

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana
Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”
Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas
XIV Jornada Científica Estudiantil
CIENCIMEQ 2022

*Virus del papiloma humano y cáncer
cervicouterino*

Human papilloma virus and cervical cancer

Melanie de la Caridad Avila Pérez,¹ Eduardo Cabrera Madrigal.²

^{1,2} Civil. Carrera Medicina. Estudiante de segundo año.

Dra. María de los Ángeles Fernández Ferrer

Médico especialista en Microbiología- Micología. Máster en Parasitología. Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas, La Habana. Cuba.

¹ <https://orcid.org/0000-0002-5646-6761>

² <https://orcid.org/0000-0001-7904-8792>

Correspondencia:

avilamelanie015@gmail.com; eduardocabreramadrigal@gmail.com

La Habana, 2022

RESUMEN

Introducción: Los papilomavirus son virus desnudos de ADN que pertenecen a la familia *Papillomaviridae*. Se clasifican según su potencial oncogénico en virus de alto grado que se asocian a la evolución de varios tipos de cáncer como la neoplasia cervicouterina, entidad que constituye la segunda causa de muerte en mujeres a nivel mundial. Objetivo: Describir la relación entre la infección por el virus del papiloma humano y el desarrollo del cáncer cervicouterino. Método: Se realizó una exhaustiva búsqueda bibliográfica sobre Virus del Papiloma Humano. Se revisaron artículos contenidos en SCIELO y Pubmed, utilizando como palabras clave los términos: "virus del papiloma humano (VPH)", "cáncer de cervicouterino", "oncogenes", "diagnóstico" y "prevención". Desarrollo: La infección por virus del papiloma humano se transmite principalmente por contacto sexual. Infechan y se replican en el epitelio escamoso de la piel y membranas mucosas. Los tipos 16 y 18 de papilomavirus se relacionan con mayor frecuencia al cáncer cervicouterino, constituyen los agentes causales del 70 % de esta neoplasia. La prevención y diagnóstico oportuno de esta entidad se basa en la vacunación contra el virus y la identificación histológica de una infección por papilomavirus. Conclusiones: La infección persistente por papilomavirus produce lesiones cervicales pre-neoplásicas, que pueden evolucionar al carcinoma in situ, donde los tipos 16 y 18 juegan el papel central. El diagnóstico y tratamiento oportuno permite reducir la evolución al cáncer avanzado.

ABSTRACT

Introduction: Papillomaviruses are naked DNA viruses that belong to the *Papillomaviridae* family. They are classified according to their oncogenic potential in high-grade viruses that are associated with the evolution of various types of cancer such as cervical neoplasia, an entity that is the second leading cause of death in women worldwide. Aim: the aim of this investigation was to describe the relationship between human papillomavirus infection and the development of cervical cancer. Method: An exhaustive bibliographic search on Human Papilloma Virus was carried out. Articles contained in SCIELO and Pubmed were reviewed, using the terms "human papillomavirus (HPV)", "cervical cancer", "oncogenes", "diagnosis" and "prevention" as keywords. Development: Human papillomavirus infection is transmitted mainly by sexual contact. They infect and replicate in the squamous epithelium of the skin and mucous membranes. Types 16 and 18 of papillomavirus are more frequently related to cervical cancer, they constitute the causal agents of 70% of this neoplasm. Prevention and timely diagnosis of this entity is based on vaccination against the virus and histological identification of a papillomavirus infection. Conclusions:

Persistent papillomavirus infection produces pre-neoplastic cervical lesions, which can evolve to carcinoma in situ, where types 16 and 18 play the central role. Timely diagnosis and treatment allows to reduce the evolution to advanced cancer.

INTRODUCCIÓN

La infección por VPH es la infección viral de transmisión sexual más frecuente, presente en todos los continentes y razas, con impacto en la morbilidad y mortalidad mundial.

Características generales

Los VPH, miembros de la familia de *Papillomaviridae*, son virus pequeños, desnudos, de ADN de doble cadena, con aproximadamente 8.000 pares de bases, ampliamente distribuidos en la naturaleza y presentes en diversas especies. Resultan de gran interés en la comunidad médica debido a su capacidad de producir infecciones líticas, crónicas, latentes y transformadoras en función de la identidad de la célula huésped infectando el epitelio escamoso estratificado de piel y mucosas, ocasionando lesiones proliferativas en su mayoría benignas autolimitadas, sin embargo, algunos de ellos se clasifican como de alto riesgo (VPH-AR), por ser agentes causales de distintas malignidades, como el cáncer cervicouterino, anogenital y orofaringe.^{1,2}

El cáncer cervicouterino constituye el cuarto tipo de cáncer más frecuente en las mujeres de todo el mundo. Se estima que en 2018 hubo unos 570 000 casos nuevos y casi el 90% de las 311 000 muertes ocurridas por esta causa en todo el mundo se produjeron en países de ingresos bajos y medios. Las tasas de incidencia más altas se producen en América Central y del Sur, en el África subsahariana y en el sudeste asiático. En la región de las américas representa la segunda causa de muerte. Cuba no está exenta de esta realidad, según el Anuario Estadístico de Salud de 2020, publicado en 2021, es el quinto tumor más frecuente en mujeres y la quinta causa de mortalidad por tipo de cáncer en féminas con un total de 549 defunciones, que representó una tasa de 4.7 por cada 100 000 habitantes.^{3,4}

El cáncer cervicouterino se desarrolla lentamente, empezando con una infección por el VPH que en algunos casos persiste y da lugar a lesiones precancerosas, que a su vez pueden evolucionar hacia un cáncer invasor si no se detectan ni se tratan, siendo los pacientes inmunodeprimidos los que presentan mayores probabilidades de tener una infección persistente por el VPH y una progresión más rápida hacia el cáncer. Los progresivos descubrimientos de la relación causa-efecto entre infección y cáncer abren un número importante de puertas para el diagnóstico precoz y tratamiento más efectivo de

estos tumores, así como para el desarrollo de estrategias de prevención que son hoy el principal objetivo de la Salud Pública para el enfrentamiento efectivo del cáncer.⁵

Problema científico

El virus del papiloma humano provoca serios problemas de salud en las personas afectadas. ¿Cómo influye el VPH en la aparición del cáncer cervicouterino?

Objetivos

Objetivo General:

Describir la relación entre la infección por el VPH y el desarrollo del cáncer cervicouterino.

Objetivos específicos:

- Describir características generales del virus del papiloma humano.
- Identificar las principales vías de transmisión y factores de riesgo asociados a la infección por VPH.
- Caracterizar el cáncer cervicouterino en cuanto a su epidemiología, diagnóstico y prevención.

DISEÑO METODOLÓGICO

Se realizó una investigación teórica a partir de la revisión bibliográfica sobre el VPH. Para ello fueron revisados varios artículos contenidos en la Biblioteca Virtual de Salud de Pubmed. También se consultaron artículos publicados en varias revistas como: Cells y Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología, en las que han aparecido estudios relacionados con la asociación entre el VPH y el cáncer de cuello de útero en países latinoamericanos, Estados Unidos y en Europa. Se incluyeron y se consultaron 16 referencias bibliográficas disponibles a texto completo y que brindan información relevante.

Se utilizaron palabras clave utilizando términos solos o combinando dos o más, en los idiomas español e inglés: "virus del papiloma humano", "cáncer cervicouterino", "oncogenes", "diagnóstico" y "prevención".

DESARROLLO

Hoy en día se han identificado más de un centenar de tipos de VPH divididos en 16 grupos (A a P) atendiendo a la homología de la secuencia de ADN, que se pueden clasificar en VPH cutáneos o mucosos en dependencia del tejido susceptible. Sobre la base de su potencial oncogénico los papilomavirus se clasifican en VPH de bajo riesgo

(tipos 6, 11, 42, 43, 44), comúnmente encontrados en condilomas acuminados y neoplasias intraepiteliales de bajo grado y con mínimo riesgo de progresión maligna, y VPH de alto riesgo (tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59), asociado a infecciones persistentes que pueden conducir al cáncer de cuello uterino, ano, orofaringe, pene, recto, vagina y vulva.^{1,2,6,7}

Morfología

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 a 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.¹

Replicación viral

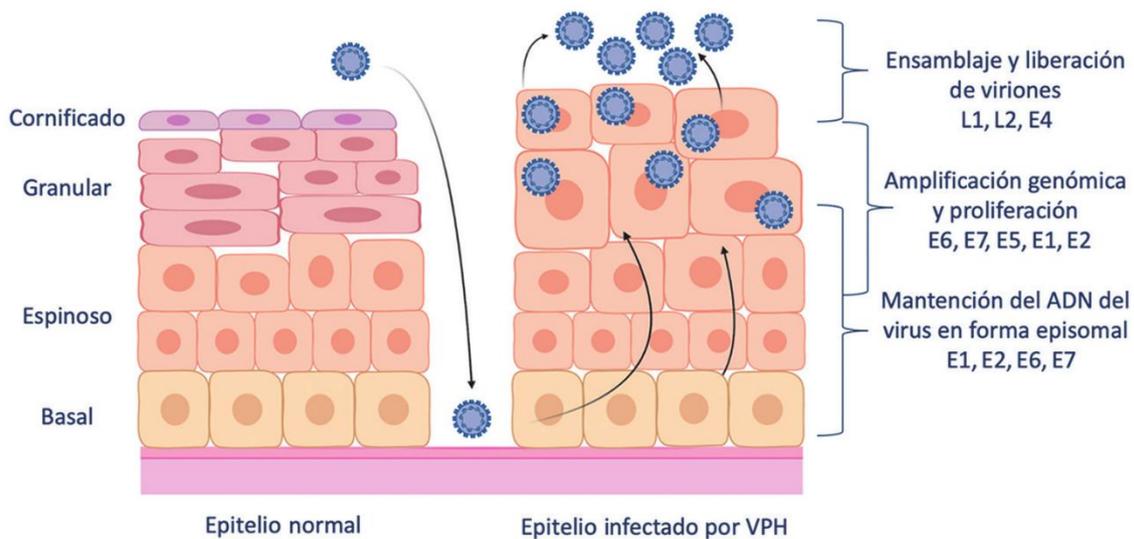
El ciclo de vida del VPH está ligado a la diferenciación del tejido epitelial del huésped. El virus infecta a las células del epitelio basal a través de heridas localizadas o microabrasiones. La proteína L1 del virus es la proteína de unión vírica e inicia la replicación al unirse a proteoglicanos heparán sulfato y otros receptores para activar la endocitosis desde la superficie celular.¹

Después de la infección, el genoma viral se mantiene en el núcleo de las células basales de forma episomal (extracromosomal) expresando los genes tempranos E1-E8, cuando estas células se dividen algunas se mueven hacia la capa suprabasal del epitelio y comienzan su proceso de diferenciación.

Los genes víricos de expresión temprana estimulan la proliferación celular, por lo que facilitan la replicación del genoma vírico por la polimerasa de ADN de la célula anfitriona cuando las células se dividen. El incremento del número de células inducido por el virus provoca el engrosamiento del estrato espinoso (*stratum spinosum*) y la capa celular basal (verruga o papiloma). A medida que la célula basal se diferencia, los factores nucleares específicos expresados en las distintas capas y tipos de piel y mucosa promueven la transcripción de los distintos genes víricos. Los genes de expresión tardía que codifican las proteínas estructurales se expresan únicamente en la capa superior totalmente diferenciada. Estas células al ser diferenciadas normalmente deberían estar fuera del ciclo

celular, sin embargo, el VPH activa la maquinaria de síntesis de ADN celular mediante la expresión de E6 y E7 y permite la amplificación del genoma viral y el virus se ensambla en el núcleo.

Las proteínas de fase tardía L1 y L2 encapsidan el ADN viral sintetizado y los viriones maduros son liberados desde la capa más superficial del epitelio, aprovechando la maduración de las células de la piel para atravesar las capas cutáneas y desprenderse



con las células muertas de la capa superior.^{1,8} (Figura 1)

Figura 1. Ciclo de vida del VPH en el epitelio.

Los papilomavirus inducen la proliferación epitelial al infectar y replicarse en el epitelio escamoso de la piel (verrugas) y membranas mucosas (papiloma genital, oral y conjuntival). Los tipos de VPH se caracterizan por su notable especificidad hística y provocan distintos cuadros patológicos. Los coilocitos, característicos de la infección por papilomavirus, son queratinocitos hipertrofiados con halos transparentes que rodean los núcleos arrugados. El desarrollo de la verruga suele requerir entre tres y cuatro meses. La infección vírica suele permanecer localizada y generalmente remite de forma espontánea, aunque puede recurrir.

La infección por VPH se transmite por: por contacto directo a través de pequeñas roturas de la piel o la mucosa, durante las relaciones sexuales, o durante el paso del feto a través del canal del parto infectado. Esencialmente es una enfermedad de transmisión sexual que generalmente se adquiere poco después del inicio de la actividad. La literatura reporta que cerca de 80,0% de las personas contraerán una infección por VPH en algún

momento de su vida, por lo que, tanto hombres como mujeres están involucrados en la cadena epidemiológica de la infección, pudiendo ser portadores asintomáticos, transmisores y también víctimas de la infección por VPH.

Es por ello que entre los factores de riesgo para la transmisión y prevalencia de infección con VPH encontramos:⁹

- Nueva pareja sexual.
- Historia de neoplasia por VPH.
- Bajo nivel socioeconómico ya que se dice que estas tienen menor acceso a sistemas de salud y cribado.
- Pobre estado nutricional.
- Número de compañeros sexuales y el número de parejas sexuales que este tenga.
- Primer coito a edad temprana: esto podría deberse a que la metaplasia es más activa en la adolescencia, son un grupo vulnerable a la transmisión de enfermedades sexuales debido a la inmadurez del tracto genital, sumado a la zona de transformación del cérvix y a un comportamiento sexual liberal más riesgoso.
- Enfermedad de transmisión sexual primaria.
- Inmunosupresión.
- Tabaquismo ya que produce metabolitos carcinogénicos que conllevan a anomalías celulares, disminución de la inmunidad e incremento de la displasia.
- Anticonceptivos orales que aumentan el riesgo de cáncer cervical en mujeres con VPH preexistente.
- El uso de contracepción inadecuada.
- Etnia negra, tienen niveles más altos de infecciones con VPH comparadas con mujeres de otras etnias.

Manifestaciones clínicas de la infección por VPH

Este virus ocasiona displasia o anomalía en el desarrollo de los tejidos localizados principalmente en el área anogenital y también en el tracto aerodigestivo, tanto en mujeres como en hombres. Estas anomalías pueden ser precancerosas, cancerosas o papilomas y condilomas que, aunque no son malignas, no por ello son menos devastadoras.

Entre las displasias benignas, las más frecuentes son los condilomas o verrugas anogenitales. Por lo general, las verrugas genitales son lesiones nodulares parecidas a pequeñas coliflores, que miden desde mm a varios cm, que aparecen en la vulva, uretra,

vagina, perineo y ano en las mujeres, y a lo largo del pene, escroto, perineo y ano en los hombres. El 90,0% es causado por los VPH 6 y 11. El tratamiento consiste en la destrucción química o física, con una alta tasa de recurrencia. Otro tipo de displasia benigna es la papilomatosis respiratoria recurrente (PRR). Estas son verrugas localizadas en la vía aérea, principalmente laringe, tráquea y bronquios, pudiendo llegar incluso a los pulmones. La mayoría de la PRR es causada por VPH 6 y 11.¹⁰

La mayoría (70,0%-90,0%) de las infecciones por VPH de alto y bajo riesgo son asintomáticas y se resuelven espontáneamente en uno o dos años. Sin embargo, en algunos casos la infección persistente por los VPH de alto riesgo progresa a enfermedad precancerosa y luego a carcinoma invasor en el sitio de la infección, principalmente del tracto genital, si es que no es detectada y tratada oportunamente.

Potencial oncogénico del VPH

Numerosos estudios hacen referencia al potencial oncogénico del VPH confirmando la presencia de ADN vírico en tumores benignos y malignos, en especial en los papilomas mucosos.³

Los virus VPH-16 y VPH-18 originan papilomas cervicales y displasia, y al menos un 85,0% de los carcinomas cervicales contiene ADN integrado de VPH. A menudo, la rotura del genoma circular en los genes E1 o E2 con el propósito de favorecer la integración comporta la inactivación de los mismos, lo que impide la replicación vírica, aunque no evita la expresión de otros genes víricos, como E6 y E7. Las proteínas E6 y E7 de PVH-16 y PVH-18 se han identificado como oncogenes debido a su capacidad de unirse e inactivar las proteínas supresoras y el crecimiento celular, p53 y el producto p105 del gen del retinoblastoma (p105RB). La oncoproteína E6 recluta a la proteína asociada a E6, una ubiquitina ligasa que gatilla la degradación de p53, desregulando los puntos de control G1/S y G2/M típicamente inducidos por daño en el DNA.

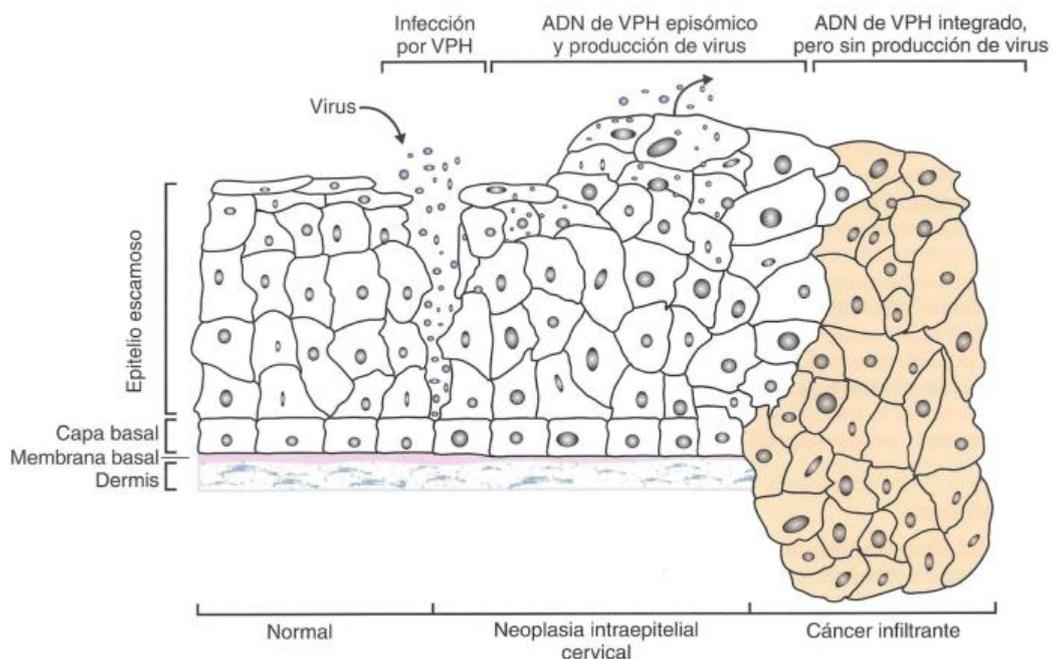
La oncoproteína E6 induce, además, la expresión y actividad de hTERT que es la subunidad catalítica de la telomerasa favoreciendo así, la inmortalización celular. Por otra parte, E7 promueve la transformación celular mediante la degradación de la proteína retinoblastoma (Rb), liberando el factor transcripcional E2F y subsecuente estimulación de la fase S del ciclo celular, promoviendo además la sobreexpresión de la proteína p16. En ausencia de estas barreras al crecimiento celular, la célula sería más vulnerable a la mutación, aberraciones cromosómicas, o la acción de un cofactor y, por tanto, daría lugar a una neoplasia.^{2,10,11}

Asociación de VPH al cáncer cervicouterino

Estudios moleculares, clínicos y epidemiológicos han permitido demostrar en forma inequívoca, una relación causal entre la infección por el virus papiloma humano y el cáncer cervicouterino (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 cáncer de cuello uterino y otros cánceres.⁹

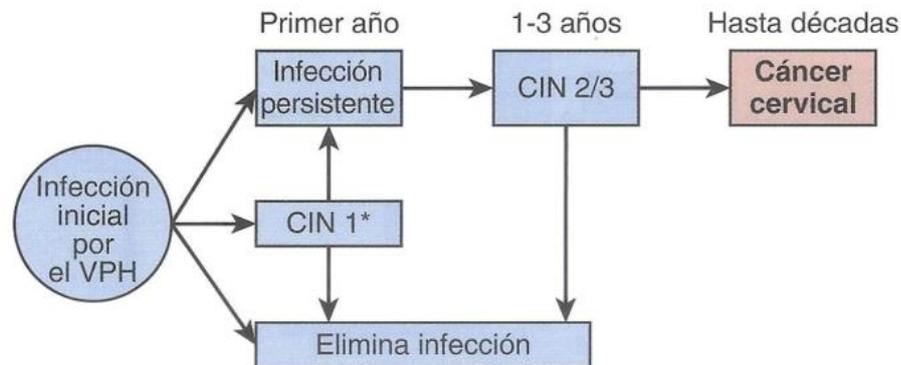
El cáncer de cuello uterino se divide en dos tipos: los carcinomas de células escamosas de cuello uterino (CSCC), que se derivan de las células escamosas, y el adenoma de cuello uterino, que surge de las células glandulares del cuello. Los CSCC representan más del 80,0% de los cánceres de cuello uterino con mayor morbilidad y mortalidad. Se desarrolla a través de una serie de cambios celulares graduales definidos, 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 causal



importante. (Figuras 2 y 3)

Figura 2: Progresión del carcinoma cervical mediado por el VPH. El VPH infecta las células epiteliales del cuello uterino, dentro de las cuales se replica para madurar y liberar el virus cuando las células epiteliales sufren una diferenciación terminal. La estimulación del crecimiento de las células basales da origen a una verruga. En algunas células, el

genoma circular se integra en los cromosomas del huésped e inactiva el gen E2, que es necesario para la replicación. La expresión de los otros genes sin producción de virus estimula el crecimiento de las células y la posible progresión a neoplasia.



*CIN: neoplasia intraepitelial cervical

Figura 3: Progresión de la infección por VPH de alto riesgo hasta carcinoma cervical. La mayoría de las infecciones por VPH desaparece espontáneamente, aunque el virus puede establecer una infección persistente y avanzar hasta neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (CIN 1). Este tumor puede desaparecer o avanzar directamente hasta una CIN de grado superior (CIN 2 o CIN 3) y, si no se trata, avanzar hasta cáncer cervical.

Esta secuencia de acontecimientos tiene lugar a lo largo de un período de uno a cuatro años. Los frotis cervicales regulares y rutinarios pueden ayudar a prevenir la enfermedad o bien favorecer la instauración de un tratamiento precoz y la curación del cáncer cervical.

La infección por VPH-AR en el epitelio cervical da como resultado alteraciones en el genoma del huésped, lo que lleva al silenciamiento de varios factores supresores de tumores al funcionamiento aberrante de varios factores promotores de tumores. El desequilibrio y la inestabilidad causados por varios factores oncogénicos derivados del VPH-AR en el genoma del huésped de las células epiteliales del cuello uterino impulsan la progresión neoplásica a lo largo de los años. Sin embargo, la gravedad de los resultados hacia el desarrollo de CCU depende de los subtipos específicos del VPH. Ahora está claro que un grupo de aproximadamente 12 tipos de VPH son los agentes causales del cáncer de cuello uterino y que los tipos VPH-16 y VPH-18 son responsables de aproximadamente el 70,0% de los tumores.⁸⁻¹¹

Los tumores malignos de cuello uterino figuran entre las causas de muerte innecesariamente prematura y sanitariamente evitable, pues su desarrollo es gradual. Todos los países independiente de los recursos que posean, pueden impactar de manera

positiva en el control del cáncer, teniendo en cuenta que un 40,0% de los casos puede prevenirse si se produce un cambio en los estilos de vida, un 30,0% sería potencialmente curable si se diagnostica en etapas tempranas y se trata con la tecnología disponible, y para el otro 30,0% en el que esta dolencia es incurable, existen medios para aliviar el dolor y prestar asistencia paliativa, a fin de mejorar la calidad de vida.

El control integral del mismo consiste en la prevención primaria (vacunación contra los VPH), secundaria (detección y tratamiento de las lesiones precancerosas) y 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 cervicouterino: la vacuna bivalente, la tetravalente y la nonavalente. Estas se desarrollan utilizando la tecnología recombinante de ADN. Son fabricadas artificialmente en laboratorio, 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 por vía intramuscular se genera una fuerte respuesta inmune humoral.¹⁰⁻¹²

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.^{10,13}

Lo que es más importante, la vacuna contra el VPH no protege contra todos los tipos de VPH y, por lo tanto, las mujeres aún deben someterse a pruebas de detección a pesar de las vacunas anteriores. La OMS recomienda actualmente tres tipos diferentes 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) y citología en base líquida.

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.¹²⁻¹⁴

Los frotis de Papanicolaou detectan procesos precancerosos y cancerosos en el cuello uterino al 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) y la PCR en tiempo real en muestras de frotis cervicales y tisulares son los métodos de elección para confirmar el diagnóstico y clasificar la infección por VPH.

Cabe destacar que el cultivo de los papilomavirus no tiene valor diagnóstico ya que no se desarrollan y que rara vez se recurre al análisis de anticuerpos contra VPH.

Se recomienda que las mujeres entre las edades de 21 y 29 años se hagan la prueba de Papanicolaou cada tres años. Para las mujeres entre las edades de 30 y 65 años, se recomienda una prueba adicional de VPH o prueba de VPH/Papanicolau cada 5 años.

Diferentes autores concluyen que es importante considerar que una prueba positiva después de años de pruebas negativas no necesariamente es causada por una nueva infección, sino que puede ser el resultado de la reactivación del virus años después. La diferenciación entre una nueva infección y una reactivación viral, así como definir cuál de las dos representa mayor riesgo de cáncer en la actualidad es casi imposible. Al día de hoy se está investigando un enfoque diferente de las pruebas para el cáncer de cuello uterino dentro de un ensayo clínico que propone el uso de sangre menstrual recolectada por las propias mujeres para el análisis del ADN del VPH y del ARNm de E6/E7 del VPH.^{10,14,15}

Un estudio clínico actual mide la cantidad de ADN del VPH en muestras de sangre de pacientes a las que recientemente se les ha diagnosticado cáncer de cuello uterino, tratando de correlacionar la cantidad de ADN del VPH con el estadio de la enfermedad o el tratamiento aplicado. Este enfoque puede ayudar en un futuro a determinar de forma precoz la recurrencia de la enfermedad.¹³

La costoefectividad de las estrategias de prevención ha sido bien documentada, por lo que se ha demostrado que la vacunación contra el VPH unida al tamizaje es más costoeficaz que cualquiera de las estrategias por separado.

Si no se realizan pruebas de detección periódicamente seguidas de un tratamiento preventivo en las etapas precancerosas, el cáncer de cuello uterino puede desarrollarse con el tiempo. En etapas tempranas de CCU, la cirugía es la opción de tratamiento. El estándar de atención en la mayoría de los CCU progresivos consiste en quimioterapia sistémica basada en platino y radioterapia en combinación.

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.^{13,14}

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.

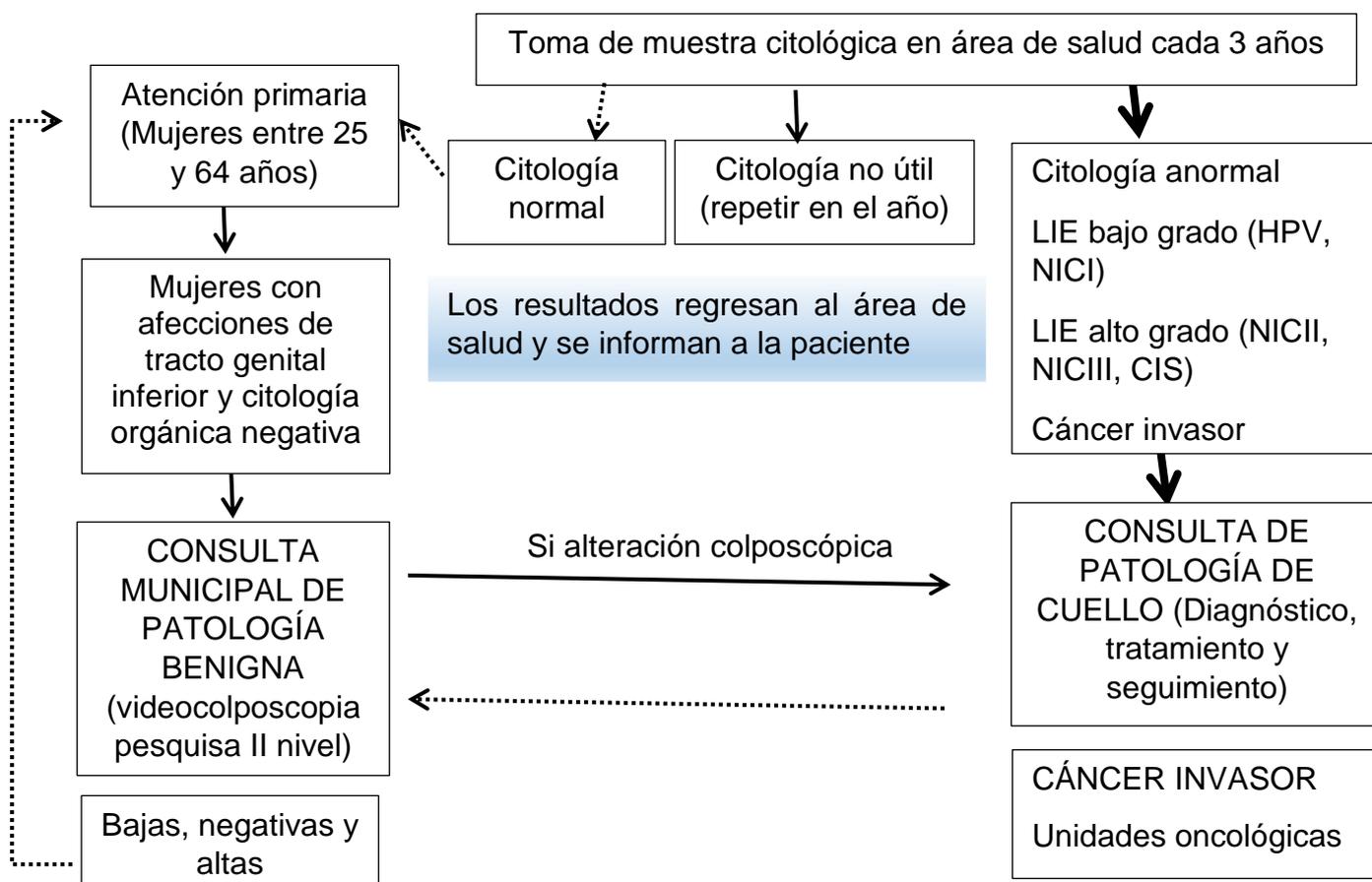
En nuestro país no disponemos de los test de detección de VPH ni de la vacunación, pero sí desde 1968 el MINSAP con la colaboración de las organizaciones de masas, desarrolló un programa para el diagnóstico precoz del cáncer cervicouterino, por el cual millones de mujeres fueron sometidas a estudios citológicos del cérvix y miles se beneficiaron con el diagnóstico temprano. Para la confección del mismo se revisaron los resultados obtenidos en varios países desarrollados con la implantación de sus protocolos y se alineó con el Programa Integral para el Control del Cáncer (PICC), único documento rector vigente en

Cuba desde el 2010. El PICC contiene acciones de control establecidas para las principales localizaciones de cáncer, que incrementan la incidencia y mortalidad por esta causa en la población en general. Su objetivo fundamental es cambiar el paradigma de la historia natural de esta enfermedad, para convertirla de una mortal a una crónica controlada.¹⁶

Esto ha permitido incluir medidas y procedimientos en los distintos niveles de atención, en forma de paquetes de productos y servicios contenidos en la estrategia nacional de control del cáncer, que abordan la problemática desde la educación, comunicación, pesquisa, diagnóstico oportuno, tratamiento adecuado y cuidados al final de la vida.

En nuestro país la citología cérvico vaginal sigue siendo el método diagnóstico de mayor valor para detectar neoplasia intraepitelial cervical y carcinoma en estadio precoz en grandes masas de población, por la sencillez en su realización y su alta eficacia. Lo realmente eficaz ante el diagnóstico del cáncer de cérvix es establecerlo en una etapa precoz.

Algoritmo de control de cáncer cervicouterino



LIE-lesión intraepitelial
 NIC-neoplasia intraepitelial cervical
 CIS-carcinoma in situ

CONCLUSIONES

- Los virus del papiloma humano son virus pequeños, desnudos, de ácido desoxirribonucleico, de doble cadena, entre ellos los tipos VPH-16 y VPH-18, identificados como de alto riesgo de malignidad, se asocian de manera significativa al cáncer cervicouterino.
- Las relaciones sexuales constituyen la principal vía de transmisión y a su vez el principal factor de riesgo.
- El cáncer cervicouterino representa la segunda causa de muerte a nivel mundial. La vacunación contra el VPH, el tamizaje mediante el test de VPH y prueba de Papanicolaou son medidas de prevención y diagnóstico precoz que permiten reducir la incidencia de esta patología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaüer MA. Microbiología Médica 9.^a edición. Barcelona: Elsevier; 2021.
2. Oliva GC, Pérez DF, Zamorano SR, Boettiger BP. Rol del virus papiloma humano en cabeza y cuello. Rev Otorrinolaringol Cir. Cabeza Cuello. [Internet]. 2021 Sep [citado 2022 Feb 17];81(3):409-19. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-48162021000300409&lng=es.
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. 2018. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today>
4. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2020. Disponible en: <http://www.who.int/classification/icd/icd10updates/en/>
5. Z Hu, D Ma. The precision prevention and therapy of HPV- related cervical cancer: new concepts and clinical implications. Cáncer Med. 2018;7(10):5217-36.
6. 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 Abr [citado 2022 Feb 17];37(2):111-6. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182020000200111&lng=es.

7. Cab-Sánchez BG, Hernández-Solís SE, Rueda-Gordillo F, Conde-Ferrández L, Gómez-Carballo JG, González-Losa MR. Epidemiología de la infección oral por VPH en sujetos jóvenes sanos. *Rev Chil infectol* [Internet] 2017 Dic [citado 2022 Feb 17];34(6):557-62. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182017000600557&lng=es.
8. Olusola P, Banerjee HN, Philley JV, Dasgupta S. Human Papilloma Virus-Associated Cervical Cancer and Health Disparities. *Cells*. 2019;8(622):1-12.
9. O'Ryan GM, Valenzuela MT. Virus papiloma humano y cáncer cérvico-uterino. *Rev. méd. Chile* [Internet]. 2008 Nov [citado 2022 Feb 17];136(11):1367-70. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872008001100001&lng=es.
10. Schilling A. Preguntas frecuentes respecto a la vacuna contra el virus papiloma humano. *Rev Chil infectol* [Internet]. 2018 [citado 2022 Feb 17];35(5):581-6. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000500581&lng=es.
11. Revathidevi S, Murugan AK, Nakaoka H, Inoue I, Munirajan AK. APOBEC: A molecular driver in cervical cancer pathogenesis. *Cancer letters* [Internet] 2021 [cited 2022 Feb 17];496: 104–16. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2020.10.004>.
12. Rosenbaum FA, Lagos VA, Napolitano VC, Badía VP. Vacuna contra el virus papiloma humano como tratamiento para la papilomatosis respiratoria recurrente. *Rev Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello* [Internet]. 2018 Sep citado: 2022 Feb 17];78(3):326-32. Disponible en: <http://www.scielo.cl/scielo.es>.
13. Szymonowicz KA, Chen J. Biological and clinical aspects of HPV-related cancers. *Cancer Biol Med*. 2020;17(4):864-78.
14. Bedell S, Goldstein LS, Goldstein AR, Goldstein AT. Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. *Sex Med Rev* [Internet]. 2020 [cited 2022 Feb 17];8:28-37. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2019.09.005>.
15. López MS, Baker ES, Maza M, Fontes-Cintra G, López A, Carvaja JM, et al. Cervical cancer prevention and treatment in Latin America. *J Surg Oncol*. 2017;115(5):615-8.
16. MINSAP. Programa integral para el control del cáncer cervicouterino. Acciones para su control. 2018.