-1994 a 57,7% (IC 95%: 55,9% - 59,5%) en 1999-2004 (8). Las caídas son particularmente pronunciadas en los grupos más jóvenes. En Suiza, por los valores de seroprevalencia, respectivamente, 19,3 (IC 95%: 17,6-21,1%) y 80,0% (IC 95%: 78,1-81,8%) para el VHS-2 y el HSV-1 observada en 1992-3 adultos de 35 a 64, que no pudo repetir la más reciente este tipo de estudio en una muestra representativa de la población en general a fin de que las tendencias son inciertas, aunque un estudio en mujeres embarazadas en Lausana sugiere fuerte aumento de la seroprevalencia de VHS-2 en esta categoría de la población (Kucera et al, pendiente de publicación).

Por otro lado, hay en todo el mundo desarrollado (no hay datos sobre los países en desarrollo) que una proporción creciente o la mayoría de las infecciones primarias genitales, especialmente entre los jóvenes, son causados por HSV-1 (9-11) y no por el VHS-2. Hemos adelantado las siguientes causas posibles para este fenómeno: la disminución de la seroprevalencia de VHS-1, dejando a una población creciente de personas no inmunes adolescentes en su primera relación sexual y aumento de la frecuencia de las prácticas oral-genital. Por otra parte, en algunos estudios la presencia de una úlcera en la pareja y la historia de las relaciones oro-genitales aparecen como factores de riesgo para HSV-1 (9, 12). Cabe señalar, como se mencionó anteriormente, el significado clínico de esta infección se encuentra en la infección primaria, incluyendo el riesgo de transmisión vertical si se produce durante el período perinatal, mientras que el riesgo de recurrencia después es bajo comparado con el VHS-2.

Información clínica

La presentación clínica de la infección por herpes genital primaria y las recurrencias, es bastante conocido en su forma típica (2). Me gustaría destacar aquí los siguientes tres hechos

Variabilidad de la expresión clínica:

(I) **La gravedad:** tanto la infección primaria de herpes oral recurrente y genital varían grandemente en

severidad, desde una infección asintomática (probablemente el más común, incluso en las infecciones primarias) a la infección sintomática en forma de ulceración de la mucosa oral o genital salpicado de complicaciones como la meningitis aséptica y síndrome radicular sacro con trastornos de la micción en la infección primaria genital (HSV-2). Hay muchas expresiones intermedias clínicas, incluyendo asintomáticos, por lo que la mayoría de las personas con herpes genital u oral desconocen su estado de infección (8).

Si las manifestaciones clínicas de la infección primaria suele ser más grave a largo plazo (hasta 2 semanas) que el de una recurrencia, debemos reconocer que estas características se superponen de manera que en un paciente dado, es imposible reconocer una infección primaria de la repetición en la clínica, sin una seroconversión documentada (13).

(II) La ubicación. Si la inoculación es más frecuente en la mucosa oral, o en los genitales, la reactivación puede producir lesiones en todos los dermatomas involucrados, es decir, la segunda y tercera herpes del trigémino y oral, y los nervios sacros, en los casos de herpes genital, por ejemplo en las nalgas y los muslos (herpes "extra-genital"). Este fenómeno parece ser más común en las mujeres (15). En nuestra experiencia, estas lesiones en la piel en lugar de la mucosa son más frecuentemente confundida con la recurrencia de herpes zóster. (Véase más adelante, la Sección de Noticias de diagnóstico).



Figura 2: ejemplo que requiere un diagnóstico de laboratorio, para diferenciarla de herpes recurrente, en un huésped inmunocomprometido.

Diagnóstico

Elección de la prueba de diagnóstico: Las pautas nacionales también mencionan diversos métodos de diagnóstico, la cultura, la detección de antígeno por la fluorescencia y la PCR (3), los últimos años han visto la detección de alfa-herpesvirus en tiempo real de PCR generalizada. Las principales ventajas de este enfoque son la sensibilidad, lo cuantitativo y la solidez de este sistema de detección que se pueden aplicar a las muestras, independientemente de la naturaleza de la muestra (sólo se deben evitar frotis de agar carbón) y el tiempo de transporte de la muestra antes del análisis. Además, hay pruebas que específicamente se puede reconocer el VHS-1 y HSV-2 en un solo paso (16).

Por último, este tipo de prueba es adecuada para la multiplexación, es decir, combinar varias pruebas (por ejemplo, HSV-1, HSV-2 y VZV) en el mismo "tubo" (en realidad es de un micro pozo), reduciendo así el costo unitario de los análisis y proporcionar al clínico con un bloque que corresponde a un análisis de la presentación clínica, como se muestra en el ejemplo siguiente. De hecho, debe realizar una prueba de diagnóstico en cualquier paciente con herpes (Tabla 1) Es generalmente aceptado que el herpes oral de unión mucocutánea típica de los labios no requiere confirmación.

En el caso de una situación menos típica (17), este tipo de investigación se justifica por PCR cuando las lesiones están presentes. En general se reconoce

TABLA 1: BREVE GUIA PARA EL USO DE PRUEBAS DIAGNOSTICAS EN EL TRATAMIENTO DEL HERPES

• Paciente no inmunocomprometido

- Herpes oral de localización típica no se requiere confirmación
- Las lesiones en otros sitios: PCR HSV-VZV
- Herpes genital: confirmar la recuperación de la vida de diagnóstico de los pacientes
 - * En la presencia de lesiones: HSV de tipo específico PCR
 - * En la ausencia de lesiones: tipo de serología específica (basada en la glicoproteína G: ¿Es el paciente infectado por el VHS

• Los pacientes inmunocomprometidos:

- Considere la posibilidad de una investigación microbiológica en cada episodio

también que cualquier diagnóstico clínico de herpes genital debe ser confirmado por una prueba de laboratorio distinguir entre el HSV-1 y -2 por lo menos una vez en la vida del paciente (18). Esta actitud se justifica en parte por la importancia pronóstica del mismo tipo en el VHS, VHS-2, causando daños mucho más frecuentemente que los recurrentes por HSV-1, como se mencionó anteriormente. Por otro lado, dada la importancia de un diagnóstico socio-psicológico de herpes genital, se debe confirmar objetivamente (18).

En ausencia de lesiones, es posible diagnosticar el herpes genital causado por el VHS-2 por serología (detección de anticuerpos séricos contra el VHS-2). Sin embargo, se debe tener cuidado para asegurar que el laboratorio que nos dirigimos a la muestra tiene una prueba capaz de detectar anticuerpos específicos para HSV-1, HSV-2, respectivamente. Debido a las especificidades antigénicas que muchos comparten, las pruebas serológicas basadas en lisados ?? de virus no se puede diagnosticar el dato serológico específico de estos dos virus, aunque sus productores a menudo afirman lo contrario (19). De hecho, las pruebas sólo se basa en la glucoproteína gG-1 y gG-2, que no muestran epítomos compartidos, permiten un diagnóstico diferencial de estas dos infecciones por el VIH (19).

Tenga en cuenta que los anticuerpos dirigidos contra estas glicoproteínas aparecen sólo después de varias semanas por lo que no tienen ningún papel que desempeñar en el diagnóstico de infección aguda (a diferencia de las pruebas no específicas de tipo), pero en lugar de la infección latente o recurrente. Confusión diagnóstica entre el herpes y el herpes zóster.

Las lesiones primarias (vesicular erupción localizada) en principio no puede distinguir entre un herpes recurrente y el herpes zóster. El diagnóstico diferencial se basa en el número de episodios y la anamnesis de su ubicación o su congruencia con los dermatomas determinados (por ejemplo, en el pecho). Sin embargo, la experiencia demuestra que, en ausencia de herpes recurrentes con frecuencia, y en las zonas genital u oral, no es raro confundir los dos etiologías (por ejemplo, ver Figura 2). Por esta razón, a partir de 2007, de forma sistemática la prueba del HSV y VZV las muestras fueron sometidas a nosotros con una solicitud de aislados HSV o VZV. Esto nos permitió determinar la frecuencia con que era el HSV-1 o VHS-2, o VZV (Tabla 2).

Es muy común que los médicos tengan más confianza en el diagnóstico clínico de varicela o herpes zóster, sin sentir la necesidad de confirmar una prueba. Entre las pruebas solicitadas, aproximadamente un 2% son positivos para HSV o VZV, mientras que entre las pruebas solicitadas por el médico, el 20,4% fueron positivos para VZV y el 24,8% para el VHS. La gran mayoría de los inesperados resultados positivos corresponden a VZV en las muestras para que el médico solicitó una prueba para el VHS (49/52). ¿Cuáles son las posibles razones para estos resultados inesperados? Una revisión de 27 expedientes clínicos disponibles da las siguientes pistas en 26 casos con sospecha. Concluyo en que, es muy común confundir los territorios del nervio facial o la culebrilla de raíces sacras con herpes oral o genital, respectivamente. Sin embargo, estas observaciones apoyan nuestra política de ofrecer una prueba combinada para ambos virus, especialmente si la prueba permite multiplexado para ofrecer sin costo adicional en comparación con la simple prueba.

Tabla 2: Frecuencia de VHS o VZV no sospechosa

Pruebas efectuadas	Total	positivas	(%)
VZV solicitada:	n = 1536	313	(20,4%)
VZV no solicitados	n = 2670	49 (1,8%)	(1.8%)
HSV-1 solicitada:	n = 4.406	630	(14,3%)
HSV-1 no solicitado:	n = 228	1	(0,4%)
HSV-2 requiere:	n = 4.409	376	(8,5%)
HSV-2 no solicitado:	n = 228	2	(0,9%)
Total no solicitados	n = 3126	52	(1,7%)

^a El número de pruebas positivas realizadas y probado por el clínico se le preguntó si el análisis para cada virus

Las nuevas terapias

Los fármacos utilizados para el tratamiento y la prevención son, respectivamente, aciclovir y su profármaco, valaciclovir, la biodisponibilidad permite una dosificación mucho más simple, y famciclovir, un profármaco de penciclovir. Ambos fármacos tienen diferencias significativas en términos de farmacocinética y farmacodinámica, pero generalmente se traducen en una eficacia comparable antivirales en el tratamiento de infecciones causadas por HSV y VZV (3, 17, 18).

Las infecciones por herpes se caracterizan por la infección primaria, más o menos sintomática. Se establece que el tratamiento con antivirales acorta las manifestaciones clínicas del herpes genital primario

en el orden de 1 semana (5x200 3x400 mg mg o ACV / d, o 2x1000 mg / día durante 7-10 días VCV) (20, 21). Este tratamiento no tiene ningún efecto sobre la frecuencia de reactivación más tarde, dependiendo del tipo y la ubicación de la inoculación del virus, HSV-1 reactivación con frecuencia en forma oral y HSV-2 con frecuencia en los genitales.

En presencia de frecuentes recurrencias de herpes genital, ambos enfoques pueden reducir la morbilidad y la carga psicológica de esta enfermedad.

El herpes genital

Elección de la terapia de tratamiento episódico y supresor en el tratamiento del herpes genital recurrente.

Por un lado, es posible tratar los episodios de la enfermedad con antivirales cuando los primeros síntomas o los signos de advertencia son reconocidos por el paciente. Diferentes tratamientos con diferentes drogas han sido validados, todos basados ?? en el tratamiento iniciado por el paciente, que proporciona la prescripción y / o la medicación que tome sin demora. En este contexto, podemos esperar una reducción de los síntomas de la orden de un día, por lo que alrededor del 20% del periodo sintomático (3, 18). En los últimos diez años, una serie de publicaciones han puesto a prueba los regímenes de antivirales cada vez más corto para esta indicación. Como se muestra en la figura 3, la duración de estos planes tiene, en la década de 2000, se redujo rápidamente 5-2, incluso un día sin pérdida de eficiencia.

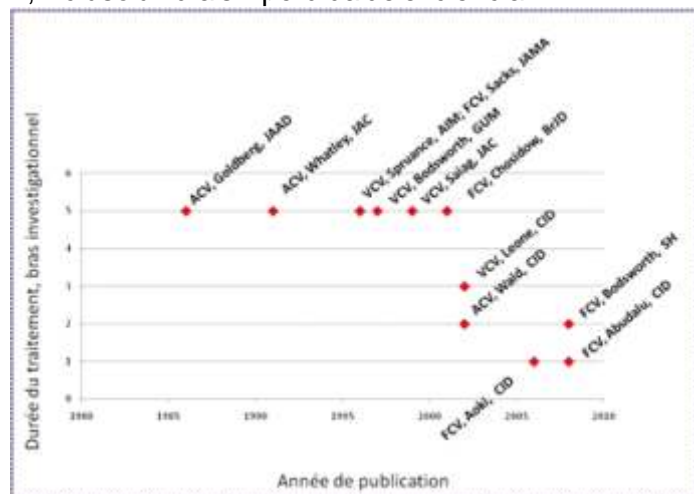


Figura 3: acortar los regímenes de tratamiento para las recurrencias de episodios de herpes genital. Los puntos indican el eje de ordenadas la duración en días para el grupo de investigación del estudio y la abscisa el año de publicación. Véase el texto de las referencias.

Esta observación es consistente con el concepto, particularmente cierto en las lesiones recurrentes, la ventana de oportunidad para acortar un episodio con un antiviral es muy corto en un huésped normal. De hecho, la respuesta inmune anamnésica rápidamente surge el control de la replicación viral, independientemente del tratamiento antiviral. Por tanto, podemos considerar el plan de cinco días como obsoleta y recomendar aciclovir para esta indicación 3x800mg / día durante 2 días (22), La otra opción 2x500mg valaciclovir / día durante 3 días (23) y finalmente famciclovir 2x1000mg (24).

El tratamiento episódico de las recurrencias acorta en un 20% las lesiones, mientras que una terapia de supresión en la disminución de la incidencia de un 80% se puede esperar con una terapia de supresión el cual reduce a un número mucho mayor de días en que el paciente tenga úlceras dolorosas. Esto fue verificado con un estudio aleatorizado de pacientes con herpes genital recurrente con el valaciclovir o episódica de supresión: durante el seguimiento, los pacientes en la terapia de supresión mostraron días casi seis veces menos con lesiones dolorosas (25). Si no hay ninguna diferencia clínica en la eficacia entre valaciclovir y famciclovir en el tratamiento del herpes genital, debe tenerse en cuenta, en contra de una diferencia en la eficacia entre estos medicamentos cuando se considera derramamiento viral en las secreciones genitales. De hecho, en dos estudios de los años 90, se ha demostrado en valaciclovir, la probabilidad de detectar el virus del herpes se reduce en más de 2 veces en comparación con famciclovir (26). La importancia de esta observación es que uno de los efectos demostrados de la terapia de supresión valaciclovir es reducir significativamente la transmisión del HSV-2 a una pareja no infectada (27). Por tanto, no puede sin más extrapolar este beneficio a la terapia de supresión de famciclovir.

En resumen, la elección entre el tratamiento episódico y el tratamiento supresor, no es una decisión que se toma en consulta con el paciente en un tipo de entrevista de "asesoramiento".

Sobre todo teniendo en cuenta los siguientes factores: frecuencia de las recurrencias, la gravedad de las recurrencias, porque La terapia supresora conocida en la transmisión, el asesoramiento de peso de la enfermedad, la actitud del paciente hacia las drogas, y la situación del seguro médico (3).

Vemos que, recientemente, el tratamiento más corto episódico les hizo más cómodo y más barato para el paciente, inclinando ligeramente la balanza a su favor. Además, si desea una terapia de supresión, la amplia experiencia de seguridad con el aciclovir y el valaciclovir como profármaco eficaz, superior en términos de supresión de la eliminación del virus, y consideraciones de farmacoeconomía al elegir el medicamento.

Los tratamientos más comunes figuran en el cuadro 3.

TABLA 3: REGÍMENES TERAPÉUTICOS EN INFECCIONES POR VIRUS DEL HERPES SIMPLE

ETAPA DE LA INFECCIÓN	HERPES GENITAL
PRIMARIA	ACV PP 5x200 / h durante 7-10 días (20) ACV/ 3x400 mg /h durante 7-10 días VCV/ 2x1000 mg /h 7-10 días (21)
REINCIDENCIA	ACV 3x800mg / día durante 2 días (22) VCV 2x500mg / día durante 3 días (23) FCV 2x1000mg en 1 día (24)
SUPRESOR DE TRATAMIENTO	ACV/ 2x400mg / 4 días VCV/1x500 o 2x250 mg /d FCV/2x250mg / día

Abreviaturas: ACV: aciclovir, VCV: valaciclovir, FCV: Famciclovir; PCV: penciclovir

En cuanto el huésped inmunocomprometido, que no está cubierto en esta revisión, baste mencionar que debido a un mayor nivel de replicación viral y la

duración, las dosis son generalmente más altas, mientras que los tiempos de procesamiento admitió después de la aparición más de lo normal en el huésped. Por otra parte, se puede observar en estos pacientes la aparición de resistencia a los medicamentos antivirales, lo cual es muy excepcional a no ser que se encuentren inmunocomprometidos.

Implicaciones en la práctica

Reducción de los regímenes de tratamiento para los episodios de herpes genital puede conducir un poco el balance de la terapia supresora frente al tratamiento episódico para ellos.

Pregunta de opción múltiple

Usted ve por primera vez a un paciente de 50 años que se han quejado desde hace varios años, en promedio una vez cada dos meses, una erupción de ampollas dolorosas en el prepucio, curado en una semana. La última erupción de 3 semanas. ¿Cuál de las siguientes es la correcta?

R: Este es un sagrado zoster de herpes recurrente.
B: el diagnóstico se puede hacer pidiendo al paciente que regrese en el próximo episodio para llevar a cabo una prueba de Papanicolaou y buscar HSV PCR.

C: un diagnóstico puede hacerse mediante la búsqueda de anticuerpos contra el VHS por inmunoensayo enzimático.

D: Sólo el VHS-2 es una causa plausible de una erupción recurrente.

Respuesta correcta: (-, +, -, +)

Manuscrito Original enviado por el autor en idioma frances :
Infections à Virus de l'Herpès simplex : mise à jour pour le praticien.

Introduction

Le but du présent papier est d'attirer l'attention du praticien sur des caractéristiques insuffisamment connues ou des modifications récentes de l'épidémiologie, du diagnostic ou de la prise en charge thérapeutique des infections causées par le virus de l'Herpes simplex. Il ne peut pas pour des raisons évidentes remplacer des monographies plus complètes sur ce sujet. Les Herpesviridae sont de gros virus enveloppés contenant, dans une capside à symétrie icosaédrale, un génome de DNA en double brin d'une taille de 120 à 230 kilobases dont l'expression est ordonnée au cours du cycle de réplication. Après l'infection primaire, les herpesvirus établissent une infection latente dans différents types cellulaires, avec des fréquences variables de réactivation, s'accompagnant ou non de symptômes. Les herpesvirus sont généralement spécifiques aux espèces de vertébrés qu'ils infectent. La sous-famille des alpha-herpesvirinae, comportant près d'une centaine de gènes, regroupe des espèces virales au cycle de réplication assez rapide, détruisant les cellules qu'ils infectent de manière productive, et qui établissent une infection latente dans des neurones sensoriels périphériques. Mis à part de nombreuses espèces virales infectant diverses espèces animales, on trouve chez l'être humain le virus de l'herpès simplex humain (HSV), ainsi que le virus de la varicelle-zoster (VZV). Il existe deux types d'HSV : HSV-1, qui est un virus transmis par contact simple, souvent durant la petite enfance, localisé classiquement au niveau orofacial (latence dans le ganglion trijumeau). Sa prévalence atteint 80% de la population adulte en Suisse. Par contraste, HSV-2 est un virus transmis par voie sexuelle à partir de l'adolescence, localisé au niveau génital (latence dans les ganglions sacrés), et atteignant une prévalence variant largement selon le risque de maladie sexuellement transmise, de près de 20% dans la population générale suisse adulte.

Phylogénèse de HSV-1 et HSV-2.

La comparaison de la séquence de l'acide nucléique de HSV-1 et HSV-2 montre qu'il s'agit de deux virus proches cousins, présentant une homologie de 50% au niveau des nucléotides, une organisation quasiment identique de leur quelques 90 gènes, ainsi qu'une antigénicité largement partagée (de nombreux tests sérologiques ne permettent pas de distinguer l'infection par HSV-1 et HSV-2). Clairement, ces deux virus dérivent d'un ancêtre commun qui infectait un ancêtre de l'être humain. La mesure de la divergence entre les gènes de différents virus permet de construire un arbre phylogénétique, dont la longueur des branches est proportionnelle au temps écoulé depuis les branchements, à l'hypothèse près, vraisemblable, que chaque branche évolue à une vitesse analogue. Il se trouve que si l'on observe l'arbre phylogénétique des alpha-herpesvirinae de mammifères et l'arbre des mammifères eux-mêmes, ces deux arbres sont congruents (voir Figure 1). On interprète ce fait comme l'évidence que ces virus ont évolué avec leurs hôtes mammifères, se séparant en deux espèces virales séparées lorsque leur espèce hôte en faisait de même, un phénomène appelé co-spéciation. Or l'arbre phylogénétique des vertébrés nous fournit, par la datation géologique de leurs fossiles, une horloge absolue permettant de dater leurs branchements, mais aussi ceux de leur virus. On a ainsi une idée relativement précise de la vitesse d'évolution de cette famille de virus au cours des cent millions d'années écoulées !. On estime donc que HSV-1 et HSV-2 ont divergé d'un ancêtre commun (probablement un virus qui infectait indifféremment la sphère orale et génitale, comme le font généralement les alpha-herpesvirinae simiens actuels) il y a environ 8 million d'années. Ceci se serait produit sous l'influence de modifications du comportement sexuel de nos aïeux (baisse de la fréquence des contacts oro-génitaux directs ou indirects, qui sont fréquents chez la plupart des primates non humains) conduisant à une isolation microbiologique de la sphère orale et génitale, de sorte que chaque virus a pu évoluer séparément et s'adapter préférentiellement respectivement à la sphère orale pour HSV-1, et à la sphère génitale pour HSV-2.

L'évidence la plus frappante de cette adaptation et la capacité très nette pour HSV-1 de réactiver fréquemment au niveau oral mais non génital, alors que l'inverse est vrai pour HSV-2. Il s'est donc agi d'un phénomène extraordinaire durant lequel deux virus ont divergés en s'isolant dans deux épidémies séparées se déroulant à moins d'un mètre l'une de l'autre chez la même espèce!

Actualités épidémiologiques.

Les tendances notables épidémiologiques sont les suivantes : la répétition périodique aux Etats-Unis d'une large étude d'évaluation de santé d'un échantillon représentatif de la population générale (National Health and Nutrition Examination Survey) a permis d'évaluer l'évolution de la prévalence des virus de l'herpès simplex entre les campagnes 1988-1994 et 1999-2004. En une décade, faisant suite à une forte progression de l'épidémie de HSV-2 durant les années 80, on a observé un déclin de la séroprévalence de HSV-2 (surtout dans les tranches d'âge les plus jeunes) de 21.0% (séroprévalence ajustée à l'âge, 95% CI: 19.1%-23.1%) en 1988-1994 à 17.0% (95% CI: 15.8%-18.3%) en 1999-2004. Concernant HSV-1, on a aussi observé un léger déclin de la séroprévalence: de 62.0% (95% CI: 59.6%-64.6%) in 1988-1994 à 57.7% (95% CI: 55.9%-59.5%) in 1999-2004. Les déclins sont particulièrement marqués dans les tranches d'âge les plus jeunes. En Suisse, par rapport aux valeurs de séroprévalence respectivement de 19.3 (95% CI: 17.6-21.1%) et de 80.0% (95% CI: 78.1-81.8%) pour HSV-2 et HSV-1 observées en 1992-3 chez des adultes de 35 à 64 ans, nous n'avons pas pu répéter plus récemment ce genre d'étude dans un échantillon représentatif de la population générale de sorte que les tendances sont incertaines, même si une étude chez des femmes enceintes à Lausanne suggère une forte augmentation de la séroprévalence de HSV-2 dans cette catégorie de la population (Kucera et al, soumis pour publication).

D'autre part, on observe dans l'ensemble du monde développé (il n'existe pas de données concernant les pays en voie de développement) qu'une proportion croissante, voire une majorité des infections génitales primaires, en particulier chez les jeunes, sont causées par HSV-1 et non plus par HSV-2. On avance les causes potentielles suivantes pour expliquer ce phénomène : baisse de la séroprévalence de HSV-1, laissant une population croissante d'adolescents non immuns lors de leurs débuts sexuels, et augmentation de la fréquence des pratiques oro-génitales. Dans certaines études d'ailleurs, la présence d'un herpès labial chez le partenaire et l'anamnèse de relations oro-génitales apparaissent comme des facteurs de risque d'HSV-1 génital. Il faut remarquer, comme mentionné plus haut, que l'importance clinique d'une telle infection réside essentiellement dans l'infection primaire, y compris le risque de transmission verticale si elle se produit durant la période périnatale, alors que le risque de récurrence ultérieure est faible comparé à HSV-2.

Actualités cliniques

La présentation clinique d'une primo-infection herpétique orale ou génitale, ainsi que des récurrences aux deux niveaux est assez bien connue dans ses formes typiques. J'aimerais ici souligner les trois faits suivants

Variabilité de l'expression clinique :

(i) **sévérité** : aussi bien les primo-infections que les récurrences d'herpès oral et génital varient largement en termes de sévérité, allant de l'infection asymptomatique (probablement la plus fréquente même dans les infections primaires) à l'infection symptomatique sous forme d'ulcérations muqueuses disséminées orales ou génitales s'accompagnant de complications telles que méningites aseptiques et syndromes radiculaires sacrés avec trouble de la miction lors de primo-infections génitales (HSV-2). Il existe de nombreuses expressions cliniques intermédiaires, y compris paucisymptomatiques, de sorte que la majorité des individus avec herpès génital ou oral ignorent leur status infectieux.

Si les manifestations cliniques d'une primo-infection sont souvent plus sévères et durables (jusqu'à 2 semaines) que celle d'une récurrence, il faut reconnaître que ces caractéristiques se recouvrent de sorte que chez un patient donné, il est impossible de reconnaître une primo-infection d'une récurrence sur une base clinique, sans documenter une séroconversion.

(ii) **Gingivostomatite herpétique chez le jeune enfant**. En particulier chez le jeune enfant, la primo-infection par HSV-1 peut causer une gingivostomatite dont la durée et la sévérité sont peut-être sous-estimées. En effet, Amir et al ont rapportés, parmi 36 enfants entre 12 et 77 mois, le cours d'une gingivostomatite herpétique prouvée virologiquement. Ces enfants étaient référés par leur pédiatre moins de 72 heures après le début des symptômes à une consultation ambulatoire pédiatrique d'un hôpital local. Pour 13 d'entre eux, une documentation sérologique était disponible, démontrant une séroconversion dans 10 cas. La durée des lésions orales allait de 7 à 18 jours (moyenne : 12). La plupart présentait des symptômes généraux (fièvre chez 88%, durant 0-8 jours, moyenne 4.4 j). Les douleurs à la déglutition se manifestaient par le fait que les enfants bavaient (85%, durant 0-13 jours, moyenne 6.6 jours), avaient de la difficulté à manger (tous, durant 4-17 jours, moyenne 9.1 j, dont 53% ayant une prise alimentaire abaissée et 47% ne pouvant rien manger pendant au moins 2

jours. Même la prise de boisson était perturbée chez 35 d'entre eux, dont deux qui étaient incapables de toute prise de boisson. La principale complication observée était la déshydratation, 3 enfants étant hospitalisés pour une réhydratation intraveineuse de 3 à 4 jours. Evidemment, cette série décrit la partie émergée cliniquement d'un iceberg dont la partie submergée sont les primo-infections herpétiques a- ou oligo-symptomatiques. Elle établit cependant que cette maladie se manifeste chez une proportion substantielle d'enfants par des manifestations qu'on ne souhaiterait pas à son pire ennemi, et que l'on voudrait raccourcir autant que possible par un traitement (voir plus bas, section actualités thérapeutiques).

(iii) localisation. Si l'inoculation au niveau oral ou génital se produit le plus souvent au niveau de la muqueuse orale ou des organes génitaux, les réactivations peuvent produire des lésions dans l'ensemble des dermatomes concernés, c'est-à-dire deuxième et troisième branches du trijumeau et cas d'herpès oral, et nerfs sacrés en cas d'herpès génital, par exemple sur les fesses et les cuisses (herpès « extra-génital »). Ce phénomène semble plus fréquent chez les femmes. Dans notre expérience, de telles lésions cutanées plutôt que muqueuses sont plus fréquemment confondues avec des récives de zona. (voir plus bas, section actualités diagnostiques).

Actualités diagnostiques

Choix du test diagnostic : Si les directives nationales mentionnent encore diverses approches diagnostiques, culture, détection d'antigène par fluorescence et PCR, ces dernières années ont vu la détection des alpha-herpesviridae par PCR en temps réel se généraliser. Les principaux avantages de cette approche sont la sensibilité, la quantitatité et la robustesse de ce système de détection qui peut être appliqué à des spécimens relativement indépendamment de la nature du spécimen (seul les frottis gélosés ou au charbon actif sont à éviter) et de la durée de transport du spécimen avant analyse. De plus, on dispose de tests capables de reconnaître spécifiquement HSV-1 et HSV-2 en une seule étape. Enfin, ce type de test se prête à un multiplexage, c'est-à-dire à regrouper plusieurs tests (e.g. HSV-1, HSV-2 et VZV) dans le même « tube » (il s'agit en fait d'un puits de microplaque), permettant ainsi de faire baisser le coût unitaire de l'analyse et d'offrir au clinicien un bloc d'analyses correspondant à un tableau clinique, comme le montre l'exemple ci-dessous. En fait, faut-il pratiquer un test diagnostique chez tout patient présentant un herpès (Table 1) ? On admet en général qu'un herpès oral typique à la jonction cutanéomuqueuse des lèvres ne requiert pas une telle confirmation. Dans le cas d'une localisation moins typique, une telle recherche se justifie, par PCR lorsque des lésions sont présentes. Il est généralement admis aussi que tout diagnostic clinique d'herpès génital doit être confirmé par un test de laboratoire distinguant entre HSV-1 et -2 au moins une fois dans la vie du patient. Cette attitude est justifiée d'une part par l'importance pronostique du type d'HSV impliqué, HSV-2 causant beaucoup plus fréquemment des lésions récidivantes que HSV-1, comme mentionné plus haut. D'autre part, vu l'importance sur le plan sociopsychologique d'un diagnostic d'herpès génital, il convient de le confirmer de manière objective.

En l'absence de lésions, il est possible de diagnostiquer un herpès génital causé par HSV-2 par sérologie (détection d'anticorps sériques anti-HSV-2). Il faut cependant prendre soin de vérifier que le laboratoire auquel on adresse le spécimen dispose d'un test capable de détecter les anticorps spécifiques de HSV-1, respectivement de HSV-2. En raison des nombreuses spécificités antigéniques partagées, les tests sérologiques basés sur des lysats de virus ne permettent pas de diagnostiquer sérologiquement spécifiquement ces deux virus, même si souvent leurs producteurs prétendent le contraire. En fait, seuls des tests basés sur les glycoprotéines gG-1 et gG-2, qui ne présentent pas de déterminants antigéniques partagés, permettent un diagnostic différentiel sérologique de ces deux infections. Il faut savoir que les anticorps dirigés contre ces glycoprotéines n'apparaissent qu'après plusieurs semaines : ils n'ont donc pas de rôle à jouer dans le diagnostic de l'infection aiguë (au contraire des tests non-spécifiques de type), mais plutôt celui de l'infection latente ou récidivante.

Confusions diagnostiques entre herpès et zona. Les lésions élémentaires (rash vésiculeux localisé) ne permettent pas en principe de distinguer entre une récive d'herpès et un zona. Le diagnostic différentiel se fonde sur le nombre anamnestique d'épisodes et leur localisation, voire leur congruence avec certains dermatomes (e.g. thoraciques). Cependant, l'expérience montre qu'en l'absence d'herpès récidivant fréquemment, et dans les territoires oral ou génital, il n'est pas rare de confondre les deux étiologies (voir e.g. figure 2). Pour cette raison, à partir de 2007, nous avons systématiquement testé pour HSV et VZV les spécimens qui nous étaient soumis avec une demande isolée pour HSV ou VZV. Ceci nous a permis de déterminer à quelle fréquence on trouvait du HSV-1 ou HSV-2, ou du VZV selon que le clinicien demandait ou non ce test (table 2). On constate à la lecture de cette table qu'il est beaucoup plus fréquent pour un clinicien de demander HSV seul plutôt que VZV seul. Cette observation est probablement consistante avec l'hypothèse que les cliniciens sont plus confiants dans un diagnostic clinique de varicelle ou de zona, sans ressentir le besoin de le confirmer par un test. Parmi les tests non demandés, près de 2% donnent un résultat positif pour VZV ou HSV, alors que parmi les tests demandés par le clinicien, 20.4% sont positifs pour VZV et 24.8% pour HSV. La vaste majorité des résultats positifs insoupçonnés correspondent à des VZV trouvés dans des spécimens pour lequel le clinicien ne demandait qu'un test pour HSV (49/52). Quelles peuvent être les raisons de ces résultats inattendus ? Un examen de 27 dossiers cliniques disponibles donne les pistes suivantes, concernant 26 cas avec des zones non suspectées. D'une part, dans les 24 cas de zona où un diagnostic clinique initial était mentionné, 6 faisaient mention de l'hypothèse d'un zona, suggérant qu'une erreur de nomenclature (voir le terme de Herpès zoster !) ou de transcription expliquait la demande d'analyse mal ciblée. Au contraire, dans 10 cas, le diagnostic initial faisait état d'une suspicion d'herpès. Les lésions étaient situées dans 5 cas au niveau génital et dans 3 cas au niveau céphalique. Il est donc relativement courant de confondre dans ces territoires un zona du nerf facial ou des racines sacrées avec un herpès respectivement oral ou génital. Quoiqu'il en soit, ces observations supportent notre politique d'offrir un test combiné pour les deux virus, d'autant plus si le test multiplexé permet de l'offrir sans surcoût par rapport au test simple.

Actualités thérapeutiques.

Les médicaments utilisables pour le traitement et la prévention sont respectivement l'aciclovir et son pro-médicament, le valaciclovir dont la biodisponibilité permet une posologie nettement simplifiée, ainsi que le famciclovir, pro-médicament du penciclovir. Ces deux médicaments présentent des différences significatives du point de vue pharmacocinétique et pharmacodynamique, mais qui globalement résultent en une efficacité antivirale comparable dans le traitement des infections causées par les virus HSV et VZV.

Les infections herpétiques se caractérisent par des infections primaires plus ou moins symptomatiques. Il est établi qu'un traitement antiviral raccourci les manifestations cliniques d'un herpès génital primaire de l'ordre de 1 semaine (5x200 mg ou 3x400 mg ACV/j ou 2x1000 mg/j VCV pendant 7-10 jours). Ce traitement n'a pas d'effet sur la fréquence des réactivations ultérieures qui dépendent du type de virus et du lieu d'inoculation, HSV-1 réactivant fréquemment au niveau oral et HSV-2 fréquemment au niveau génital.

En présence de récives fréquentes d'herpès génital, deux approches permettent de limiter la morbidité et le poids psychologique de cette

maladie.

Herpès génital

Choix entre traitement supprimeur et traitement épisodique dans le traitement de l'herpès génital récidivant.

D'une part, il est possible de traiter les épisodes cliniques par des antiviraux lorsque les premiers symptômes, voire les prodromes sont reconnus par le patient. Différents traitements utilisant différents médicaments ont été validés, tous fondés sur un traitement débuté par le patient, lequel dispose de la prescription et/ou du médicament afin de le prendre sans retard. Dans ce contexte, on peut compter sur un raccourcissement des symptômes de l'ordre de 1 jour, donc d'environ 20% de la période symptomatique.

Depuis une dizaine d'années, une série de publications ont testé des régimes antiviraux de plus en plus courts pour cette indication. Comme le montre la figure 3, la durée de tels régimes a, au début des années 2000, chuté rapidement de 5 à 2, voire 1 jour, sans baisse d'efficacité. Cette observation est compatible avec la notion, particulièrement vraie pour des lésions récidivantes, que la fenêtre d'opportunité pour raccourcir un épisode avec un antiviral est très courte chez un hôte normal. En effet, la réponse immune anamnétique va contrôler rapidement la réplication virale indépendamment du traitement antiviral. On peut donc considérer les régimes de 5 jours comme obsolètes et recommander dans cette indication l'aciclovir 3x800mg/j pendant 2 jours (prix actuel pour un générique, nombre effectif de capsules: 16 Frs selon le compendium des médicaments), le valaciclovir 2x500mg/j pendant 3 jours (18 Frs) ou enfin le famciclovir 2x1000mg en 1 jour (60 Frs).

D'autre part, et dans la mesure où les régimes décrits ci-dessus n'altèrent pas la fréquence des récurrences mais ne font que les raccourcir modestement, on a également développé des régimes dits supprimeurs qui font baisser de 80% la fréquence des récurrences (Il s'agit essentiellement d'aciclovir 2x400mg/j (environ 4 Frs/j), de valaciclovir 1x500 ou 2x250 mg/j (3 Frs/j) ou de famciclovir 2x250mg/j (15 Frs/j)).

Si un traitement épisodique raccourcit les épisodes de récurrences de 20%, tandis qu'un traitement supprimeur en diminue l'incidence de près de 80%, on peut s'attendre à ce qu'un traitement supprimeur diminue de manière nettement plus importante le nombre de jours où le patient présente des lésions douloureuses. C'est ce qu'a vérifié une étude ayant randomisé des patients avec herpès génital récidivant à du valaciclovir épisodique ou supprimeur : durant le suivi, les patients sous traitement supprimeur ont présenté près de 6 fois moins de jours avec lésions douloureuses.

S'il n'existe pas de différence d'efficacité entre valaciclovir et famciclovir du point de vue clinique dans le traitement de l'herpès génital, il faut noter par contre une différence d'efficacité entre ces médicaments lorsqu'on considère l'excrétion virale dans les sécrétions génitales. En effet, dans deux études datant des années 90, on a pu montrer sous valaciclovir, la probabilité de détecter du virus herpétique est réduite de plus de 2 fois comparé au famciclovir. L'importance de cette observation tient au fait que l'un des effets démontrés d'un traitement supprimeur de valaciclovir est de réduire significativement la transmission de HSV-2 à un partenaire non infecté. On voit donc qu'on ne peut pas sans autre extrapoler un tel bénéfice à un traitement supprimeur de famciclovir.

En bref, le choix entre traitement supprimeur et épisodique, voire abstention thérapeutique est une décision qui se prend en concertation avec le patient dans un entretien de type « counseling » en tenant compte principalement des facteurs suivants : fréquence des récurrences, sévérité des récurrences, effet du traitement supprimeur sur la transmission, poids sociopsychologique de la maladie pour le patient, attitude du patient envers les médicaments, et situation asséculo-logique.

On voit que récemment, le raccourcissement des traitements épisodiques a rendu ces derniers plus confortables et meilleurs marché pour le patient, inclinant légèrement la balance en leur faveur. Par ailleurs, si l'on souhaite un traitement supprimeur, l'énorme expérience de sécurité avec l'aciclovir et son pro-médicament le valaciclovir, une efficacité supérieure du point de vue de la suppression de l'excrétion de virus, ainsi que des considérations pharmaco-économiques feraient choisir le valaciclovir.

Herpès oral

Traitement de la gingivostomatite herpétique ?

Il faut tout d'abord noter que le traitement de la primo-infection génitale, chez l'adulte, est une pratique établie. Au contraire, malgré la sévérité fréquente de cette maladie comme noté plus haut, la pratique pédiatrique consiste en général en un traitement symptomatique de la primo-infection orale. Quoiqu'il existe quelques publications évaluant le rôle d'un traitement antiviral dans cette indication, on ne trouve qu'une étude qui réponde à des standards d'étude randomisée, contrôlée par placebo, en double aveugle. Septante deux enfants avec une gingivostomatite, dont 61 étaient prouvées d'étiologie herpétique par culture étaient randomisés à recevoir de l'aciclovir suspension, 15 mg/kg ou un placebo identique 5 fois par jour pendant 7 jours. Parmi les end-points les plus significatifs, la médiane du temps jusqu'à disparition des lésions orales, des difficultés à s'alimenter et à prendre des boissons étaient raccourcies de plus de 50%. L'excrétion de virus était raccourcie de 5 à 1 jour, un effet potentiellement en termes épidémiologiques. Malgré ce raccourcissement hautement significatif d'une maladie relativement sévère, et en l'absence d'autres études de qualité, plus récentes ou testant le valaciclovir, une méta-analyse Cochrane conclut « There is some weak evidence that aciclovir can be an effective treatment in decreasing some of the symptoms caused by primary herpetic gingivostomatitis ». On ne peut échapper à l'impression que dans ces circonstances, les jeunes enfants sont une population vulnérable et mal desservie !

Traitement de l'herpès labial récidivant.

L'herpès labial récidivant est une condition de sévérité variable, souvent bénigne, même si gênante au plan esthétique, et ne nécessitant souvent pas de traitement particulier, ou alors de simples pansements visant à protéger les lésions et à atténuer leur caractère disgracieux.

Il se trouve néanmoins que comme pour l'herpès génital, des études ont validés des schémas de traitement épisodique et supprimeur de l'herpès labial, d'ailleurs rarement utilisés. Compte tenu de la bénignité des ces lésions, des traitements topiques ont également été étudiés. En bref, on peut considérer que l'aciclovir crème à 5% (application 5 fois par jour pendant 4 jours) permet de raccourcir d'une demi-journée en moyenne la durée des lésions, que le traitement débute pendant les prodromes ou lorsque les lésions sont apparues. Le penciclovir crème (1 application chaque deux heures durant le temps de veille), même s'il n'a pas été comparé directement à l'aciclovir semble conférer un bénéfice légèrement supérieur, raccourcissant la durée des lésions de 0.7 jours. Finalement, considérant un rôle potentiel de la réponse anti-inflammatoire dans la genèse des lésions, un topique composé d'aciclovir crème 5% et d'hydrocortisone 1% (ME609, XereseTM) a été développé. En application 5 fois par jour pendant 5 jours dès les prodromes de l'herpès labial, ce produit a le potentiel de faire avorter une fraction des lésions supérieure à l'aciclovir seul ou au placebo, et à réduire la surface maximale des lésions.

Les traitements les plus courants sont tabulés dans la table 3.

Concernant l'hôte immunocompromis, qui n'est pas traité dans cette revue, on se bornera à mentionner qu'en raison d'une réplication virale accrue en niveau et en durée, les posologies sont généralement plus élevées, tandis que les délais de traitement admis après l'apparition plus longs que chez l'hôte normal. De plus, on peut observer chez ces patients l'apparition de souches résistantes aux antiviraux, ce qui reste très exceptionnel chez l'hôte non immunocompromis.

Implications pour la pratique

- ? La présence de lésions vésiculeuses dans les dermatomes du trijumeau et sacrés doit faire envisager une étiologie HSV ou VZV
- ? Le raccourcissement des schémas de traitement épisodique de l'herpès génital peut pousser quelque peu la balance traitement suppresseur versus traitement épisodique en faveur de ces derniers.
- ? La gingivostomatite HSV de l'enfant est une maladie potentiellement sévère dont la durée peut être très significativement raccourcie par un traitement antiviral

Question à choix multiple

Vous voyez pour la première fois un patient de 50 ans qui se plaint de présenter depuis plusieurs années, en moyenne une fois tous les 2 mois, une éruption de vésicules douloureuses sur le prépuce, guérissant en une semaine. La dernière éruption date de 3 semaines. Lesquelles des propositions suivantes sont correctes ?

A : il s'agit d'un zona sacré récidivant.

B : un diagnostic peut être posé en demandant au patient de revenir lors du prochain épisode pour pratiquer un frottis et rechercher HSV par PCR.

C : un diagnostic peut être posé en recherchant des anticorps anti-HSV par test immuno-enzymatique.

D : Seul HSV-2 est une cause plausible d'une telle éruption récidivante. Réponse correcte : (-, +, -, +)

Encadré : Stratégie de recherche

La littérature revue pour et citée dans la présente revue a été identifiée par une surveillance des journaux majeurs dans le domaine des Maladies Infectieuses, ainsi que par des recherches ciblées sur Pubmed en utilisant comme mots clés les entêtes de paragraphes

Dédicace

Cette revue est dédiée à Louise, dont la gingivostomatite, bravement supportée à l'âge de 4 ans, sans traitement antiviral, a en partie motivé ce travail.

Tables

Table 1 : guide abrégé pour l'emploi des tests diagnostiques dans la prise en charge de l'herpès

- patient non-immunocompromis
 - Herpès oral de localisation typique: pas de confirmation nécessaire
 - Lésions d'autres localisations: PCR HSV-VZV
 - Herpès génital : confirmer à une reprise dans la vie du patient le diagnostic
 - En présence de lésions: PCR HSV spécifique de type
 - En l'absence de lésions: sérologie spécifique de type (basée sur les glycoprotéines G: le patient est-il infecté par HSV-2?)
- Patient immunocompromis:
 - Considérer une investigation microbiologique dans chaque épisode

Table 2 : fréquence de HSV ou VZV non suspectés^a

Tests effectués	Total	dont positifs	(%)
VZV demandés :	n=1536	313	(20.4%)
VZV non demandés :	n= 2670	49	(1.8%)
HSV-1 demandés :	n=4406	630	(14.3%)
HSV-1 non demandés :	n=228	1	(0.4%)
HSV-2 demandés :	n=4409	376	(8.5%)
HSV-2 non demandés :	n=228	2	(0.9%)
Total non demandés :	n=3126	52	(1.7%)

^a Le nombre de tests effectués et positifs est analysé selon que le clinicien avait demandé ou non l'analyse pour chacun des virus

Table 3 : régimes thérapeutiques des infections à virus de l'herpès simplex^a

Stade de l'infection	Herpès oral	Coût	Herpès génital	Coût
Primaire	5x15 mg/kg ACV suspension	30 Frs	5x200 mg ACV/j pendant 7-10 jours	35-50 Frs
pendant 7 j	3x400 mg ACV/j pendant 7-10 jours	42-60 Frs	2x1000 mg VCV/j pendant 7-10 jours	84-120 Frs
Rx épisodique	Traitement oral rarement prescrit		3x800mg ACV /j pendant 2 jours	16 Frs
	ACV crème 5% (5x/j pendant 4 jours)	19 Fr/ 5g	2x500mg/ VCV j pendant 3 jours	18 Frs
	PCV crème 1% (chaque 2h pendant 4j)	?	2x1000mg FCV en 1 jour	60 Frs
Rx Suppresseur	Traitement oral rarement prescrit		2x400mg ACV/jour	4Frs/j
			1x500 ou 2x250 mg VCV/jour	3 Frs/j
			2x250mg FCV/jour	15 Frs/j

^a Régimes les plus couramment utilisés. Les prix indiqués sont des coûts par cure, ou dans le cas des traitements supprimeurs, des coûts quotidiens, calculés à partir des prix indiqués dans le compendium des médicaments pour des génériques quand ils existent, sans tenir compte de la taille des emballages dans la mesure où autant dans les traitements supprimeurs qu'épisodiques, les patients peuvent utiliser tous les comprimés au fil du temps. Concernant la gingivostomatite de l'enfant, le coût est calculé pour un enfant de 10 kg. Abréviations : ACV : aciclovir ; VCV : valaciclovir ; FCV : famciclovir ; PCV : penciclovir.

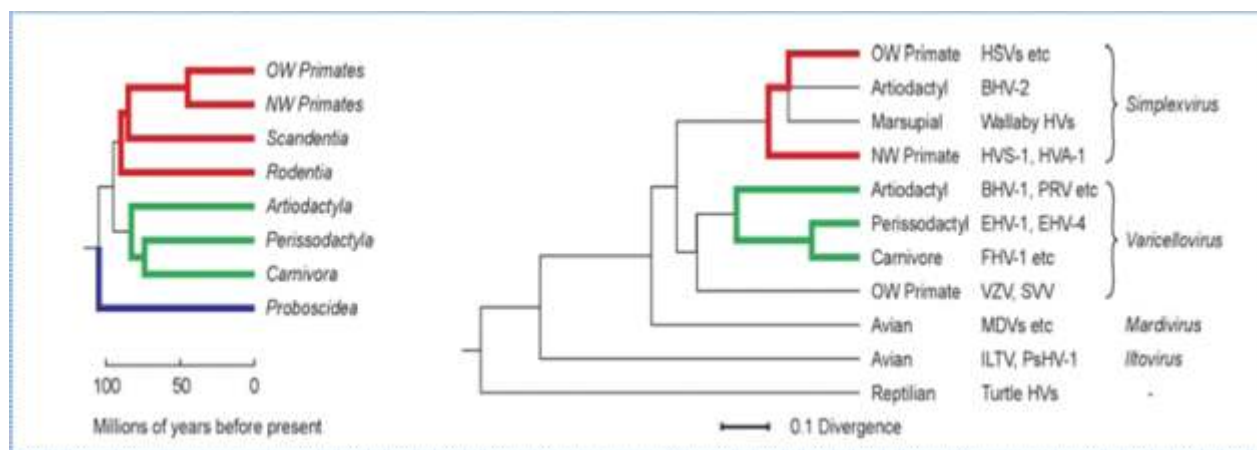


Figure 1 : comparaison de l'arbre phylogénétique des mammifères euthériens (droite) et des alpha-herpèsvirus qui les infectent. La coalescence de ces arbres permet d'en déduire un phénomène de co-spéciation, durant lequel chaque virus a co-évolué avec son hôte, y compris lorsque ce dernier subissait un événement de spéciation (séparation en deux populations évoluant en espèces séparées). L'existence de l'échelle de temps géologique permet une datation absolue des événements de spéciation des euthériens, et donc des virus qu'ils hébergent, et permet d'étalonner l'horloge moléculaire, i.e la vitesse d'évolution des alpha-herpèsvirus. On peut donc reconstruire l'histoire de ces derniers jusqu'à 100 millions d'années dans le passé ! D'après McGeoch et al



Figure 2 : image de gauche : exemple d'une récurrence d'herpès causée par HSV-1 au niveau céphalique, avec une distribution unilatérale dans les territoires du nerf trijumeau (V1 et V2), aisément confondue cliniquement avec un zona de ce même nerf. À droite: zona sacré nécessitant un diagnostic de laboratoire afin de le différencier d'une récurrence herpétique, chez un hôte immunocompromis.

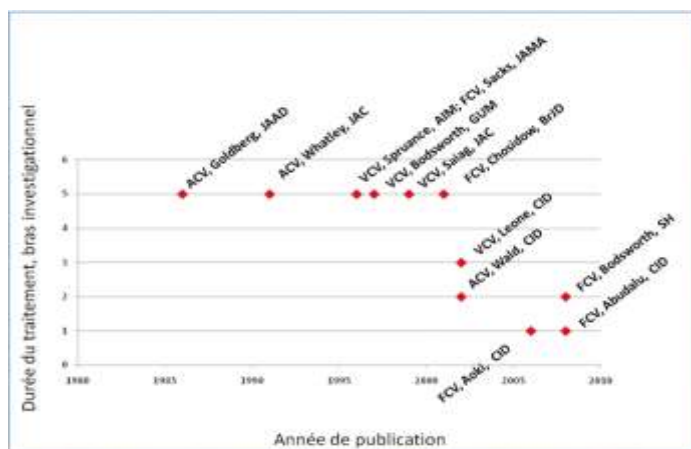


Figure 3 : raccourcissement de la durée des régimes de traitement épisodique pour les récives d'herpès génital. Les points indiquent en ordonnées la durée en jours du bras investigational de l'étude et en abscisse l'année de publication. Voir le texte pour les références.

1. Roizmann BK, D.M.; Whitley, R.C. Herpes Simplex Viruses. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, et al., eds. *Fields Virology*. 5 ed. Philadelphia, New York: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins; 2007:2501-601.
2. Whitley RJ, Roizman B. herpes simplex viruses. In: Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG, eds. *Clinical Virology*. 3 ed. Washington DC: ASM Press; 2009:409-36.
- 3.* Meylan P. [Swiss recommendations for the management of genital herpes and herpes simplex virus infection of the neonate]. *Rev Med Suisse*. 2005;1(36):2315-6, 8-22, 24-6.
4. Bunzli D, Wietlisbach V, Barazzoni F, Sahli R, Meylan PR. Seroepidemiology of Herpes Simplex virus type 1 and 2 in Western and Southern Switzerland in adults aged 25-74 in 1992-93: a population-based study. *BMC Infect Dis*. 2004;4:10.
5. McGeoch DJ, Rixon FJ, Davison AJ. Topics in herpesvirus genomics and evolution. *Virus Res*. 2006;117(1):90-104.
6. Gentry GA, Lowe M, Alford G, Nevins R. Sequence analyses of herpesviral enzymes suggest an ancient origin for human sexual behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85(8):2658-61.
7. Lafferty WE, Coombs RW, Benedetti J, Critchlow C, Corey L. Recurrences after oral and genital herpes simplex virus infection. Influence of site of infection and viral type. *N.Engl.J.Med*. 1987;316(23):1444-9.
8. Xu F, Sternberg MR, Kottiri BJ, McQuillan GM, Lee FK, Nahmias AJ, et al. Trends in herpes simplex virus type 1 and type 2 seroprevalence in the United States. *JAMA*. 2006;296(8):964-73.
9. Lowhagen GB, Tunback P, Andersson K, Bergstrom T, Johannisson G. First episodes of genital herpes in a Swedish STD population: a study of epidemiology and transmission by the use of herpes simplex virus (HSV) typing and specific serology. *Sex Transm. Infect.* 2000;76(3):179-82.
10. Roberts CM, Pfister JR, Spear SJ. Increasing proportion of herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes infection in college students. *Sex Transm Dis*. 2003;30(10):797-800.
11. Ryder N, Jin F, McNulty AM, Grulich AE, Donovan B. Increasing role of herpes simplex virus type 1 in first-episode anogenital herpes in heterosexual women and younger men who have sex with men, 1992-2006. *Sex Transm Infect*. 2009;85(6):416-9.
12. Lafferty WE, Downey L, Celum C, Wald A. Herpes simplex virus type 1 as a cause of genital herpes: impact on surveillance and prevention. *J. Infect. Dis*. 2000;181(4):1454-7.
13. Diamond C, Selke S, Ashley R, Benedetti J, Corey L. Clinical course of patients with serologic evidence of recurrent genital herpes presenting with signs and symptoms of first episode disease. *Sex*

Transm. Dis. 1999;26(4):221-5.

14. Amir J, Harel L, Smetana Z, Varsano I. The natural history of primary herpes simplex type 1 gingivostomatitis in children. *Pediatr Dermatol*. 1999;16(4):259-63.
15. Lautenschlager S, Eichmann A. The heterogeneous clinical spectrum of genital herpes. *Dermatology*. 2001;202(3):211-9.
16. Meylan S, Robert D, Estrade C, Grimbuehler V, Peter O, Meylan PR, et al. Real-time PCR for type-specific identification of herpes simplex in clinical samples: evaluation of type-specific results in the context of CNS diseases. *J Clin Virol*. 2008;41(2):87-91.
- 17.* Usatine RP, Tinitigan R. Nongenital herpes simplex virus. *Am Fam Physician*. 2010;82(9):1075-82.
- 18.* Gupta R, Warren T, Wald A. Genital herpes. *Lancet*. 2007;370(9605):2127-37.
19. Ashley RL. Sorting out the new HSV type specific antibody tests. *Sex Transm Infect*. 2001;77(4):232-7.
20. Bryson YJ, Dillon M, Lovett M, Acuna G, Taylor S, Cherry JD, et al. Treatment of first episodes of genital herpes simplex virus infection with oral acyclovir. A randomized double-blind controlled trial in normal subjects. *N.Engl.J.Med*. 1983;308(16):916-21.
21. Fife KH, Barbarash RA, Rudolph T, DeGregorio B, Roth R. Valaciclovir versus acyclovir in the treatment of first-episode genital herpes infection. Results of an international, multicenter, double-blind, randomized clinical trial. The Valaciclovir International Herpes Simplex Virus Study Group. *Sex Transm. Dis.* 1997;24(8):481-6.
22. Wald A, Carrell D, Remington M, Kexel E, Zeh J, Corey L. Two-day regimen of acyclovir for treatment of recurrent genital herpes simplex virus type 2 infection. *Clin. Infect. Dis*. 2002;34(7):944-8.
23. Leone PA, Trottier S, Miller JM. Valaciclovir for episodic treatment of genital herpes: a shorter 3-day treatment course compared with 5-day treatment. *Clin. Infect. Dis*. 2002;34(7):958-62.
24. Abudalu M, Tyring S, Koltun W, Bodsworth N, Hamed K. Single-day, patient-initiated famciclovir therapy versus 3-day valaciclovir regimen for recurrent genital herpes: a randomized, double-blind, comparative trial. *Clin Infect Dis*. 2008;47(5):651-8.
25. Fife KH, Almekinder J, Ofner S. A comparison of one year of episodic or suppressive treatment of recurrent genital herpes with valaciclovir. *Sex Transm Dis*. 2007;34(5):297-301.
26. Wald A, Selke S, Warren T, Aoki FY, Sacks S, Diaz-Mitoma F, et al. Comparative efficacy of famciclovir and valaciclovir for suppression of recurrent genital herpes and viral shedding. *Sex Transm Dis*. 2006;33(9):529-33.
27. Corey L, Wald A, Patel R, Sacks SL, Tyring SK, Warren T, et al. Once-daily valaciclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med*. 2004;350(1):11-20.
28. Amir J, Harel L, Smetana Z, Varsano I. Treatment of herpes simplex gingivostomatitis with aciclovir in children: a randomised double blind placebo controlled study. *BMJ*. 1997;314(7097):1800-3.
29. Nasser M, Fedorowicz Z, Khoshnevisan MH, Shahiri Tabarestani M. Acyclovir for treating primary herpetic gingivostomatitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(4):CD006700.
30. Spruance SL, Nett R, Marbury T, Wolff R, Johnson J, Spaulding T. Acyclovir cream for treatment of herpes simplex labialis: results of two randomized, double-blind, vehicle-controlled, multicenter clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002;46(7):2238-43.
31. Spruance SL, Rea TL, Thoming C, Tucker R, Saltzman R, Boon R. Penciclovir cream for the treatment of herpes simplex labialis. A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Topical Penciclovir Collaborative Study Group. *JAMA*. 1997;277(17):1374-9.
32. Hull CM, Harmenberg J, Arlander E, Aoki F, Bring J, Darpo B, et al. Early treatment of cold sores with topical ME-609 decreases the frequency of ulcerative lesions: A randomized, double-blind, placebo-controlled, patient-initiated clinical trial. *J Am Acad Dermatol*. 2010.

Comunicación Científica

Utilidad de las técnicas moleculares de detección de VPH en el control y prevención del cáncer cervicouterino



Dra. Rosalba Gutiérrez Rojo¹

Licenciada en Biología, con maestría y Doctorado en ciencias biológicas en la: Universidad Complutense, Madrid, España. Profesor Investigador titular B de CONACYT, Actualmente: Director General de Ik'el Diagnóstico Molecular¹
Unidad Médica Prados Providencia
Av. Manuel Acuña 2942 int. 11
Guadalajara Jalisco
Tel (33) 33 53 24 60

diagnosticos@ikel.com.mx gutierrez_rosalba@hotmail.com www.ikel.com.mx

RESUMEN

La infección persistente con tipos oncogénicos del virus de papiloma humano (VPH) ha sido demostrada como un factor necesario para el desarrollo y progresión de neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y del cáncer invasor. Considerando dicha asociación, se ha propuesto la incorporación de pruebas de detección viral altamente sensibles y específicas en los programas de tamizaje, como son las técnicas de detección de DNA. Actualmente, se encuentran disponibles una gran variedad de pruebas basadas en la detección de DNA y RNA viral, sin embargo, los dos métodos más utilizados en la detección de VPH carcinogénico son la hibridación con amplificación de señal (CH2) y la amplificación de DNA mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) utilizando un par de oligonucleótidos de amplio espectro, seguida de una hibridación con sondas específicas para tipificación de VPH. Los protocolos que emplean PCR se caracterizan por ser más sensibles y específicos y permiten la detección de infecciones latente sub-clínica y activa por VPH, así como determinar el o los genotipos específicos de VPH que causan dicha infección. La principal utilidad de las pruebas de detección de VPH, es que pueden conducirnos a una detección temprana de lesiones de alto riesgo NIC II/III y recurrencia post-tratamiento, no identificadas por citología; permiten especiar los intervalos del tamizaje para las mujeres que no presenten infección por VPH de alto riesgo y finalmente, invertir mejor los recursos para el seguimiento de las pacientes que conforman los grupos de riesgo.

ABSTRACT

Persistent infection with high-risk human papilloma-viruses (HPV) has been demonstrated as the necessary causal factor for developing high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) and potential progression to cervical cancer. Considering this association it has been proposed the incorporation of highly sensitive and specific HPV detection methods such as DNA HPV test for screening programs. Recently, a great variety of DNA and RNA HPV tests are available, nevertheless, the two major methods for detection of carcinogenic HPV DNA are, hybridization with signal amplification (CH2), and genomic amplification using polymerase chain reaction (PCR); they typically have used a pool of primers for broad-spectrum amplification of HPV DNA followed by specific detection of target HPV types using type-specific hybridization probes. PCR-based protocols are highly specific and sensitive and allow the detection of latent and active HPV infection, as well as detection and typing of the specific HPV that causes such infections. The main advantage of these tests is the early detection of high risk lesions NIC II/III and post treatment recurrence this non identified by cytology; can allow lengthen screening intervals in women with negative HPV high-risk test, at the same time, allows more resource investments in the follow up and testing of high risk groups. Palabras clave: PCR, Captura de Híbridos, cáncer cervicouterino, VPH, LEIAG, NIC

A principios de la década de los 80, el desarrollo de tecnologías del ADN para la identificación del VPH en células exfoliadas del cérvix, propicio un gran auge en todo lo referente al pronóstico, diagnóstico, tratamiento y combate contra el cáncer cervicouterino, ya que gracias a éstos métodos los estudios epidemiológicos pudieron confirmar que la mayoría de las asociaciones de riesgo observadas, se deben en gran medida a la persistencia del ADN del virus de papiloma humano. Este hallazgo ha tenido una importancia crucial, debido a que se ha demostrado que es necesaria la presencia de los genotipos de VPH de alto riesgo para el desarrollo de todos los casos de cáncer cervicouterino diagnosticados en el mundo^{1,2,3}.

Por tanto, La clave para una acertada evaluación de riesgo a desarrollar cáncer cervicouterino es la información precisa sobre el virus de papiloma humano. Dada la importancia de la infección por VPH como factor etiológico de éste cáncer, la detección de VPH juega un papel determinante en la práctica clínica de las pacientes con lesiones pre-invasivas o hasta como complemento de la citología. La detección del VPH está reconocida como instrumento útil para la disminución de la incidencia y mortalidad del cáncer de cuello uterino.

En la actualidad, la tendencia de numerosos grupos de investigación es evaluar la posibilidad de emplear distintas técnicas moleculares para la detección del VPH como herramienta en el tamizaje primario del cáncer cervical y la atención de las pacientes con diagnóstico de ASC-US y lesiones de bajo grado^{4,5,6,7,8,9}. Pese a ello, es importante que las técnicas aplicadas tengan una gran sensibilidad y especificidad, además de una buena reproducibilidad y valor predictivos negativo, para considerarlas y aplicarlas de la manera óptima para la detección de VPH en la práctica clínica.

Las pruebas de diagnóstico sistemático de la infección por el VPH pueden ser clasificadas en visuales (colposcopia), microscópicas (citología) y moleculares (PCR, hibridación, secuenciación, etc.). La colposcopia es un procedimiento exploratorio instrumentado para observar la condición del epitelio, que se basan en la identificación anormal de tejido por un emblanquecimiento al aplicar ácido acético¹⁰.

La citología exfoliativa, introducida por George Papanicolaou en 1943, ha sido el pilar en la prevención del cáncer cervical por más de 50 años. El examen de Papanicolaou es sencillo de procesar, de bajo costo, exento de riesgo y puede ser aplicado a un gran número de mujeres¹¹; sin embargo, varios autores coinciden en que el valor de la citología, en el

diagnóstico de la infección por VPH es inferior a lo que se cree¹². La citología cervical no es una técnica diagnóstica, las evidencias científicas coinciden en que posee una sensibilidad y especificidad limitada 50-60% en la detección de lesión NIC II/III, debido a que únicamente reporta si hay algún cambio citopatológico en las células, pero no confirma si la anomalía citológica es provocada por la presencia de algún genotipo de VPH. Por tanto, aunque una sola prueba negativa de Papanicolaou de alta calidad indique un riesgo bajo de cáncer, por lo general es importante repetir la prueba para poder detectar las lesiones NIC II/III^{12,13}.

Hasta la fecha las técnicas basadas en la detección del ADN del VPH son las más precisas, sensibles y específicas en la detección de lesiones pre-malignas y han demostrado su utilidad en la disminución tanto de la mortalidad como de la morbilidad por cáncer cervicouterino. Antes de la era de la tecnología actual de la PCR, los métodos moleculares de elección para la identificación del VPH en tejido crudo o fracciones de ADN fueron: el southern blot, el dot blot y la hibridación *in situ*, aunque la sensibilidad entre estos métodos era muy variable. Hoy en día existen muchos protocolos descritos en publicaciones científicas algunos de ellos validados, que se utilizan en los laboratorios de todo el mundo para la detección del VPH; la gran mayoría se basan en la detección del DNA de los VPH. Recientemente, se han desarrollado protocolos para la detección de RNA mensajero de E6/E7 y proteínas (biomarcadores de transformación); aunque de éstos últimos, se dispone de escasa información acerca de su sensibilidad, especificidad y reproducibilidad (TABLA 1)¹⁴. Indiscutiblemente, los métodos más utilizados en la detección de lesiones de alto riesgo y cáncer cervicouterino son la captura de híbridos de segunda generación CH2, que está disponible como método estandarizado y aprobado por la Food and Drug Administration de Estados Unidos. Y los protocolos que emplean la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) seguida de una hibridación para tipificación de VPH y que están disponibles como métodos validados por la Unión Europea CEMark.

CH2

La captura híbrida de segunda generación (del inglés: Hybrid-Capture Second Generation o HC2), se basa en la hibridación utilizando sondas de RNA, complementarias a una secuencia que es común a 13 de los VPH considerados de alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68), la captura y detección del híbrido DNA del VPH- RNA de la sonda, se realiza con un anticuerpo conjugado con la enzima

TABLA 1.- Pruebas para la detección del VPH

Marca	Nombre	Proveedor	Molécula Blanco	Aprobaciones	Genotipos detectados	Tipificación de VPH	Tecnología
DNA VPH	Amplificador	Roche	L1	CE	13 oncogénicos	N/D	PCR
	Care H+V	QIAGEN	Genoma completo	CE	13 oncogénicos y VPH 88	N/D	Hibridación
	CPE+SE+EIA	No comercial	L1	N/D	13 oncogénicos y VPH 66	N/D	PCR
	HC2	QIAGEN	Genoma completo	FDA/CE/sFDA	13 oncogénicos	N/D	Hibridación
	H-R-H+V LUX-PCR	Biorad	NAL	N/D	13 oncogénicos y VPH 66	N/D	PCR
	Cervista	Hologic	L1	FDA/CE	13 oncogénicos y VPH 66	Parcial VPH 16 y 18	Hibridación
	COBAS 4800	Roche	L1	CE	22 no-oncogénicos	Parcial VPH 16 y 18	PCR T2
	eIC	QIAGEN	Genoma completo	N/D	13 oncogénicos y VPH 66	Parcial VPH 16 y 18	Hibridación
	HPV QUAD	Autogenomics	E1	CE	13 oncogénicos y VPH 66 y 62	Parcial VPH 13, 18 y 45	PCR
	RT HPV	Abbott	L1	CE	13 oncogénicos y VPH 66	33 y 45	PCR RT
RNA VPH	N/D	Becton Dickinson	N/D	N/D	13 oncogénicos y VPH 66	Parcial VPH 16, 18, 31	PCR T2
	CLART	Genmoca	L1	CE	13 oncogénicos	45, 51, 52 y 59	PCR
	Infinity HPV	Autogenomics	E1	CE	13 oncogénicos y 13 no-oncogénicos	SI	PCR
	InnoLiPA	Innogenetics	L1	CE	13 oncogénicos y 15 no-oncogénicos	SI	PCR
	Linear Array	Roche	L1	CE	13 oncogénicos y 24 no-oncogénicos	SI	PCR
	Multi-plex HPV	Multimetrix	L1	N/D	13 oncogénicos y 11 no-oncogénicos	SI	PCR
	Genotyping Kit	Greiner	E1	CE	13 oncogénicos y 11 no-oncogénicos	SI	PCR
	Papillocheck	Greiner	E1	CE	13 oncogénicos y 11 no-oncogénicos	SI	PCR
	Aptima	Gen Probe	FR/ET RNAm	CE	13 oncogénicos y VPH 66	N/D	TMA
	NucLISENS	BioMérieux	ES/ET RNAm	CE	VPH 16, 18, 31, 33 y 45	SI	NASBA
Proteínas VPH	Easy Q	Invitron/Incell Dx	ES/ET RNAm	CE	13 oncogénicos	N/D	Hibridación
	Pre Test Proofer	Norchip	ES/ET RNAm	CE	VPH 16, 18, 31, 33 y 45	SI	In situ NASBA
Proteína celular	ES Prote n	Abnova	E6	N/D	VPH 16, 18 y 45	N/D	Inmunocensayo
	Cytocativ	cytoimmun	L1	N/D	oncogénicos	N/D	Inmunotinción
FISH	CINtec Plus	mtm laboratories	P16 ^{INK4A}	CE	No especificados	N/D	Inmunotinción
	ProExc	Becton Dickinson	MCM2/Tcp2A	IVD Class	N/D	N/D	Inmunotinción
FISH	onco FISH	IKN SYS	3q/TERC	CE	N/D	N/D	FISH

CE=European Conformity; FDA=Food and Drug Administration; FISH=Fluorescence in situ hybridization; N/D=In vitro device; N/D=No disponible; NASBA=nucleic acid sequence-based amplification; PCR=Polymerase Chain Reaction; sFDA= State Food and Drug Administration (China); TMA= Transcription Mediated Amplification; *****Reacción cruzada con genotipos de VPH no-oncogénicos (Modificado de Shiffman et al., 2011)

fosfatasa alcalina, dichos anticuerpos están fijado a los pocillos de una microplaca de 96 pocillos. Los híbridos inmovilizados se detectan con un sustrato que reacciona con la fosfatasa alcalina y produce fotones. La luz emitida se mide en un luminómetro y se expresa como unidad relativa de luz (RLU).

La captura de híbridos es una técnica que puede aplicarse con facilidad en los laboratorios, ya que no requiere instalaciones especiales ni personal con amplia experiencia en técnicas moleculares. El método se limita a reportar con una sensibilidad de 96 a 98%, el resultado como positivo o negativo a VPH de alto riesgo y no permite distinguir cual es el tipo viral detectado¹⁵, así como también es sensible únicamente a los tipos virales antes mencionados, siendo de poca utilidad epidemiológica¹⁶.

Otra limitación de la CH-2 es su especificidad, ya que con frecuencia puede presentar falsos negativos, entre un 1 y un 8%, debidos a cifras bajas de carga viral del VPH (el umbral de detección es de 1pg/ml que corresponde a 5,900 genomas de VPH)¹⁷, a errores en la manipulación de la muestra o a la presencia de sustancias que puedan interferir con la técnica (cremas antifúngicas, gel anticonceptivo, entre otras)¹⁸. Los diagnósticos falsos negativos, tienen serias implicaciones médicas, financieras y legales, debido a que se pueden agrupar como sanas, a mujeres con LEIAG ó cáncer. Esta situación representa un problema bastante grave particularmente en Estados Unidos. Por otro lado, algunos autores coinciden en que la CH2, presenta reacciones cruzadas con genotipos de VPH no oncogénicos^{19,20}. Así, Shiffman y colaboradores en el año 2000, evaluaron 208 especímenes clínicos y encontraron que la HC2, presentaba reacciones cruzadas con los genotipos no oncogénicos 53, 66, 67,71 AE8(CP8061),73 y AE6(CP6108)²¹. Una segunda investigación de 448 especímenes clínicos, reportó reacciones cruzadas con los genotipos de 6, 11, 26, 40,42,66,83 y 84²². Aunque estos genotipos de VPH puedan causar anomalías citológicas detectadas a menudo por la citología, estas infecciones raramente o nunca progresan a cáncer. La implicación clínica de detectar éstos genotipos por HC2 no se ha evaluado²².

Se ha desarrollado una plataforma automática para CH2 llamada *The Rapid Capture System* (RCS), que consiste en un procesador robotizado de microplacas de 96 pozos que permite analizar un total de 352 muestras (4 microplacas) en un tiempo óptimo de 8 horas²³.

CH3

Un nuevo formato de la prueba de captura (HC3),

permite detectar y discriminar infecciones por tipos virales relacionados, como VPH 18 y 45 o 16, 31 y 35. La prueba HC3 puede ser utilizada para detectar y diferenciar estos tipos virales de muestras que contienen co-infecciones a varias concentraciones. La especificidad de la CH3 se logra mediante el uso adicional a la sonda de oligonucleótidos de captura marcados con biotina, que hibridan en regiones de secuencias únicas del DNA de genotipos blanco. La CH3 es tan sensible como la CH2, sin embargo, es más específica para detectar y diferenciar estos genotipos; además elimina el problema de reactividad cruzada que presenta CH2 que únicamente emplea la sonda^{17,24}.

PCR

Los métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la sensibilidad y especificidad de la técnica dependen principalmente de factores tales como el juego de oligonucleótidos empleados, el tamaño del fragmento amplificado y la habilidad de detectar múltiples tipos virales²⁵. Los protocolos mayormente aceptados utilizan juegos de oligonucleótidos dirigidos a la región del gen L1 altamente conservada entre los tipos virales, entre ellos destaca el uso de los oligonucleótidos GP5+/6+ y los MY09/11 degenerados^{23,25,26,27}. En la actualidad uno de los sistemas más sensibles para determinar la infección por VPH, es la PCR en tiempo real, su utilización en estudios epidemiológicos enriquece la información clínica, ya que además de proporcionar datos sobre la presencia del virus con una gran sensibilidad, permite estimar con gran exactitud la carga viral¹⁶. Sin embargo, los 2 sistemas basados en la PCR mayormente aceptados y debidamente validados por la Unión Europea (CE Mark) son: The AMPLICOR HPV (AMP) y la prueba para genotipificación Linear Array HPV Genotyping Test (LA) (Roche Molecular System, Alameda,CA)^{28,29,30}.

AMPLICOR

La prueba AMPLICOR HPV Test (CE-IVD) es un prueba cualitativa *in vitro* para la detección del VPH en muestras clínicas. La prueba utiliza la amplificación de ADN objetivo mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) e hibridación de regiones amplificadas para la detección del ADN de 13 genotipos de VPH de alto riesgo (mismo genotipos detectados en CH2). En varios estudios, la prueba AMPLICOR HPV Test, ha demostrado una alta sensibilidad para las anomalías NIC II/III en seguimiento a largo plazo, y demuestra índices de desempeño adecuados para su uso en tamizaje primario de cáncer cervical^{31,32,33,34,35}.

LINEAR ARRAY

En la actualidad el sistema más sensibles y específicos para determinar la infección latente, subclínica y activa por VPH, es la prueba "Linear Array Genotyping Test" basada en la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) para la amplificación de una secuencia específica de la región L1, utilizando un par de oligonucleótidos de amplio espectro, seguida de una hibridación con sondas específicas para tipificación individual 37 genotipos de alto y bajo riesgo: 6, 11, **16, 18**, 26, **31, 33, 35, 39**, 40, 42, **45, 51, 52**, 53, 54, 55, **56, 58, 59**, 61 62, 64, 66, 67, **68**, 69, 70, 71, 72, 73, 81, 82, 83, 84, IS39, and CP6180 (ver Tabla 1). Su utilización en estudios epidemiológicos enriquece la información clínica, ya que permite conocer el tipo específico de VPH y las infecciones múltiples, lo que posibilita el seguimiento particular de la persistencia de la infección con genotipos de alto riesgo y la identificación de infecciones con los genotipos más oncogénicos como el 16,18,31 y 45.

A nivel clínico determinar el genotipo que causa la infección, es muy importante ya que virus no oncogénicos pueden provocar anomalías citológicas sin implicar riesgo de cáncer. Por otro lado, la prevalencia de la infección por un mismo tipo de virus de alto riesgo es un excelente predictor del desarrollo de lesiones de alto grado³⁶. Así mismo, la importancia de la detección de las infecciones múltiples radica en que un alto porcentaje de las lesiones de alto grado posee infecciones múltiples, en comparación con las lesiones de bajo grado³⁷. En este sentido, las infecciones múltiples podrían reflejar una mayor tolerancia inmunológica a la infección por VPH, con la acumulación consecuente de infecciones. Desde este punto de vista, las infecciones múltiples pueden representar un marcador de persistencia de la infección, lo cual han demostrado algunos estudios como un posible factor de progresión lesiones, resistencia a tratamientos y una mayor posibilidad de infecciones subsecuentes^{38,39}. Entre los atributos de la prueba LA, se encuentra: su elevada sensibilidad 98% y especificidad 99%; además de incluir controles internos de amplificación (líneas de referencia de beta-globina baja y alta para evaluar la adecuación celular, la extracción y la amplificación individual para cada espécimen procesado) que le confieren elevado valor predictivo negativo, ausencia de reactividad cruzada y excelente reproducibilidad 99.8%^{40,41}.

Una prueba de tipificación de VPH por LA, permite separar a la población de pacientes con citología anormal, que es causada por VPH de alto riesgo, de aquellas en las que la anomalía citológica es causada por VPH de bajo riesgo u otra causa, detectar

de forma oportuna la presencia de VPH de alto riesgo en aquellas pacientes con epiteliomas y diagnóstico por Papanicolaou normal (infección transitoria o latente) y aquellas con infección activa y lesiones NIC II/III.

BIOMACADORES

Es importante mencionar que, después de la conclusión del proyecto genoma humano, la comunidad científica internacional ha vuelto su mirada al estudio de las proteínas (proteómica) como una herramienta clave en la investigación del origen, desarrollo y prevención de enfermedades crónico-degenerativas y el cáncer. Las transformaciones malignas involucran alteraciones en la expresión de proteínas con la sub-secuente proliferación clonal de las células alteradas. Estas alteraciones, pueden ser monitoreadas mediante el análisis de los perfiles proteicos, los cuales proveen información que podría ayudar a un pronóstico y diagnóstico más efectivo. Por tanto, la proteómica del cáncer incluye el análisis cuantitativo y cualitativo de las proteínas expresadas diferencialmente (biomarcadores) de los tejidos normales, pre-malignos y malignos^{42,43}. La proteómica puede ser útil para la búsqueda y detección temprana del cáncer en todas sus etapas en población de alto riesgo y en población abierta. Los biomarcadores representan una herramienta poderosa para el monitoreo del curso del cáncer y la evaluación de la eficacia y seguridad de nuevos agentes terapéuticos, también representan un importante indicador biológico del estatus (condición) y progresión del estado fisiológico de la célula en un momento específico. La mayor parte de los biomarcadores identificados hasta el momento son marcadores de transformación asociada a la infección por VPH y que se pueden identificar después o durante una infección activa, más que en la infección aguda. Los biomarcadores actualmente desarrollados pueden agruparse como sigue: 1.- marcadores de expresión de oncogenes de VPH (RNAm y proteínas), 2.- marcadores de proliferación celular (Ki-67, TOP2a, y p16) y 3.- marcadores de inestabilidad cromosómica (aumento del brazo del cromosoma 3q).

p16

Actualmente, el candidato más prometedor como biomarcador, pero solo después de una prueba positiva de VPH, es el p16. p16 es una proteína del ciclo celular que se expresa en relación con la quelación de pRb, por la acción de la oncoproteína E7. Por tanto su expresión se relaciona directamente con la infección por VPH de alto riesgo. La detección de p16 se hace por medios inmunohistoquímicos comunes. P16 se ha mostrado muy eficiente en

muestras histológicas como marcador de lesiones de alto grado en cérvix y en vulva y parece ser un buen marcador también en citología. Los estudios realizados hasta la actualidad indican que en ASCUS, p16 muestra buena sensibilidad y especificidad para lesiones de alto grado^{44,45}.

UTILIDAD DE LAS TÉCNICAS MOLECULARES DE DIAGNÓSTICO DE VPH, EN LA PREVENCIÓN Y CONTROL DEL CÁNCER CERVICOUTERINO.

En esta sección, se presentan algunas evidencias sobre la utilidad de la aplicación de estrategias basadas en la utilización de las técnicas de detección del VPH, en la prevención y control del cáncer cervicouterino.

1.- Tamizaje primario (estrategia preventiva de desarrollo de lesiones pre-invasivas y CaCu).

Numerosos estudios han demostrado el valor de la determinación de VPH de alto riesgo como estrategia en el tamizaje primario del CaCu, debido a que brinda una mayor sensibilidad y especificidad^{5,7}. Una prueba de detección y de VPH de primera intención, permite separar a una población de mujeres con LEIAG de aquellas sanas y de las que tiene infección con genotipos de bajo riesgo de VPH. Por tanto, una prueba positiva a VPH de alto riesgo, identifica a pacientes con infección latente (portadoras sanas, con citología y colposcopia negativas), aguda (productiva) ó crónica (transformativa) con una LEIAG y con cáncer invasor; además, permite discriminar a aquellas pacientes con citología anormal que no es causada por la infección por VPH de alto riesgo⁴⁶. Esta información permite al médico agrupar a las pacientes de acuerdo con el riesgo, para que éstas reciban terapias más adecuadas y eficaces.

2.- Tamizaje junto con la citología.

La detección del VPH junto con citología, es el candidato potencial más aceptado como medida de prevención del cáncer cervicouterino. En este sentido, todo los estudios sugieren que la adición de una prueba de VPH a la prueba de Pap en el tamizaje del CaCu, puede incrementar la identificación de lesiones precursoras de dicho cáncer hasta en 50-100%, además, parece añadir algunos años de vida a un costo razonable comparado con la citología repetidas^{46,47}.

Por un lado, una determinación negativa para VPH de alto riesgo, indica que la posibilidad de una lesión precancerosa de alto grado o de un cáncer es muy poco

probable. Cuando la citología y la prueba de VPH son negativas, el valor predictivo negativo para riesgo subsecuente de desarrollo de NIC II/III se eleva hasta un 99-100%^{48,49,50,51}, permitiendo espaciar los intervalos de revisiones hasta por 2 o 3 años. Se ha demostrado que la detección de DNA de VPH de alto riesgo en ausencia de anomalías citológicas, puede indicar la presencia de lesiones NIC II/III o puede predecir riesgo subsecuente a desarrollarlas durante los próximos 10 años^{50,52}. Éstas pacientes ameritan evaluación colposcópica para determinar si requiere algún tratamiento conservador o se remite para revisión anual con prueba de detección de VPH.

3. Confirmación de citologías no concluyentes ASC-US (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance) y LIEBG.

Los cambios citológicos ambiguos más comunes clasificados como ASC-US conforman el límite entre las interpretaciones citológicas normales y anormales. El diagnóstico citológico ASC-US corresponde a un resultado incierto que amerita revaloración urgente, ya que aproximadamente la mitad de las citologías clasificadas como ASC-US, es positiva para VPH carcinogénico⁵³. En Estados Unidos, el ASC-US es más común que el resto de las anomalías combinadas. El primer uso clínico de las pruebas de VPH aprobado por la FDA, fue para confirmar y clasificar las citologías ASC-US. La determinación de la presencia de VPH de alto riesgo permite identificar al grupo de mujeres que verdaderamente tienen riesgo de desarrollo de lesiones NIC II/III^{54,55}. Esto representa un potencial ahorro en los costos, debido a que una gran cantidad de estas pacientes que no se realizan una prueba para detectar VPH de alto riesgo, son remitidas a colposcopia y tratamiento conservador.

4. En los casos en que la colposcopia falla en detectar la lesión causante de la citología anormal.

La colposcopia ha demostrado ser una herramienta útil en el manejo de mujeres con patología cervical, pero es fundamental que a este procedimiento no se le pida más de lo que puede ofrecer. En la práctica colposcópica las fallas pueden emanar de 5 fuentes: 1) la sobreinterpretación de las lesiones: la más común es considerar una lesión de bajo grado LBG, como lesión de alto grado AG. 2).- colposcopias no satisfactorias: debidas a que la unión escamocolumnar no es visible o bien, que la lesión penetra al canal endocervical donde es difícil de observar, 3)- la post-menopausia: cuando la unión escamo columnar se desplaza al interior del canal o por atrofia epitelial, que permite visualizar vasos que, siendo normales, se

pueden interpretar erróneamente⁵⁶, 4)- el embarazo: dificulta la colposcopia por el aumento de volumen cervical y la relajación de paredes vaginales que impiden la correcta visualización; además el color violáceo de la mucosa dificulta la interpretación de las lesiones acetoblancas y los vasos normales se hacen visibles por la congestión⁵⁷. - 5).- errores en la toma de la biopsia. La detección de VPH de alto riesgo nos ayuda a resolver cada una de estas circunstancias, confirmando si la lesión erróneamente interpretada es causada por algún VPH de alto riesgo y mejor aun, determinar la presencia de VPH de alto riesgo cuando es difícil observar alguna lesión⁵⁸.

5. Determinar la persistencia de genotipos de alto riesgo asociados con progresión de lesiones cervicales y carcinogénesis cervical.

La progresión de lesiones cervicales no ocurre en la ausencia de VPH de alto riesgo. Por lo tanto, en aquellas pacientes negativas a una prueba de VPH de alto riesgo, las revisiones pueden espaciarse hasta un año. Ahora bien, paciente positiva a VPH alto riesgo, deben ser sometidas a colposcopia. Se ha reportado que la persistencia o recurrencia con uno o varios genotipos de VPH de alto riesgo tienen 327 veces más riesgo de desarrollar NIC II/III que aquellas sin VPH⁵⁹.

6. Establecer la efectividad de un tratamiento.

A pesar de que algunas mujeres reciben tratamiento oportuno cuando se les detectan lesiones pre-invasivas NIC II/III, se ha reportado un 5-20% de recurrencia post tratamiento, lo cual implica una mayor probabilidad de avance a cáncer invasor y gasto en tratamientos. Actualmente, se utiliza la citología para el seguimiento de éstas pacientes y la colposcopia en pacientes con citologías anormales. La determinación de VPH de alto riesgo, confirma la erradicación o persistencia del VPH de alto riesgo, necesario para el desarrollo del cáncer. Aquella paciente con determinación de VPH de alto riesgo negativa, puede regresar con toda seguridad a su rutina con seguimiento anual^{60,61}.

7.- Detectar genotipos específicos previos y posteriores a la aplicación de una vacuna (16 y 18).

A pesar de los alentadores resultados obtenidos con las vacunas profilácticas y terapéuticas contra el VPH, aun permanecen ciertas cuestiones que deben ser atendidas. Incluso si las actuales vacunas manifiestan su efectividad contra los tipos específicos de VPH (16,18,11,6); se ignora el tiempo que puede durar la protección y el impacto que puede tener este tipo de protección en la historia natural del CaCu. Las

pruebas de tipificación de VPH representan una herramienta poderosa para el seguimiento y vigilancia epidemiológica en los programas de vacunación, en el monitoreo de la reducción de la incidencia VPH o de lesiones pre cancerosas^{62,63}. Por otro lado, la detección de genotipos específicos (16, 18, 6, 11) previos a la introducción de una vacuna, podrá asegurar la protección y afectividad de la misma, cuando se haya confirmado que la paciente es negativa a los genotipos contra los que está producida dicha vacuna. Ahora bien, con el conocimiento de que la protección conferida por la vacunas es específica por tipo viral, bajo los actuales prototipos de vacunas, es probable que durante décadas la prevención del cáncer requiera protocolos que combinen el tamizaje y la vacunación.

8.- Adenocarcinoma

Aunque menos frecuente, el VPH también puede causar adenocarcinoma, algunos incluso tipo histológicos, más raros aún. Varios autores coinciden en que hay poca evidencia de la eficacia en la prevención de adenocarcinoma con los actuales procedimientos de diagnóstico. Las pruebas de detección de VPH son especialmente útiles para la detección de adenocarcinomas, que pueden ser difíciles de encontrar usando la citología⁶⁴.

Finalmente, es importante mencionar que, ya sea de forma independiente o combinada con la citología, existen muchas formas de incorporar las pruebas de VPH en diferentes edades, situaciones y en varios intervalos de tamizaje. Las investigaciones científicas que han evaluado distintas estrategias, demuestran que pueden ser más eficaces y costo efectivas que los actuales procedimientos para la prevención y control del CaCu (asignando como es debido, el valor infinito que tiene una sola vida, sin importar el costo financiero). En términos de rentabilidad se podría mejorar la prevención del cáncer cervicouterino, sustituyendo las citologías frecuentes, por la vacunación y las pruebas de detección de VPH.

REFERENCIAS

- 1.-Schiffman M, Castle PE, Jeronimo y col. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007;370(9590):890-907.
- 2.-Franceschi S, Cuzick J, Herrero R y col. EUROGIN 2008 roadmap on cervical cancer prevention. *Int J Cancer*. 2009;125(10):2246-2255.
- 3.-Bosch FX, Lorincz A, Munoz N y col. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55(4):244-265.
- 4.- Qiao YL, Sellors JW, Eder PS y col. A new HPV-DNA test for cervical-cancer screening in developing regions: a cross-sectional study of clinical accuracy in rural China. *Lancet Oncol* 2008;9(10):929-936.
- 5.-Kitchen HC, Almonte M, Thomson C y col. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10(7):672-682.
6. Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L y col. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomized controlled implementation trial. *Lancet* 2007;370(9601):1764-1772.
7. Naucier P, Ryd W, Tornberg S y col. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage

- and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(2):88–99.
- 8.- Gravitt PE, Schiffman M, Solomon D y col. A comparison of linear array and hybrid capture 2 for detection of carcinogenic human papillomavirus and cervical precancer in ASCUS-LSIL triage study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(5):1248–1254.
- 9.-The Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group. Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low-grade squamous intraepithelial lesions: baseline data from a randomized trial. The Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance/Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(5):397–402.
- 10.-Hinselman H, Verbesserung der Inspektionmöglichkeiten von Vulva. *Vagina und Portio. Münch Med Wschr* 1925;72:1733–1736
- 11.-Almirón S, Navarro S, Rojas M y col. Correlación histopatológica de la expresión por el virus de papiloma humano en lesiones premalignas y malignas de cuello uterino. *Revista de postgrado de la vía cátedra de medicina* 2003;134:19–12.-NADNa K, Mc Crory DC, Myers ER y col. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for DNA follow-up of cervical cytology abnormalities; a systematic review. *Ann Intern Med* 2000 May; 132(10):810–819.
- 13.-Fahey MT, Irwig L y Macaskill P. Meta-analysis of pap test accuracy. *Am J Epidemiol* 1995 Apr; 141(7):680–689.
- 14.-Shiffman M, Wentzensen N, Wacholder S y col. Human Papillomavirus Testing in the Prevention of Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(5):1–16
- 15.-Ault K. Human papilloma virus infections: diagnosis, treatment, and hope for a vaccine. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2003;30:809–817.
- 16.-Gravitt P, Burk R, Lorincz A, Herrero R y col. A comparison between real-time polymerase chain reaction and hybrid capture 2 for human papillomavirus DNA quantitation. *Cancer Epidemiol. Biomark Prev* 2003;12:477–484.
- 17.-Lorincz A y Anthony J. Advances in HPV detection by Hybrid Capture R. *Pap Report* 2001;12(6):145–154.
- 18.-Burd E. Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev.* 2003;16:1–17
- 19.-Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A y col. HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high-risk province of Costa Rica. *J Am Med Assoc* 2000;283: 87–93.
- 20.-Gravitt PE, Schiffman M, Solomon D y col. A comparison of linear array and hybrid capture 2 for detection of carcinogenic human papillomavirus and cervical precancer in ASCUS-LSIL triage study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(5):1248–1254.
- 21.-Peyton CL, Schiffman M, Lorincz AT y col. Comparison of PCR- and hybrid capture-based human papillomavirus detection systems using multiple cervical specimen collection strategies. *J Clin Microbiol* 1998;36: 3248–3254.
- 22.-Terry G, Ho L, Lonesborough P y col. Detection of high risk HPV types by the hybrid capture 2 test. *J Med Virol* 2001;65:155–162.
- 23.-Lorincz A. Screening for cervical cancer: new alternatives and research. *Sal Pub Mex* 2003; 45:376–387.
- 24.-Lorincz A y Anthony J. Hybrid CaptureR: a system for nucleic acid detection by signal amplification technology. In: Van Dyke K, Van Dyke C, Woodfork K, ed. *Luminescence biotechnology: instruments and applications*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2002: 149–158.
- 25.-Iftner T y Villa L. Chapter 12: Human papillomavirus technologies. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31:80–88.
- 26.-Stoler MH. HPV for cervical cancer screening: is the era of the molecular pap smear upon us? *J Histochem Cytochem* 2001;49:1197–1198
- 27.-Herrington C. Self testing for human papillomaviruses. *J Clin Pathol* 2002;55:408–409
- 28.-Monsonog J, Bohbot JM, Pollini G y col. Performance of the Roche AMPLICOR human papillomavirus (HPV) test in prediction of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in women with abnormal PAP smear. *Gynecol Oncol* 2005;99:160–168.
- 29.-Sandri M, Lentati TP, Benini E y col. Comparison of the Digene HC2 assay and the Roche AMPLICOR human papillomavirus (HPV) test for detection of high-risk HPV genotypes in cervical samples. *J Clin Microbiol* 2006;44:2141–2146.
- 30.-van Ham MA, Bakkers JM, Harbers GK y col. Comparison of two commercial assays for detection of human papillomavirus (HPV) in cervical scrape specimens: validation of the Roche AMPLICOR HPV test as a means to screen for HPV genotypes associated with a higher risk of cervical disorders. *J Clin Microbiol* 2005;43:2662–2667.
- 31.-Wahlström C, Iftner T, Dillner J y col. Population-based study of screening test performance indices of three human papillomavirus DNA tests. *J Med Virol* 2007 Aug;79(8):1169–75.
- 32.-Mo LZ, Monnier-Benoit, S, Kantelip B y col. Comparison for AMPLICOR and Hybrid Capture II assays for high risk HPV detection in normal and abnormal liquid-based cytology: Use of INNO-LiPA Genotyping assay to screen the discordant results. *J Clin Virology* 2008; 41:104–110.
- 33.-De Francesco MA, Gargiulo F, Schreiber C y col. Comparison of the AMPLICOR human papillomavirus test and the hybrid capture 2 assay for detection of high-risk human papillomavirus in women with abnormal PAP smear. *J Virol Methods* 2008 Jan;147(1):10–7.
- 34.-Stevens MP, Garland SM, Rudland E y col. Comparison of the Digene Hybrid Capture 2 assay and Roche AMPLICOR and LINEAR ARRAY human papillomavirus (HPV) tests in detecting high-risk HPV genotypes in specimens from women with previous abnormal Pap smear results. *J Clin Microbiol* 2007 Jul;45(7):2130–2137.
- 35.-Carozzi F, Bisanzi S, Sani C y col. Agreement between the AMPLICOR Human Papillomavirus Test and the Hybrid Capture 2 assay in detection of high-risk human papillomavirus and diagnosis of biopsy-confirmed high-grade cervical disease. *J Clin Microbiol* 2007 Feb;45(2):364–9.
- 36.-Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J y col. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA* 2001;286(24):3106–14..
- 37.-Kleter B, van Doorn LJ, Schrauwen L y col. Development and clinical evaluation of a highly sensitive PCR-reverse hybridization line probe assay for detection and identification of anogenital human papillomavirus. *J Clin Microbiol* 1999;37(8):2508–2517.
- 38.-Janet G, Baseman GJ y Koutsky AL. The epidemiology of human papillomavirus infections. *J Clin Virol* 2005;32:16–24.
- 39.-Wallin KL, Wiklund F, Angstrom T y col. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;341:1633–1638.
- 40.-Coutlée F, Rouleau D, Petignat P. Enhanced Detection and Typing of Human Papillomavirus (HPV) DNA in Anogenital Samples with PGM Y Primers and the Linear Array HPV Genotyping Test. *J Clin Microbiol* 2006;44(6):1998–2006
- 41.-Kornegay RJ, Roger M, Davies OP y col. International proficiency study of a consensus L1 PCR assay for the detection and typing of human papillomavirus DNA: evaluation of accuracy and intralaboratory agreement. *J Clin Microbiol* 2003; 41(3): 1080–1086.
- 42.-Liang RQ, Tan CY y Ruan KC. Colorimetric detection of protein microarrays based on nanogold probe coupled with silver enhancement. *J Immunol Methods* 2004;285(2): 157–163.
- 43.-Guschin D, Yershov G, Zaslavsky A y col. Manual manufacturing of oligonucleotide, DNA, and proteins microchips. *Anal Biochem* 1997;250(2):203–211.
- 44.-Wentzensen N, Bergeron C, Cas F y col. Triage of women with ASCUS and LSIL cytology: use of qualitative assessment of p16INK4a positive cells to identify patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cancer* 2007;111(1):58–66.
- 45.-Denton KJ, Bergeron C, Klemt P y col. The sensitivity and specificity of p16(INK4a) cytology vs HPV testing for detecting high-grade cervical disease in the triage of ASC-US and LSIL pap cytology results. *Am J Clin Pathol* 2010;134(1):12–21.
- 46.-Lazcano PE, Alonso RP, Ruiz MJA, Hernández AM. Recomendaciones para los programas de detección oportuna del cáncer cervicouterino en los países en vías de desarrollo: necesidad de equidad y desarrollo tecnológico. 2ª edición. En *Cáncer cervicouterino diagnóstico, prevención y control*. Patricia Alonso, Eduardo C. Lazcano y Mauricio Hernández. 2006; 258–259.
- 47.-Mandelblatt JS, Lawrence WF, Womack SM y col. Benefits and costs of using HPV testing to screen for cervical cancer. *JAMA* 2002; 287(18):2372–2381.
- 48.-Belinson J, Qiao YL, Pretorius R y col. Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: across-sectional comparative trial multiple techniques to detect cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001;83:439–444.
- 49.-Ratnam S, Franco EL y Ferenczy A. Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:945–951.
- 50.-Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT y col. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(14):1072–1079.
- 51.-Dillner J, Rebolj M, Birembaut P y col. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008;337:a1754.
- 52.-Jeronimo J, Schiffman M. Colposcopy at a crossroads. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(2):349–353
- 53.-The Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance /Low Grade Squamous Intraepithelial Lesions Triage Study (ALTS) Group. Human papillomavirus testing for triage of women with cytologic evidence of low grade squamous intraepithelial lesions : baseline data from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(5):397–402.
- 54.-ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188(6):1383–1392.
- 55.-Arbyn M, Buntinx F, van Ranst M y col. Virologic versus cytologic triage of women with equivocal pap smears: a meta-analysis of the accuracy to detect high-grade intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(4):280–293.
- 56.-Toplis PJ, Casemore V, Hallman N y col. Evaluation of colposcopy in the postmenopausal woman. *Br. J. Obstet Gynaecol* 1986;93:843–847.
- 57.-Campion MJ y Sedlacek TV. Colposcopy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1993;20:153–163.
- 58.-Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ y col. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: A prospective study. *Lancet* 1999;354(9172):20–25
- 59.-Riveiro JC. Importancia de la tipificación del virus del papiloma humano (VPH) *Rev Venez Oncol* 2002;14(3):175–177
- 60.-Nobbenhuis MA, Meijer CJ, van den Brule AJ y col. Addition of high-risk HPV testing improves the current guidelines on follow-up after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer* 2001;84(6):796–801.
- 61.-Cuzick J y Sasieni P. Estimates of the cost impact of introducing HPV testing into a cervical screening programme. In: Franco E, Monsonog J, eds. *New developments in cervical cancer screening and prevention*. Oxford: Blackwell Science, 1997: 364–372.
- 62.-Dillner L y Dillner J. International quality assurance of human papillomavirus testing. *Cent Eur J Public Health* 2008;16:16–20.
- 63.-Ferguson M, Wilkinson DE, Zhou T. WHO Meeting on the standardization of HPV assays and the role of the WHO HPV. Laboratory Network in supporting vaccine introduction held on 24–25 January 2008, Geneva, Switzerland. *Vaccine* 2009;27:337–47.
- 64.-Sasieni P, Castanon A y Cuzick J. Screening and adenocarcinoma of the cervix. *Int J Cancer.* 2009;125(3):525–529.

ICONOGRAFÍA COLPOSCÓPICA DE UN EXPERTO

Dr. Santiago Dexeus



Hay personas que tienen un espíritu indomable que las convierte en especiales. Uno de esos casos es el del Profesor Santiago Dexeus, uno de los ginecólogos más prestigiosos del mundo. Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona, Director del Departamento de Obstetricia y Ginecología del “Instituto Universitario Dexeus”, Expresidente de la “International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy”.

Autor de numerosos libros entre los que mencionaremos: “Tratado y Atlas de Colposcopia” (1973, 1977, 1986) y “Tratado y Atlas de Patología Cervical” (1989, 1993). Como coautor en: “Patología y Tratamiento del tracto genital inferior” (Giuseppe De Palo, William Chanen y Santiago Dexeus; 2000). Miembro del Comité Editorial de revistas científicas nacionales e internacionales, ha escrito más de 200 artículos científicos y 31 capítulos de libro.

Las actividades profesionales que el Dr. Santiago Dexeus ha desempeñado, además de fructíferas, se destacan por la incansable e importante labor docente que ha brindado en su país y fuera de él. Actualmente, funda él: Centro Ginecológico Santiago Dexeus, continuando con la misma vocación asistencial, docente y científica, internacionalmente reconocidas.

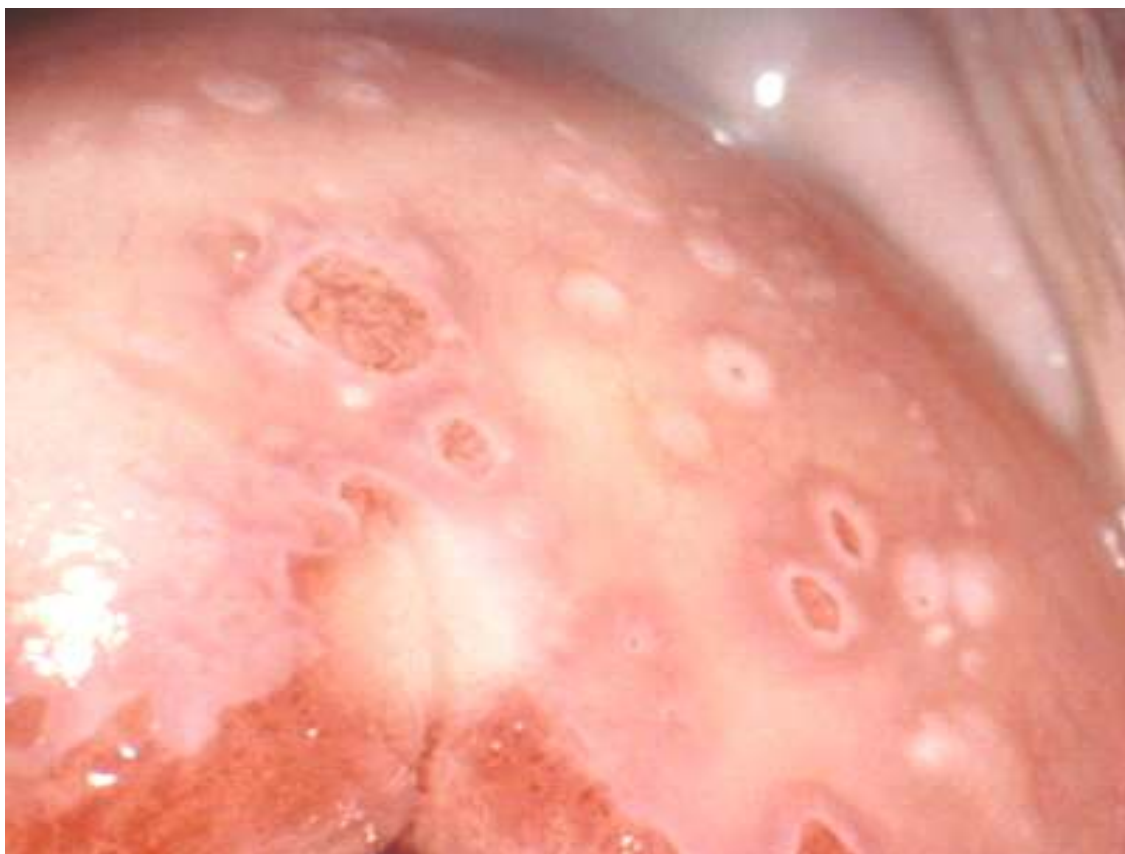


FIGURA 1. HALLAZGOS COLPOSCOPICOS NORMALES.

Imagen colposcópica de un cuello normal donde se observa: Epitelio escamoso original, epitelio columnar (ectopia) y zona de transformación (con presencia de islotes de ectopia y orificios glandulares).

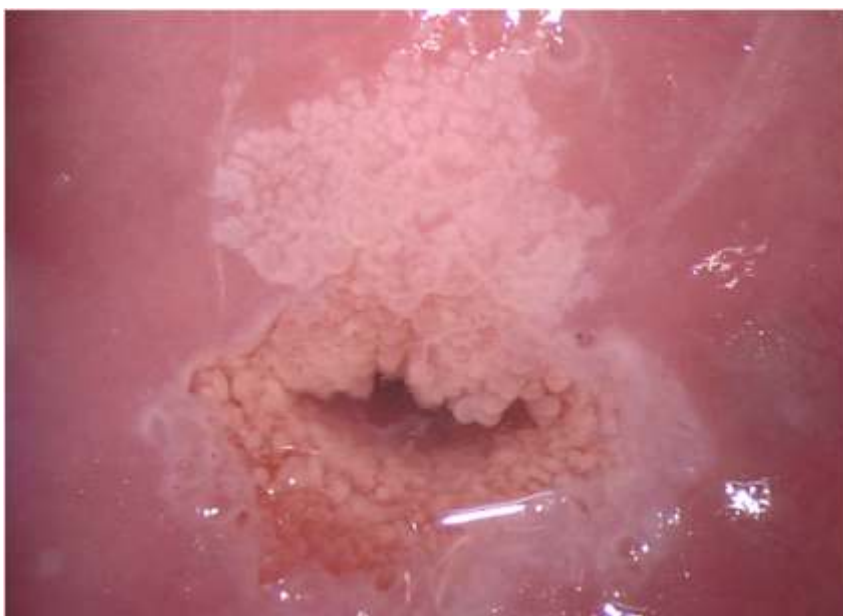


FIGURA 2. EPITELIO ACETOBLANCO en labio anterior con mosaico regular. Cambios menores.

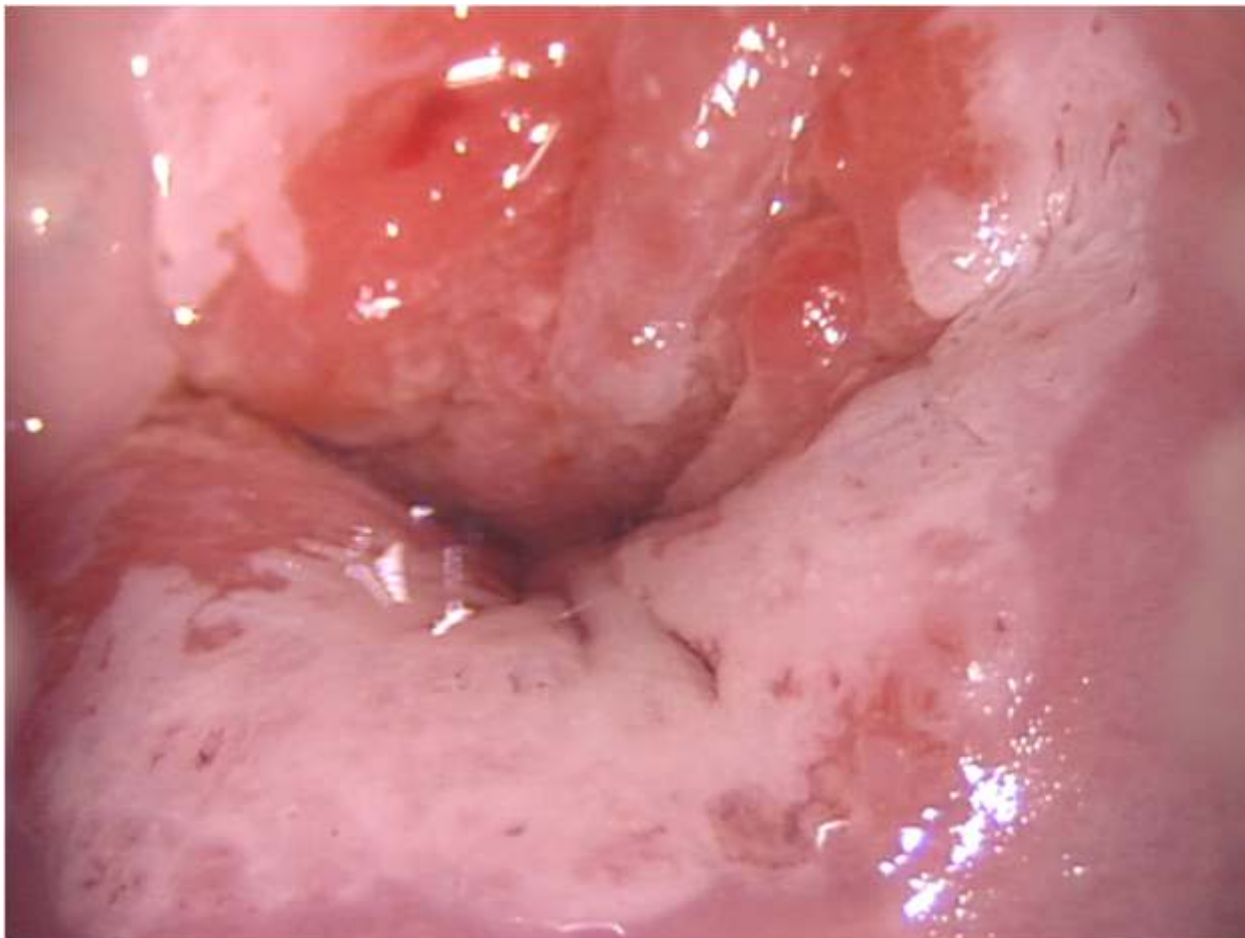


FIGURA 3. Epitelio acetoblanco denso y de bordes nítidos. Cambios mayores.



FIGURA 4. Punteado grueso e irregular en un epitelio intensamente acetoblanco. Cambios mayores.



FIGURA 5. Mosaico extenso e irregular, con losetas de diferentes tamaños. Cambios mayores



FIGURA 6. VIN tipo común - Relacionado con la infección por VPH. Suele presentarse en mujeres jóvenes. El aspecto clínico se caracteriza por múltiples lesiones sobreelevadas de color blanco o pigmentadas, localizadas preferentemente en el tercio inferior de la vulva.

Perspectiva de un Profesional en TGI

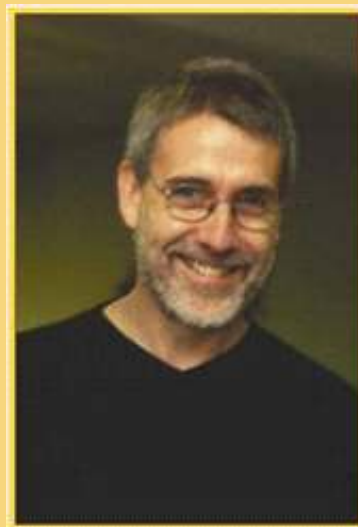
DR. F. XAVIER BOSCH

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO:

La ciencia y la tecnología para la eliminación del cáncer de cuello uterino

Introducción: La investigación académica ha realizado un avance significativo en la comprensión de las causas virales de cáncer de cuello uterino y en la generación de la tecnología para la prevención, tanto en los niveles primario como secundario. Los virus del papiloma humano (VPHs) han sido reconocidos como la primera causa necesaria del cáncer cervical, el segundo cáncer más común en las mujeres en todo el mundo.

Las Pruebas de ADN para los subtipos de VPH de alto riesgo en diferentes formatos han sido plenamente validadas como pruebas de detección primaria, como pruebas de selección secundaria y como marcador pronóstico posterior al tratamiento de lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL) . Estas pruebas demostraron de manera consistente una superioridad significativa sobre el frotis de Papanicolaou convencional. Los marcadores biológicos de la activación de oncogenes (ARNm del VPH, p16 y otros) están siendo probados como las opciones de detección para mejorar la sensibilidad y especificidad, con resultados prometedores. Las vacunas contra los dos subtipos más comunes de VPH en el cáncer han completado sus estudios de Fase III con excelentes resultados en eficacia y seguridad. Las estrategias combinadas de vacunación contra el VPH aunadas a las pruebas de detección de VPH podrían, en teoría, controlar el cáncer



Doctor F. Xavier Bosch, científico de trascendencia mundial, por sus incontables y permanentes investigaciones que contribuyen a los avances en el conocimiento de la epidemiología del cáncer de cuello uterino, progresión y avance de la enfermedad, clínica de la evaluación y el tratamiento de las mujeres afectadas por las patologías asociadas al virus del papiloma humano.

cervical en cualquier población donde se garantice una amplia cobertura con las dos opciones preventivas. La accesibilidad de los países en desarrollo a la vacunación, y a las opciones de detección del VPH de bajo costo, son los obstáculos a superar en la actualidad.

El siguiente documento "Human papillomavirus: science and technologies for the elimination of cervical cancer" (*Programa de Investigación Epidemiológica del Cáncer (CERP), Instituto Catalán de Oncología (Institut Català d'Oncologia - ICO) y el Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL)*), Avda. Gran Vía 199 a 203, 08907 L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona) España +34 93 2607812, +34 93 2607787; admincerp@iconcologia.net. Expert Opin Pharmacother. Publicado en línea el 15 de julio de 2011. (Doi: 10.1517/14656566.2011.596527), ofrece una síntesis de la evidencia disponible, que apoya el nuevo paradigma para la prevención del cáncer cervical, que ha alcanzado un amplio consenso como la tendencia principal entre las comunidades investigadoras del VPH y de la prevención del cáncer del cuello uterino. La tecnología disponible para la prevención y su desarrollo permite que sean previstas oportunidades reales para la eliminación del cáncer de cuello uterino en poblaciones definidas.

Resumen original.

Human papillomavirus: science and technologies for the elimination of cervical cancer.

Abstract

Introduction: Academic research has made a significant advancement in understanding the viral causes of cervical cancer and generating the technology for prevention, both at the primary and secondary levels. Human papillomaviruses (HPVs) have been recognized as the first necessary cause of cervical cancer, the second most common cancer in women worldwide.

Areas covered: This paper reviews the epidemiological evidence of the causality of HPV in relation to cervical cancer, other genital tract cancers and some cancers of the oral cavity and oropharynx. The review also covers HPV DNA testing as a screening tool. DNA probes of high-risk HPV types in different formats have been fully validated as primary screening tests, as secondary triage tests and as a prognostic marker following treatment of high grade squamous intraepithelial lesions (HSIL). They consistently showed significant superiority over the conventional Pap smears. Biomarkers of the activation of oncogenes (HPV mRNA, p16 and other)

are being tested as screening options to improve in sensitivity and specificity, with promising results. HPV vaccines against the two most common HPV types in cancer have completed their Phase III trials with excellent results in efficacy and safety. Combined strategies of HPV vaccination and HPV-based screening tests could theoretically control cervical cancer in any population in which a large coverage with both preventive options is ensured. Accessibility of developing countries to vaccination and low-cost HPV screening options are the barriers to overcome at present.

Expert opinion: This paper provides a synthesis of the evidence available supporting the novel paradigm for cervical cancer prevention that has reached a large consensus within the mainstream HPV and cervical cancer prevention research communities. The available technology for prevention and its developments allows real opportunities for cervical cancer elimination in defined populations to be foreseen.

Líderes de Opinión en TGI

Dr. Alejandro García Carrancá.¹

INFECCIONES DE LA VULVA CON VIRUS DE PAPILOMA HUMANO



Investigador Titular*

¹Laboratorio de Virus y Cáncer, Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer.

Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México & Instituto Nacional de Cancerología, Secretaría de Salud.

*Dirigir correspondencia a: Laboratorio de Virus y Cáncer. Unidad de Investigación. Biomédica en Cáncer. Instituto Nacional de Cancerología. Av. San Fernando No. 22. Col. Sección XVI, Tlalpan. 14080, México D.F. MEXICO

RESUMEN

El cáncer de vulva es una malignidad relativamente rara (0.6%). En un estudio comprensivo, que estimó la carga de las neoplasias de la vulva, incluidos VIS y VIN, se pudo estimar la incidencia de este tipo de cáncer por grupos raciales, étnicos y localización geográfica. Las neoplasias de la vulva se consideran resultado de un proceso multifactorial que se desarrolla a partir de al menos dos entidades claramente distinguibles. Por un lado, una vía dependiente de las infecciones persistentes con Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo (VPH-AR) y en la cual las lesiones precursoras lo constituyen las lesiones clásicas conocidas como neoplasias intraepiteliales vulvares (NIV). La segunda vía, independiente de infecciones con VPH, parecería asociada con lesiones diferenciadas (NIV 3) y/o lichen escleroso. Un estudio reciente que incluyó un total de 300 cepillados de la vulva, mostró que el 35% de ellos eran positivos para algún tipo de VPH. De manera importante, se

mostró que el tipo 16 fue el más prevalente (6%), seguido por los tipos 6, 61 y 66 con 4.7%, 3.7% y 3.3%, respectivamente. El hecho que las lesiones de la vulva/vagina con VPH-AR precedan aquellas del cuello uterino, o puedan estar asociadas con infecciones de tipos virales específicos, hace más importante cada día, el estudio de tipos específicos de VPH en las lesiones precursoras y en el cáncer de la vulva.

ABSTRACT

Vulvar cancer is a relatively rare malignancy (0.6%). In a comprehensive study, which estimated the burden of cancers of the vulva, including VIS and VIN, could estimate the incidence of this cancer by racial, ethnic and geographical location. Neoplasms of the vulva are believed to result from a multifactorial process that develops from at least two distinguishable entities. On the one hand, a pathway dependent on persistent infection with Human Papillomavirus High Risk (HR-HPV) and precursor lesions which are the classical lesions known as vulvar intraepithelial neoplasia (VIN). The second pathway, independent of HPV infection, seem associated with different lesions (VIN 3) and / or lichen sclerosus. A recent study including a total of 300 brushed the vulva, showed that 35% were positive for any HPV type. Importantly, we showed that type 16 was the most prevalent (6%), followed by HPV types 6, 61 and 66 with 4.7%, 3.7% and 3.3% respectively. The fact that lesions of the vulva / vagina with HR-HPV precede those of the cervix, or may be associated with specific viral infections rates, more important every day, the study of specific types of HPV in precancerous lesions and cancer of the vulva.

El cáncer de vulva es una neoplasia maligna relativamente rara. En los Estados Unidos de América representa cerca del 4% de los tumores malignos de los órganos reproductores de la mujer y 0.6% de todos los tumores en las mujeres (Saraiya et al., 2008). En especial, el carcinoma *in situ* de vulva, conocido como VIS, ha aumentado su incidencia a partir de los años 70's en los Estados Unidos de América, a diferencia del cáncer invasor de vulva el cuál se ha mantenido relativamente estable.

En un estudio comprensivo, que estimó la carga de las neoplasias de la vulva, incluidos VIS y VIN, se pudo estimar la incidencia de este tipo de cáncer por grupos raciales, étnicos y localización geográfica. Los resultados muestran que el carcinoma de células escamosas fue encontrado en el 77% de los casos de cáncer *in situ* de vulva y en el 75% de los tumores invasores. Las mujeres blancas tuvieron las mayores tasas de cáncer de vulva; las tasas entre mujeres negras o hispánicas fue tres veces menor que la de las blancas o no-hispánicas (Saraiya et al., 2008).

La mayoría de las neoplasias de la vulva son del tipo escamoso y se caracterizan por presentar tres patrones diferentes; verrucoso, basaloide y queratinizante. Los tipos verrucoso y basaloide (no-queratinizantes), que se consideran asociados con infecciones de VPH, son típicamente indiferenciados y multifocales y generalmente se encuentran entre las mujeres más jóvenes y con factores de riesgo típicos de las neoplasias del cuello uterino. Esto es, un número elevado de parejas, múltiples infecciones y uso prolongado de anticonceptivos orales. Sin embargo la historia natural de la progresión de las lesiones precursoras a cáncer de vulva es aún poco conocida.

Las neoplasias de la vulva se consideran resultado de un proceso multifactorial que se desarrolla a partir de al menos dos entidades claramente distinguibles. Por un lado, una vía dependiente de las infecciones persistentes con Virus del Papiloma Humano de Alto Riesgo (VPH-AR) y en la cual las lesiones precursoras lo constituyen las lesiones clásicas conocidas como neoplasias intraepiteliales vulvares (NIV). La segunda vía, independiente de infecciones con VPH, parecería asociada con lesiones diferenciadas (NIV 3) y/o lichen escleroso. En este caso se sugiere que estas lesiones diferenciadas, negativas a VPH-AR, serían los precursores del cáncer. La primera vía estaría asociada con las infecciones de ciertos tipos de VPH y tendría una enorme similitud con el desarrollo del cáncer del cuello uterino y sus lesiones precursoras.

En relación a la prevalencia de infecciones por VPH en la vulva, si bien se ha estimado que esta podría ser similar a la que presentan estos virus

en el cuello del útero y la vagina, estudios recientes indican que las infecciones incidentes con estos virus son más frecuentemente detectadas en la vulva/vagina, que en el cuello del útero (Winer et al., 2009).

Un estudio reciente que incluyó un total de 300 cepillados de la vulva, mostró que el 35% de ellos eran positivos para algún tipo de VPH. De manera importante, se mostró que el tipo 16 fue el más prevalente (6%), seguido por los tipos 6, 61 y 66 con 4.7%, 3.7% y 3.3%, respectivamente. Además, de las mujeres positivas a VPH en la vulva, una de ellas que había sido previamente sometida a histerectomía hacía 25 años por presentar cáncer del cuello uterino, ahora presentaba una lesión de vulva de alto grado (VIN3, asociada con una infección del tipo 16), 19 presentaron condilomas en la vulva, 8 de ellas asociadas con VPH tipo 6, 2 con VPH tipo 66 y una mujer cada una con los tipos 16, 54, 61 y 83 (Barzon et al., 2010). En contra parte, el mismo estudio mostró que de un total de 168 cepillados vaginales, 70 de ellos fueron positivos a VPH y, nuevamente, se encontró que el tipo 16 fue el más frecuente (7.7%), seguido de los tipos 6 (4.2%) y 53 (3%).

El hecho que las lesiones de la vulva/vagina con VPH-AR precedan aquellas del cuello uterino, o puedan estar asociadas con infecciones de tipos virales específicos, hace más importante cada día, el estudio de tipos específicos de VPH en las lesiones precursoras y en el cáncer de la vulva.

Referencias bibliográficas

1. Barzon L, Militello V, Pagni S, Franchin E, Dal Bello F, Mengoli C, Palu. Distribution of Human Papillomavirus Types in the Anogenital Tract of Females and Males. *J. Med Virol.* 82:1424-1430. 2010.
2. Winer RL, Hughes JP, Feng Q, O'Rilley SO, Kiviat NB, Koutsky LA. Comparison of Incident Cervical and Vulvar/Vaginal Human Papillomavirus Infections in Newly Sexually Active Young Women. *J Infect Dis.* 199:815-818. 2009.
3. Saraiya M, Watson M, Wu X, King JB, Chen VW, Smith JS, Giuliano AR. Incidence of In Situ and Invasive Cancer in the US, 1998-2003. *Cancer Suppl.* 1134:2865-2872. 2008.

Artículo de Revisión

MOLUSCO CONTAGIOSO
Revisión y opciones de tratamiento**Dra. Rocío Román Barba**

Centro Dermatológico Integral, Quirúrgico y Estética.

Av. Manuel Acuña # 2844 – Piso 3 –

Col. Prados Providencia

Egresada de la Universidad Autónoma de Guadalajara

Certificada y Recertificada por el Consejo Mexicano de Dermatología

Contacto: derma_rociroman@hotmail.com<http://dermatologiadr.com/curriculum.html>**RESUMEN**

El molusco contagioso es una infección viral ocasionada por un pox virus, que ha ido en aumento en personas con vida sexual activa y en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana. Aunque el molusco contagioso es generalmente una enfermedad autolimitada puede tomar desde 6 meses hasta 5 años su desaparición, especialmente en pacientes inmunocomprometidos. El tratamiento debe realizarse para disminuir el riesgo de contagio por transmisión sexual, de auto inoculación, así como para mejorar la calidad de vida del paciente. Las opciones de tratamiento pueden ser administrados por el médico o por el paciente mismo, tomando en cuenta lo más conveniente, mejor tolerado y de fácil administración.

ABSTARCT

The molluscum contagious is caused by a poxvirus, and is becoming an increasing problem in sexually active individuals and in patients with immunodeficiency virus. Although molluscum contagiosum lesions are generally self-limiting, it may take 6 months to 5 years for lesions to disappears, especially in patients with immunodeficiency problems. The treatment is recommended to avoid autoinoculation, to reduce de risk of sexual transmission and increase the quality of life. Treatment options can be physician-administered and patient-administered; the physician should elect the best option for each patient, thinking in the more convenient, well-tolerated and easily administered method.

INTRODUCCION

El molusco contagioso es una infección viral de la piel y las mucosas, común en niños de edad escolar y pacientes inmuno-comprometidos (1), aunque recientemente se ha incrementado su aparición en la población sexualmente activa. El virus responsable de esta infección es un Poxvirus de doble cadena, de 200-300 nm de largo, lo cual le da la característica de ser uno de los virus más grandes que afectan a la piel. El molusco contagioso afecta poblaciones de todo el mundo y también ha sido observado en otras especies como los primates y canguros.

De acuerdo a la estructura del DNA se ha clasificado en MCV-1, MVC-1^a, MCV-2, y MCV-3, de estos el MVC-3 es el más raro, los tipos 1 y 2 son los más prevalentes, observándose el tipo MVC-1 en niños y el MVC-2 tiende a presentarse por transmisión sexual y en pacientes adultos. (1,4

EPIDEMIOLOGIA

La infección es transmitida por contacto físico, fomites, o autoinoculación. **Actualmente es considerada una ETS (enfermedad de transmisión sexual), especialmente en los jóvenes y en general en la población sexualmente activa. Aunque es muy raro, también se puede transmitir en forma vertical (6).**

Muchos factores propician la diseminación del molusco como las tinas de baño, albercas, toallas, los deportes de contacto, etc. En el caso de los niños con lesiones genitales y/o perianales debe averiguarse si existe historia de abuso sexual. (1,4) Existen algunos casos reportados de aparición de moluscos contagiosos después de la realización de tatuajes permanentes decorativos (7). Si bien el molusco contagioso se considera una enfermedad autolimitada, la enfermedad puede tardar de 6 meses hasta 5 años en que desaparezcan las lesiones, aunque en promedio se considera que la mayoría desaparecen en 2 años. Excepto las lesiones solitarias que pueden permanecer por más tiempo. (3) El periodo de incubación puede ser variable entre 2 y 8 semanas.

DESCRIPCION CLINICA

Se presenta como pequeñas pápulas de 1-2 mm, del color de la piel y aspecto “perlado” y “brillante”, en algunas ocasiones puede observarse eritema perilesional, y umbilicación central, especialmente cuando tienen mayor tamaño.

Ocasionalmente afectan mucosas genitales y palpebrales. Fig. 1, 2 y 4.



Fig. 1



Fig 2.- Lesiones en área perianal.

Se puede observar abscesos secundarios a la manipulación de las lesiones y eccema atópico, lo cual aumenta el riesgo de auto inoculación por el rascado. Generalmente las lesiones son asintomáticas.(1,3) Los pacientes con VIH tienden a desarrollar lesiones gigantes.

DIAGNOSTICO

Usualmente el diagnostico es clínico, la citología puede ayudar en casos de duda diagnóstica, en ella se encuentra la presencia del cuerpo del molusco, conocido como cuerpo de Henderson-Paterson, y observan como cuerpos grandes, basofílicos, ovoidales, anucleados con una apariencia vítrea homogénea y con cuerpos de inclusión que derivan de la replicación viral que toma lugar en el citoplasma que los contiene. (8)

Histológicamente se observa una invaginación de la epidermis hacia la dermis, y muchas células epidérmicas contienen inclusiones intracitoplasmáticas grandes, redondos y homogéneos, en forma de lobulillos múltiples y compactos, estos corresponden al cuerpo del molusco.

En la dermis circundante se encuentra reacción inflamatoria leve. Excepto en casos inusuales de apertura de las lesiones, con descarga de cuerpos del molusco y material corneo. Esto provoca infiltrado inflamatorio importante, con células linfocitos, neutrófilos, macrófagos y frecuentemente células gigantes tipo cuerpo extraño.

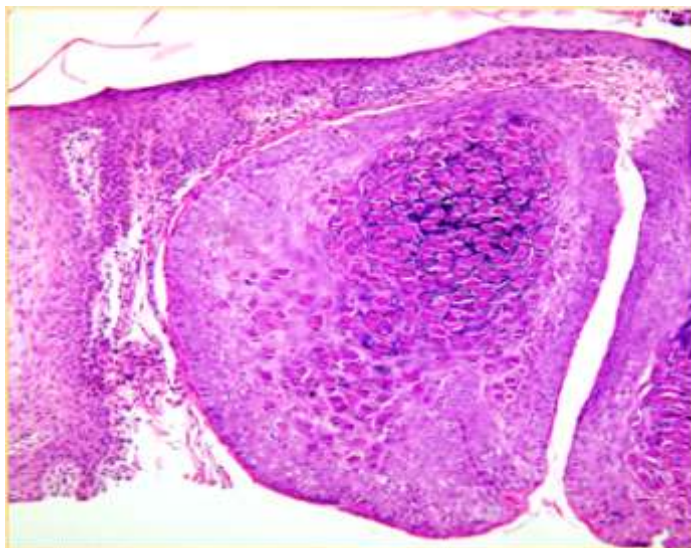


Fig. 3. En la histología se observan acantosis de la epidermis, lóbulos piriformes, células voluminosas, redondeadas conteniendo el cuerpo de inclusión intracitoplasmático hialino y eosinófilo

El diagnóstico diferencial debe hacerse con otro tipo de lesiones de aspecto papular como verrugas vulgares, queratoacantomas, tumores apendiculares como siringomas, hidrocistomas, glándulas sebáceas ectópicas, tricoepiteliomas, y carcinomas basocelulares (1)

TRATAMIENTO

Existen diferentes modalidades de tratamiento que enumeraremos a continuación, pero es el médico tratante quien debe elegir la adecuada para cada paciente dependiendo del caso clínico, la edad del paciente, la localización de las lesiones y el método con el que cada médico esté familiarizado o el que el paciente pueda aplicar en su casa.

Extracción

Es el método de tratamiento quizá más antiguo y consiste en "eviscerar" la lesión usando un instrumento punzante o cortante como una aguja de insulina, la punta de una hoja de bisturí, o una lanceta. Esto se logra realizando una pequeña incisión en la superficie de la lesión y extraer el "cuerpo" de la lesión. Este procedimiento requiere entrenamiento y en algunas ocasiones los médicos pueden mostrar al paciente como hacerlo en casa. El inconveniente es que cuando los moluscos se encuentran en genitales es difícil que el paciente pueda realizarlo por sí mismo debido a la limitada visibilidad del área afectada. (2)

Curetaje

Este método consiste en remover los moluscos mediante una cureta con o sin electrofulguración con bajo voltaje, se puede aplicar anestesia tópica en gel (lidocaina 25 mg y prilocaina 25 mg por g) 30 minutos antes del procedimiento para disminuir las molestias, especialmente cuando el procedimiento va a realizarse en niños o personas muy sensibles. (3)

Crioterapia

El nitrógeno líquido es un método usado muy frecuentemente para el tratamiento de este padecimiento. Es un método eficiente, rápido, relativamente menos doloroso que otros tratamientos. Consiste en la aplicación de nitrógeno durante algunos segundos sobre las lesiones. Este tratamiento debe ser aplicado por el médico tratante y debe realizarse cada 3 semanas hasta que ya no aparezcan lesiones nuevas. (1,3)

Podofilina y Podofilotoxina

Si bien el principal uso de la podofilina y la podofilotoxina es el tratamiento de verrugas ocasionadas por Virus de Papiloma Humano, algunos autores las reportan en el tratamiento de molusco contagioso. La podofilina en solución al 25% puede ser usada como una opción terapéutica y debe ser aplicada por el médico tratante una vez por semana hasta la remisión de la lesión, posteriormente el paciente debe lavar el área 4 horas después de la aplicación. Sin embargo la podofilina es susceptible de ocasionar efectos secundarios locales importantes como dermatitis por contacto, y sistémicos como neuropatía periférica, daño renal, íleo adinámico, leucopenia y trombocitopenia, especialmente si es aplicado en cantidades importantes y en mucosas.

La podofilotoxina tiene menos efectos secundarios y puede ser aplicado por el paciente dos veces al día durante 3 días. (2,3,4)

Inmunomoduladores

El imiquimod en crema al 5% ha demostrado ser útil en el tratamiento del molusco contagioso, (3,4), el paciente lo puede aplicar en casa, y aunque puede presentar ardor y eritema, suelen ser tolerables y pocas veces es motivo para abandonar el tratamiento. Algunos estudios reportan hasta un 80% de eficacia en el tratamiento del molusco contagioso.

Laser

Se ha empleado el láser de colorante pulsado de 585 nm, (2), usando un manipulador pequeño de 3 mm, realizando 2 disparos con una fluencia de 6.8-7.2J/cm², con buena

tolerancia de parte del paciente, los autores sugieren el uso de evacuador de humo para la realización de este procedimiento, sin embargo resulta un tratamiento de alto costo ya que debe ser realizado cada 2-3 semanas hasta la no aparición de nuevas lesiones, aunque con un 99% de eficacia (1)

Cantaridina

La cantarina en solución de colodión elástico al .7% en, no está disponible en nuestro país pero es una opción eficiente de tratamiento (90%), debe ser aplicada por el médico en el consultorio y los efectos secundarios son eritema, dolor al momento de la aplicación, y ampollas. No debe aplicarse en cara.

Hidroxido de Potasio

En 1999 por Romiti R y col, realizaron un estudio con Hidróxido de Potasio en solución tópica al 10%, aplicado dos veces al día en todas las lesiones con un cotonete de algodón, la cual debía ser diaria hasta que las lesiones se pusieran eritematosas o se ulceraran. En ese momento se suspendía su aplicación y observaron que las lesiones se resolvieron en 30 días en promedio después de la aplicación de la solución. Sin embargo reportan efectos secundarios como infecciones secundarias, ardor y prurito posterior al tratamiento, cicatrices hipertróficas e hipo e hiper-pigmentación transitoria. (9)

Algunas otras modalidades terapéuticas como Tretinoína, Ácido Retinoico, Cimetidina, Ácido tricloroacético, solución de fenol, han sido empleados con resultados variables, sin embargo es importante recordar cómo se mencionó anteriormente, que el médico debe emplear aquel método de tratamiento con el cual se encuentra más familiarizado y considere más adecuado en cada caso.

Educación del paciente

Además del tratamiento médico de las lesiones es importante informar al paciente acerca de la forma de adquisición del molusco contagioso y recordarles el riesgo de transmisión a sus parejas sexuales, así como de reinfección para ellos mismos. El uso de preservativos de látex puede prevenir el contacto de piel a piel de un área limitada, pero puede ser adquirido en las áreas no cubiertas como el pubis, región anal y perianal, ingle y abdomen. Debe considerarse que frecuentemente el Molusco Contagioso puede acompañarse de otras enfermedades de transmisión sexual.



Fig. 4 Molusco contagioso en genitales

CONCLUSION

El molusco contagioso es una enfermedad viral que es observada frecuentemente en la consulta de pediatría porque la población más afectada es la infantil, pero con el aumento de las ETS es también tratado en las áreas de Ginecología, Dermatología y Urología. Es importante que el especialista decida cual forma de tratamiento es la más adecuada para cada paciente de acuerdo al tamaño, número y localización de las mismas. Investigar posibles inmunodeficiencias así como otras ETS es algo importante en los pacientes con molusco contagioso. La información y educación para el paciente es de primordial importancia como se señaló anteriormente.

Bibliografía.

1. - Brown J, Janniger C, Schwartz R. Childhood Molluscum Contagiosum. Int J Dermatol 2006; 45: 93-99
2. - Valentine C, Diven D. Treatment Modalities for Molluscum Contagiosum. Dermatologic Therapy 2000; 13: 285 – 289
3. - Tyring S. Molluscum contagiosum: The importance of early diagnosis and treatment. Am J Obstet Gynecol 2003; 189: S12 – S16
4. - Brown M, Paulson C. Treatment for Anogenital Molluscum Contagiosum. American Family Physician 2009; 80 (8):864 – 865
5. - Molluscum contagiosum: immunomorphological aspects of keratinocytes markers of differentiation and adhesion. J Cutan Pathol 2009; 36: 1279 - 1285
6. - Luke J, Silverberg N. Vertically Transmitted Molluscum Contagiosum Infection. Pediatrics 2010; 125 (2); e423-e425
7. - Kluger N. Complications infectieuses cutanées associées au tatouage permanent. Médecine et maladies infectieuses 2011; 41: 115-122
8. - Ruocco E, Brunetti G, Vecchio M. The practical use of cytology for diagnosis in dermatology. JEADV 2011; 25: 125 – 129
9. - libro de vulva
10. - Bilstein S, Mattaliana V. The “nuisance” sexually transmitted diseases: molluscum contagiosum, scabies and crab lice. Med Clin N Am 1990; 4; 1487-1490

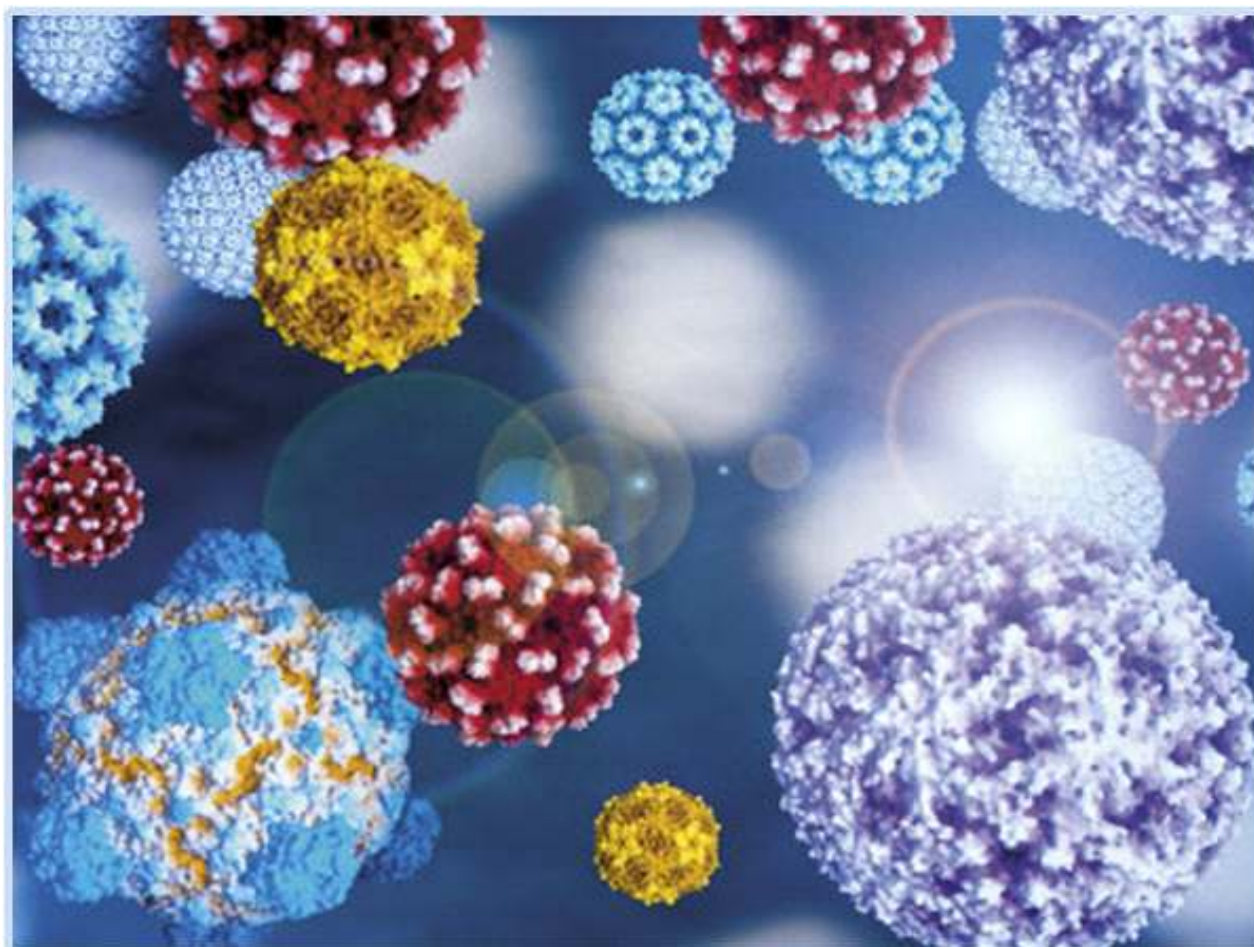
MIRADA CULTURAL

Arte y Virus

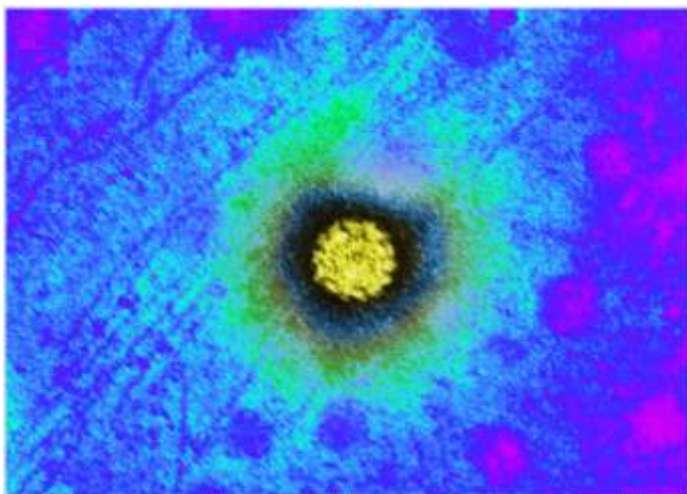
Resulta atractivo conocer profesionales de la medicina, desplegar su beta artística, plasmando una gama de imágenes a expensas de “virus” como la esencia de su investigación, lo cual para la mayoría de los que no tienen interés en el conocimiento médico, les puede resultar temas abstractos o indeterminados o por lo contrario, atrayentes y seductores.

La diversidad de formas ultra-estructurales y vivos colores que generan a través de imágenes electrónicas y/o digitales, vinculadas a la calidad pictográfica, puede resultar inspiradora y creadora de un arte pictórico fascinante. Todas ellas, manifestadas en una mezcla artística de estética y ciencia.

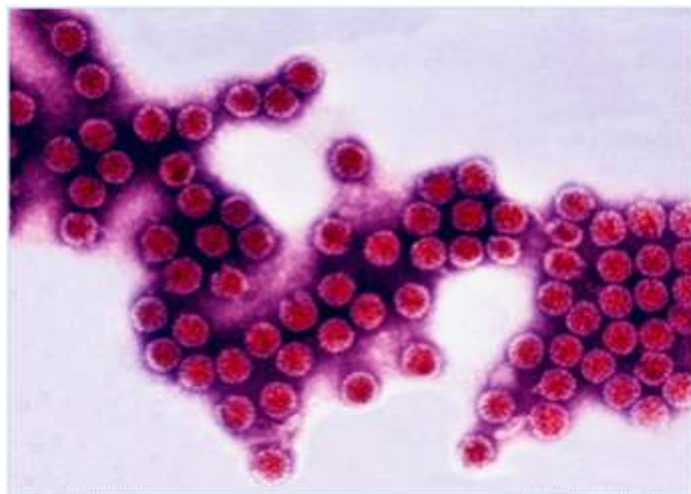
Estas innovadoras imágenes, expresan el profundo conocimiento biológico y molecular de los autores aunado al creciente interés de una búsqueda permanente y conocimiento nuevo.



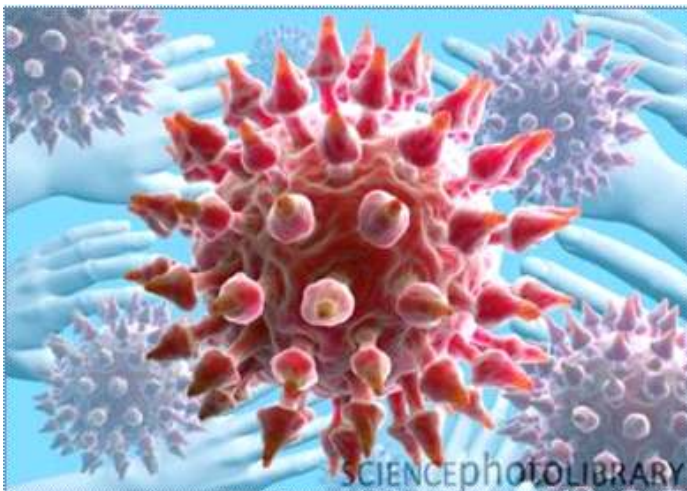
Cocktail of Human Disease Viruses
by Jacob Halaska



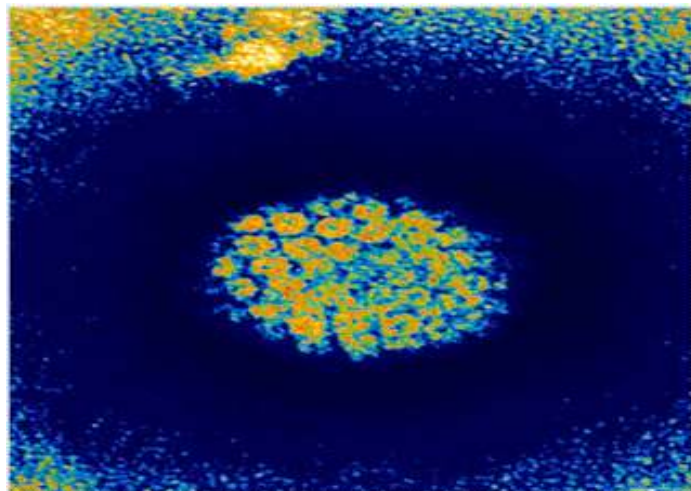
Art.com/Human Papilloma Virus (0074955)



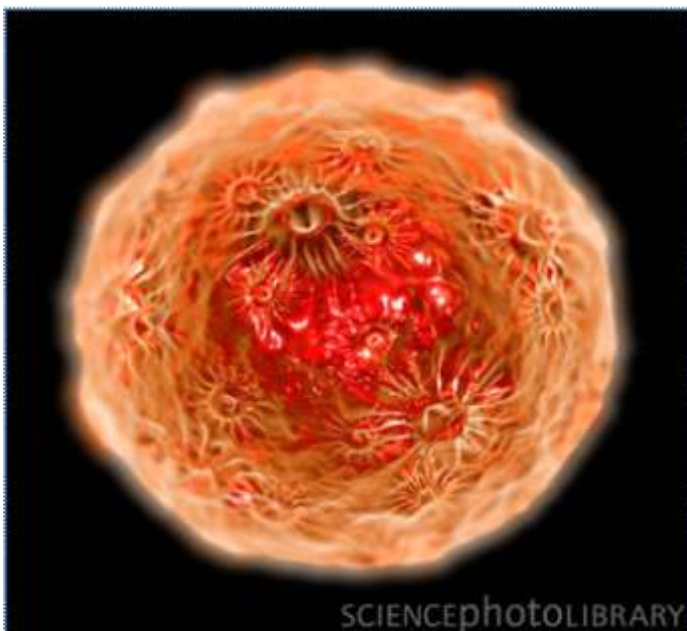
Virus/Simian Virus Sv40/Fisher/art.com



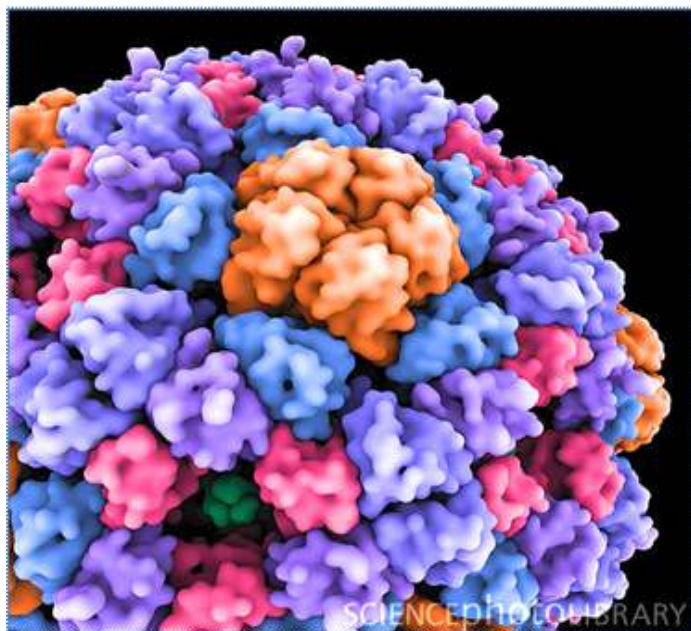
HPV by David Mack / science photo library



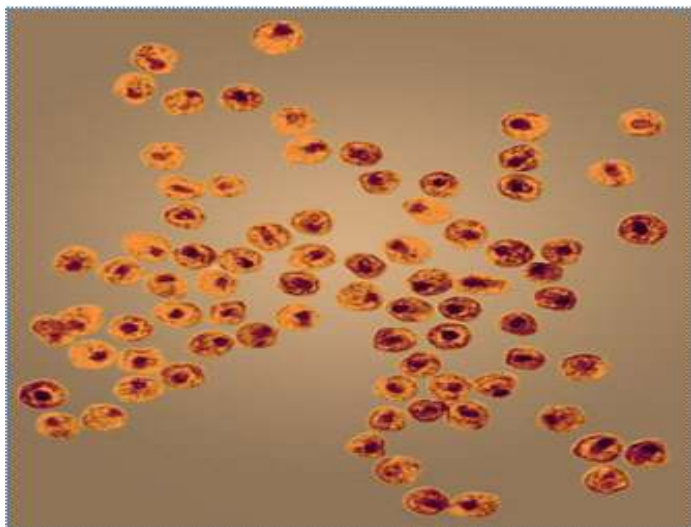
Human Papilloma Virus/by Hans Ackermann/art.com



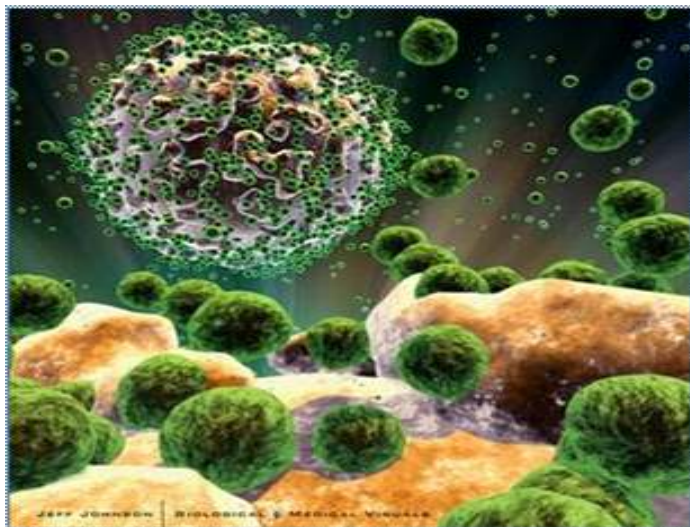
Human Papilloma Virus/ by Pasieka



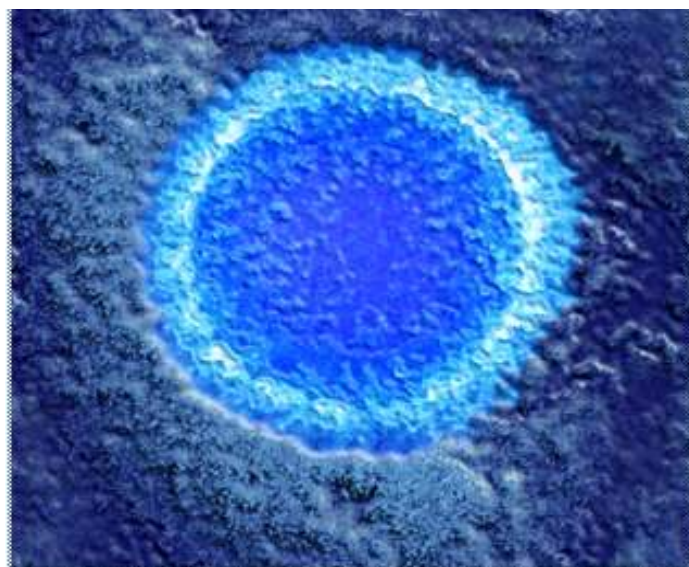
HPV/Virus particle/ Science photo library 392724



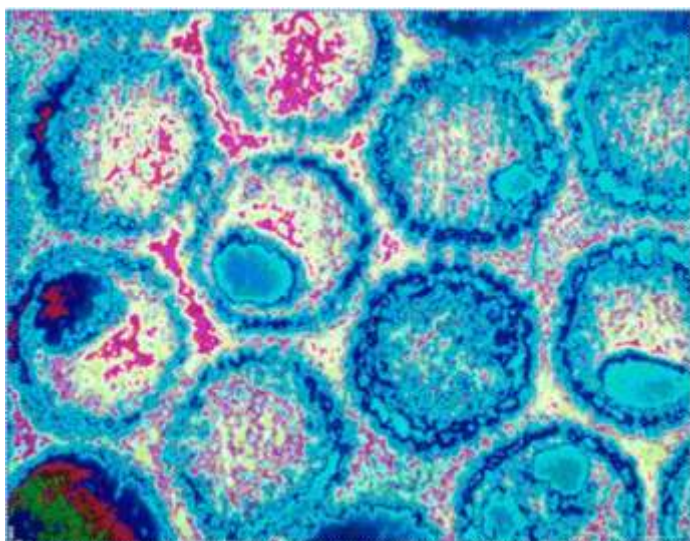
Virus HIV by Harold Fisher/art.com



Virus AID (HIV)S by Jeff Jonnson



Herpes Virus by Gopal Murti/art.com



Herpes Simplex Viruses / Acute Eruption Blisters /
by Fred Murphy



Pox Virus/C008/1801/Sciencephotolibrary.

Ref.

www.art.com .

<http://losvirusbiologia.blogspot.com/2010/08/virus-del-sida.html>

<http://www.sciencephoto.com/media/images>

Curadora: Dra. Ma. de Lourdes Aguilar Garay

NORMAS PARA AUTORES

1- El texto deberá enviarse a través de internet, en Words a: *displasias_hcivil@live.com.mx*

2- La extensión máxima de los originales será de tres hojas (6 cuartillas- páginas), incluyendo figuras o cuadros. Letra Arial #11, interlineado 1.5, márgenes normal.

3- Título del trabajo sin superar los 85 caracteres. Identificar los nombres de los autores, servicios o departamentos o institución (es) al que pertenece (n) y la dirección del primer autor. La identificación de los autores deberá hacerse con asteriscos (*, **, ***, ****), o números en superíndice.

4- Identificación de cada hoja de manuscrito, con número progresivo o iniciales.

5- Si desea enviar imágenes obtenidas mediante colposcopia, serán valoradas para utilización en la sección “Imágenes Colposcópicas en Nuestro País” agregando el crédito de cada autor. a) Las imágenes deberán ser nítidas y rigurosamente: ORIGINALES. B) Cada Imagen colposcópica deberá de ir acompañada de un texto-viñeta con una breve descripción de la misma (máximo 100 palabras), c) siempre se agregara el crédito de cada autor

6- Tipo de artículos: la revista publica información médica relacionada con el Tracto Genital Inferior, como: artículos originales, artículos de revisión, comunicación de casos, imágenes colposcópicas originales y cartas al editor.

7- Resumen: 250 palabras como máximo y deberá estar estructurado en antecedentes, material y método, resultados y conclusiones. Al final del resumen proporcionará de 3 a 10 palabras o frases clave en orden alfabético. En seguida se incluirá éste resumen (abstract) en inglés.

8- Texto: Los Artículos originales, se ordenan en secciones de la siguiente manera: página del título, resumen, abstract, introducción, material, método, resultados, discusión, referencias, cuadros, pies de figuras.

a) **Introducción.** Expresa brevemente el propósito del artículo. Resume el fundamento lógico del estudio u observación

b) **Material y Métodos.** Describa claramente, de manera breve y ordenada

c) **Resultados.** Preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de los cuadros o figuras.

d) **Discusión.** Insista en los aspectos nuevos e importantes del estudio. Establezca el nexo de las conclusiones con los objetivos del estudio proponga una hipótesis cuando haya justificación para ello.

9- Referencias. Numere las referencias consecutivamente siguiendo el orden de aparición en el texto (identifique las referencias en el texto colocando los números en superíndice y sin paréntesis. No debe utilizarse el término "comunicación personal.

10- Transmisión de los derechos de autor. Se incluirá un manuscrito adjunto, con la carta firmada por todos los autores conteniendo los siguientes párrafos: "El/los abajo firmante/s transfiere/n todos los derechos de autor a la revista que será propietaria de todo el material remitido para publicación". Esta cesión tendrá validez en el caso de que el trabajo sea publicado por la revista. No se podrá reproducir ningún material publicado en la revista sin autorización.

11- La revista “Archivos Médicos de Actualización en Tracto Genital Inferior” se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que ello derive en un cambio de su contenido.

12- Toda correspondencia relacionada con trabajos que deseen ser publicados en ésta revista deberán dirigirse a: Clínica de Displasias: Dra. Ma. de Lourdes Aguilar Garay y/o Dr. José Pedro Chávez Chávez; “Revista: Archivos Médicos de Actualización, en Tracto Genital Inferior”; Servicio de Oncología, (Instituto Jalisciense de Cancerología), Calle Coronel Calderón # 715, Piso 1. Col. El Retiro, Guadalajara, Jalisco, México y/o a: *displasias_hcivil@live.com.mx*; *dramlag@hotmail.com* ; *drchavez07@hotmail.com*; Tel, y Fax: (33) 36 40 14 82; (33) 36 42 49 77; (33) 36 14 55 01 (199); (33) 36 58 05 56 (119 – 120); (33) 36 58 00 46 (119 – 120).



Colegio de Colposcopia y Patología Genital Inferior de Occidente, A. C.

Te invitan al

V Congreso Internacional

1, 2 y 3 Diciembre 2011

Sede: Hotel RIU, Guadalajara, Jal

MÓDULOS CIENTÍFICOS

**TALLER CON SIMULADORES:
TRATAMIENTOS CON LASER Y
ASA DIATERMICA.**

**EPIDEMIOLOGIA Y BIOLOGIA MOLECULAR
CERVIX-COLPOSCOPIA**

**VAGINA Y MARCADORES TUMORALES
VULVA, VPH Y ADOLESCENCIA**

**ANDROSCOPIA Y ANOSCOPIA
VACUNAS**

Contacto: colegiodecol@prodigy.net.mx
Gaby@korinter.com.mx

T. y Fax 01 (33) 38 26 67 45
KORINTER TEL FAX 01 (33) 31-33-4000



63^o Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia Guadalajara 2012

5 al 9 de Agosto

Federación Mexicana de Ginecología y Obstetricia, A.C.

63^o



Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia



Guadalajara 2012

5 al 9 de Agosto

EXPO Guadalajara

**2 AGRUPACIONES:
UN SOLO OBJETIVO**



Colegio de Médicos Gineco-Obstetras del
Estado de Jalisco A.C.



ASOCIACIÓN MICHOACANA DE
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA, A.C.

INFORMES E INSCRIPCIONES

• www.63congresodeginecologia.org.mx •
informes@63congresodeginecologia.org.mx

Hospital # 2438 • Col. Ladrón de Guevara • C.P. 44680 • Guadalajara • Jalisco • México
Tel/Fax (0133) 3630-9814 / 3616-9139

