

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Virus del Papiloma Humano de alto grado como factor de riesgo para desarrollar cáncer cervico-uterino

High-grade Human Papillomavirus as a risk factor for developing cervical cancer

Diana Lorena Jordán-Fiallos ^{1*}, Evelyn Natividad Analuiza-Rea ¹, Anthony Josué Barragán-Tapia ¹

¹ Universidad Regional Autónoma de Los Andes, Ambato. Ecuador

*Autor para la correspondencia: ua.dianajordan@uniandes.edu.ec

Recibido: 27 de agosto de 2023

Aprobado: 26 de noviembre de 2023

RESUMEN

Introducción: el cáncer es una enfermedad muy común en la contemporaneidad. Entre los diferentes tipos, se encuentra el caso del cáncer del cuello uterino, que puede afectar a mujeres de diferentes edades. **Objetivo:** identificar el riesgo de contagio del virus del papiloma humano de alto riesgo y su derivación en cáncer de cuello uterino.

Método: se realizó una revisión bibliográfica en el periodo de enero a marzo del año 2023, la búsqueda se realizó en diversas bases de datos de interés médico recopilando información en revisión bibliográfica de estudios, artículos y opiniones médicas.

Desarrollo: el factor de riesgo para el cáncer de cuello uterino también aumenta con el aumento del uso de anticonceptivos orales. Las mujeres que usan anticonceptivos orales durante más de 5 años tienen un aumento de 3 veces en el desarrollo de cáncer de cuello uterino que aquellas que no usan ese

tipo de medicamentos para el control de la natalidad. **Conclusiones:** el virus del papiloma humano de alto grado ha sido identificado como un factor de riesgo importante en el desarrollo de cáncer de cuello uterino asociado a comportamiento sexual, otros factores como el tabaquismo, el uso extensivo de anticonceptivos orales

Palabras claves: Virus Papiloma Humano; Cáncer de Cuello Uterino; Virus

ABSTRACT

Introduction: cancer is a very common disease today. Among the different types, there is the case of cervical cancer, which can affect women of different ages. **Objective:** identify the risk of contagion of the high-risk human papillomavirus and its derivation to cervical cancer. **Method:** a bibliographic review was carried out in the period from January to March 2023, the search was carried out in various databases of

medical interest, collecting information in a bibliographic review of studies, articles and medical opinions. **Development:** the risk factor for cervical cancer also increases with increasing use of oral contraceptives. Women who use oral contraceptives for more than 5 years have a 3-fold increase in developing cervical cancer than those who do not

use such birth control medications. **Conclusions:** high-grade human papillomavirus has been identified as an important risk factor in the development of cervical cancer associated with sexual behavior, other factors such as smoking, extensive use of oral contraceptives **Key words:** Human Papilloma Virus; Cervical cancer; Virus

Cómo citar este artículo:

Jordán-Fiallos DL, Analuiza-Rea EN, Barragán-Tapia AJ. Virus del Papiloma Humano de alto grado como factor de riesgo para desarrollar cáncer cervico-uterino. Gac Med Est [Internet]. 2023 [citado día mes año]; 4(2S):e184. Disponible en: <https://revgacetaestudiantil.sld.cu/index.php/gme/article/view/184>

INTRODUCCIÓN

El cáncer es una enfermedad muy común en la contemporaneidad. Entre los diferentes tipos, se encuentra el caso del cáncer del cuello uterino, que puede afectar a mujeres de diferentes edades. El Virus Papiloma Humano (VPH) es la Infección de Transmisión Sexual (ITS) más común y el principal factor de riesgo para el cáncer de cuello uterino (CC), el tercer tipo de cáncer más frecuente en las mujeres. Los factores de riesgo asociados incluyen: el inicio temprano de la actividad sexual, múltiples parejas, no usar condones y, principalmente, la falta de inmunización. La presencia de otras ITS y lesiones en la integridad de la piel también favorecen la entrada del virus en las mucosas. Aunque de éstas, no todos pueden contraer el cáncer de cuello uterino. En tal sentido, el tema resulta ser un aspecto de discusión en la actualidad, por lo que se requiere darle importancia, ya que una gran parte de la población resulta ser sexualmente activa ⁽¹⁾.

La infección que produce el VPH pertenece a una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes a nivel mundial. Tanto hombres como mujeres sexualmente activas son más propensas a este tipo de infecciones. Considerando cada uno de los avances científicos y la medicina durante el siglo XXI, el desconocimiento sobre el desarrollo de VPH en las personas y los síntomas que pueden presentar. Aunque la mayor parte de las infecciones por el VPH no causan síntomas y desaparecen espontáneamente, la infección persistente por el VPH puede dar lugar a enfermedades. En las mujeres, la infección persistente por ciertos tipos de VPH específicos (los más frecuentes son el VPH-16 y el VPH-18) puede conducir a lesiones precancerosas que, si no se tratan, pueden progresar a un cáncer cervicouterino ⁽²⁾.

Bajo este contexto, el VPH es un tema muy discutido por la gravedad y afectación causada a la población humana adolescente, aspectos que han enfatizado en estudios profundos a nivel global y algo escasos en contextos puntuales. Hay varios tipos de virus del papiloma humano de alto riesgo que están asociados con el desarrollo de cáncer de cuello uterino.



Los dos tipos de alto riesgo más comunes son el VPH 16 y el VPH 18, que son responsables de alrededor del 70 % de todos los casos de cáncer de cuello uterino. Otros tipos de VPH de alto riesgo que pueden causar cáncer de cuello uterino son los VPH 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68 ⁽³⁾.

Es importante tener en cuenta que, si bien la infección por VPH es una causa necesaria del cáncer de cuello uterino, no es suficiente por sí sola. Otros factores, como un sistema inmunitario debilitado, el tabaquismo y ciertos factores genéticos, también pueden desempeñar un papel en el desarrollo del cáncer de cuello uterino. Esta problemática se ha convertido en un tema actual y de importancia global que debe ser tratado, estudiado y analizado en sus propuestas de mitigación y tratamiento.

Es por eso que la importancia de esta investigación radica en el conocimiento que puede ser compartido científicamente con la sociedad, donde dicho conocimiento sobre sus causas y sus consecuencias resulta ser fundamental en esta lucha desesperada contra el cáncer ⁽⁴⁾. Por lo tanto, este trabajo tiene como objetivo: identificar el riesgo de contagio del virus del papiloma humano de alto riesgo y su derivación en cáncer de cuello uterino.

MÉTODO

Se realizó una revisión bibliográfica en el periodo de enero a marzo del año 2023, la búsqueda se realizó en diversas bases de datos de interés médico recopilando información en revisión bibliográfica de estudios, artículos y opiniones médicas. Dentro de los criterios de inclusión, se consideró que estas fuentes indexadas fueran receptadas, ya sea en idioma español e inglés, y que sean recapituladas en base a su año de publicación, desde el año 2019 en adelante. Por otro lado, los factores de exclusión detallan que fuentes que hayan sido indexadas antes del año 2019 no sean consideradas, con el objetivo de preservar una relevancia del tema.

La investigación, dentro de la metodología, responde al método deductivo, ya que direcciona una investigación desde lo genérico a lo específico, asociándose la investigación al enfoque cuantitativo. Se complementa el trabajo con el aspecto inductivo que explica la realidad del contexto estudiado, misma que permite comparar con la realidad teórica y asociarse a su vez con el aspecto cualitativo.

DESARROLLO

Virus del Papiloma Humano

El VPH es un virus que posee ADN de doble cadena y no posee una envoltura, tiene un diámetro que comprende de 52 a 55 nanómetros aproximadamente, cuyas partículas víricas están conformadas por una cápsida de carácter proteico cuyo mayor porcentaje de 95 % se encuentra formado por la proteína L1, mientras que el porcentaje restante se encuentra formado por la proteína L2. Estas proteínas al ensamblarse forman lo que se

conoce como capsómeras heicosaédricas. Cabe mencionar que las capsómeras son empleadas para fabricar las vacunas para el VPH ⁽⁴⁾.

La Organización Mundial de la Salud menciona que existen más de cien virus de Papiloma Humano, quince de ellos son causantes del cáncer de cuello uterino, y cada uno varía de acuerdo al grupo que se asigna y los síntomas que presenta, algunos tipos causan verrugas las cuales son tumores no cancerosos. Estos virus son transportados hacia las células epiteliales escamosas y éstas sólo pueden estar en estas células del cuerpo.

Las células epiteliales escamosas son células planas y delgadas que se localizan en la superficie de la piel, del cuello uterino, la vagina, el ano, la vulva, la cabeza del pene, la boca y la garganta. La etiología del VPH está vinculada a varios factores, incluido el comportamiento sexual, la edad, el estado inmunitario y los factores ambientales. El modo más común de transmisión del VPH es a través del contacto sexual, incluido el sexo vaginal, anal y oral. El VPH se puede transmitir de una persona a otra a través del contacto de piel a piel, incluso cuando no hay síntomas visibles. ⁽⁵⁾.

La infección genital por VPH no es una enfermedad de notificación obligatoria, por lo que se desconocen las cifras reales de incidencia y prevalencia. Por ejemplo, se estima que la incidencia de nuevas infecciones en Norteamérica oscila entre 1 millón y 5,5 millones por año, y se calcula que la prevalencia llega a los 20 millones.

El VPH sigue siendo un tema importante, ya que las tasas de infección parecen seguir aumentando rápidamente. Estos virus son ubicuos y se han detectado en una amplia variedad de animales, así como en humanos y son específicos para sus respectivos huéspedes. Se han reconocido más de 200 tipos de VPH sobre la base de datos de secuencias de ADN que muestran diferencias genómicas. Ochenta y cinco genotipos de VPH están bien caracterizados.

Otros 120 aislamientos están parcialmente caracterizados como posibles nuevos genotipos. Los VPH pueden infectar las células epiteliales basales de la piel o el revestimiento interno de los tejidos y se clasifican como tipos cutáneos o tipos mucosos. Los tipos cutáneos de VPH son epidermitróficos y atacan la piel de las manos y los pies. Los tipos mucosos infectan el revestimiento de la boca, la garganta, las vías respiratorias o el epitelio anogenital ⁽⁶⁾.

Tipos de VPH

Según su asociación con el cáncer de cuello uterino y las lesiones precursoras, los VPH también se pueden agrupar en tipos de VPH de alto y bajo riesgo. Los tipos de VPH de bajo riesgo incluyen los tipos 6, 11, 42, 43 y 44. Los tipos de VPH de alto riesgo incluyen los tipos 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 y 70. En el grupo de alto riesgo, se incluyen algunos tipos de VPH que se encuentran con menos frecuencia en los cánceres, pero que a menudo se encuentran en las lesiones intraepiteliales escamosas.

Algunos autores se refieren a estos tipos de VPH como de riesgo intermedio. Los subtipos de bajo riesgo también se encuentran ocasionalmente en los carcinomas cervicales ⁽⁴⁾.

Los tipos del VPH no se desarrollan en otras partes del cuerpo. De las más de 100 tipos de VPH, alrededor de 60 causan verrugas en la piel no genital, como en las manos y en los pies, siendo las verrugas comunes. Los otros 40 tipos son VPH mucosales. Mucosal se describe a las membranas mucosas del cuerpo o a las denominadas capas húmedas con aspecto de piel que envuelven otros órganos y las cavidades del cuerpo que están exhibidas al exterior. Por ejemplo, una capa húmeda con aspecto de piel tenemos la vagina y el ano. Los tipos de VPH mucosales son denominados como VPH tipo genital, ya que afectan el área anal y genital. No llegan a desarrollarse en la piel, manos, ni en los pies ⁽⁷⁾.

El VPH genital se contagia mediante el contacto directo con el área genital durante el sexo vaginal, oral o anal. No se propaga por medio de la sangre o fluidos corporales. Este virus se contagia por medio del contacto con la piel con una persona que se encuentra infectado. Según investigaciones aproximadamente más de un 50% de mujeres universitarias ya han tenido sus primeras relaciones sexuales, probablemente quedando indefensas ante el Virus del Papiloma Humano ⁽³⁾.

Cáncer provocado por VPH

El Cáncer de Cuello Uterino es una alteración celular que se origina en el epitelio del cuello del útero y que se manifiesta inicialmente a través de lesiones precursoras, de lenta y progresiva evolución. Estas se suceden en etapas de displasia leve, moderada y severa, que evolucionan a Cáncer in situ, en grado variable cuando esta se circunscribe a la superficie epitelial y luego a Cáncer invasor cuando el compromiso traspasa la membrana basal ⁽⁶⁾.

Los virus oncogénicos desempeñan un papel etiológico de gran importancia en varios de los tumores malignos que afectan al hombre. Los estudios moleculares han demostrado la relación entre las células intraepiteliales y escamosas de cérvix con numerosas infecciones inducidas por los virus Epstein Barr, virus de inmunodeficiencia humana, herpes virus tipo II, citomegalovirus y particularmente por el Virus de Papiloma Humano- Observaciones clínicas y estudios moleculares han permitido establecer un importante papel del VPH en el origen de las lesiones pre-invasivas de cuello uterino ⁽⁸⁾.

Desde hace casi 30 años se sugirió que el VPH era el agente causal del cáncer de cérvix uterino. Actualmente se ha establecido que la infección persistente por tipos oncogénicos de VPH22 es la causa necesaria del cáncer de cérvix. Mediante múltiples estudios epidemiológicos, moleculares y clínicos, se ha demostrado que esta neoplasia es una secuela de una infección no resuelta de ciertos genotipos de VPH23.



La OMS recalca que el cáncer de cuello uterino es el cuarto cáncer más común en mujeres en América del Sur, con un estimado de 79 000 casos nuevos y 35 000 muertes en 2020. Las tasas de incidencia más altas se encuentran en la región andina, particularmente en Perú y Bolivia. En esencia, todos los cánceres de cérvix contienen DNA de algún tipo de VPH de alto riesgo. Se ha podido demostrar que este virus es el agente desencadenante de más del 95 % de los cánceres cervicales y de las lesiones cervicales de alto grado ⁽⁵⁾ ⁽⁹⁾.

Este tipo de cáncer es frecuente en la población femenina, En Ecuador son muy escasas las investigaciones enfocadas a la detección de VPH y lesiones citológicas en grupos de poblaciones vulnerables, desde el punto de vista socioeconómico, como las comunidades alejadas de las grandes urbes ⁽²⁾.

Los estudios epidemiológicos y clínicos que han incorporado técnicas de biología molecular de alta sensibilidad en especímenes biológicos apropiados, detectan VPH oncogénicos o de alto riesgo en prácticamente el 100% de los cánceres de cérvix. Sendagorta, Burgos y Rodríguez explican que el ADN viral se detecta en la mayoría (70 %-90 %) de las lesiones precursoras o lesiones intraepiteliales de alto grado (NIC II-III) y, en una fracción menor (20 %-50 %), en las lesiones de bajo grado (NIC I). Finalmente, en la categoría de lesiones citológicas de naturaleza incierta (ASCUS y AGUS) la detección de VPH se acerca al 50 % ⁽⁶⁾.

Fisiopatología

La patogénesis del cáncer de cuello uterino involucra una serie de cambios celulares que son desencadenados por una infección persistente con VPH de alto riesgo. Normalmente, las células pasan por un ciclo predecible de crecimiento, diferenciación y desprendimiento. Sin embargo, cuando el VPH infecta dichas células, puede interrumpir este proceso normal y hacer que crezcan y se dividan sin control.

En algunos casos, el ADN viral puede integrarse en el ADN de la célula huésped, lo que lleva a cambios genéticos adicionales que promueven el desarrollo del cáncer. La expresión de oncogenes virales, particularmente E6 y E7, juega un papel fundamental en la patogenia del cáncer de cuello uterino. Estas proteínas pueden interactuar con los genes supresores de tumores e inactivarlos, lo que lleva a un crecimiento celular descontrolado y al desarrollo de cáncer ⁽¹⁰⁾.

Con el tiempo, las células anormales pueden formar lesiones precancerosas denominadas neoplasia intraepitelial cervical. Dicha condición puede convertirse en cáncer invasivo si no se trata y puede diseminarse a los tejidos y órganos cercanos. Es posible que los síntomas del cáncer de cuello uterino no aparezcan hasta que la enfermedad haya avanzado, razón por la cual es tan importante la detección periódica en pacientes con riesgo a padecerlo ⁽¹¹⁾.



Factores de Riesgo

Teniendo en cuenta la asociación entre el VPH y el cáncer de cuello uterino, se cree que la edad temprana es un factor principal en la infección por VPH. Su probabilidad aumenta con el número de parejas sexuales en cualquier momento de la vida de esa persona. Los datos epidemiológicos muestran que las hormonas sexuales exógenas y endógenas también hacen que las mujeres sean más propensas a desarrollar cáncer de cuello uterino en combinación con la infección por VPH. Al analizar diferentes datos sobre el Cáncer de Cuello Uterino, se indica tener un control sobre el número de parejas sexuales y la edad en el Embarazo a Término ⁽¹⁰⁾.

El cáncer de cuello uterino es más común en los embarazos tempranos y la multiparidad tiende a mostrar cambios en las hormonas femeninas durante el embarazo, lo que expone un alto riesgo de cáncer de cuello uterino en mujeres con alta paridad. Por otro lado, la Supresión Inmune ligada al embarazo tiene más afinidad por el riesgo de nuevas infecciones por VPH que en el embarazo. En estos casos, el organismo es incapaz de eliminar las infecciones ya existentes, haciéndolo más vulnerable al riesgo de progresión neoplásica ⁽¹⁾ ⁽¹⁰⁾.

El factor de riesgo para el cáncer de cuello uterino también aumenta con el aumento del uso de anticonceptivos orales. Las mujeres que usan anticonceptivos orales durante más de 5 años tienen un aumento de 3 veces en el desarrollo de cáncer de cuello uterino que aquellas que no usan ese tipo de medicamentos para el control de la natalidad. Según estudios epidemiológicos, la incidencia de cáncer de cuello uterino y el aumento del riesgo en mujeres polifacéticas y con mujeres que usan anticonceptivos hormonales durante mucho tiempo fueron consistentes y confirman la hipótesis de que las hormonas femeninas favorecen el riesgo de cáncer de cuello uterino ⁽¹¹⁾.

El contacto con el semen humano también se considera como la principal base biológica en el comportamiento sexual que aumenta la infección por VPH y el cáncer de cuello uterino. La inflamación crónica del cuello uterino se debe a cambios celulares y moleculares locales que son desencadenados por múltiples exposiciones al semen. Esta secreción también interactúa con el revestimiento y las células epiteliales del cuello uterino, lo que puede llegar a afectar la síntesis de citocinas/quimioquinas que intervienen en la respuesta inmunitaria ⁽⁸⁾.

La prostaglandina PGE2 más prominente que se detecta en el semen desempeña el papel de un mediador inflamatorio común. Estas prostaglandinas se detectan en una concentración 10 000 veces mayor en el sitio de la inflamación. Se considera que la PGE2 regulada al alza es el promotor posible más favorable de la carcinogénesis cervical. Por otro lado, los procedimientos de control de la natalidad, como la ligadura de trompas y los dispositivos intrauterinos, demostraron ser uno de los métodos más convincentes en la causa del 80 % del cáncer de cuello uterino, especialmente en los países en desarrollo ⁽¹¹⁾.



Diagnóstico

La infección por VPH se puede diagnosticar clínicamente por la presencia de verrugas en los tipos de bajo riesgo. Las verrugas genitales que se transmiten sexualmente pueden presentarse en forma de coliflor, como las verrugas pequeñas elevadas populares y suaves. La enfermedad cervical progresiva se inicia como una lesión intraepitelial escamosa benigna no invasiva. El diagnóstico diferencial de cepas se puede realizar con tres procedimientos de ensayos moleculares, a saber: amplificación de la señal, amplificación del objetivo, ensayos de hibridación no amplificados.

Por otro lado, La detección y genotipado de VPH esta técnica detecta la presencia de los 35 genotipos de VPH con mayor importancia clínica, en muestras cervicouterinas; VPH-BR: VPH 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 62, 71, 72, 81, 83, 84, 85 y 89; VPH-AR: VPH 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 82, la genotipificación del VPH de alto riesgo implica identificar los tipos específicos que están presentes en una muestra. Desde la introducción de la detección del VPH a principios de la década de 2000, ha habido una disminución significativa en la incidencia de cáncer de cuello uterino. Esto se debe principalmente a la capacidad de la detección del VPH para detectar cambios precancerosos en las células del cuello uterino antes de que se conviertan en cáncer. Cuando se detectan a tiempo, estos cambios se pueden tratar con diversas intervenciones, como cirugía o crioterapia, para prevenir el desarrollo del cáncer ⁽²⁾ ⁽¹²⁾.

Las pruebas de Papanicolaou son el procedimiento de diagnóstico más comúnmente utilizado para las mujeres, una prueba de Papanicolaou es positiva si se observan: células escamosas de significado indeterminado (ASC-US), lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (L-SIL), células escamosas de significado indeterminado en las que no se excluye una lesión de alto grado (ASC-H), lesión escamosa intraepitelial de alto grado (H-SIL), carcinoma de células escamosas, células glandulares de significado indeterminado (ASG-US), células glandulares atípicas, posiblemente neoplásicas, adenocarcinoma endocervical in situ y adenocarcinoma.

Además de estas, se encuentran otras de mayor riesgo, pero las mencionadas previamente son las que llegan a causar mayor impacto en el desarrollo del cáncer. Cambios citológicos durante la infección por VPH que están fuertemente asociados con la detección de frotis de Papanicolaou, se realiza una muestra de células del cuello uterino y se verifican los signos de malignidad. En el diagnóstico de Papanicolaou, las células escamosas atípicas son de significado indeterminado durante el cribado cervical. Este diagnóstico muestra anomalía celular y no es suficiente para el diagnóstico definitivo de una lesión intraepitelial escamosa. En dichos casos, se procede a efectuar una biopsia colposcópica en mujeres con este tipo de anomalías ⁽²⁾ ⁽⁴⁾.

Asimismo, la colposcopia es un examen visual del cuello uterino con un instrumento especial llamado colposcopio, que es un tipo de microscopio que le permite al proveedor de atención médica examinar el cuello uterino con más detalle de lo que es posible a

simple vista. Durante el procedimiento, el proveedor de atención médica puede usar ácido acético u otra solución para hacer más visibles las áreas anormales. Si se identifican áreas anormales, se puede recomendar una biopsia. Esta última consiste en extraer una pequeña muestra de tejido del cuello uterino para examinarla con un microscopio. La muestra de tejido se envía a un laboratorio para su análisis, donde se puede examinar para detectar la presencia de células precancerosas o cancerosas según el desenvolvimiento de las cepas de VPH ⁽¹⁰⁾.

Tratamiento

El tratamiento del virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo depende de la presencia de lesiones precancerosas o cáncer. El objetivo del tratamiento es eliminar las lesiones precancerosas y prevenir la progresión a cáncer. Si se detectan lesiones precancerosas, el tratamiento es crioterapia en este procedimiento se utiliza nitrógeno líquido para congelar y destruir las células anormales, entre los tratamientos para las lesiones de alto grado están el cono frío, cono LEEP (escisión electroquirúrgica con asa) o LLETZ (escisión con asa de la zona de transformación), crioterapia o de en caso amerite histerectomía. Después de aquellos tratamientos se espera que no regresione la lesión tratada; sin embargo, diferentes estudios han demostrado la persistencia de los NIC de alto grado, los cuales tienen mayor riesgo de progresar a cáncer de cérvix ⁽¹³⁾

Si se diagnostica cáncer de cuello uterino, el tratamiento se basa en una cirugía para extirpar el cáncer puede incluir una histerectomía (extirpación del útero) o una traquelectomía (extirpación del cuello uterino); radioterapia en este tratamiento se utiliza radiación para destruir las células cancerosas; quimioterapia se usan medicamentos para destruir las células cancerosas. Es importante tener en cuenta que no existe una cura para el VPH de alto riesgo, pero los tratamientos disponibles pueden eliminar las lesiones precancerosas y prevenir la progresión a cáncer ⁽¹⁴⁾.

Opciones de Prevención y detección temprana de Cáncer Cuello Uterino

La descripción del origen viral del cáncer de cérvix y el perfeccionamiento de las técnicas de diagnóstico clínico ofrecen nuevas opciones para mejorar los programas de prevención y detección. Una de las primeras propuestas evaluadas ha sido el uso de ensayos de detección de ADN del VPH en el triaje de mujeres con anomalías cervicales. En este enfoque, la detección del ADN del VPH se utiliza como marcador pronóstico en casos de resultados citológicos ambiguos. La detección viral predice la coexistencia de lesiones de alto grado con mayor sensibilidad y mejor relación costo-beneficio que la repetición ⁽¹⁴⁾.

En mujeres mayores de 30-35 años, la detección viral se evalúa como prueba de tamizaje primaria asociada a la citología en países con programas de tamizaje establecidos, o como prueba primaria en poblaciones donde se carece de programas de tamizaje citológico, en cuyo caso la citología o la biopsia se consideran como pruebas secundarias de cribado y



confirmación de la lesión. La sensibilidad de la detección viral es mayor que la de la citología especializada para detectar lesiones prevalentes⁽⁹⁾.

El desarrollo de vacunas profilácticas, ya sean terapéuticas o combinadas, es una nueva opción para la prevención de infecciones por VPH y quizás para el tratamiento de infecciones establecidas. Existen algunas líneas de investigación que evalúan nuevas moléculas para el tratamiento de las infecciones por VPH y lesiones asociadas.

Algunos inmunomoduladores nuevos han mostrado eficacia en el tratamiento de condilomas y se encuentran en fase de desarrollo preparados adaptados al tratamiento de infecciones en superficies mucosas. Por otro lado, dos vacunas profilácticas, Cervarix y Gardasil, ya se encuentran en una fase muy avanzada de implementación a nivel mundial, y ambas vacunas han demostrado no solo seguridad e inmunogenicidad sino también eficacia para la prevención de lesiones neoplásicas cervicales, así como verrugas vaginales, vulvares y genitales para Gardasil⁽¹¹⁾.

Vacunación

La vacunación representa tradicionalmente el enfoque más rentable para combatir las enfermedades infecciosas. Se pueden considerar dos enfoques para la vacunación, la inmunización profiláctica e inmunización terapéutica. La vacunación profiláctica de individuos sanos contra el agente etiológico protege contra la adquisición de la enfermedad, pero confiere cierto riesgo a pacientes sanos y requiere programas masivos para vacunar a una fracción significativa de la población. Históricamente, la vacunación profiláctica integral ha demostrado ser más exitosa en la reducción de enfermedades⁽¹⁵⁾.

No está claro cuánto tiende a durar la protección de las vacunas HPV L1 VLP, pero se han realizado varios estudios grandes para abordar este enfoque. Se han realizado dos estudios a medio plazo. A los 3,5 años después de la vacunación con VLP de L1 de HPV16, la protección contra la infección persistente por HPV16 se mantuvo en 94 % (IC 95 % 88–98)⁴¹, en comparación con 100 % (IC 95 % 90–100) a los 17,4 meses. Un segundo estudio mostró una protección del 94, 3 % (95 % IC 63, 2–99, 9) contra la infección persistente a los 4,5 años después de la vacunación. Además, los títulos de anticuerpos séricos parecían estables en ambos estudios, lo que sugiere la posibilidad de una protección a largo plazo⁽³⁾.

Las vacunas Gardasil y Cervarix están diseñadas para proteger contra ciertas cepas del virus del papiloma humano, Gardasil protege contra las cepas 6, 11, 16 y 18 del VPH. Las cepas 6 y 11 son las causantes de la mayoría de los casos de verrugas genitales, mientras que las cepas 16 y 18 son las que causan la mayoría de los casos de cáncer cervical y también están relacionadas con otros tipos de cáncer, como el cáncer de ano, vulva, vagina y orofaríngeo; Cervarix, por otro lado, protege contra las cepas 16 y 18 del VPH, que son las que causan la mayoría de los casos de cáncer cervical. Es importante destacar

que ninguna de las dos vacunas protege contra todas las cepas del VPH, por lo que es fundamental seguir realizando exámenes regulares de detección de cáncer cervical, como la citología y la prueba del VPH, incluso después de recibir la vacuna ⁽¹⁷⁾.

La vacunación antes del inicio de la actividad sexual es óptima. Aunque la vacuna es efectiva en mujeres de 15 a 25 años, podría ser más problemático lograr una vacunación integral en adolescentes y adultos en comparación con los bebés. Si la protección proporcionada por la vacunación VLP es de larga duración y no compite con otros regímenes de vacunas, entonces se podría considerar la vacunación en la primera infancia, posiblemente con un refuerzo posterior. Asimismo, los adultos sexualmente activos también deben ser considerados para una vacunación.

Las mujeres no infectadas probablemente estarían protegidas, y no hay evidencia de que la vacunación de aquellas con infecciones actuales o previas de VPH sea dañina. Para las mujeres infectadas, la vacuna podría prevenir la adquisición de otros tipos de VPH, prevenir o reducir la transmisión a parejas ingenuas y/o prevenir la autoinoculación. La vacunación de mujeres con verrugas genitales también podría reducir la transmisión vertical de HPV6 y HPV11, que pueden causar papilomatosis respiratoria recurrente⁵⁸ y obstrucción de las vías respiratorias en los bebés ⁽¹⁵⁾.

En lo que se refiere a las causas de VPH el comportamiento sexual es el factor más importante. A pesar del comportamiento sexual, otros factores también podrían estar involucrados en su infección. Es importante tener en cuenta que no todas las infecciones por VPH conducen a una neoplasia maligna. Sin embargo, las dos cepas de VPH que son VPH16 y VPH18 contribuyen principalmente al desarrollo del cáncer de cuello uterino. Otros factores incluyen el tabaquismo, el uso extensivo de anticonceptivos orales y antecedentes de enfermedades de transmisión sexual. En sí, se conocen de varios factores que puedan promover la creación de un cáncer sin tan solo depender de un tipo de VPH de alto riesgo, por lo que es importante saber el contexto de cada paciente que lo presente.

El estudio de Narváez, Collazos y Daza sugiere que si una mujer desarrollará cáncer de cuello uterino depende de una variedad de factores adicionales que actúan en conjunto con los tipos de VPH asociados con el cáncer en el proceso que conduce al cáncer de cuello uterino. La respuesta inmunitaria primaria a la infección por VPH está mediada por células. Por lo tanto, las condiciones que deterioran la inmunidad mediada por células, como el trasplante renal o la enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana, aumentan el riesgo de adquisición y progresión del VPH (11). La detección del VPH de alto riesgo es necesaria, pero puede no ser suficiente para el desarrollo del cáncer de cuello uterino y pueden generarse por cualquier proceso donde las células se vean comprometidas.

Según el estudio de Saltos, Sornoza, Robles y Rosado, la supresión inmunitaria local inducida por el tabaquismo y la actividad mutagénica de los componentes del cigarrillo se han demostrado en las células del cuello uterino y pueden contribuir a la persistencia del VPH una transformación maligna similar a la observada en el pulmón ⁽¹⁰⁾. El uso a largo plazo de anticonceptivos orales y otras variables, como el tabaquismo actual y la paridad son factores de riesgo significativo para la enfermedad cervical de alto grado.

Los embarazos múltiples son un factor de riesgo independiente significativo entre mujeres con evidencia histopatológica de infección por VPH en muestras de biopsia y entre mujeres con enfermedad cervical de grado moderado a alto. A su vez, la pérdida de genes supresores de tumores y la activación de oncogenes también pueden desempeñar un papel importante. Para la carcinogénesis cervical, las hormonas esteroides juegan un papel en el inicio y desarrollo exitoso de la progresión de la enfermedad. Se ha informado que las mujeres que toman estradiol desarrollan lesiones HSIL que finalmente conducen a la progresiva. El estrógeno también afecta la respuesta inmun ⁽¹⁶⁾ e. En mujeres con enfermedad cervical leve, solo la presencia de infección por VPH de alto riesgo fue un factor de riesgo significativo, pero los embarazos múltiples pueden desencadenar un posible desarrollo del cáncer.

Se ha propuesto que la carga viral se correlaciona directamente con la gravedad de la enfermedad. Los estudios que utilizan PCR cuantitativa específica de tipo para VPH 16, 18, 31, 33 y 45 de alto riesgo y VPH 6 y 11 de bajo riesgo han demostrado que el VPH 16 puede alcanzar cargas virales mucho más altas que los otros tipos y que solo para el VPH 16 el aumento de la carga viral se correlaciona con una mayor gravedad de la enfermedad cervical. Los VPH de alto riesgo de todos los tipos pueden inducir tumores malignos incluso cuando están presentes en niveles bajos ⁽⁴⁾. Por ende, se define que aquellos tipos que generan alta probabilidad de cáncer son los VPH 16 y 18.

Es importante destacar que un estudio puente en adolescentes de 9 a 15 años frente a mujeres jóvenes de 16 a 26 años mostró una respuesta inmunitaria significativamente mayor a la vacuna VLP tetravalente en las adolescentes, y la FDA autorizó esta vacuna para mujeres de 9 a 26 años. Se conoce también que la haptoglobulina, una glicoproteína de fase aguda presente en los fluidos corporales, está relacionada con tumores e infecciones que modulan la respuesta Th1/Th2. Los mismos factores se consideran responsables de la tolerancia inmunológica relacionada con la fertilidad humana. Además de estos mecanismos, el polimorfismo Hp genético aumenta en gran medida la susceptibilidad femenina a la infección y neoplasia cervical por VPH ⁽¹¹⁾.

La vacunación demasiado temprana y sin refuerzos podría provocar infecciones progresivas más adelante en la vida y el polimorfismo muestra su respuesta relativa a los cofactores ambientales, como la ingestión de hormonas esteroides sexuales, que puede ser tanto en forma de terapia de reemplazo hormonal como de anticonceptivos orales.

Teniendo en cuenta los otros factores relacionados, la evidencia más destacada para el cáncer de cuello uterino reportada en el 80% de los estudios es el comportamiento sexual y los cambios relacionados en el comportamiento sexual. El factor de la conducta sexual adolece de falta de datos, pero según los datos reportados sobre el tema, la mayor proporción de incidencia oscila entre 25 a 39 años. Puede deberse a los cambios drásticos en la inmigración, mezclando patrones de población, migración de población y migración económica (3). Existe entonces, bajo este preámbulo, un contexto social que influye la propagación de esta enfermedad, por lo que es fundamental conocer los alcances de este factor.

CONCLUSIONES

El virus del papiloma humano de alto grado ha sido identificado como un factor de riesgo importante en el desarrollo de cáncer de cuello uterino asociado a comportamiento sexual, otros factores como el tabaquismo, el uso extensivo de anticonceptivos orales

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Oliveira M, Lopez A, Cabral R, Torres M, Barbosa S. Adolescentes y adultos jóvenes infectados por el Virus del Papiloma Humano (HPV): Vulnerabilidades y sentimientos experimentados. Rev. Gaúcha Enferm. 2022; 43.
2. Carrión J, Soto Y. Infección por virus del papiloma humano en mujeres del Cantón Cañar, Ecuador. Revista Cubana de Medicina Tropical. 2020; 72(1).
3. Bohorquez P, Cortez C. El virus del papiloma humano de alto riesgo y su prevención. RECIMUNDO. 2019; 3(3): p. 1101-1117.
4. Sevilla M, García M. Infección por el virus de papiloma humano (VPH) y displasias de cuello uterino. Revista Sanitaria de Investigación. 2023; 4(1): p. 243.
5. Organización Mundial de la Salud. Estrategia de Salud VPH. 2020.
6. Sendagorta E, Burgos J, Rodríguez M. Infecciones genitales por el virus del papiloma humano. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica. 2019; 37(5): p. 324-334.
7. Toro A, Tapia L. Virus del papiloma humano (VPH) y cáncer. Medicina & laboratório. 2023; 25(2): p. 467-483.
8. Mata M, Torres A, Alcívar K. Medidas asociadas a la reducción del riesgo de cáncer de cuello uterino. Reciamuc. 2019; 3(1): p. 127-146.



9. Bendezu G, Soriano A, Urrunaga D. Asociación entre conocimientos acerca del cáncer de cuello uterino y realizarse una prueba de Papanicolaou en mujeres peruanas. Revista peruana de medicina experimental y salud pública. 2020; 37: p. 17-24.
10. Saltos J, Sornoza I, Robles C, Rosado J. Factores de riesgo que inciden para la presencia del cáncer cervicouterino. Dominio de las Ciencias. 2019; 5(2): p. 363-375.
11. Narváez L, Collazos A, Daza K. Conocimientos sobre prevención y factores de riesgo para cáncer de cuello uterino en un centro de educación técnica. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. 2019; 65(3): p. 299-304.
12. Soxo R, Cazar M. Infección por el virus del papiloma humano y cáncer de cuello uterino. Polo del Conocimiento. 2022; 7(6): p. 856-867.
13. Flores Valverde M. CARACTERÍSTICAS DE LAS MUJERES CON RECIDIVA DE NIC. Universidad Científica. 2020 Julio.
14. L. Lecointre. LM,MS,GJ,EL,MI,&BJJB. Tratamiento del cáncer de cuello uterino en estadio III y IV. ScienceDirect. 2023 Febrero; 59(1).
15. Arbeláez A, Carreño C, Castillo A. Implementación de la nueva guía práctica clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino en mujeres de la ciudad de Cali, Colombia. Infectio. 2020; 24(1): p. 20-26.
16. Benavides H, Polo E, Rodríguez D. Estrategias de aceptabilidad de la vacunación contra el virus del papiloma humano: una revisión sistemática. Suma Psicológica. 2020;: p. 125-141.
17. Ana Trabanino AACEDREMEPLSYBVBKRMM. Conocimiento de Residentes de Ginecología y Pediatría sobre la vacuna del virus del papiloma humano, San Benito, Petén, Guatemala. Revista Médica. 2022 Ener-Marzo; 161(1).
18. Plancarte T, Mendoza E, Sampayo C. Conocimientos y Conductas de los Adolescentes ante el Riesgo del Virus del Papiloma Humano. Journal of Negative and No Positive Results. 2019; 4(2): p. 172-184.

Declaración de conflictos de intereses:

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores:

DLJF, ENAR y AJBT: participaron en la conceptualización, curación de datos, redacción, redacción del borrador original, revisión y edición.

Financiación:

No se recibió financiación para el desarrollo del presente artículo.

