



VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO COMO FACTOR DE RIESGO DEL CÁNCER CÉRVICO UTERINO

Autores: Dr. Joel Rondón Carrasco^{1*}, Lic. Carmen Luisa Morales Vázquez²

^{1*}Especialista de primer grado en Medicina General Integral. Profesor Asistente. Facilitador de Ginecología y Obstetricia. Diplomado en programa de Sangre en la Atención Primaria de Salud y en Coloproctología. Médico de Asistencia del Hogar Materno Luz Vázquez y Moreno. Departamento de Asistencia Médica. Policlínico Guillermo González Polanco. Guisa, Granma, Cuba. Correo: joelrondon@Infomed.sld.cu. <https://orcid.org/0000-0003-3352-2860>

²Licenciada en enfermería. Hogar Materno Luz Vázquez y Moreno. Departamento de Asistencia Médica. Policlínico Guillermo González Polanco. Guisa, Granma, Cuba. Correo: rosarondon@Infomed.sld.cu <https://orcid.org/0000-0002-7420-0545>

1* Autor para la correspondencia. Correo: joelrondon@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El cáncer cérvico uterino es la tercera neoplasia maligna más común en mujeres en el mundo. **Objetivo:** Describir la relación entre la infección por el virus del papiloma humano y el desarrollo del cáncer cérvico uterino.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica sistemática. La búsqueda se realizó a través de las plataformas virtuales de datos biomédicas: Scielo, Lilacs, Medline, PubMed y el motor de búsqueda Google Académico en agosto 2023. Se seleccionaron 30 referencias según su pertinencia, actualización y que cumplieran con los criterios de inclusión. Se emplearon los métodos histórico-lógico y de análisis-síntesis para desarrollar una valoración crítico reflexiva del contenido de los documentos publicados. **Desarrollo:** A finales de 1970 se anuncia la relación entre el virus del papiloma humano y el cáncer cérvico uterino. Para el diagnóstico se utiliza la citología orgánica, colposcopia, prueba de Schiller, biopsia por ponchamiento. **Conclusiones:** La infección por virus del papiloma humano es un factor de riesgo para padecer cáncer de cérvix, aunque no todas las infectadas con el virus desarrollan lesiones cervicales y cáncer, lo que valida la teoría de su origen multifactorial.

PALABRAS CLAVE: cáncer cérvico uterino; cérvix; virus del papiloma humano; neoplasias del cuello uterino; tamizaje masivo; lesiones premalignas.



INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) se relaciona estrechamente con la génesis del cáncer cérvico uterino (CCU), el desarrollo de su ciclo viral comprende, desde la afectación de la capa basal del epitelio hasta la proliferación y diferenciación del epitelio a queratinocitos. En su génesis se invocan otros factores: genéticos, factores dependientes de la conducta sexual de la mujer y factores medioambientales que determina su origen multifactorial (1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera que el VPH se puede transmitir a todas las personas con vida sexual activa en algún momento de sus vidas y lo consideran como la causa más importante del CCU. Se describen más de 100 cepas (clasificadas en bajo y alto riesgo), se reporta como una enfermedad de transmisión sexual, su principal agente etiológico es el VPH, de los cuales los tipos 16 y 18 provocan alrededor del 70% del total de casos de este cáncer. Estudios recientes demuestran que el ácido nucleico del VPH se encuentra en la mayoría de las lesiones intraepiteliales del tracto genital inferior de las mujeres y en el 99% de los CCU (2, 3).

Se estima que la mayor incidencia de casos nuevos de infección por VPH se presenta en el grupo de 15-24 años (74%) lo que le atribuye un alto riesgo de desarrollar lesiones premalignas o malignas del cuello uterino. Son expresión clínica de este virus los condilomas acuminados o verrugas anogenitales. Es preciso evaluar la influencia de la pareja (hombre) en la génesis del CCU, la presencia de ácido nucleico viral en el pene o la uretra lo convierte en un factor de consideración (4).

El CCU ocupa la tercera causa más común de cáncer entre las mujeres a nivel mundial. Se estima una incidencia anual de unos 710 000 casos y se prevé que para el 2030 el CCU será el responsable de 383 000 muertes anuales. En los países en vías de desarrollo el CCU se considera una de las principales causas de mortalidad en las mujeres, en el año 2020 se reporta como segunda causa de muerte en las Américas con una mayor incidencia en las edades de 20-85 años (74 800 casos nuevos) con un crecimiento estimado para el 2030 de 87 400 casos nuevos. Se considera el cáncer más diagnosticado en América Latina y el Caribe con una tasa de 11.3 por 100 000 habitantes (5).

En México se reportan más de 13 900 casos anualmente de CCU, representa la primera causa de muerte entre los 20-34 años y la segunda en el grupo de 35-



54 años. En Chile se reporta como la cuarta causa de muerte, en Brasil y Colombia la tercera y segunda causa respectivamente (6). En los Estados Unidos (EU) el CCU muestra una tasa anual estimada de 1.6 por 100 000 mujeres de 20-25 años. Bolivia reporta una tasa de mortalidad por CCU de 21/100 000 mujeres. La menor incidencia se reporta en las edades medianas y mayores de la vida, sin embargo, es una enfermedad que afecta mujeres de color negro y de bajo nivel socioeconómico (7, 8). La mayor prevalencia de las infecciones por VPH se presenta en mujeres jóvenes entre los 20-25 años (24%) siendo menor en el grupo de 30-35 años (5-10%) (9).

En Cuba en el año 2020 se reporta una Incidencia bruta de cáncer cervicouterino de 20.8, una Incidencia normalizada por edades de 13.9, riesgo acumulado entre los 0-74 años de 1.4 y una relación entre la mortalidad y la incidencia de cáncer cervicouterino de 0.6 por cada 100 000 mujeres. Se afirma que 8 de cada 10 mujeres de 30-49 años se han sometido a pruebas de detección de cáncer cervicouterino en los últimos 5 años. En el anuario estadístico del año 2021 se reporta una mortalidad prematura (30-69 años) de 344 fallecidas por CCU, con una tasa de 11.1 por 100 000 habitantes, mortalidad por tumores malignos según localización 539 fallecidas (tasa de 9,6 por 100 000 población femenina) (10). Para modificar esta compleja situación de salud, es necesario disminuir la adicción al tabaco en un 2% anual, reducir la obesidad y el sedentarismo, alcanzar una cobertura del programa de citologías de un 80% así como el fortalecimiento de la intersectorialidad y la introducción de nuevas tecnologías de investigación. Partiendo de esta problemática de salud mundial nos planteamos la siguiente interrogante ¿En las pacientes con lesiones precancerosas o cáncer cérvico uterino, virus del papiloma humano (VPH) positivo, que se le realiza citologías vaginales periódicas (cada 3 años) hasta los 65 años de edad, o se aplican otras técnicas y métodos de cribado y son sometidas a vacunación contra la infección por el VPH, la erradicación del virus del papiloma humano disminuye el riesgo de CCU cuando se compara con la no erradicación?

Teniendo en cuenta que esta situación es un problema de salud pública nos hemos propuesto como objetivo describir la relación entre la infección por el virus del papiloma humano y el desarrollo del cáncer cérvico uterino (11).

MÉTODO

Estrategia de búsqueda de los estudios y criterios de selección



En el presente artículo se realiza una descripción y análisis del estado de la investigación científica en relación con el virus del papiloma humano como factor de riesgo del cáncer cérvico uterino teniendo como fuente de exploración las bases de datos académicas (Scielo, Lilacs, Medline, PubMed y el motor de búsqueda Google Académico) durante el periodo de tiempo comprendido entre el 2019-2023. La búsqueda se realizó en agosto de 2023. La rigurosidad en el método que sirve de guía para llevar a cabo la revisión sistemática tiene el propósito de evitar la subjetividad en dicha exploración y facilitar una posible replicación del estudio por otros autores interesados en la temática.

Se realizó una revisión bibliográfica sistemática siguiendo las recomendaciones de PRISMA 2009 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses), de la literatura disponible sobre la relación entre la infección por el virus del papiloma humano y el desarrollo del cáncer cervicouterino, en formato digital e impreso, escritas en español e inglés. En la búsqueda se utilizaron las palabras clave: cáncer cérvico uterino, cérvix, virus del papiloma humano, neoplasias del cuello uterino, tamizaje masivo, lesiones premalignas incluyendo sus sinónimos en idioma inglés. Se utilizó el tesoro DeCs (Descriptores en Ciencias de la Salud).

Se consultaron un total de 215 referencias, de las cuales se seleccionaron 30 teniendo en cuenta su pertinencia, actualización según objetivo del trabajo y que cumplieran los criterios de inclusión. Los criterios de inclusión fueron: artículos con acceso gratuito publicados en español, inglés, artículos publicados en los últimos cinco años (2019-2023), por ser los de mayor actualidad en el tema, se consideraron artículos originales, artículos de revisión, estudios de casos y controles, artículos de publicación libre o que se pueda acceder a ellos a través INFOMED, sitios Web que tuvieran menos de dos años de publicados e hicieran referencia al tema de estudio a partir del título como criterios iniciales de elegibilidad, que hicieran referencia a la relación entre la infección por el virus del papiloma humano y el desarrollo del cáncer cérvico uterino, así como otros documentos que proporcionen información relevante sobre el tema y que abordaran la temática a través de cualquier metodología de investigación (cuantitativa, cualitativa, revisiones sistémicas con y sin metaanálisis, entre otras). Se incluyeron estudios tanto retrospectivos como prospectivos. Además, se consideraron reportes de publicaciones en sitios web de la Organización



Mundial de la salud (OMS) y de la Oficina Panamericana de la salud (OPS) que examinaran la problemática. Fueron excluidos estudios cuya calidad metodológica fue baja, evaluándose a través de la lectura crítica, los artículos a los que no se pudiera acceder al texto completo, artículos editoriales y casos clínicos. Se realizó una lectura preliminar completa que permitió validar la pertinencia de los artículos con el estudio y su adherencia a la temática abordada. Predominaron las fuentes en idioma español. Se emplearon los métodos histórico-lógico y de análisis-síntesis para desarrollar una valoración crítico reflexiva del contenido de los documentos publicados.

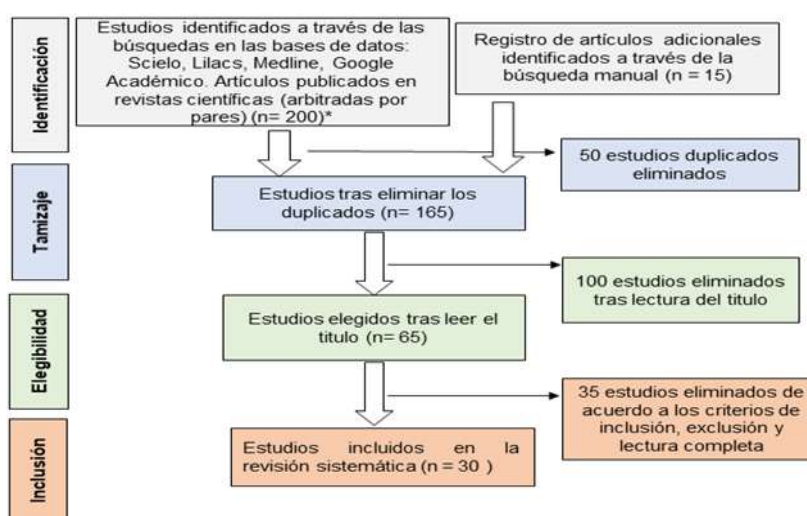


Figura 1. PRISMA. Procedimiento de selección, exclusión y número de estudios finalmente seleccionados. Fuente: creación del autor

DESARROLLO

BREVE RECUENTO HISTÓRICO

En el año 1956, Koss y Durfee anunciaron el término de atipia coilocítica para describir células epiteliales escamosas, detectadas en citologías vaginales de pacientes con displasia. Hausen a finales de la década del 70, postula que debe haber una asociación entre el VPH y el CCU. En 1976, Meisels y Purola dan a conocer que las células de los condilomas acuminados son citológicamente idénticas a los coilocitos descritos por Koss y Durfee. Con el empleo de las técnicas moleculares se ha progresado en el conocimiento de la relación entre el VPH y CCU (12).

ASPECTOS MORFOLÓGICOS DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

La cápside icosaédrica del VPH presenta un diámetro comprendido entre 50 y 55 nm y está formada por dos proteínas estructurales que forman 72 capsómeros. Su genoma es circular de doble hebra y codifica 7 u 8 genes de expresión



temprana (E1-E8), dependiendo del virus, y dos genes de expresión tardía o estructurales (L1 y L2). Posee una región reguladora en dirección 5' que contiene las secuencias de control de la transcripción, la secuencia N-terminal compartida para las proteínas de expresión temprana y el origen de la replicación. Todos los genes se localizan en la cadena positiva (13).

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

La Infección por el VPH presenta una distribución mundial. Afecta al 20% de los hombres y al 30% de las mujeres entre los 15-24 años, el 90% de las mujeres que adquiere una infección por VPH la elimina, espontáneamente, entre 2-3 años. Se transmite por contacto directo entre personas, evoluciona con una forma subclínica y una forma clínica cuya lesión clásica es el condiloma acuminado. Los papilomavirus del aparato genital se transmiten por contacto sexual. Se estima que el 60% de los contactos sexuales de personas con lesiones de condilomas genitales desarrollan lesiones similares. Es un virus ADN, formado por partículas icosaédricas desnudas con diámetro de aproximado de 55 nm, que se replican en el núcleo de las células epiteliales escamosas, es altamente epiteliotrópico y posee una gran especificidad de especie, pertenece al grupo de los papovavirus. Se han identificados 70 tipos, de los cuales más de 20 afectan la piel, la mucosa anogenital y el cérvix uterino. Estos últimos se han dividido en dos grupos según su riesgo oncogénico:

- Bajo riesgo (VPH-BR): tipo 6; 11; 42; 43 y 44.
- Alto riesgo (VPH-AR): tipo 16; 18; 31; 33; 35; 39; 45; 51; 52; 56; 58; 59 y 66.

Los de alto riesgo (VPH-AR) oncogénico tipo (16 y 18) originan lesiones displásicas, consideradas el precursor directo de gran cantidad de neoplasias especialmente de cuello uterino, dan origen alrededor del 70% del total de mujeres con este cáncer. También deben considerarse los tipos de virus 26; 68; 73 y 82 por su potencial oncogénico (12).

Los VPH-BR tipos 6 y 11 se relacionan con condilomas acuminados y con el papiloma del tracto respiratorio superior en niños, además se ha detectado en la infección subclínica del virus o en la neoplasia intraepitelial grado I (NIC-I). El VPH-AR tipo 16 es el que con mayor frecuencia se relaciona con NIC de alto grado y el cáncer invasor, se encuentra en el 15% de las lesiones de bajo grado, en el 40% de las lesiones subclínicas de la vulva, pene y en el 10% de los



condilomas acuminados recurrentes. El VPH-AR tipo 18 se ha encontrado en el 5% de las lesiones de bajo grado, en el 5% de los cánceres cervicales invasores, sobre todo en jóvenes (14).

Los VPH-AR tipos 31, 33, 35, tienen potencial oncogénico intermedio, afectan las células escamosas del cuello y la vagina; se observan con mayor frecuencia en las neoplasias intraepitelial y poco frecuente en el cáncer cervical. Los tipos 39, 52 y 56 se relacionan con infecciones de la región genital pero no está bien definido hasta la fecha. Los VPH-BR tipos 42, 43, 44 han sido aislado hace poco tiempo y la relación con la enfermedad no está bien argumentada aún (15).

Las pacientes que tienen verrugas genitales pueden estar infectadas simultáneamente, por más de un tipo de VPH. El único reservorio son los seres humanos. El período de incubación es de 2-3 meses y puede variar entre 1-20 meses. El período de transmisión se desconoce, aunque se piensa que dure mientras existan las lesiones. Los VPH-AR, son determinantes en la génesis del CCU, también se relacionan con el 40% de los cánceres de la vulva y el 70% de vagina (16).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de las mujeres infectadas por VPH son asintomáticas. Durante la relación sexual con una persona infectada, la transmisión ocurre en las áreas de los microtraumas la cual se ve favorecida por la humedad del medio, favoreciendo la transmisión. La infección se puede manifestar de forma inaparente o provocar la formación de múltiples lesiones verrugosas o planas, de las cuales un tercio desaparecen y otro tercio permanece sin modificaciones (17). La manifestación clínica o la lesión clásica es el condiloma acuminado que generalmente no provoca síntomas. En ocasiones la persona infectada puede referir prurito, dolor, sensación de quemazón o hemorragia. Los condilomas aparecen como pequeñas tumoraciones con aspecto de coliflor y el mismo color de la piel o pueden aparecer como pequeñas pápulas planas y lisas difíciles de observar a simple vista. Estas pueden ser únicas múltiples y se localizan en la vulva, vagina, región perianal, el cuello uterino, aunque se pueden observar en ano, recto, mucosa oral, laringe y la tráquea (18).

Las pacientes que presentan lesiones premalignas o CCU en etapas iniciales suelen ser asintomáticas. Las manifestaciones clínicas iniciales son metrorragia, leucorrea y dolor. Al inicio, puede aparecer un flujo anormal, por lo general



oscuro, en estadios más avanzados el flujo aparece teñido de sangre y da al contenido vaginal un aspecto de agua de lavado de carne. La metrorragia inicialmente es en forma de manchas que se relaciona con las relaciones sexuales, la defecación dificultosa o con la menopausia. El sangrado progresa hasta ser profuso en los estadios finales y causa la muerte. El dolor pélvico aparece muy tarde, casi siempre a partir de la etapa III. Estadios más avanzados se acompañan de manifestaciones generales como: astenia, anorexia, pérdida de peso, anemia. Otros síntomas dependen de los órganos que haya infiltrado, ejemplo: cuando alcanza la vejiga aparecen síntomas urinarios bajos como disuria, polaquiuria, tenesmo vesical, dolor lumbar, hematuria, síntomas obstructivos como hidronefrosis y cuadros infecciosos como pielonefritis (19).

INMUNIDAD

La inmunidad innata y la adaptativa se activan en presencia de la infección del VPH, con el fin de eliminarla, siendo la inmunidad celular la principal responsable de este proceso. La síntesis de anticuerpos tras una infección por VPH, obedece a la inmunidad humoral, pero sin una gran relevancia en el aclaramiento viral. Un número limitado de mujeres desarrolla anticuerpos anti VPH, los cuales proporcionan una ligera protección frente a una reinfección. Los títulos de anticuerpos anti VPH son superiores, así como la protección adquirida a través de la vacunación. La inmunidad celular, en algunos casos controla la infección, pero no es capaz de eliminarla y por consiguiente se mantiene una baja carga viral (infección latente), lo que dificulta su detección. La reactivación en este caso, puede estar relacionada con la inmunosenectud (menopausia, edad) o también por estados de inmunodepresión, etc.) (20).

La persistencia de la infección VPH es el verdadero factor de riesgo para desarrollar un CCU en la mujer, pero el concepto de persistencia y la medida de la misma, no está bien establecido. Teniendo en cuenta que la mayoría de las infecciones se aclaran en 2 años, para algunos autores la persistencia se define como aquella infección que tarda en eliminarse más que el tiempo promedio de duración. Otros autores califican la persistencia como dos test positivos de ADN-VPH en un tiempo determinado (un año). Sin embargo, y a pesar de que la mayoría de estrategias de cribado recomiendan la repetición de VPH al año, el plazo de un año puede resultar un tiempo demasiado corto (21).



Las células infectadas por VPH activan los mecanismos de defensa celular que implican a p53 y Rb y dirigen a la célula a la apoptosis. Los tipos VPH-AR sobre expresan las oncoproteínas virales E6 y E7, que inactivan los genes supresores. La E6 inactiva la función de p53, mientras que E7 inactiva a Rb. En ambos casos se produce una pérdida de su actividad, lo que contribuye al origen del CCU (22).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de los condilomas genitales es clínico, mientras que la infección subclínica requiere de métodos citológicos o histológicos de tejidos infectados. También se puede aplicar ácido acético del 1-5% en la región sospechosa y luego observar con el colposcopio donde se observa la presencia de epitelio blanco en forma de placas asimétricas y satélites de bordes pocos definidos con discreto relieve en su superficie. El frotis citológico es el medio ideal para el diagnóstico, mientras que la colposcopia es el método indispensable para la identificación de la infección del cuello uterino, la vagina, la vulva. La confirmación se realiza por técnicas de ampliación-reacción en cadena de la polimerasa o hibridación génica de los clones: hibridación mediante inmunotransferencia y hibridación in situ.

Para el diagnóstico precoz del CCU se recomienda los siguientes métodos: examen clínico, citología orgánica, colposcopia, prueba de ácido acético al 6% y prueba de Schiller, biopsia (de sacabocado o mediante la técnica diatérmica). Los frotis citológicos tomados del cuello uterino permiten identificar el VPH por la presencia de células epiteliales escamosas coilocitóticas, que poseen forma redondeada, un citoplasma vacuolado y se encuentran agrupadas. El uso de las sondas moleculares de ADN, el análisis de la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) en tiempo real de muestras de frotis cervicales y tisulares son los métodos de elección para confirmar el diagnóstico y clasificar la infección por VPH. El cultivo de los papilomavirus no tiene valor diagnóstico ya que no se desarrollan (23).

FACTORES DE RIESGO DE CCU

Se conoce que sólo una parte de las mujeres infectadas por VPH desarrollará lesiones premalignas y eventualmente CCU. Por tanto, el VPH es causa necesaria, pero no suficiente, ya que otros factores intervienen en el proceso patológico de dicha neoplasia. En su génesis se invocan múltiples factores tales como: los relacionados con la propia infección (genotipo, variantes, carga viral, integración, infecciones múltiples), los factores biológicos y medioambientales: el



inicio precoz de las relaciones sexuales junto a la primiparidad precoz sobre todo antes de los 15 años, la promiscuidad sexual, las relaciones sexuales sin protección, bajo nivel socioeconómico asociados a los factores relacionados con el huésped como el bajo nivel inmunológico, adicción al tabaco (este produce metabolitos carcinogénicos que alteran los procesos celulares y por consiguiente disminución de la inmunidad e incremento de la displasia), las comorbilidades asociadas, obesidad, estado nutricional deficiente, el consumo de anticonceptivos orales por un período mayor de 5 años, multiparidad e historia de tamizaje insuficiente, antecedentes familiares de primer grado de CCU, exposición a otras infecciones de transmisión sexual (VPH, Trichomonas vaginalis, Gardnerella, herpes virus tipo II, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, VIH/SIDA), bajo nivel socioeconómico, bajo nivel de accesibilidad a los servicios de diagnóstico y tratamiento oportunos, factores hormonales y reproductivos).

Otros factores involucrados: factores genéticos, factores sociales, factores psicológicos: (depresión, baja autoestima, discriminación, abuso personal), las deficiencias de vitaminas A, E, C, beta carotenos y Etnia negra tienen niveles más altos de infecciones con VPH comparadas con mujeres de otras etnias (24, 25).

ASOCIACIÓN DE VPH AL CÁNCER CERVICOUTERINO

Estudios moleculares, clínicos y epidemiológicos han demostrado una relación causal entre la infección por el VPH y el CCU. El descubrimiento de esta asociación le valió al investigador alemán Harald Zur Hausen el Premio Nobel de Medicina en el 2008. Independientemente de los factores individuales de cada persona, que le confieren una menor o mayor susceptibilidad, la infección persistente por VPH es una condición absolutamente necesaria para el desarrollo del CCU (21).

En el proceso se produce una serie de cambios celulares graduales que varían de lesiones preneoplásicas hasta displasia celular creciente, lesiones intraepiteliales cervicales (NIC) y carcinoma de células escamosas, donde la infección por VPH-AR juega un papel causa importante (26).

Esta secuencia de acontecimientos ocurre en un período de uno a cuatro años. La infección por VPH-AR en el epitelio cervical da como resultado alteraciones en el genoma del huésped. El desequilibrio y la inestabilidad causados por varios factores oncogénicos derivados del VPH-AR en el genoma del huésped (células



epiteliales del cuello uterino) impulsan la progresión neoplásica a lo largo de los años. Sin embargo, la gravedad de los resultados hacia el CCU depende de los subtipos específicos del VPH. Los tipos VPH-AR 16 y 18 son responsables de aproximadamente el 70% de los CCU.

Los tumores malignos de cuello uterino son causa de muerte prematura y evitable. El 40% de los casos puede prevenirse si se produce un cambio en los estilos de vida, el 30% sería potencialmente curable si se diagnóstica en etapas tempranas y se trata de forma adecuada. Para el otro 30% en el que esta enfermedad es incurable, existen medios para aliviar el dolor y prestar asistencia paliativa, a fin de mejorar la calidad de vida (27).

PREVENCIÓN DEL CCU

El control integral consiste en:

- Prevención primaria (vacunación contra los VPH, evitar los factores de riesgo, promover hábitos y estilos de vida saludables, así como el desarrollo de una sexualidad responsable que implica el uso de protección de barrera en las relaciones sexuales).
- Secundaria (detección y tratamiento de las lesiones precancerosas).
- Terciaria (diagnóstico y tratamiento del CCU invasivo) y los cuidados paliativos.

Actualmente se comercializan tres vacunas profilácticas contra el VPH con una efectividad relativamente similar en cuanto a la prevención del cáncer cérvico uterino: la vacuna bivalente, la tetravalente y la nonavalente. Estas se desarrollan utilizando la tecnología recombinante de ADN. Son fabricadas a partir de las proteínas L1 de la cápsula viral purificadas. Estas proteínas L1 se autoensamblan para formar "partículas parecidas a virus o pseudovíricas" (VLP=virus like particles), conformando esferas estructuralmente parecidas a los VPH, pero vacías en su interior por lo que no son infecciosas y no pueden causar enfermedad. Al ser inoculada estas vacunas se genera una fuerte respuesta inmune humoral (7, 28).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la administración de vacunas que protegen contra el VPH 16 y 18 y han sido aprobadas para su uso en muchos países. Todos los hombres y mujeres de 9 a 26 años deben vacunarse contra el VPH. Es más eficaz cuando se administra entre los 11 y los 12 años. La vacuna se administra en dos dosis para hombres y mujeres de 9 a 14 años. A partir de los 15 años hasta los 45 años, se requieren tres dosis para



una inmunidad total. Sin embargo, no se recomienda en mujeres embarazadas debido a la falta de evidencia científica. La vacuna contra el VPH previene las verrugas genitales relacionadas con el VPH, la mayoría de las cuales son cervicales, anales, vaginales, y en la vulva, se reduce el riesgo de la mayoría de los cánceres de garganta y pene relacionados con el VPH. La vacuna contra el VPH no protege contra todos los serotipos, por lo tanto, las mujeres aún deben someterse a pruebas de detección a pesar de las vacunas anteriores. La OMS recomienda actualmente tres tipos de pruebas de cribado: pruebas de ADN para la detección de tipos de VPH de alto riesgo, inspección visual tras la aplicación de ácido acético, citología convencional (prueba de Papanicolaou) (29).

TRATAMIENTO

Para el tratamiento de las lesiones precancerosas, se recomienda el uso de crioterapia o ablación térmica y la extirpación electroquirúrgica con asa cuando esté disponible. En el caso de las lesiones en fase avanzada, las mujeres deben ser derivadas para que se realicen más investigaciones y se les dé un tratamiento adecuado (30).

La vacunación inmunomoduladora es otra opción para el tratamiento eficaz de los pacientes con CCU integrada en el VPH de alto riesgo, que se puede usar sola o en combinación con la quimio y radioterapia. Advaxis es una vacuna de inmunoterapia única, generada en una bacteria grampositiva, *Listeria monocytogenes* y se modifica para expresar HPV-16-E7, demostrando una eficacia terapéutica prometedora. GN-00101 es otra vacuna terapéutica que alberga la proteína de choque térmico (Hsp65) de *Mycobacterium bovis* unida covalentemente a una secuencia completa de HPV16-E7, la cual ha provocado una respuesta antitumoral y demostrado actividad contra las lesiones NIC. Existen varios tipos de vacunas, entre estas las más conocidas son:

- Gardasil: vacuna cuadrivalente contra los tipos 16;18; 6 y 11.
- Cervarix: vacuna bivalente contra los tipos de virus 16 y 18.

En el año 2018 la OMS aprobó el plan de acción sobre la prevención y el control del cáncer cervicouterino del 2018 al 2030, que vislumbra un futuro en el que se haya eliminado esta entidad como problema de salud pública, garantizado mediante el acceso universal a servicios de salud sexual y de prevención de las infecciones de transmisión sexual, a las vacunas contra el VPH, a servicios eficaces de tamizaje y tratamiento de las lesiones precancerosas, al tratamiento



del cáncer cervicouterino de tipo invasor y a los cuidados paliativos. Su objetivo es acelerar el progreso hacia la eliminación de esta neoplasia como problema de salud pública en la región de las Américas mediante la reducción en un tercio de las tasas de incidencia y de mortalidad para el 2030 (29).

CONCLUSIONES

La infección por virus del papiloma humano es un factor de riesgo para padecer cáncer de cérvico uterino, aunque no todas las mujeres infectadas con el virus desarrollan lesiones cervicales que evolucionan al cáncer, lo que valida la teoría de su origen multifactorial. Los factores relacionados con el huésped son determinantes en la génesis de lesiones premalignas y cáncer de cuello uterino. El tamizaje oportuno y la vacunación contra el virus del papiloma humano, así como la realización de las citologías vaginales con la periodicidad requerida, son medidas que permiten reducir la incidencia de esta enfermedad.

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Viquez-Redondo KF, Araya-Cascante R, Hidalgo-Solís MJ. Cáncer de cérvix: generalidades. Rev. méd. Sinerg. [Internet] 2022 [citado el 25 de agosto, 2023]; 7(9): e898. Disponible en: <https://doi.org/10.31434/rms.v7i9.898>
<https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/898>
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Papilomavirus Humanos (HPV) Y Cáncer Cervicouterino [Internet]. 2020. [citado el 25 de agosto, 2023]. Disponible en: [www.Who.Int/Es/NewsRoom/FactSheets/Detail/HumanPapillomavirus\(Hpv\)AndCervical-Cancer](http://www.Who.Int/Es/NewsRoom/FactSheets/Detail/HumanPapillomavirus(Hpv)AndCervical-Cancer)
3. Organización Mundial de la Salud (OMS). Proyecto de estrategia mundial para acelerar la eliminación del cáncer del cuello uterino como problema de salud pública [Internet]. 2020. [citado el 25 de agosto, 2023]. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/defaultsource/cervicalcancer/cervicalcancerelimination-strategy-sp.pdf?sfvrsn=b8690d1a_22&download=true.
4. Abrahantes-Ruiz A, Oliver-Cruz M, González-González-del-Pino M, Rodríguez-Palacios K, Muñoz-Hernández O, Castro-Berberena A. Cáncer cérvico uterino. Algo para reflexionar. Medisur [revista en Internet]. 2019 [citado el 25 de agosto, 2023]; 17(6): [aprox. 9 p]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4446>



5. Organización Panamericana de la Salud. Síntesis de evidencia y recomendaciones: directriz para el tamizaje, la detección y el tratamiento del cáncer de cuello uterino. Rev Panam Salud Publica [Internet] 2023[citado el 25 de agosto, 2023]; 47: e72. Disponible en:
<https://doi.org/10.26633/RPSP.2023.72>
<https://iris.paho.org/handle/10665.2/57381>
6. Torres-Cruz C. Género, biomedicina y el virus del papiloma humano en México. Algunas complejidades sociotécnicas en la política pública de vacunación. Rev Musas [Internet]. 2023 [citado el 25 de agosto, 2023]; 8(1): 39-60. Disponible en; DOI: <https://doi.org/10.1344/musas2023.vol8.num1.3>
<https://revistes.ub.edu/index.php/MUSAS/article/view/42326/39564>
7. Bravo-Polanco E, Águila-Rodríguez N, Guerra-Villarpanda D, Blanco-Vázquez Y, Rodríguez-González O, Oliva-Santana M. Cáncer cérvico uterino: prevención y tratamiento. Medisur [revista en Internet]. 2020 [citado el 25 de agosto, 2023]; 18(4): [aprox. 8p]. Disponible en:
<https://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4648>
8. Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud (OMS/OPS). El Plan de Acción sobre la prevención y el control del cáncer cervicouterino 2018-2030. 2019. [citado el 25 de agosto, 2023]. Disponible en:
www.paho.org/es/documentos/planaccionsobrepvencioncontrolcancercervicouterino-2018-2030
9. Jordá GB, Ramos JM, Mosmann J, López ML, Wegert A, Cuffini C. Prevalencia del virus papiloma humano y factores de riesgo asociados en mujeres afiliadas al seguro de salud estatal en Posadas, Misiones (Argentina). Rev. chil. infectol. [Internet]. 2020 [citado el 25 de agosto, 2023];37(2):111-6. Disponible en:
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071610182020000200111&lng=es.
10. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de salud. Anuario Estadístico de Salud 2021. [Internet]. La Habana; MINSAP; 2021. [citado el 25 de agosto, 2023]. Disponible en:
<https://files.sld.cu/bvscuba/files/2021/08/AnuarioEstadisticoEspa%c3%b1ol2020Definitivo.pdf>
11. Abreu Ruiz G, Bermejo Bencomo W, Romero Pérez TD, Gálvez González AM, Rubio Hernández MC. El proceso para la nueva organización del control del



cáncer en Cuba. Rev INFODIR [Internet]. 2022 [citado el 25 de agosto, 2023]; (37): [aprox. 10 p.]. Disponible en:

<http://www.revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/1001>

12. Alvares-Sintes R, Padrón Velázquez LM, Ortega González LM, Cuza Cáceres M, Díaz Alonso G. Afecciones causadas por virus. En: Alvares-Sintes R. y cols. Medicina General Integral [Internet]. 4. ed. T. 2. Vol.2. Cap. 149. La Habana: Editorial Ciencias Médicas. 2022 [citado el 25 de agosto, 2023]. Disponible en:

<http://www.bvscuba.sld.cu/libro/medicinageneralintegraltomoiiprincipalesafecciones-en-los-contextos-familiar-y-socialvol-2-4ta-ed>

13. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaüer MA. Microbiología Médica 9.a edición. Barcelona: Elsevier; 2021.

14. Yanes-Chacón AN, Villalobos-Campos NP, Cubas-González SA. Cáncer de cérvix y su asociación con el virus del papiloma humano. Rev. méd. Sinerg. [Internet] 2023 [citado el 25 de agosto, 2023]; 8(8): e1083. Disponible en: DOI:

<https://doi.org/10.31434/rms.v8i8.1083>

<https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/1083>

15. Sociedad Americana Contra El Cáncer. Detección temprana, diagnóstico y clasificación por etapas del cáncer de cuello uterino [Internet]. 2022 [citado el 25 de agosto, 2023]. Disponible en:

<https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancerdecuellouterino/detecciondiagnostico-clasificacion-por-etapas.html>

<https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8935.00.pdf>

16. Sánchez-Ledesma R, Fernández Martínez LC, Rodríguez-Gómez MR, Magahlaes-Puentes HA, Gómez-Cabrera AE. Factores de riesgo del cáncer cérvico-uterino en San Juan y Martínez. 2020. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2021 [citado el 25 de agosto, 2023]; 25(6): e5287. Disponible en:

<http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5287>

17. Ortiz-Uribe W, Iglesias-Osores S, Rafael-Heredia A. Relación entre hallazgos citológicos e histológicos en pacientes de un hospital amazónico en Perú. Univ Méd Pinareña [Internet]. 2021 [citado el 25 de agosto, 2023]; 17(3): e549. Disponible en:

<http://revgaleno.sld.cu/index.php/ump/article/view/549>

18. Naranjo-Hernández L, Villafuerte-Reinante J, Rodríguez-Márquez A, Alonso-Vila Y. Condiciones que favorecen el desarrollo del cáncer cervicouterino en la adolescencia. Rev Finlay [Internet]. 2023 [citado el 25 de agosto, 2023]; 13(2):



[aprox. 0 p.]. Disponible en:

<https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1122>

19. Hierrezuelo-Rojas N, Carbó-Cisnero Y. Factores de riesgo asociados a la neoplasia intraepitelial cervical en el Policlínico Ramón López Peña. Rev Cubana de Obstetricia y Ginecología [Internet]. 2021 [citado el 25 de agosto, 2023]; 47 (2) Disponible en:

<https://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/783>

20. Villafuerte-Reinante J, Hernández-Guerra Y, Ayala-Reina Z, Naranjo-Hernández L, González-Alonso J, Brito-Méndez M. Aspectos bioquímicos y factores de riesgo asociados con el cáncer cervicouterino. Rev Finlay [Internet]. 2019 [citado el 25 de agosto, 2023]; 9(2): [aprox. 8 p.]. Disponible en:

<http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/635>

21. D Miller J, Vilalta A, A Troeger K. Revisión de la rentabilidad de las pruebas conjuntas de VPH frente a prueba primaria de VPH para la detección del cáncer de cuello uterino. Revista de Salud y Desarrollo de la Mujer [Internet]. 2021 [citado el 25 de agosto, 2023]; 14: 151-162. Disponible en: DOI:

<https://doi.org/10.26502/fjwhd.2644-28840069>

<https://www.fortunejournals.com/articles/revisitingthecosteffectivenessofhpvcotesting-versus-primary-hpv-testing-for-cervical-cancer-screening.pdf>

22. Sánchez-Bouza M, Sánchez-Frenes P, Ayala-Reina Z, Sánchez-Sánchez P, Santos-Solís M. Una mirada al cáncer desde la perspectiva molecular. Revista Finlay [revista en Internet]. 2022 [citado el 25 de agosto, 2023]; 12(2): [aprox.12 p.]. Disponible en:

<http://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1027>

23. Iraizoz-Barrios A, Brito-Sosa G, García-Mir V, Santos-Luna J, León-García G, Sotomayor-Preciado A, Solorzano-Solorzano S. Percepción del riesgo de infección con papiloma virus en jóvenes universitarios [Internet]. 2021 [citado el 25 de agosto, 2023]; Rev Cubana de Medicina General Integral 37(4) Disponible en:

<http://www.revmgi.sld.cu/index.php/mgi/article/view/1648>

24. Villanueva González RY, Ruvalcaba Ledezma JC. La vida sexual insegura como riesgo para cáncer cervicouterino en mujeres con displasia cervical. JONNPR[Internet]. 2019 [citado el 25 de agosto, 2023];4(5):537-50. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.19230/jonnpr.2834>

<https://www.jonnpr.com/PDF/2834.pdf>



25. Palma-Osorio M, Romero-Flores A, Torres-Mesa A. Factores de riesgo en las lesiones intraepiteliales del cuello uterino. Rev Finlay [Internet]. 2019 [citado 2023 Ago 25]; 9(4): [aprox. 14 p.]. Disponible en:
<https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/693Szymonowicz>
26. KA, Chen J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. Cancer Biol Med. 2020 [citado el 25 de agosto, 2023];17(4):864-78.
27. Bedell SL, Goldstein LS, Goldstein AR, Goldstein AT. Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. Sex Med Rev [Internet]. 2020 [citado el 25 de agosto, 2023]; 8:28-37. Disponible en:
<https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.09.005>.
<https://academic.oup.com/smr/article/8/1/28/6812651?login=false>
28. Estrada Fernández I, Cepero Ravelo M, Quesada Sanabria RM. Estrategia educativa para prevenir el cáncer cervicouterino. Medimay [Internet]. 2023 [citado: citado el 25 de agosto, 2023];30(2):150-7. Disponible en:
<https://revcmhabana.sld.cu/index.php/rcmh/article/view/2282>
29. Organización Mundial de la Salud (OMS). Cáncer cervicouterino. Datos y cifras [Internet]. 2022 [citado el 25 de agosto, 2023]. Disponible en:
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>
30. Benavides Cabuya H J, Polo Peña E Y, Rodríguez Araujo DM, Tovar Rodríguez P, Pineda-Marín CI. Estrategias de aceptabilidad de la vacunación contra el virus del papiloma humano: una revisión sistemática [Internet]. 2020[citado: citado el 25 de agosto, 2023]. Rev Suma Psicológica 27(2), 125-141. Disponible en:
<http://www.scielo.org.co/pdf/sumps/v27n2/0121-4381-sumps-27-02-125.pdf>