

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMERICAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA.



TÍTULO:

Análisis de la evidencia científica actual acerca de la posible relación entre el virus del papiloma humano y el desarrollo de cáncer de mama para la identificación de las mejores prácticas clínicas en torno al abordaje médico integral de esta enfermedad en Costa Rica.

Nombre de sustentante

Marianna Pérez Guerrero Solano

Tutor: Dr: Giancarlo Jiménez Alfaro

Año: 2023

Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Medicina y Cirugía

Introducción: A nivel mundial, el cáncer de mama representa el tumor más frecuente en la población femenina. En los últimos años, investigaciones han asociado el virus del papiloma humano como un posible factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama.

Objetivo: Analizar la evidencia científica actual acerca de la posible relación entre el virus del papiloma humano y el desarrollo de cáncer de mama para la identificación de las mejores prácticas clínicas en torno al abordaje médico integral de esta enfermedad en Costa Rica.

Metodología: se realizó una investigación de tipo bibliográfica con un alcance descriptivo que respondiera a la pregunta acerca de cuál sería el mejor abordaje médico al existir una posible relación entre el cáncer de mama y el virus de papiloma humano. Los motores de búsqueda incluyen Google Académico, Pubmed, Scielo, Elsevier, y Redalyc. Los descriptores fueron: “virus del papiloma humano”, “cáncer de mama”, “genotipos del virus del papiloma humano”, “Prevención del virus del papiloma humano en relación al cáncer de mama”, “diagnóstico del virus del papiloma humano en relación al cáncer de mama”. Se incluyeron 21 artículos científicos que fueron clasificados según el nivel de evidencia de Sackett, de la siguiente manera: 4 (19%) nivel I, 2 (10%) nivel II, 6 (28%) nivel III, 8 (38%) nivel IV, 1 (5%) nivel V con una temporalidad que va del 2016 al 2023, en inglés y español.

Resultados: Se encontró la presencia del VPH en un 95% de las muestras analizadas. Los genotipos más frecuentes fueron VPH-16, VPH-6 Y VPH-11. La presencia del VPH en tejido mamario aumenta en un rango de cuatro a quince veces la posibilidad de desarrollar cáncer de mama. **Conclusiones:** El VPH tiene un papel en el desarrollo del cáncer de mama.

Tabla 1. Vacunas aprobadas contra el virus de papiloma humano.....	41
Tabla 2. Cuadro comparativo de VPH reportados en muestras de tejido mamario en Latinoamérica.....	78
Tabla 3. ADN del VPH encontrado en muestras de cáncer de mama en todo el mundo.....	88
Tabla 4. Criterios de búsqueda utilizados, según objetivo.....	97
Tabla 5. Criterios de inclusión y exclusión.....	98
Tabla 6. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia	101
Tabla 7. Artículos según el nivel de evidencia.....	104
Tabla 8. Detección del virus del papiloma humano en biopsias de cáncer de mama.....	107
Tabla 9. Incidencia del virus de papiloma humano en las lesiones malignas, benignas y tejido normal.....	109
Tabla 10. Genotipos del virus de papiloma humano encontrados en las muestras de lesiones malignas, benignas y tejido normal.....	110
Tabla 11. Principales subtipos de virus de papiloma humano en las lesiones malignas y benignas.....	111
Tabla 12. Frecuencia de los subtipos de VPH en biopsias de cáncer de mama	113
Tabla 13. Subtipos histopatológicos más frecuentes del virus de papiloma humano en el cáncer de mama.....	114
Tabla 14. Edad promedio de los pacientes con cáncer de mama positivas por virus de papiloma humano.....	115
Tabla 15. Métodos de prevención del virus de papiloma humano en relación al cáncer de mama.....	116
Tabla 16. Conclusiones respecto a la relación del virus del papiloma humano y el cáncer de mama.....	117
Tabla 17. Odds Ratios (OR) para la asociación entre cáncer de mama y VPH.	119

IV. Tabla de contenido

II. Agradecimientos	III
III. Dedicatoria	IV
IV. Tabla de contenido	VI
V. Lista de tablas.....	IV
VI. Lista de Figuras	VI
CAPÍTULO I - INTRODUCCIÓN.....	10
1.1 Introducción	11
1.2 Planteamiento del problema.....	12
1.3 Objetivos	13
1.3.1 Objetivo general.....	13
1.3.2 Objetivos específicos.	13
1.4 Justificación	14
1.5 Antecedentes.....	17
1.5.1 Antecedentes Históricos.....	17
1.5.2 Antecedentes Internacionales	18
1.5.3 Antecedentes Nacionales	20
CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO.....	22
2.1 Virus oncogénicos	23
2.1.1 Virus de papiloma humano.....	24
2.1.1.1 Epidemiología.....	25
2.1.1.2 Factores de riesgo del virus de papiloma humano.....	26
2.1.1.3 Genotipos de virus de papiloma humano.....	29
2.1.1.4 Transmisión	30
2.1.1.5 Patogenia del VHP	31
2.1.1.6 Clínica.....	33
2.1.1.5.1 Cánceres asociados al VPH.....	35
2.1.1.7 Prevención Primaria	38
2.1.1.6.1 Vacunación	38
2.1.1.6.2 Educación	43
	VI

2.1.1.8 Prevención Secundaria	44
2.1.1.7.1 Citología	44
2.1.1.7.2 Colposcopia	45
2.1.1.7.3 Prueba de VPH.....	45
2.1.1.7.4 Biopsia	48
2.2 Cáncer de mama	48
2.1.1 Epidemiología.....	48
2.1.2 Factores de riesgo	50
2.1.3 Patogenia	50
2.1.4 Clasificación del cáncer de mama	51
2.1.5 Pruebas diagnósticas del cáncer de mama.....	54
2.1.5.1 Examen de mama	54
2.1.5.2 Mamografía.....	55
2.1.5.3 Ultrasonido.....	56
2.1.5.4 Resonancia magnética	56
2.1.5.5 Tomografía de emisión de positrones (PET) y Tomografía computarizada por emisión de foto único (SPECT)	56
2.1.5.6 Gammagrafía mamaria	56
2.1.5.7 Punción - aspiración con aguja fina (PAAF).....	57
2.1.5.8 Biopsia.....	57
2.1.5.9 Determinación de receptores hormonales	58
2.1.5.10 Determinación de los receptores del gen HER2.....	58
2.1.5.11 Marcadores tumorales.....	59
2.1.6 Tratamiento del cáncer de mama	60
2.1.6.1 Cirugía para el cáncer de mama	60
2.1.6.1.1 Cirugía conservadora	61
2.1.6.1.1.1 Tumorectomía	61
2.1.6.1.1.2 Mastectomía parcial o segmental	62
2.1.6.1.2 Cirugía radical	62
2.1.6.1.2.1 Mastectomía radical simple	63
2.1.6.1.2.2 Mastectomía radical modificada	63
2.1.6.1.3 Linfadenectomía axilar	64

2.1.2.5.1.4 Biopsia del ganglio centinela	64
2.1.6.2 Radioterapia	65
2.1.6.3 Quimioterapia	66
2.1.6.4 Tratamiento hormonal.....	66
2.1.6.5 Tratamientos biológicos: anticuerpos monoclonales.....	67
2.1.7 Consejo genético	67
2.1.8 Mastectomía profiláctica	70
2.3 Cáncer de mama y virus del papiloma humano	72
2.3.1 Prevalencia del virus del papiloma humano en el cáncer de mama	75
2.3.2 Posible ruta de infección por VPH en los senos	81
2.3.3 Entrada de virus a las células mamarias	83
2.3.4 Mecanismos oncogénicos del VPH.....	84
2.3.5 Causas de los resultados falsos negativos	89
2.3.6 Causas de los falsos positivos	90
2.3.7 ADN del VPH y tipos de cáncer de mama	91
2.3.8 Presencia de ADN de VPH en tejido BC en correlación con displasia cervical previa.....	91
2.3.9 Detección del VPH mediante la técnica del PCR	93
2.3.10 Prevención primaria	94
CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO	95
3.1 Tipo de investigación	96
3.2 Fuentes de información	96
3.3 Criterios de búsqueda	97
3.4 Criterios de inclusión y exclusión.....	98
3.5 Análisis de la información.....	99
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	103
CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	122
CAPÍTULO VI- ANEXOS	126
CAPÍTULO VII- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	149

VI. Lista de Figuras

Figura 1. Estructura del virus del papiloma humano	32
.....	32
Figura 2. Proteínas del virus del papiloma humano y sus respectivas funciones.	33
Figura 3. Patologías asociadas al VPH	35
Figura 4. Contribución relativa de los VPH 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, 6 y 11 en los cánceres relacionados con el VPH, en el mundo.	36
Figura 5. Técnicas de diagnóstico de identificación por virus del papiloma humano.	Error! Bookmark not defined.
Figura 6. Clasificación TNM del cáncer de mama	52
Figura 7. Estadios del cáncer de mama	53
Figura 8. Tumorectomía.....	61
Figura 9. Mastectomía radical simple	63
Figura 10. Mastectomía radical modificada.	64
Figura 11. Biopsia de ganglio centinela.....	65
Figura 12 .Prevalencia mundial de VPH en el tumor mamario y el tejido mamario normal adyacente.....	79
Figura 13. Posible ruta de entrada de El VPH en el cáncer de mama.....	84

CAPÍTULO 1 - INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

En la presente investigación de revisión bibliográfica se abordará y se tratará de buscar una posible relación entre el cáncer de mama con el virus de papiloma humano y con respecto a esto poder lograr identificar las mejores prácticas clínicas para el bienestar de los pacientes en el abordaje médico que se practica en Costa Rica.

Al identificar la relación entre el virus del papiloma humano y el cáncer de mama, se pretende reconocer cuáles genotipos del virus del papiloma humano están involucrados en la patología, así mismo distinguir los métodos preventivos y de diagnóstico. Se enfatizará en todas las necesidades del paciente para un abordaje médico integral, además de la identificación de protocolos y guías establecidas o, en caso de carecer de ellas, plantearlas.

Lo anterior tiene su importancia ya que el cáncer de mama es de los principales cánceres que atacan la población a nivel mundial¹, convirtiéndolo en un problema de salud pública, y, demostrar una correlación entre el virus de papiloma humano y el cáncer de mama nos ayudará a plantear mejoras en todo el sistema de salud, desde su prevención, diagnóstico, tratamiento integral y reducción del costo que genera la atención de los pacientes.

En los últimos años la vacunación contra el virus de papiloma humano ha tomado gran importancia como la mejor prevención de esta, y al demostrar la relación con el cáncer de mama se reforzará aún más la importancia de la vacunación de la población, tanto en hombres como en mujeres.

La finalidad de esta recopilación bibliográfica es aportar en el ámbito de la medicina costarricense ya que no se han documentado investigaciones nacionales, ni guías institucionales que abarquen acerca del enfoque del tema, por lo que resulta importante aportar los inicios del interés y desarrollo a nivel nacional.

1.2 Planteamiento del problema

El cáncer de mama es una de las principales causas de muerte en nuestro país², convirtiéndose en un problema de salud pública. Por otra parte, tenemos al virus de papiloma humano que ocasiona varios tipos de cáncer, con gran incidencia en países con bajos y medianos ingresos como lo es Costa Rica.

Es por lo anterior que se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál sería el mejor abordaje médico al existir una posible relación entre el cáncer de mama y el virus de papiloma humano?

1.2 Objetivos

1.3.1 Objetivo general.

Analizar la evidencia científica actual acerca de la posible relación entre el virus del papiloma humano y el desarrollo de cáncer de mama para la identificación de las mejores prácticas clínicas en torno al abordaje médico integral de esta enfermedad en Costa Rica.

1.3.2 Objetivos específicos.

1. Identificar los principales genotipos del virus del papiloma humano y su posible relación en el desarrollo de cáncer de mama.
2. Describir los métodos preventivos y de diagnóstico oportuno internacional y nacional del virus del papiloma humano en personas con factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama.
3. Describir las mejores prácticas clínicas a implementar en el abordaje médico integral de personas con factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama en el contexto de salud costarricense.

1.4 Justificación

El cáncer, es una de las principales preocupaciones a nivel mundial debido a la elevada incidencia y mortalidad que provoca en las poblaciones. La lucha contra el cáncer es un reto global que requiere el esfuerzo conjunto de varias entidades, incluyendo gobiernos, organizaciones de salud, entre otros, para mejorar la prevención, diagnóstico y tratamiento.

El Instituto Nacional del Cáncer, en el 2018, menciona que se registraron 9,5 millones de muertes a nivel mundial a causa del cáncer, convirtiéndolo en una de las principales causas de muerte. Se estima que en el 2040 el número de muertes aumentará a 16,4 millones. A pesar de las cifras elevadas actualmente, la mortalidad del cáncer se ha logrado disminuir gracias a los avances médicos en cuanto a diagnóstico y tratamiento. Cabe mencionar que en países desarrollados se encuentran las tasas más altas de cáncer, sin embargo esto no se cumple con todos ya que, algunos cánceres como el de cuello uterino, la mayor incidencia se encuentra en países en vías de desarrollo³.

A pesar de la alta incidencia y mortalidad a nivel mundial, hoy en día los grandes avances en el diagnóstico y tratamiento en varios tipos de cáncer, ha mejorado las tasas de supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

Uno de los tipos de cáncer más estudiados y de mayor interés es el cáncer de mama, afectando mayoritariamente a las mujeres que a los hombres.

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS) el cáncer de mama es uno de los cinco cánceres con mayor número de incidencia y de fallecimientos mundialmente, con el primer puesto en incidencia con 2,26 millones de casos y en mortalidad en el quinto con 685 000 defunciones. Sin embargo estos datos pueden cambiar de acuerdo al país¹.

A nivel de la región de las Américas entre los cánceres diagnosticados con mayor frecuencia, en las mujeres, es el cáncer de mama. Ocupa el primer puesto (30,7%), seguido de cáncer de pulmón (10,3%), colorrectal (9,6%) y por último cuello uterino (6,4 %). En cuanto a mortalidad el cáncer de pulmón con un (18,4%), seguido de mama (17,5%), colorrectal (10,6%) y páncreas (7,2%), según la Organización Panamericana de la Salud⁴.

En Costa Rica, en las últimas cuatro décadas, la mortalidad por cáncer ha aumentado, ocupando el segundo lugar en la tasa de mortalidad, superado únicamente por enfermedades cardiovasculares. La incidencia ha ascendido por el aumento de factores que favorecen el desarrollo de esta⁵. El cáncer de piel estaría en el primer lugar de incidencia, seguido de cáncer de mama, después cérvix, seguido de tiroides y en quinto lugar cáncer de estómago, de acuerdo al último Boletín Estadístico de Incidencia de Tumores Malignos más frecuentes en Costa Rica del año 2013². Con respecto a la mortalidad el que tiene mayor porcentaje es el cáncer de mama, seguido por estómago, colon, cuello del útero y páncreas, en orden descendente⁶.

Al igual que en otros países del mundo, en Costa Rica el cáncer de mama se encuentra entre los cinco tipos de cáncer con mayor incidencia y mortalidad. Por ello Costa Rica, ha implementado programas y campañas de detección y prevención con el fin de mejorar la salud y reducir las cifras de incidencia y mortalidad.

Los cánceres son enfermedades multifactoriales, se pueden deber a factores de riesgo modificables como el tabaco, el alcohol, la alimentación y no modificables como la edad, carga genética, infecciones crónicas. En relación a esto la OMS menciona que cerca de un 13 % de los cánceres en el mundo fueron atribuidos a infecciones carcinógenas, principalmente las causadas por el virus de la hepatitis B, de la hepatitis C, *Helicobacter pylori*, virus de Epstein-Barr y los virus del papiloma humanos¹.

Un gran número de estudios se han encaminado en la búsqueda de la relación de virus y cánceres. Los virus pueden tener un papel importante en la formación de tumores, uno de los virus implicados es el virus Epstein-Barr (EBV) que provoca el linfoma de Burkitt, el virus de la hepatitis B y C se asocia al cáncer hepático, virus del herpes humano 8 que puede provocar sarcoma de Kaposi entre otros más, y el virus del papiloma humano que puede ocasionar cánceres como el de cuello de útero, vagina, ano, pene, orofaringe.

La infección por el virus del papiloma humano es muy común, y se calcula que el 90 % de la población será infectada en algún momento de su vida. A pesar de que la mayoría de las veces el sistema inmunológico es capaz de eliminar la infección, sin embargo un

porcentaje de personas no logra hacerlo y puede desarrollar enfermedades relacionadas con el VPH, como verrugas genitales y cáncer⁷.

El cáncer no solo tiene un impacto significativo en la salud de la población, sino también genera una carga económica alta para los pacientes y los parientes del afectado. A nivel mundial, el cáncer es responsable de provocar el mayor impacto económico en comparación con otras enfermedades. Se estima que las cifras alcanzan los billones de dólares cada año.

Dicho todo esto, el cáncer de mama es un tema de gran importancia, ya que es uno de los principales cánceres que ocasionan una elevada mortalidad y tiene una muy marcada incidencia, además de gran impacto económico. Por lo que es de gran interés la etiología. A pesar de que constantemente salen nuevos estudios tratando de averiguar las múltiples causas, aún hay muchas incógnitas.

A pesar de los notables avances en el tratamiento del cáncer de mama y la gran información que hay al respecto, aún se desconoce su etiología exacta. En 1992 se proporcionó la primera evidencia de una asociación entre el cáncer de mama y el virus del papiloma humano (VPH) y desde entonces numerosos estudios han explorado este tema, con interés en las vías por las que el VPH llegaría a las células mamarias, el aumento de la inestabilidad genómica, la reducción de la apoptosis, entre otros⁸.

A raíz de este análisis la presente investigación pretende unificar el conocimiento ya existente al respecto y generar parámetros adicionales para determinar la posible relación entre el virus del papiloma humano (VHP) y el cáncer de mama. A través de la investigación se busca aumentar el interés y generar conciencia en el personal de salud acerca del tema y así fomentar la realización de investigaciones a nivel nacional. Con un mayor conocimiento del tema se podrán desarrollar estrategias de prevención con el fin de mejorar la salud de las mujeres costarricenses.

1.5 Antecedentes

1.5.1 Antecedentes Históricos

Lonardo et al.⁹, quienes realizaron la investigación transversal acerca del virus del papiloma humano en el cáncer de mama, analizaron 4 bloques de parafina de tumores y además de ganglios linfáticos de pacientes ya diagnosticadas por carcinoma ductal invasivo, se realizaron dos técnicas para detectar la presencia de virus de papiloma humano mediante la reacción en cadena polimerasa (PCR) y por otra técnica que fue la hibridación in situ con sondas marcadas con biotina. Se logró identificar la secuencia de ADN de VPH 16 en un 29,4 %, sin embargo no lograron identificar secuencias de ADN de VPH por medio de la hibridación in situ, esto no excluye su presencia intranuclear, sino que indica un bajo número de copias de ADN en las células afectadas. Con esto concluyeron que la infección por el VPH puede producirse en carcinoma de mama, pero en una menor frecuencia que en las neoplasias genitales y abre la posibilidad de que el VHP pueda estar implicado en la génesis del carcinoma mamario.

De acuerdo con Villiers et al.¹⁰, en su estudio retrospectivo, evaluaron la presencia del virus del papiloma humano en el carcinoma invasivo y en lesiones condilomatosas de mama. El material consistió en muestras de tejido tumoral de mama de mastectomía de rutina realizadas en el tratamiento del carcinoma de mama, se seleccionaron de acuerdo a la disponibilidad de pezón adecuado, tejido tumoral y la presencia de características histológicas sugestivas de infección de VPH. Se seleccionaron 29 mujeres en edades entre 30 y 88 años. Se extrajo ADN de las muestras para el análisis de VPH y se llevó a cabo la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Se identificó el ADN del VPH en 25 de las 29 muestras de carcinoma de mama y en 20 de las 29 muestras de la mamilla. El VPH 11 fue el más prevalente tanto en carcinoma como en pezones, seguido de VPH 6, además se detectaron VPH 16, 23, 27 y 57 en pezones y carcinomas, solo en carcinomas HPV 3, 15, 24, 87 Y DL473 y solo en pezones VPH 20, 21, 32, 38, 66 Y GA3-1. Lo que demuestra la presencia de VPH en tejidos del pezón y la

areola en pacientes con el diagnóstico de carcinoma de mama. Postularon un mecanismo patogénico que implica la diseminación viral retrograda del VPH a través del pezón, areola, conductos galactóforos y senos paranasales que en caso de que se confirme puede ayudar significativamente en la prevención y tratamiento del carcinoma de mama¹⁰.

Heng et al.¹¹, en su estudio transversal, reconocieron la asociación del virus del papiloma humano con el cáncer de mama. La muestra consistió en 28 muestras fijadas con formol no seleccionadas de cáncer de mama, además de 28 muestras no cancerosas de mujeres que se sometieron a cirugía de reducción de mama, de mujeres que vivían en Australia. Se utilizaron técnicas de PCR in situ para determinar si estaba presente el material genético del ADN del VPH e histología basada en microscopía óptica.

Se demostró la presencia de VPH dentro de las células de cáncer de mama confirmándose por PCR in situ. También mostraron que las características oncogénicas del cáncer de cuello uterino asociado al VPH son muy similares al de cáncer de mama. Lo anterior indica un papel causal probable del VPH en el cáncer de mama y da la capacidad de prevención primaria mediante la vacunación contra el VPH y reducir la elevada incidencia existente a nivel mundial¹¹.

1.5.2 Antecedentes Internacionales

En el estudio transversal de Malhne et al.¹², realizaron una revisión exhaustiva de la evidencia de estudios moleculares de la relación del cáncer de mama con el VPH que fueron publicados hasta el año 2016. Se utilizaron 43 estudios moleculares, entre ellos algunos no identificaban el VPH en el tejido mamario, y otros lograban identificarlas con un 1,2 y 86% de frecuencia de positividad. En la mayoría de los estudios de casos y controles la positividad en los casos era mayor que en los respectivos controles.

Los resultados fueron controvertidos, despertaron un gran interés en la posible participación del VPH en la carcinogénesis mamaria, pero como un participante más de causa efecto. La presencia de VPH de alto riesgo no es suficiente para probar el papel etiológico en la carcinogénesis, se espera que pueda ser un evento temprano, seguido de la acumulación de cambios a lo largo de los años, esto similar a las carcinogénesis cervical. La importancia

radica en que en los tumores que son inducidos por VPH y tumores no inducidos por este, las manifestaciones, pronóstico y la respuesta a los tratamientos pueden diferir. Normalmente los tumores relacionados con el VPH, son tumores más radio sensibles y tienen un mejor pronóstico.

Khodabandehlou et al.¹³, en el estudio transversal acerca del papel de la inflamación y las proteínas virales expresadas en el virus del papiloma humano y cáncer de mama. Se escogieron 72 muestras de mama y 31 controles sanos, se realizó la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para verificar la presencia de VPH, además de genotipificación para los casos positivos. Se realizó ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y técnicas de PCR en tiempo real para medir el nivel de expresión de genes anticancerígenos como p53, retinoblastoma (RB), gen de susceptibilidad al cáncer de mama y ovario (BRCA1, BRCA2) y citoquinas inflamatorias, incluido el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), el factor de crecimiento transformante β (TGF- β), el factor nuclear-kB (NF-kB) y diferentes interleucinas [IL] (IL-1, IL6 e IL-17).

Se detectó ADN del VPH en el 48,6 % de las muestras de cáncer de mama, el 16,1% de los controles fueron positivos para el VPH. Se identificaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con cáncer de mama y presencia de VPH. El tipo 18 del VPH fue el genotipo viral más prevalente. La expresión de P53, RB, BRCA1 y BRCA2 disminuyó en pacientes con cáncer de mama VPH positivo en contraste con cáncer de mama VPH negativo y controles sanos. La presencia del VPH se asoció con un aumento de citocinas inflamatorias (IL-1, IL-6, IL-17, TGF- β , TNF- α y NF-kB) y progresión tumoral. El estudio demostró que la infección por VPH puede implicar en el respectivo desarrollo de algunos tipos de cáncer de mama¹³.

De acuerdo con El-Sheikh et al.¹⁴, evaluaron la infección por el virus del papiloma humano y los factores de riesgo en las mujeres egipcias con diagnóstico de cáncer de mama en su estudio trasversal. En el estudio, se invitó a participar a todas las mujeres mayores de 18 años que visitaron la clínica de oncología del hospital universitario Al-Azhar y el hospital especializado Ain Shams entre el 2017 y el 2018. En muestras de tejido mamario de 72 mujeres con cáncer de mama sin tratamiento y de 15 mujeres con lesiones benignas determinaron la prevalencia de los genotipos 16,18 y 31 mediante PCR cuantitativa.

Se detectó ADN del virus del papiloma humano de alto riesgo en 16 de 72 (22. 2%) casos y 0 de 15 mujeres con BBL. El virus del papiloma humano de alto riesgo se detectó en 14 de 16 (87,5 %), 2 de 16 (12,5 %) y 0 de 16 (0 %) para los genotipos 16, 18 y 31, respectivamente. Los resultados determinaron que la infección por VPH puede estar implicada en el desarrollo de algunos tipos de CM en mujeres egipcias.

1.5.3 Antecedentes Nacionales

Actualmente en Costa Rica no existe evidencia científica relacionada con este tema, especialmente considerando la importancia de la búsqueda de factores de riesgos involucrados en el desarrollo del cáncer de mama. Esta situación refuerza la necesidad de realizar investigaciones exhaustivas que permitan entender la relación entre el virus de papiloma humano y el cáncer de mama.

La información generada por esta investigación podría ser de gran ayuda e inspirar a otras investigaciones y lograr generar nuevos conocimientos. Se esperaría que en base a esto se logre diseñar nuevas políticas públicas, estrategias de prevención y tratamiento en el futuro.

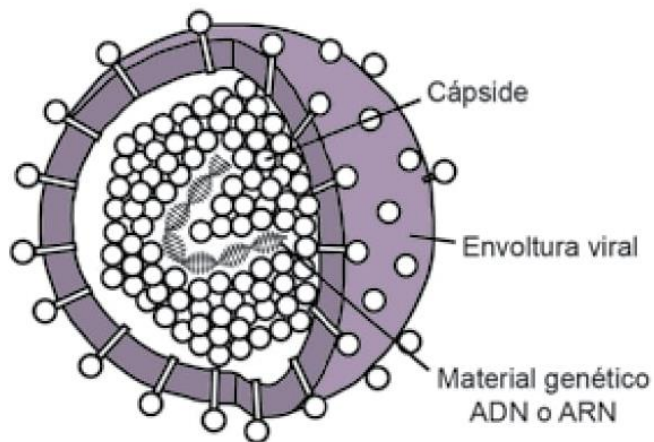
CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO

2.1 Virus oncogénicos

Los virus son microorganismos que ocasionan una amplia variedad de enfermedades en humanos y animales. Algunos virus provocan enfermedades leves como un resfriado común, mientras que otros pueden causar enfermedades graves y potencialmente mortales como el SIDA. Lagunas ¹⁵ menciona que en el año de 1911 Peyton Rous descubrió por primera vez la relación entre un virus y cáncer en gallinas al aislar el virus de un sarcoma de pollo, ahora conocido como virus del sarcoma de Rous (RSV), años más tarde se evidenciaría la relación de un virus y cáncer en humanos.

Los virus oncogénicos, también conocidos como oncovirus, son un grupo de virus capaces de producir tumores en animales y humanos. Estos virus se dividen en dos grupos principales, los virus de ADN (ácido desoxirribonucleico) y los virus de ARN (ácido ribonucleico), según su material genético.

Figura 1. Estructura general de los Virus



Fuente: imagen tomada de virus y cáncer ¹⁵

En el mundo aproximadamente un 15 % de los cánceres es atribuible a los virus; se han clasificado menos de diez virus como oncogénicos por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC). Los virus oncogénicos son los siguientes: virus de hepatitis

B (VHB) y virus de la hepatitis C (VHC) que provocan ambos hepatocarcinoma, virus Epstein-Barr (VEB) con el linfoma de Burkitt, el herpes virus humano 8 (VHH-8) con el desarrollo de sarcoma de Kaposi, virus linfotropo humano tipo 1 (HTLV-1) asociado a leucemia y linfoma de células T, el más reciente en ser descubierto el poliomavirus de células de Merkel (MCPyV) asociado al carcinoma de células de Merkel. El virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 que su principal asociación es debida a la susceptibilidad que provoca hacia los otros virus, y es asociado al sarcoma de Kaposi y linfomas, y por último el virus del papiloma humano (VPH)¹⁵.

A pesar que la Agencia Internacional para la Investigación del cáncer ha identificado menos de 10 virus como oncogénicos, esta cantidad no debe subestimarse, ya que estos virus están relacionados con algunos de los cánceres más comunes y mortales. Otros virus podrían estar involucrados en el desarrollo de cáncer, sin embargo aún hay investigaciones en desarrollo para descubrirlos.

Se puede entender que los virus pueden tener un papel importante en el desarrollo del cáncer de tres maneras principales: pueden introducir un oncogén en la célula, activar un protooncogén celular o inactivar un gen supresor de tumores. Además, los virus oncogénicos tienen la capacidad de alterar el proceso de muerte celular (apoptosis) para sobrevivir dentro de la célula huésped. Por otro lado, la infección viral puede generar inflamación crónica que, a lo largo del tiempo, puede proporcionar un ambiente propicio para el desarrollo del cáncer¹⁵.

2.1.1 Virus de papiloma humano

El virus del papiloma humano (VPH) es la infección de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial, el VPH es conocido por su capacidad para causar varios tipos de cáncer, sin embargo, es importante destacar que no todos los subtipos de VPH son oncogénicos.

El VPH es un virus ADN de doble hebra que no tiene envoltura y pertenece a la familia Papillomaviridae, la cual cuenta con más de 200 tipos diferentes que se han identificado, de los cuales algunos son más oncogénicos que otros.

La familia Papillomaviridae se ha clasificado en 5 géneros, en los cuales está el alfa, beta, gamma, mu y nu; de los cuales alfa incluye la mayoría de los virus de alto riesgo, por lo cual es el más estudiado¹⁶.

El VPH es una infección que afecta tanto a hombres como a mujeres. La mayoría de las personas que se infectan de VPH no presentan síntomas y la infección desaparece por sí sola sin causar problemas de salud a largo plazo. Sin embargo, algunas infecciones por VPH pueden persistir y provocar cambios en las células del cuerpo, lo que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer con el tiempo.

Una de las principales dificultades de la infección por VPH es que la mayoría de las personas infectadas no presentan síntomas, lo que dificulta su diagnóstico y tratamiento. Esto significa que muchas personas pueden tener una infección por VPH sin saberlo y pueden transmitirla a otras personas sin saber que son portadoras del virus.

En la década de 1980 Harold zur Hausen postuló por primera vez la asociación del virus del papiloma humano con el cáncer de cuello uterino, lo cual le valdría el Premio Nobel de Medicina el año 2008. Lo siguiente dio inicio en gran medida a un interés en la investigación de la infección del VPH. Hoy en día se reconoce que el VPH produce lesiones asintomáticas como las verrugas genitales, lesiones displásicas o incluso cáncer invasor en cuello uterino, ano, pene, vulva vaginal y además cánceres bucofaríngeos¹⁷.

2.1.1.1 Epidemiología

El VPH es considerada la enfermedad de transmisión sexual más común y diseminada en el mundo, se estima que la población tiene un 49,1 % de probabilidad de adquirirla teniendo solo un compañero sexual en la vida y hasta un 99,9% cuando el número de parejas

sexuales es mayor a cinco. A pesar de esto la mayoría de las infecciones son transitorias, un 90% de las veces son eliminadas por el propio organismo en un periodo de 2 a 3 años¹⁸.

A pesar de que un elevado número de parejas sexuales aumenta en gran medida la incidencia, tener una pareja sexual no está exento de contagio, la cifra de igual forma es elevada, de aquí la importancia de los métodos de protección en las relaciones sexuales que se abordará más adelante.

Aproximadamente un 80% de las mujeres en el mundo tendrán contacto con el VPH a lo largo de su vida. La incidencia y prevalencia aumenta con la actividad sexual, por ello los primeros años de actividad sexual tiende a presentar una elevación en la incidencia¹⁹.

En el 2018 de acuerdo a la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), el VPH ocasionó un 31,1% de cáncer en ambos sexos a nivel mundial, catalogándose como la segunda causa de tipo infeccioso causante de cáncer. En el continente americano fue la primera causa con un 43,6%, en Asia y Europa fue la segunda causa, en el resto de continentes, al igual que el americano, fue la primera causa²⁰.

En el continente americano, la zona del Caribe con una incidencia del 67,2% ocupa el primer lugar, seguido por Suramérica con 64%, Norteamérica con 60,6 % y Centroamérica con 60,3%¹⁸.

El IARC informó las causas de cáncer por infecciones en el sexo femenino en los países con bajo nivel de ingresos y representó el 71,7%, un 72,8 % en los países de bajo a medianos ingresos, en los países de medianos a elevados ingresos fue del 46,3 % y un 45,7 % en los países de ingresos elevados²⁰.

2.1.1.2 Factores de riesgo del virus de papiloma humano

Se consideran factores de riesgo a todas aquellas situaciones, condiciones o comportamientos que incrementan la probabilidad de padecer una enfermedad o una condición de salud adversa. Estos factores pueden variar en su naturaleza y origen, y pueden

incluir la exposición a sustancias tóxicas, la inactividad física, el consumo de tabaco, una dieta poco saludable, el consumo de alcohol, entre otros. Es importante destacar que la presencia de un factor de riesgo no necesariamente conduce a la aparición de la enfermedad, pero sí aumenta la probabilidad de que esto suceda. Por lo tanto, es importante conocer los factores de riesgo y tomar medidas con el fin de prevenir o reducir la probabilidad de padecer enfermedades y mejorar la calidad de vida.

Dentro de los factores de riesgo para adquirir la infección por VPH se encuentran el iniciar las relaciones sexuales antes de los 14 años, tener múltiples parejas sexuales, no utilizar preservativos en cada relación sexual, la práctica de sexo oral, consumir tabaco y alcohol²⁰.

La infección por VPH tiene una estrecha relación con los hábitos sexuales de los individuos y ha sido demostrado que la frecuencia de esta infección es mayor en personas con múltiples contactos sexuales sin protección, y con el contacto orogenital, anogenital y oroanal; la identificación de virus del papiloma humano en la orofaringe de parejas de pacientes con neoplasia intraepitelial cervical asociada al virus, es mayor que en aquéllas en las que el virus no se identifica; la presencia del virus del papiloma humano podría ser la causa del incremento en el número de pacientes con cáncer de lengua-orofaringe que no fuman ni beben alcohol y en menores de 45 años de edad²⁰.

Comenzar una vida sexual a una edad temprana, especialmente antes de los 14 años, se considera uno de los principales factores de riesgo para la salud sexual y reproductiva. Esto se debe a que puede aumentar la probabilidad de que se adopten conductas sexuales riesgosas, como tener relaciones sexuales sin protección o con parejas que podrían estar infectadas con alguna infección de transmisión sexual.

Además, comenzar una vida sexual activa antes de los 20 años puede aumentar la exposición a diferentes tipos de VPH y, por lo tanto, aumentar el riesgo de contraer estas infecciones. Esto se debe a que las personas que comienzan su vida sexual activa a una edad temprana suelen tener más parejas sexuales, haber tenido dos o más parejas sexuales aumenta las probabilidades de contagio, aumenta el contacto con diferentes tipos de VPH y de tener una mayor cantidad de inóculos.

Es difícil para la mayoría de la gente pensar que el alcoholismo y tabaquismo tienen alguna relación con el contagio del VPH, pero en el ámbito científico está comprobado que el hábito de fumar o tomar bebidas alcohólicas, tienen un efecto que favorece la infección de VPH. El hábito de fumar tiene un efecto nocivo en las secreciones vaginales, sobre todo en el epitelio del canal endocervical en donde es el reservorio del virus del papiloma, generando la inoculación con mayor facilidad en un ambiente óptimo para su propagación²¹.

La cultura actual, que promueve prácticas sexuales tempranas, puede aumentar la exposición a las ETS. Además, el proceso natural de descubrimiento y curiosidad sexual, especialmente en los adolescentes, puede llevar a comportamientos sexuales riesgosos, lo que también aumenta la probabilidad de contraer una ETS.

La falta de conocimiento de la población acerca de las Infecciones de Transmisión Sexual (ITS) es una realidad preocupante que aumenta el riesgo de adquirir, transmitir y sufrir complicaciones asociadas a estas enfermedades. Por lo tanto, es necesario establecer lineamientos que promuevan la adopción de prácticas saludables por parte de las personas.

Entre estas prácticas saludables se incluyen el uso de métodos de barrera, como el preservativo, la atención a factores nutricionales, la cesación del hábito tabáquico, el control mediante el examen de Papanicolaou y las pruebas de detección de las ITS. Es especialmente importante que la población tenga conocimientos básicos acerca del Virus del Papiloma Humano (VPH), ya que la falta de información puede aumentar el riesgo de contraer y transmitir estos microorganismos, y de sufrir complicaciones posteriores, especialmente en presencia de otras enfermedades.

Es esencial que tanto los hombres como las mujeres tengan conocimientos suficientes acerca de las ITS y el VPH, lo que les permitirá tomar decisiones informadas y responsables con relación a su salud sexual y reproductiva. La promoción de una educación sexual integral que incluya información sobre la prevención, detección y tratamiento de las ITS puede contribuir significativamente a reducir los riesgos asociados con estas enfermedades y mejorar la salud y el bienestar de la población en general.

Es importante fomentar las prácticas saludables que incluyen el uso de métodos de barrera, como el preservativo, la atención a factores nutricionales, la cesación del hábito tabáquico, el control mediante el examen de Papanicolaou y las pruebas de detección de las ITS.

2.1.1.3 Genotipos de virus de papiloma humano

De acuerdo a la capacidad oncogénica los VPH se dividen en dos grupos, en bajo y alto riesgo; los de alto riesgo considerados los más virulentos y responsables de causar lesiones cancerígenas, los de bajo riesgo provocan lesiones benignas. Los VPH de alto riesgo serían los genotipos 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 59, 66, 70, 73 y 82 y los de bajo riesgo oncogénico el 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72 y 81 entre los más frecuentes^{20,21}.

La clasificación del VPH es esencial para determinar el riesgo que representa la infección para la salud de la persona infectada. Identificar el tipo de VPH presente en el cuerpo permite a los profesionales de la salud priorizar y hacer un seguimiento más estricto de las personas infectadas para prevenir o tratar lesiones premalignas o malignas. De esta manera, se pueden tomar medidas oportunas para evitar posibles complicaciones en la salud de la paciente.

Sanjosé et al²² además de clasificar los genotipos en alto y bajo riesgo, los clasifica en un tercer grupo que sería en probables o posibles cancerígenos, estos rara vez se encuentran en grandes series de cánceres o están asociados con factores adicionales por lo que su oncogenicidad aún queda por aclarar.

Toro-Montoya²⁰ menciona lo siguiente:

Los virus, principalmente los de alto riesgo, alteran el ciclo celular normal y promueven la división celular continua, con proliferación epitelial monoclonal de células indiferenciadas y acumulación de daño genético.

2.1.1.4 Transmisión

La vía primaria de transmisión del VPH es por relaciones sexuales principalmente vaginales o anales, sin embargo, la penetración no es necesaria para la transmisión, puede transmitirse por sexo oral, o contacto íntimo genital o manipulación como en contacto piel con piel, digital - genital con un porcentaje relativamente bajo de infección. La infección en mujeres que no han tenido contacto sexual son infrecuentes^{23,24}.

El VPH se trasmite principalmente por el contacto directo de piel con piel durante las relaciones sexuales, este ingresa a través de la piel, lesiones epidérmicas y membranas mucosas infectando las células de la capa basal del epitelio estratificado.

Izaguirre et al.²⁵, menciona que existen mecanismos de transmisión en la infancia, además de la vía de transmisión mencionada anteriormente, existen otros mecanismos como la horizontal, no sexual ocasionada por cambio de pañales o baño en conjunto y además por el intercambio de ropa interior, la vertical o congénita que consiste en diseminación hematógena, transplacentario o de forma ascendente secundario o no a ruptura temprana de membranas, y la vía perinatal que se produce en el parto cuando el recién nacido entra en contacto con el canal de parto infectado.

A pesar de que hay múltiples mecanismos de transmisión, el porcentaje sigue siendo bajo, y la vía primaria siempre será las relaciones sexuales con penetración, por ello no se mencionan en gran medida las otras vías.

Dassi et al.²⁶, menciona que la transmisión vertical no solo ocurre durante el parto y en el parto, sino también por medio de la lactancia materna, planteándose la hipótesis de que se propaga el virus desde el pezón y la areola hasta los conductos galactóforos y los senos nasales, por medio de microlesiones epiteliales. Se ha demostrado en biopsias de cáncer de mama la alta prevalencia de VPH en el epitelio del pezón y areola en un 86%. Los estudios de la transmisión vertical aún son controvertidos, al igual que son escasos.

2.1.1.5 Patogenia del VHP

Los virus son microorganismos considerados parásitos intracelulares obligados, debido a que necesitan de una célula huésped para completar el ciclo de vida. A pesar que las células tienen sus mecanismos de defensa, los virus han logrado evadirlos con mecanismos que han desarrollado²⁷.

Para que el VPH logre infectar el epitelio es necesaria una microabrasión para que el virus llegue a la capa basal del epitelio, al no ocurrir esto el virus no logra reproducirse y es eliminado. El virus necesita infectar células basales con características de células madre con capacidad de proliferación para lograr su persistencia. Conforme las células epiteliales se diferencian, se replica el virus para producir viriones que posteriormente son liberados de la superficie epitelial al exterior. Los virus, principalmente los de alto riesgo tienen la capacidad de alterar el ciclo celular e incitan la división celular continua, con proliferación epitelial monoclonal de células indiferenciadas y acumulación de daño genético²⁰.

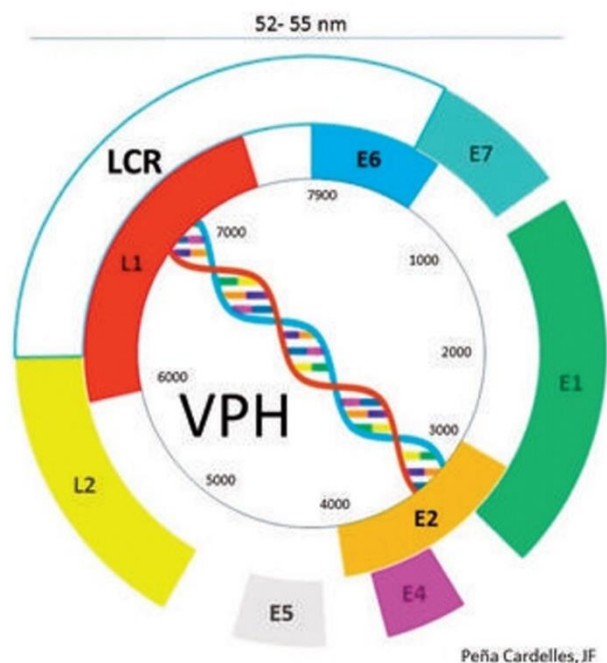
La diferencia de los virus de bajo riesgo con los de alto riesgo es que estos últimos han desarrollado mecanismos para evadir el sistema inmune del hospedero, lo que les permite persistencia y la progresión de la enfermedad²⁰.

Con el fin de establecer su persistencia, el virus en etapas tempranas de la infección inhibe la inflamación aguda y evita al sistema inmune, posteriormente en una etapa tardía las células transformadas anteriormente por el virus inician un proceso de inflamación crónica que logra promover la progresión de las lesiones precursoras del cáncer²⁰.

A pesar de que el virus infecta a mujeres y hombres por igual las mujeres presentan una susceptibilidad en las células cervicales, por lo que genera mayor impacto de la enfermedad²⁰.

El genoma del virus se divide en tres segmentos principales; unos genes tardíos denominamos LCR (región larga de control), unos genes tempranos denominados E (Early) y unos genes tardíos denominados L (Late) que consta de L1 y L2. En la Figura 2 se observa la estructura anteriormente mencionada.

Figura 2. Estructura del virus del papiloma humano











Fuente: imagen tomada de patogenicidad del cáncer oral por el virus del papiloma humano²⁷.

La región E es fundamental para la replicación y la transcripción viral. La región L por su parte se encarga de formar las proteínas estructurales (L1 y L2), esenciales para el ensamblaje de los viriones y la LCR, por su parte, interviene en la replicación y la transcripción del ADN vírico. El virus posee proteínas como la E1 para controlar su propia replicación.²⁷

Las oncoproteínas E6 y E7 del virus del papiloma humano (VPH) estimulan principalmente la proliferación de las células huésped. La proteína E6 es una proteína funcionalmente importante que interactúa con p53 y BAK34 para aumentar la inestabilidad cromosómica y la resistencia celular a la apoptosis. Por otro lado, la proteína E7 interactúa con el retinoblastoma (RB), lo que resulta en la liberación de E2F, un factor de transcripción que promueve la proliferación celular²⁸.

Otros factores celulares igualmente importantes, que interactúan con las proteínas del VPH, son el gen 1 de susceptibilidad al cáncer de mama y de ovario (BRCA1) y BRCA2. Estos genes son conocidos por sus productos supresores de tumores, que previenen el desarrollo de tumores al reparar los daños en el ADN. Estas proteínas activan la quinasa c-Jun N-terminal/proteína quinasa activada por estrés (JNK/SAPK) que finalmente conducen a la apoptosis. E7 y E6 interactúan con BRCA1 y antagonizan varias funciones de BRCA1²⁸.

Figura 3. Proteínas del virus del papiloma humano y sus respectivas funciones.

Proteínas	Función de la proteína
 L1	Proteína de mayor tamaño, involucrada en el proceso de ensamblaje de los viriones.
 L2	Esencial para el transporte del ADN en el interior del núcleo de la célula huésped.
 E1	Ayuda a E2 a formar un complejo proteico para la replicación del ADN viral.
 E2	Factor de transcripción viral. Ayuda a E1 para facilitar la replicación del ADN viral.
 E4	Involucrada en modificación del ADN viral tras la transcripción.
 E5	Regula los factores de crecimiento y proliferación celular.
 E6	Inhibe la p53.
 E7	Inhibe la pRb, activa el E2F, alterando el punto de control G1/S.

Fuente: imagen tomada de patogenia del cáncer oral por el virus del papiloma humano²⁷.

2.1.1.6 Clínica

El VPH ocasiona infecciones que se dividen de acuerdo a Nuñez¹⁸ en clínicas, subclínicas y latentes las cuales se presentan en piel o en áreas mucocutáneas. Respecto a las lesiones clínicas estas pueden observarse como las verrugas (Figura 4). Las lesiones

subclínicas necesitan elementos adicionales para el diagnóstico como una anoscopia de canal anal, colposcopia del cuello uterino, ácido acético, y estudios microscópicos de las lesiones. Con respecto a las latentes se detectan con la demostración de la presencia del ADN del VPH en muestras clínicas de piel o mucosas histológicamente normales.

Figura 4. Verrugas por virus de papiloma humano.



Fuente: imagen tomada de epidemiología del virus del papiloma humano¹⁸

Un 70 % de las infecciones por el VPH se resuelven o curan espontáneamente en alrededor de 1 año y un 90% de 2 a 3 años. Cuando ocurre una respuesta inmune celular efectiva y adecuada da lugar a un aclaramiento del virus o cura, en cambio al existir una falla en la respuesta inmune celular la infección por el virus persiste y en caso de los VPH de alto riesgo se traduce en el riesgo de progresión hacia lesiones cancerosas¹⁸.

En la figura 5 se presentan las patologías que son producidas por el VPH, y los tipos de VPH más frecuentes que están involucrados.

Figura 5. Patologías asociadas al VPH

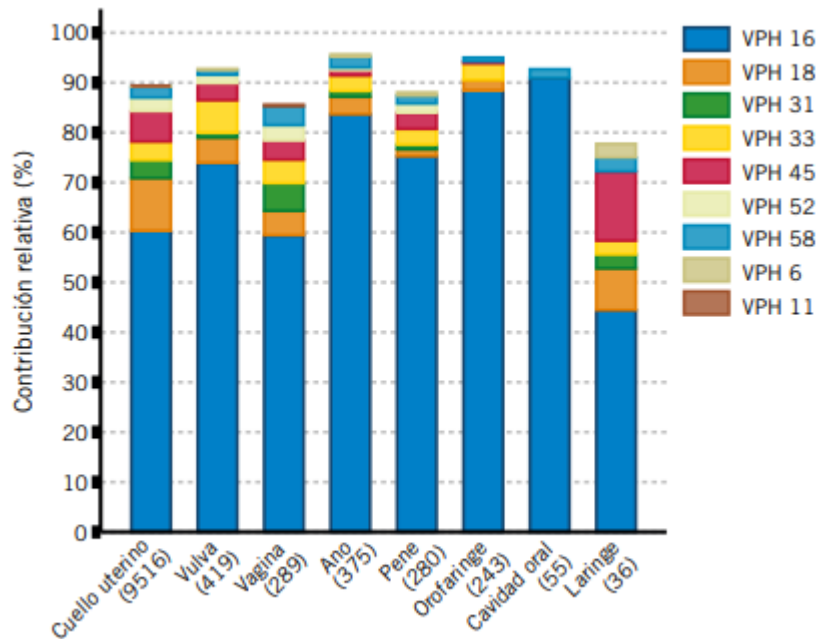
Enfermedad	Patología	Tipos de VPH más frecuentemente asociados
Verrugas Comunes		2,4,7
Verrugas Planas		3,10 en ocasiones: 26,27,28,29,41
Verrugas Plantar		1,2,4
Epidermodisplasias Verruciformes	Verrugas Planas	3,10
	Placas parecidas a Pitiriasis	5,8; menos comunes 9,12,14,15, 17, 19,20, 21–25, 36–39, 47,49
	Carcinoma Escamo-celular por exposición al sol	5, 8, menos comunes 14,17,20,47
Verrugas Anogenitales	Verrugas Externas	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81, 89
	Papilomas del Cuello Uterino	6,11
	Tumor de Buschke–Lowenstein	6
	Papulosis Bowenoide	16,55
Precánceres y Cánceres Anogenitales	Grupo 1: Carcinogénicos para los Humanos	16,18, 31, 33, 45, 51, 52
	Grupo 2A: Probablemente Carcinogénicos para los Humanos	68
	Grupo 2B: Posiblemente Carcinogénicos para los Humanos	26, 53, 64, 65, 66, 67, 69, 70, 73, 82
Lesiones Orales	Papilomas Orales	2,6,7,11,16,18,32,57
	Papilomas Laríngeos	6,11
	Hiperplasia Focal (Enfermedad de Heck)	13,32
	Carcinoma Orofaringeo	16,18

Fuente: imagen tomada de epidemiología del virus del papiloma humano¹⁸.

2.1.1.5.1 Cánceres asociados al VPH

La infección persistente a genotipos de VPH de alto riesgo, es responsable de prácticamente todos los casos de cáncer de cuello uterino, de la mayoría de los cánceres de ano (83%) y de vagina (71%), y de un porcentaje entre el 22-28% de los cánceres de vulva, pene y de cabeza y cuello (larínge, esófago)²⁹, también está involucrado en el cáncer de vejiga y pulmón. Se ha visto que el VPH podría estar relacionado en el cáncer de mama. Desde 1992, la infección por VPH se ha propuesto como un posible factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de seno.

Figura 6. Contribución relativa de los VPH 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58, 6 y 11 en los cánceres relacionados con el VPH, en el mundo.



Fuente: imagen tomada de vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH) y adolescencia²⁹.

El VPH es una de las principales causas de cáncer en el mundo en ambos sexos, aunque el 90% de los casos se producen en mujeres. Se estima que la infección por VPH de alto riesgo causa cerca del 4% (690.000 casos) de los nuevos casos de cáncer en el mundo, y se le atribuyen un 31% de los casos de cáncer debidos a infecciones²⁹

El cáncer de cuello uterino es el tipo de cáncer más común causado por el VPH, representa el 80% de los casos de cáncer relacionados con este virus. Se cree que prácticamente el 100% de los casos de este tipo de cáncer están relacionados con el VPH. A nivel mundial, el cáncer de cuello uterino es el tercer tipo de cáncer más común en mujeres, Los genotipos de VPH 16 y 18 son los responsables del 71% de los casos de cáncer de cuello

uterino debido a su alta capacidad oncogénica, mientras que otros genotipos, como el VPH 31, 33, 45, 52 y 58, son responsables de un 20% de los casos²⁹.

La incidencia del cáncer anogenital es mucho menor a la del cáncer de cuello uterino, sin embargo, se ha observado un aumento de la incidencia en algunas de estas localizaciones, especialmente en vulva y ano. Se estima que este aumento se debe a cambios en comportamiento sexual de mayor riesgo. La mayor parte de los casos de cáncer en estas localizaciones son atribuibles al VPH 16²⁹.

El cáncer de cabeza y cuello puede ser causado por ciertos genotipos oncogénicos del VPH, especialmente el VPH 16, y puede afectar a la cavidad oral y faringe, incluyendo la zona amigdalara, orofaringe, base de la lengua y laringe. Este tipo de cáncer vinculado al VPH es más común en hombres que en mujeres, y se ha observado un aumento de su incidencia en países desarrollados en los últimos años, posiblemente debido a cambios en los comportamientos sexuales y el consumo de tabaco y alcohol. Los estudios sugieren que la prevalencia del VPH en la población es un factor clave en el desarrollo de este tipo de cáncer³⁰.

El cáncer de mama se ha visto involucrado en una posible relación con el VPH. Desde que se presentó la primera prueba de que existe una relación entre el cáncer de mama y el virus del papiloma humano (VPH) en 1992. Se han llevado a cabo distintos estudios para investigar este tema, en los cuales se han obtenido resultados contradictorios⁸.

En un estudio, en el cual se recolectaron biopsias de las pacientes con cáncer de mama y de patología benigna, se detectó el VPH en un 63,6% por medio de técnicas de PCR e hibridación. A pesar de la presencia del virus en las biopsias, se determinó que hacen falta más pruebas confirmatorias e incluso más investigaciones para determinar el papel del virus en la etiología y desarrollo del cáncer de mama⁸.

En otro estudio, en el cual se recolectaron 72 biopsias de cáncer de mama, se encontró la presencia viral del papiloma humano en un 48,6 %, por lo cual se demostró la asociación de VPH con el desarrollo de cáncer de mama. A pesar de esa afirmación se menciona que el papel del VPH en los cánceres de seno aún es cuestionable y se requiere más investigación al respecto⁹.

2.1.1.7 Prevención Primaria

La prevención primaria se encarga de evitar, mediante medidas, la aparición de una enfermedad o problema de salud, por medio del control de los factores causales, predisponentes o condicionantes, con el objetivo de disminuir la incidencia de la enfermedad³⁰.

La prevención primaria es una herramienta eficaz para la disminución de la incidencia de las enfermedades, incrementando y mejorando la salud de la población. La educación y la vacunación son pilares fundamentales dentro de la prevención primaria.

2.1.1.6.1 Vacunación

Las vacunas se han utilizado desde hace décadas con el fin de estimular al sistema inmunológico y de esta manera prevenir enfermedades y discapacidades, beneficiando a la salud pública mundial.

Las vacunas activan la respuesta inmunológica del cuerpo contra un patógeno específico, permiten que el sistema inmunológico reconozca al patógeno y produzca una respuesta defensiva. De esta manera, el cuerpo se prepara para combatir el patógeno real en el futuro, lo que puede prevenir la enfermedad o reducir su gravedad y duración.

Para prevenir el desarrollo de cáncer asociado a la infección persistente por VPH la vacunación es una gran alternativa primaria, es considerada la forma más efectiva a largo plazo para evitar infecciones y las enfermedades relacionadas con el VPH. Las vacunas no brindan protección frente a todos los genotipos de VPH.

Las vacunas profilácticas contra el VPH previenen la infección por VPH y las enfermedades asociadas con el virus. Sin embargo, no tienen efecto terapéutico frente a infecciones o lesiones existentes en el momento de la vacunación. Por lo tanto, los programas

de vacunación se dirigen a la población adolescente, es decir antes de la primera exposición al VPH³⁰.

Sin embargo hay autores que creen que, de igual forma, una población mayor estaría beneficiada. El autor Galdos³¹ menciona lo siguiente:

La extensión de la vacunación hasta los 26 años en hombres y mujeres ha mostrado gran eficacia para prevenir la infección contra los tipos de VPH no adquiridos e incluidos en la vacuna que se aplica; además, es costo efectivo para las tres vacunas. En la población hasta los 45 años y por encima de esta edad, también se ha mostrado eficacia contra la infección persistente como para la enfermedad, pero hay disminución en la eficacia con el incremento de la edad y no es costo beneficio en esquemas de solo vacunación. Sin embargo, en países en desarrollo, se está evaluando el costo beneficio de estrategias combinando la vacunación con la detección de VPH, es decir, combinando prevención primaria y secundaria en la población de mayor edad. En forma individual es posible la vacunación en las mujeres mayores de 26 años, pero debe entenderse que solo es útil para los tipos de VPH no adquiridos.

Extender la edad para la vacunación, a pesar de la disminución de su eficacia, tiene ventajas, ya que proporciona una mayor protección a la población y puede ayudar a reducir aún más la propagación del virus.

Brotons et al ³⁰ respecto a la vacunación menciona:

Puesto que las vacunas no brindan protección frente a todos los genotipos de VPH ni frente a infecciones ya existentes, es necesario que las mujeres vacunadas sigan las recomendaciones de cribado cervical. En noviembre de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha lanzado una campaña global para eliminar el cáncer de cuello uterino como problema de salud pública durante el siglo XXI, proponiendo un umbral de eliminación de 4 casos por cada 100.000 mujeres-año. Esta campaña, a la cual se han adherido y comprometido todos los países, ha marcado como objetivos que, como mínimo el 90% de las niñas tienen que haber recibido la vacuna frente al VPH al cumplir los 15 años, el 70% de las mujeres tienen que haber sido cribadas con

una prueba de alto rendimiento, al menos dos veces en el rango de edad de 35 a 45 años y, al menos el 90% de las mujeres con lesiones precancerosas y cánceres invasivos reciban tratamiento.

Las vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH) aprobadas por agencias reguladoras como la Agencia Europea del Medicamento (EMA) o la Food and Drug Administration (FDA) han demostrado un excelente perfil de seguridad en ensayos clínicos que se han llevado a cabo durante más de 14 años. Además, el Comité Consultivo Sobre Seguridad de las Vacunas de la Organización Mundial de la Salud (OMS), también conocido como GACVS, ha confirmado la seguridad de estas vacunas en su evaluación. En general, se puede afirmar que las vacunas contra el VPH han sido respaldadas por varios organismos internacionales y reguladores sanitarios, que han confirmado su seguridad en la prevención de infecciones y enfermedades relacionadas con el VPH³⁰.

La seguridad y eficacia de la vacuna contra el VPH han sido evaluadas a través de numerosos estudios clínicos y se ha demostrado que es una estrategia efectiva para prevenir la infección por el VPH y reducir el riesgo de desarrollar cáncer cervical y otras enfermedades relacionadas con el VPH.

Las reacciones adversas observadas con más frecuencia, son las reacciones en el lugar de inyección (eritema, dolor e hinchazón) y el dolor de cabeza. En general, estas son de una intensidad leve o moderada, y se resuelven espontáneamente en pocos días. Después de la vacunación (o incluso antes) se puede producir, especialmente en adolescentes, un síncope, que estaría relacionado con el proceso de vacunación y no con la vacuna (por una reacción psicógena a la inyección). Es importante, por tanto, tenerlo en cuenta y establecer procedimientos para evitar lesiones derivadas del síncope³⁰.

Las vacunas que actualmente están aprobadas son Cervarix®, Gardasil® y Gardasil 9®¹⁹, en la tabla 1 se señala el tipo de VPH al que genera protección y las pautas de vacunación respectivamente.

Tabla 1. Vacunas aprobadas contra el virus de papiloma humano.

	Vacuna bivalente	Vacuna tetravalente	Vacuna nonavalente
Nombre comercial	Cervarix®	Gardasil®	Gardasil 9®
Tipo de VPH.	VPH16 y VPH18.	VPH6, VPH11, VPH16 y VPH18.	VPH6, VPH11, VPH16, VPH18, VPH31, VPH33, VPH45, VPH52 y VPH58.
Pauta de vacunación	- De 9-14 años: 2 dosis (0 y 5-13 meses) - A partir de 15 años: 3 dosis (0, 1 y 6 meses)	De 9-13 años: 2 dosis (0 y 6 meses) - A partir de 14 años: 3 dosis (0, 2 y 6 meses)	- De 9-14 años: 2 dosis (0 y 6-12 meses) - A partir de 15 años: 3 dosis (0, 2 y 6 meses)

Fuente: elaboración propia con base en la referencia¹⁹

Las vacunas están compuestas similarmente al virus, la diferencia es que carecen de ADN, por lo que no son infecciosas. Usualmente los esquemas de vacunación son dirigidos a niñas entre 9 y 13 años de edad, variando algunos años en cada país, respecto a la vacunación en niños se ha empezado en algunos países su vacunación. Se recomienda dos dosis con un periodo no menor de 6 meses entre una dosis y otra, esto de acuerdo con la OMS¹⁹. En Costa Rica la vacuna está incluida en el esquema oficial de vacunación, por lo que es obligatoria, comprende la aplicación de 2 dosis en un esquema en tiempo 0 y 6, la primera dosis se aplica tiempo cero en niñas con edad de 10 años, la segunda dosis en 6 meses después de la primera dosis. Aún en Costa Rica la vacunación en niños no está incluida en el esquema oficial de vacunación³⁰.

Las tres vacunas están indicadas a partir de los 9 años de edad para la prevención de lesiones precancerosas anogenitales (cervicales, vaginales, vulvares y anales), el cáncer de ano y el cáncer de cuello uterino relacionados con los genotipos de VPH de alto riesgo incluidos en las vacunas. Además, la vacuna tetravalente y la nonavalente también están indicadas para la prevención de las verrugas anogenitales, y la vacuna nonavalente para la prevención del cáncer de vulva y vagina. En junio de 2020, la FDA americana incluyó en las indicaciones de la vacuna nonavalente, la prevención de cáncer de orofaringe y otros cánceres de cabeza y cuello relacionados con los genotipos incluidos en las vacunas. Esta indicación todavía no ha sido aprobada por la EMA³⁰.

Existen algunas situaciones en las que no se recomienda la vacunación contra ciertas enfermedades. Por ejemplo, la vacunación está contraindicada en personas que son hipersensibles a alguno de los componentes de la vacuna o que han tenido una reacción anafiláctica a una dosis previa. Además, en personas que padecen una enfermedad febril aguda grave, se debe posponer la vacunación³⁰.

En el caso de la vacunación durante el embarazo, se debe tener precaución ya que los datos de seguridad son limitados. No se recomienda la vacunación durante el embarazo, pero en caso de que se administre inadvertidamente a una mujer embarazada, no es necesario tomar ninguna medida ya que los estudios realizados hasta el momento no han demostrado un aumento de efectos adversos en el embarazo, como abortos espontáneos, muertes fetales o anomalías congénitas. Es importante que las mujeres embarazadas discutan los riesgos y beneficios de la vacunación con su médico antes de tomar una decisión³⁰.

Se espera que en algún momento Costa Rica tenga los recursos necesarios para incluir a los niños en la vacunación obligatoria contra el VPH, ya que tanto hombres como mujeres pueden verse afectados por este virus.

Es importante destacar que tanto hombres como mujeres pueden verse afectados por el VPH y sus consecuencias. La inclusión de los niños en la vacunación contra el VPH podría contribuir a la prevención de otras enfermedades asociadas al virus, como el cáncer anal, el cáncer de pene y ciertos tipos de cáncer de cabeza y cuello.

2.1.1.6.2 Educación

La educación es una de las herramientas más importantes para la prevención de la infección por el VPH. Es esencial proporcionar educación sexual adecuada, incluyendo información con relación a métodos de barrera como el condón y/o barreras de látex bucales.

Además de informar acerca de los métodos de prevención, es importante fomentar con relación a la importancia de la detección temprana mediante exámenes regulares de detección del cáncer y el VPH. También es importante abordar los estereotipos y mitos relacionados con la infección por VPH y otras enfermedades de transmisión sexual, y promover una cultura de prevención y cuidado de la salud sexual.

Es fundamental que la educación acerca del VPH sea accesible a todas las personas, independientemente de su edad, género, orientación sexual o situación socioeconómica. Al proporcionar educación adecuada y accesible, podemos ayudar a prevenir la propagación del VPH y reducir el riesgo de cáncer y otras enfermedades asociadas con esta infección.

Los condones pueden proporcionar cierta protección contra el VPH, sin embargo, no son capaces de prevenir completamente las infecciones. Esto se debe a que los condones no cubren todas las áreas del cuerpo que pueden infectarse con VPH, como la piel del área genital o anal.

Es importante destacar que, aunque los condones no ofrecen una protección total contra el VPH, sí proporcionan cierta protección y son una herramienta importante para reducir el riesgo de infecciones de transmisión sexual. Además, el uso de condones también puede ayudar a prevenir la transmisión del VIH y otras infecciones de transmisión sexual.

Para mejorar la salud y el bienestar de la población, es necesario fortalecer los programas de prevención y tratamiento de las Infecciones de Transmisión Sexual (ITS). Estas enfermedades representan un importante problema de salud pública, ya que pueden tener consecuencias graves para la salud reproductiva, la calidad de vida y la mortalidad de las personas afectadas. Por lo tanto, es fundamental que se implementen y promuevan programas

eficaces de educación, prevención, detección y tratamiento de las ITS, que contemplen la atención integral de las personas afectadas, la promoción de la salud sexual y reproductiva, y la lucha contra el estigma y la discriminación asociados a estas enfermedades. De esta manera, se contribuirá a mejorar la salud y el bienestar de la población en general.

Es esencial que tanto los hombres como las mujeres tengan conocimientos suficientes acerca de las ITS y el VPH, lo que les permitirá tomar decisiones informadas y responsables con relación a su salud sexual y reproductiva. La promoción de una educación sexual integral que incluya información relativa a la prevención, detección y tratamiento de las ITS puede contribuir significativamente a reducir los riesgos asociados con estas enfermedades.

2.1.1.8 Prevención Secundaria

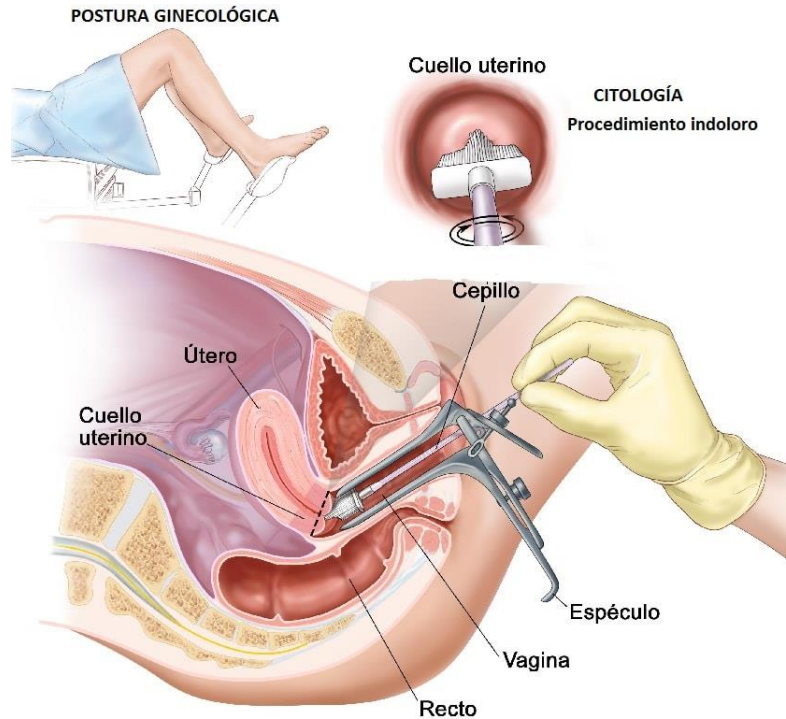
La prevención secundaria consiste en la detección y tratamiento temprano aun sin manifestaciones clínicas, por medio de un examen físico periódico y la búsqueda de casos²⁹.

En la prevención secundaria, el diagnóstico temprano, la captación oportuna y el tratamiento adecuado, son esenciales para el control de la enfermedad. El diagnóstico temprano de los casos y el control periódico de la población para evitar o retardar la aparición de las secuelas es fundamental³².

2.1.1.7.1 Citología

En una citología se recoge una muestra de células, y se basa en el estudio de las características morfológicas del núcleo, citoplasma y relación núcleo-citoplasma de las células, nos permite detectar la presencia de células alteradas o anormales. En el caso del cáncer cervicouterino se realiza la citología exfoliativa con tinción de Papanicolau (citología vaginal) que es uno de los más utilizados a nivel mundial³².

Figura 7. Realización de Papanicolau



Fuente: imagen tomada de VPH: Generalidades, prevención y vacunación³¹.

Las citologías se consideran una técnica sencilla y no agresiva para detectar anomalías celulares, por lo cual es de gran utilidad y ampliamente utilizada mundialmente. En el caso de usarse para una citología cervical (Papanicolau) esta es considerada una prueba de tamizaje.

2.1.1.7.2 Colposcopia

La colposcopia es un estudio que se realiza por medio de un microscopio de baja potencia llamado colposcopio. Este instrumento permite observar el epitelio y los vasos sanguíneos del cuello uterino, vagina o vulva, este se utiliza en conjunto con ácido acético que se coloca en el área que se examina. Además, si es necesario se puede tomar una biopsia durante la colposcopia para obtener una muestra de tejido y analizarlo en un laboratorio.

2.1.1.7.3 Prueba de VPH

Debido a que el VPH no puede ser propagado en los cultivos celulares convencionales, las pruebas para su estudio se fundamentan en la biología molecular, enfocando la detección de los ácidos nucleicos virales. Existe una amplia variedad de formatos, incluidos aquellos que se basan en la detección de ADN, ARN mensajero (ARNm), los que detectan grupos de VPH-AR y los que identifican tipos virales específicos. La gran mayoría emplea en alguno de sus pasos a la amplificación génica por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), tanto convencional como en tiempo real y/o la hibridación de ácidos nucleicos. Más recientemente se desarrollaron pruebas que detectan la sobreexpresión de las oncoproteínas E6 y E7 de algunos VPH-AR³³.

Existen diversas técnicas de diagnóstico para la identificación del VPH, entre las cuales podemos encontrar herramientas diagnósticas: métodos de biología molecular, detección de ADN y detección de ARN³³.

Figura 8. Técnicas de diagnóstico de identificación por virus del papiloma humano.

Técnica	Características	Referencia
Herramientas diagnósticas de visualización		
Cámara fotográfica de alta resolución en teléfonos inteligentes	Inspección por expertos usando herramienta de visualización	(18,17)
Métodos bioquímicos		
P16INK4a	Crecimiento celular incontrolado	(19)
Ki-67	Marcador de crecimiento tumoral	(19)
MCM 2	Fase S del ciclo celular aberrante	(19,20)
TOP2A	Fase S del ciclo celular aberrante	(19,20)
ACTN4	Aumento en ciclos celulares aberrantes	(21)
Métodos de Biología Molecular		
Cambios Genéticos		
Cambios cromosómicos	Pérdidas y ganancias de brazos cromosómicos largos y cortos	(19,20)
microARNs	Aumento y disminución para permitir la carcinogénesis	(22)
Cambios epigenéticos	Cambios en la metilación en el ADN de los queratinocitos y/o en el ADN viral durante la carcinogénesis	(20)
Detección de ADN aprobado por la FDA		
Digene Hybrid Capture 2	Detección de genotipos de algunos VPH de alto riesgo y bajo riesgo	(23,24)
Cervista HPV HR	Detección de genotipos de algunos VPH de alto riesgo y bajo riesgo	(23,25,26)
Cervista HPV 16/18	Detección de genotipos de algunos VPH de alto riesgo y bajo riesgo	(27)
Cobas HPV Test	Detección de genotipos de algunos VPH de alto riesgo con identificación específica de VPH-16 y VPH-18	(15,28)
Detección de ARN aprobado por la FDA		
Aptima HPV test	Identificación de RNAm de E6/E7 del VPH, aprobado por la FDA	(29,32)
Aptima HPV 16 18/45	Identificación de RNAm de E6/E7 del VPH, con identificación específica de VPH 16, 18 y 45, aprobado por la FDA	(23)
Test comerciales	193 test para la identificación del VPH y al menos 127 variantes sin aprobación de la FDA	(31)

Fuente: imagen tomada de Modernas metodologías diagnósticas para la detección del Virus del Papiloma Humano y prevención del cáncer de cuello uterino³⁴.

2.1.1.7.4 Biopsia

Se obtiene una pequeña muestra de tejido anormal que sugiere tejido neoplásico para su posterior examen en el laboratorio por un patólogo, se estudia el tejido con un microscopio o se realizan otras pruebas con el tejido³⁵.

Otras de las herramientas utilizadas son el legrado endocervical (LEC), crioterapia, escisión electroquirúrgica con asa (LEEP), conización, estas utilizadas en lesiones del cuello uterino³⁴.

2.2 Cáncer de mama

Cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en mujeres y la primera causa de muerte en países desarrollados. Su incidencia está en aumento, pero su diagnóstico precoz ha logrado disminuir la mortalidad³⁶.

El cáncer de mama es un crecimiento anormal de células que comienza en la mama. Aunque las causas exactas son desconocidas, se cree que un tumor se origina a partir de un trastorno genético que provoca una serie de mutaciones o cambios moleculares suficientes para que las células se vuelvan malignas. Como resultado de estas mutaciones, la forma en que las células reciben señales se altera, lo que conduce a un crecimiento celular descontrolado, resistencia a la muerte celular y formación de nuevos vasos sanguíneos, lo que a su vez resulta en un estado invasivo de metástasis³⁷.

2.1.1 Epidemiología

Uno de los tipos de cáncer más relevantes a nivel mundial es el cáncer de mama, con alrededor de más de 2,2 millones de casos en el año 2020. La mayoría de los casos de cánceres de mama se encuentran en países de bajos y medianos ingresos³⁸.

A nivel mundial, representa el tumor más frecuente entre las mujeres, con un 22,7 % del total de cánceres femeninos. A pesar de que es una enfermedad típicamente femenina, también puede presentarse en varones, aunque en un porcentaje mucho menor, representando menos del 1 % de los tumores en el hombre, y puede considerarse como un tumor raro en el espectro de los cánceres masculinos³⁹.

La situación de salud pública relacionada con el cáncer en Costa Rica se asemeja mucho a la de los países desarrollados, ya que esta enfermedad representa la segunda causa de mortalidad en el país, siendo superada solamente por las enfermedades cardiovasculares³⁶.

Durante el período de 1995 a 2012 en Costa Rica, se ha observado un aumento del 37% en las tasas de cáncer de mama, especialmente en mujeres mayores de 50 años. Este tipo de cáncer es más común en la región del Valle Central y es responsable de la mayoría de las muertes entre los diferentes tipos de cáncer en mujeres. Las tasas de mortalidad más altas se han mantenido estables en los últimos años y se observan principalmente en grupos de edad avanzada. Actualmente, el cáncer de mama es el tipo de cáncer más común en términos de incidencia, solo superado por el cáncer de piel no melanoma, y ocupa el primer lugar en mortalidad, superando al cáncer gástrico³⁷.

Debido a la elevada incidencia los gobiernos se dedican a elaborar estrategias, medidas y programas para reducción de esta. La continua investigación permite un mejor entendimiento de la enfermedad y un reforzamiento de medidas de prevención primaria.

“Dado que las afecciones neoplásicas de la mama, por su morbilidad y mortalidad, constituyen un problema de salud con profunda repercusión socioeconómica, se requiere de un reconocimiento de sus factores de riesgo”³⁹.

La supervivencia del cáncer de mama varía en cada país, las tasas más altas registradas son América del Norte, Suecia y Japón, donde la tasa de supervivencia es del 80%. En países de ingresos medios, la tasa de supervivencia es del 60%, mientras que en países de bajos ingresos, la tasa es del 40%. La diferencia en las tasas de supervivencia puede explicarse por la falta de programas de prevención, detección precoz e información adecuada en los países en desarrollo. Es importante destacar que la detección temprana es clave en la

lucha contra el cáncer de mama y que los programas de detección y prevención pueden mejorar significativamente la tasa de supervivencia en todo el mundo⁴⁰.

2.1.2 Factores de riesgo

“El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea causada por la progresiva acumulación de aberraciones genéticas. Existen múltiples factores que elevan el riesgo de desarrollarlo, pero el 50% de los casos no se identifican”³⁹.

Los factores de riesgo se dividen en dos grandes grupos, los modificables y no modificables, en cuanto a los modificables se encuentra el estilo de vida y los no modificables serían los factores genéticos y hormonales, estos últimos tienen mayor carga contributiva⁴¹.

Aunque los factores de riesgo son conocidos por tener un papel importante en el desarrollo del cáncer de mama, es importante tener en cuenta que su presencia no siempre garantiza la aparición de esta enfermedad. De igual manera, existen casos en los que el cáncer de mama se presenta sin que se conozca la presencia de ningún factor de riesgo. Existen múltiples factores y variables que influyen en su desarrollo, lo que hace que su prevención y detección temprana sean tan importantes.

Los factores no modificables incluyen la edad, la raza, la menarquía, los antecedentes familiares de cáncer de mama y las enfermedades benignas de la mama. Por otro lado, los factores modificables están relacionados con el medio ambiente y el estilo de vida, como la alimentación, el consumo de tabaco y alcohol, la actividad física y el sobrepeso u obesidad. Sin embargo, los factores genéticos tienen una mayor contribución en el desarrollo del cáncer de mama. Por lo tanto, adoptar un estilo de vida saludable puede ayudar a reducir el riesgo de cáncer de mama⁴¹.

2.1.3 Patogenia

“El cáncer es impulsado por alteraciones del ADN, que incluyen reordenamientos cromosómicos, mutaciones y cambios epigenéticos, como la hipermetilación del promotor.

Esto da como resultado la activación de genes promotores del crecimiento (oncogenes) o la supresión de genes inhibidores del crecimiento (genes supresores de tumores)".

En el caso del cáncer de mama, no se trata de una enfermedad única, sino de un conjunto variado de enfermedades con un comportamiento diverso. Este grupo de enfermedades presenta diferencias morfológicas, las cuales se pueden observar en los distintos tipos de cáncer a nivel histológico³⁹.

El cáncer de mama es una enfermedad multifactorial en la que intervienen diversas vías patogénicas:

En la patogénesis del cáncer de mama se encuentran involucradas diversas vías, como es el caso de la vía fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K/AKT) y la ruta Ras-Raf-MEK-ERK (RAS/MEK/ERK), las cuales se encargan de proteger a las células de la apoptosis; sin embargo, cuando existe alguna mutación en los genes que codifican para estas vías, el mecanismo de apoptosis pierde su funcionalidad. Se ha podido demostrar que la exposición constante a estrógenos genera estas mutaciones, además de que la sobreexpresión de leptina (asociado a obesidad) en tejido adiposo mamario ocasiona un aumento de la proliferación celular y a la vez la formación de cáncer⁴².

2.1.4 Clasificación del cáncer de mama

El cáncer de mama puede ser clasificado en diferentes tipos según las características de las células mamarias a partir de las cuales se desarrolla, así como según el grado de extensión de la enfermedad y su evolución a lo largo del tiempo.

Clasificación anatomopatológica

Según la afección o no de la membrana basal, se clasifican en no invasivos (in situ) o invasivos. Dentro de los tumores no invasivos se encuentra al carcinoma intraductal in situ y al carcinoma lobulillar in situ. Por otra parte, el carcinoma invasivo es aquel que invade más allá de la membrana basal. Entre los principales tipos histológicos de carcinoma de mama se encuentran, en orden descendente, el ductal con un 79%, el lobulillar con un 10%, seguido del tubular, mucinoso y medular. Por último, con un 1%, se encuentra el papilar y el metaplásico³⁵.

Otra manera de clasificar el carcinoma de mama es mediante la utilización de la inmunohistoquímica, esta es una técnica que permite detectar proteínas en las células. Esto ha permitido categorizar los carcinomas de mama según la presencia o ausencia de receptores de estrógenos, progesterona y de los receptores HER2 (factor de crecimiento epidérmico)³⁴.

Alrededor del 75% al 80% de los cánceres de mama son positivos para los receptores hormonales de estrógeno o progesterona, mientras que entre el 15% al 20% son positivos para HER2, y un 10% y el 15% representa los carcinomas de mama triple negativo (CMTN), los cuales se definen por la ausencia de expresión de receptores hormonales y HER2³⁶.

Respecto a la clasificación por expresión genética se dividen en normal, luminal A, luminal B, basal y HER 2³⁶.

Sistema de estadificación TNM

La clasificación denominada TNM que se basa en el tamaño o características del tumor (T), el estado de los ganglios axilares (N) y la presencia o ausencia de metástasis a distancia (M) y se usa para describir la extensión del cáncer en la paciente.

Figura 9. Clasificación TNM del cáncer de mama

Tumor	
T1	Tumor de 2 cm o menos en su mayor dimensión
T2	Tumor de más de 2 cm pero menos de 5 cm en su mayor dimensión
T3	Tumor de más de 5 cm en su mayor dimensión
T4	Tumor de cualquier tamaño con extensión directa a la pared torácica o a la piel

Nódulos linfáticos regionales	
N0	No se palpan ganglios axilares
N1	Ganglios axilares movibles en el lado del tumor
N2	Ganglios axilares fijos en el mismo lado en ausencia de metástasis clínicamente evidentes
N3	Metástasis en los ganglios infra- o supraclaviculares

Metástasis	
MX	No se pueden evaluar metástasis distantes
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Fuente: imagen tomada de cáncer de mama³⁵

Estadios del cáncer de mama

El estadio del cáncer se refiere a la etapa en la que se encuentra el tumor en su desarrollo y es crucial para determinar el pronóstico y las opciones de tratamiento adecuadas para cada paciente. En el cáncer de mama, existen cinco estadios, numerados del 0 al IV. Es importante conocer el estadio preciso para tomar decisiones informadas con relación al tratamiento.

Figura 10. Estadios del cáncer de mama

Estadio	Definición
Estadio 0	Las células anómalas continúan contenidas en el conducto en el que aparecieron en un principio.
Estadio I	El tumor mide menos de 2 cm y pueden encontrarse pequeños grupos de células cancerosas en los ganglios linfáticos. El cáncer de mama de estadio I se divide en los estadios IA y IB.
Estadio II	El tumor mide menos de 2 cm y se ha extendido a los ganglios linfáticos en la axila o el tumor mide entre 2 cm y 5 cm de diámetro, pero no se ha extendido a los ganglios linfáticos en la axila. El cáncer de mama de estadio II se divide en los estadios IIA y IIB.
Estadio III	El tumor puede tener cualquier tamaño, pero: <ul style="list-style-type: none"> - se ha extendido a la pared torácica y/o la piel de la mama - se ha extendido a por lo menos 10 ganglios linfáticos en la axila o los ganglios linfáticos en la axila están unidos entre sí o a otras estructuras - se ha extendido a los ganglios linfáticos cerca del esternón (tórax óseo). - se ha extendido a los ganglios linfáticos debajo o encima de la clavícula El cáncer de mama de estadio III se divide en los estadios IIIA, IIIB, y IIIC
Estadio IV	El cáncer se ha extendido a otros órganos del cuerpo, con mayor frecuencia a los huesos, pulmones, hígado o cerebro. Dichos depósitos tumorales distantes se denominan metástasis*.

Fuente: imagen tomada de cáncer de mama³⁵

2.1.5 Pruebas diagnósticas del cáncer de mama

Gracias a la innovación y nuevas tecnologías se cuenta con varias pruebas y procedimientos importantes para el diagnóstico del cáncer de mama, ayudando en una detección precoz y seguimiento de la patología. A pesar de la variedad de estudios diagnósticos que existe hoy en día, constantemente se busca innovar y encontrar mejores opciones. El diagnóstico no solo incluye estudios de imagen, y la realización de biopsias, sino que el examen físico también es una pieza fundamental de un adecuado diagnóstico.

Lastimosamente los estudios de imagen tienen una limitación respecto al elevado costo, dificultando que gran parte de la población puedan costearlos.

2.1.5.1 Examen de mama

El diagnóstico comienza desde la autopercepción de la paciente por medio de un autoexamen de mama, pero aún más importante la palpación cuidadosa de la mama por parte

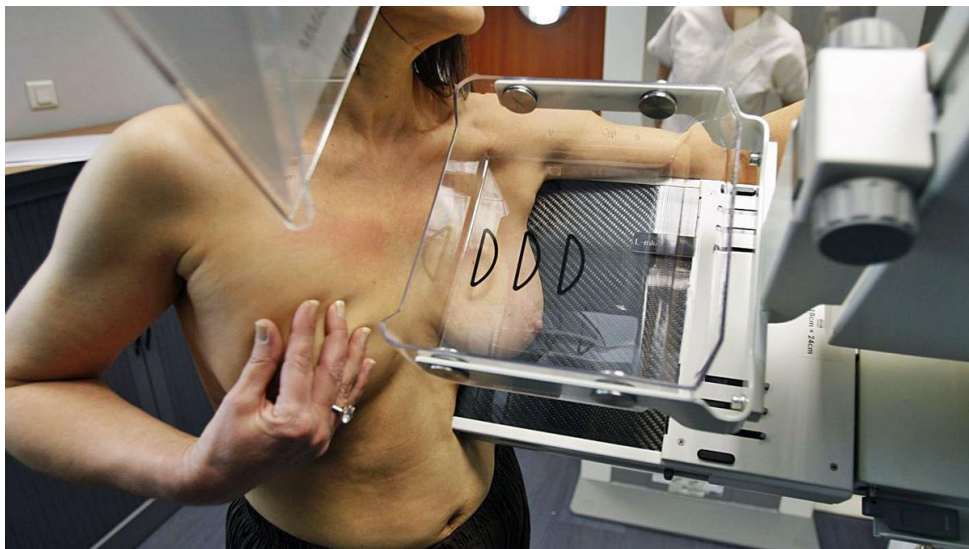
del médico, el examen requiere la palpación de ambas mamas y los ganglios linfáticos axilares, usando una técnica de palpación. Las lesiones encontradas se tienen que caracterizar adecuadamente, la exploración debe de ir de la mano con un interrogatorio completo.

2.1.5.2 Mamografía

La mamografía se caracteriza por tener una alta sensibilidad y especificidad, además de tener un bajo costo, es considerada el gold estándar para la detección de cáncer de mama, reduciendo un 19% de la mortalidad. Algunas de las limitaciones que presenta la mamografía es la incomodidad y el dolor, además de presentar riesgos de radiación⁴⁵.

Tomando en cuenta lo anterior, las características de la mamografía permiten que hoy en día sea uno de las pruebas más utilizadas, considerada como la estrategia de tamizaje para la detección temprana de cáncer. Su bajo costo y rapidez en su realización lo convierten en accesible para la población, lo que ha permitido la realización de campañas gratuitas con mayor frecuencia.

Figura 11. Realización de mamografía.



Fuente: imagen tomada de cáncer de mama³⁵

2.1.5.3 Ultrasonido

Otra de las técnicas principales de imagen es el ultrasonido, es utilizada para el diagnóstico, manejo y seguimiento, con una alta sensibilidad. Se caracteriza por no producir radiación lo que lo convierte en una excelente herramienta para mujeres embarazadas, además de una alta sensibilidad. Tanto la mamografía como el ultrasonido se caracterizan por su bajo costo, además de segura y operador dependiente.

2.1.5.4 Resonancia magnética

La resonancia magnética es una herramienta muy útil en el diagnóstico del cáncer de mama. Puede ser utilizada en aspectos del tratamiento, monitorización de las pacientes con alto riesgo, en la evaluación de metástasis y en la recurrencia tumoral. Los datos que suministra esta herramienta son útiles para tomar acciones como dar de alta a la paciente, en la estadificación del cáncer, evaluación de microcalcificaciones, lesiones premalignas y tumor residual en pacientes que han sido operadas⁴⁵.

2.1.5.5 Tomografía de emisión de positrones (PET) y Tomografía computarizada por emisión de foto único (SPECT)

El PET Y SPECT son dos técnicas que pueden utilizarse en el diagnóstico del cáncer de mama. En un estudio realizado en 15 pacientes con cáncer de mama con metástasis óseas se identificó un 85% de sensibilidad para la PECT y un 17% para la PET, respecto a la especificidad la SPECT tuvo un 99% y un 100% la PET, con una precisión del 96% y 85%⁴⁵.

2.1.5.6 Gammagrafía mamaria

La gammagrafía mamaria es un examen utilizado en casos de tejido mamario denso con masas palpables o cuando se han obtenido resultados anormales en mamografías. En este examen se utiliza tecnecio 99, una sustancia radioactiva que emite rayos gamma, los cuales son captados por un equipo especial que produce una imagen.

2.1.5.7 Punción - aspiración con aguja fina (PAAF)

La punción por aspiración con aguja fina es una prueba diagnóstica la cual se utiliza para obtener muestras de tejido o liquido de una tumoración o algún ganglio. Esta prueba utiliza una aguja por la cual se aspira el tejido o liquido en estudio, posteriormente se examina para detectar las células anormales o cancerígenas. El PAAF se realiza guiada por una ecografía, lo que ayuda a garantizar precisión, seguridad en la prueba y permite al médico ver en tiempo real. Es una técnica segura y bien tolerada por las pacientes.

2.1.5.8 Biopsia

La biopsia es un instrumento muy utilizado para determinar si la paciente tiene o no cáncer de mama.

Es una prueba que permite dar un diagnóstico definitivo. Una biopsia consiste en extraer una pequeña cantidad de tejido para un análisis con microscopio (instrumento que permite observar a muchas ampliaciones). Eso ayuda a conocer el tipo de células y las características del tumor. Estos datos son muy importantes para determinar el pronóstico y decidir el tipo de tratamiento más adecuado⁴⁶.

Al realizar la biopsia del seno o cirugía, se procede a realizar en la muestra obtenida un análisis de inmunohistoquímica, este nos permite determinar si las células cancerosas tienen o no receptores de hormonas en su superficie o receptores HER2, esto nos ayuda a decidir el tratamiento adecuado y el pronóstico.

2.1.5.9 Determinación de receptores hormonales

Cuando se determina que la muestra tiene receptores de estrógenos o progesterona, quiere decir que las células cancerígenas serán estimuladas provocando crecimiento del cáncer en presencia de estas hormonas.

Los cánceres positivos para receptores de estrógeno (ER+) o los cánceres positivos para receptores de progesterona (PR+) o ambos, se caracterizan por tener un crecimiento más lento que los que son negativos, por ello tienen un mejor pronóstico a corto plazo, sin embargo, podría regresar el cáncer años después⁴⁷.

En cuanto a los cánceres con receptores de hormonas negativos el tratamiento con terapia hormonal no servirá. Se caracterizan por tener un crecimiento rápido, en comparación a los cánceres de receptores de hormonas positivos, y por presentarse, comúnmente, en mujeres que aún no han tenido la menopausia⁴⁷.

2.1.5.10 Determinación de los receptores del gen HER2

Los cánceres de mama HER 2 positivos son aquellos que tienen niveles más elevados de la proteína HER2.

La HER2 es una proteína en el exterior de todas las células mamarias que promueve el crecimiento. Las células del cáncer de seno con niveles más altos de lo normal de HER2 se llaman HER2-positivas. Estos cánceres tienden a crecer y propagarse más rápido que otros tipos de cánceres de seno, pero responden al tratamiento con medicamentos que tienen como blanco a la proteína HER2⁴⁷

Los tumores triple positivos son aquellos que son positivos por HER2, ER Y PR. Son tratados con medicamentos hormonales y por medicamentos que tienen como objetivo a la proteína HER2. Por el contrario están los triple negativos que no tienen receptores de ER, PR y no producen exceso de proteína HER2, son cánceres que se propagan y crecen más rápidamente que la mayoría del resto de otros cánceres, estos son más comunes en mujeres menores de 40 años, raza negra o en aquellas mujeres con la mutación en el gen BRCA1. En

estos cánceres puede ser útil la quimioterapia ya que los tratamientos utilizados en triple positivos en estos no será útil⁴⁷.

2.1.5.11 Marcadores tumorales

Los marcadores tumorales utilizados en el cáncer de mama son definidos como:

Sustancias producidas por las células cancerígenas, o bien por otras células del cuerpo en respuesta a la presencia de un cáncer o en ciertas situaciones y patologías benignas. La mayoría de los marcadores tumorales (MT) son producidos tanto por células normales como por células tumorales, aunque se producen en niveles mucho más altos cuando hay un cáncer. Estas sustancias pueden encontrarse en sangre, orina y líquido ascítico o pleural entre otros, en los pacientes con cáncer. La mayor parte de ellos son proteínas⁴⁸.

A pesar de la gran utilidad de los MT estos tienen sus limitaciones, no son específicos para un tipo de cáncer, además existen algunas condiciones no cancerosas en las que se puede observar un aumento de los marcadores tumorales, no todos los pacientes con el mismo tipo de tumor tienen necesariamente niveles elevados de un marcador específico asociado a este tumor⁴⁴. A pesar de que los MT no son específicos y presentan ciertas limitaciones en el cáncer de mama son utilizados para el diagnóstico y seguimiento de las pacientes con la patología.

Bonilla-Sepúlveda⁴⁸ menciona que el antígeno carcinoembrionario y el antígeno de cáncer 15-3 (CA15-3) son los marcadores tumorales que se utilizan con frecuencia en el control y detección del cáncer de mama.

A pesar de que este autor menciona únicamente dos marcadores tumorales, en la práctica son utilizados más marcadores tumorales que son útiles en la práctica clínica.

Varios estudios indicaron que una variedad de biomarcadores bioquímicos que incluyen proteínas (es decir, Her2, ER y Ki67), ARNm (es decir, ERa, ERP y ERRy), enzimas (es decir, CEA y TSGF) y microARN (es decir, miR-21, miR-10b, miR-155 y miR-

145) podrían utilizarse como biomarcadores de diagnóstico para la detección y el seguimiento de pacientes con cáncer de mama⁴⁵.

2.1.6 Tratamiento del cáncer de mama

Una vez que se ha diagnosticado el cáncer de mama, es importante determinar el tratamiento más adecuado para la paciente, tomándose en cuenta las características específicas del tumor. Existe una gran variedad de opciones terapéuticas disponibles, las cuales pueden ser usadas en forma individual o combinada.

El tratamiento del cáncer de mama se basa en varios factores, como el tamaño del tumor, la estadificación y el tipo biológico de tumor (grado de diferenciación celular, receptores hormonales y de HER2), así como también de la situación de salud específica de cada persona, es decir, si además padece de otras enfermedades o algunas situaciones especiales del paciente⁴⁶.

Entre las opciones de tratamiento disponibles se encuentran la cirugía, la radioterapia, la quimioterapia, la terapia hormonal. La elección del tratamiento más adecuado dependerá de las características individuales de cada paciente y de las características del tumor.

Es importante destacar que el tratamiento del cáncer de mama puede tener efectos secundarios, tanto a corto como a largo plazo, que pueden afectar la calidad de vida del paciente. Es por ello que es fundamental discutir todas las opciones de tratamiento con el equipo médico y tomar una decisión informada en función de las necesidades individuales de cada paciente.

2.1.6.1 Cirugía para el cáncer de mama

El cáncer de mama puede ser tratado mediante cirugía, que es una de las opciones terapéuticas más comunes. Existen diferentes tipos de cirugía que se adaptan a las necesidades y características de cada paciente, con el objetivo principal de extirpar el tumor y cualquier tejido afectado, evitando la propagación del cáncer a otras partes del cuerpo.

Es importante destacar que la cirugía puede tener efectos secundarios. Además, los pacientes pueden experimentar cambios en su imagen corporal y autoestima debido a los cambios físicos asociados a la cirugía.

2.1.6.1.1 Cirugía conservadora

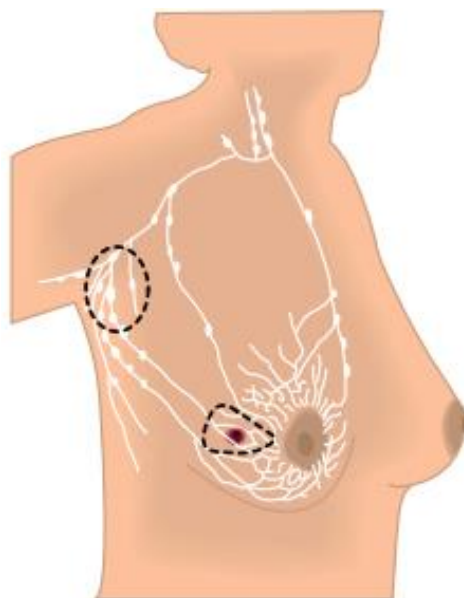
La cirugía conservadora, tiene como objetivo eliminar el tumor y cualquier tejido afectado sin ser invasivos, conservando al mismo tiempo el mayor porcentaje de mama tanto como sea posible, lo que quiere decir que solo se eliminará un segmento sin eliminar la totalidad de la mama. Este enfoque puede ser una opción terapéutica efectiva en casos de cáncer de mama en estadios tempranos y debe ser evaluado por un equipo médico especializado para determinar la mejor opción de tratamiento en cada caso individual.

2.1.6.1.1.1 Tumorectomía

La tumorectomía de mama es un procedimiento que consiste en eliminación el tumor con un margen pequeño tejido sano circundante, y en algunos casos podría incluir algunos ganglios linfáticos. A diferencia de la mastectomía este tiene como objetivo conservar la mayor parte de la mama y se utiliza comúnmente en casos de cáncer de mama en una etapa temprana.

En la tumorectomía, se hace una incisión en la mama para llegar al tumor y se extirpa junto con una pequeña cantidad de tejido normal cercano. Después de la cirugía, se examina el tumor y el tejido circundante para determinar si se ha eliminado todo el cáncer. En caso de detectar células cancerosas en el margen de tejido extraído, es posible que se requiera una cirugía adicional para extirpar más tejido. En la figura 12 se ejemplifican las áreas que se extirpan en una tumorectomía.

Figura 12. Tumorectomía



Fuente: imagen tomada de Guía para pacientes: cáncer de mama⁴⁵.

2.1.6.1.1.2 Mastectomía parcial o segmental

Esta consiste en la eliminación de un cuarto o segmento de la mama, ya que se busca extirpar una parte más extensa de tejido normal.

Después de someterse a la cirugía, se administra radioterapia en el área afectada. La combinación de la cirugía y la radioterapia se conoce como tratamiento conservador. En caso de requerir quimioterapia, la radioterapia se debe posponer hasta el final⁴⁶.

2.1.6.1.2 Cirugía radical

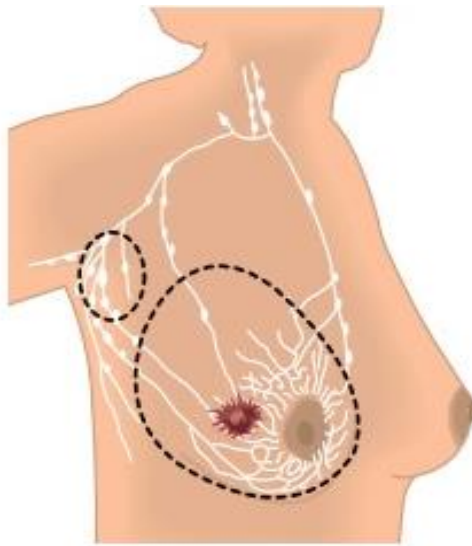
La cirugía radical es un procedimiento quirúrgico que engloba a la mastectomía radical simple y mastectomía radical modificada, estas son cirugías extensas. Son utilizadas en casos avanzados de cáncer de mama, sin embargo, en la actualidad se utiliza con menor frecuencia debido a que se buscan opciones de tratamiento menos invasivas y conservadoras.

Las cirugías radicales al ser tan invasivas tienen efectos colaterales significativos, además de tener efectos secundarios emocionales y psicológicos en las pacientes. Sin embargo, muchos pueden ser manejados de forma integral, con terapias de apoyo.

2.1.6.1.2.1 Mastectomía radical simple

La mastectomía radical simple es un procedimiento quirúrgico en el cual se extirpa toda la mama, incluyendo la piel, el pezón, la aureola y algunos ganglios linfáticos, pero no todos. Este tipo de mastectomía se utiliza generalmente para tratar cánceres de mama en etapa avanzada o cuando el tumor es grande en relación con el tamaño de la mama. En la figura 12 se ejemplifican las áreas que se extirpan en una mastectomía radical simple.

Figura 12. Mastectomía radical simple

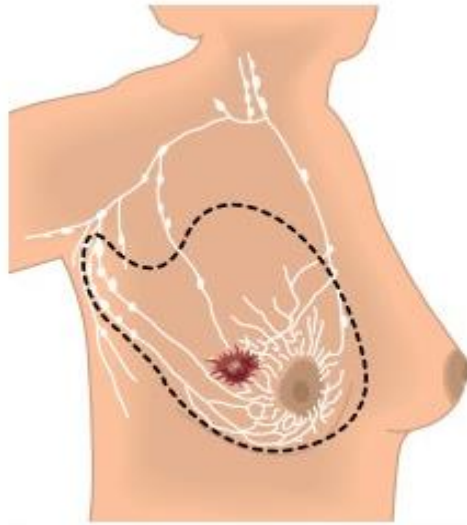


Fuente: imagen tomada de Guía para pacientes: cáncer de mama⁴⁵.

2.1.6.1.2.2 Mastectomía radical modificada

En la mastectomía radical modificada se extirpa el tejido mamario, piel, pezón, aureola y la mayoría de los ganglios linfáticos axilares. La figura 13 ilustra las regiones que son removidas durante el procedimiento de una mastectomía radical simple.

Figura 13. Mastectomía radical modificada.



Fuente: imagen tomada de Guía para pacientes: cáncer de mama⁴⁵.

2.1.6.1.3 Linfadenectomía axilar

La linfadenectomía axilar es un procedimiento quirúrgico que implica la extirpación de los ganglios linfáticos axilares, los cuales posteriormente serán analizados para detectar la existencia de células cancerosas. La cirugía consiste en la realización de una incisión en la axila para acceder los ganglios linfáticos, posteriormente se extirpan algunos o todos los ganglios linfáticos, dependiendo del estadio y tipo de cáncer de mama.

2.1.2.5.1.4 Biopsia del ganglio centinela

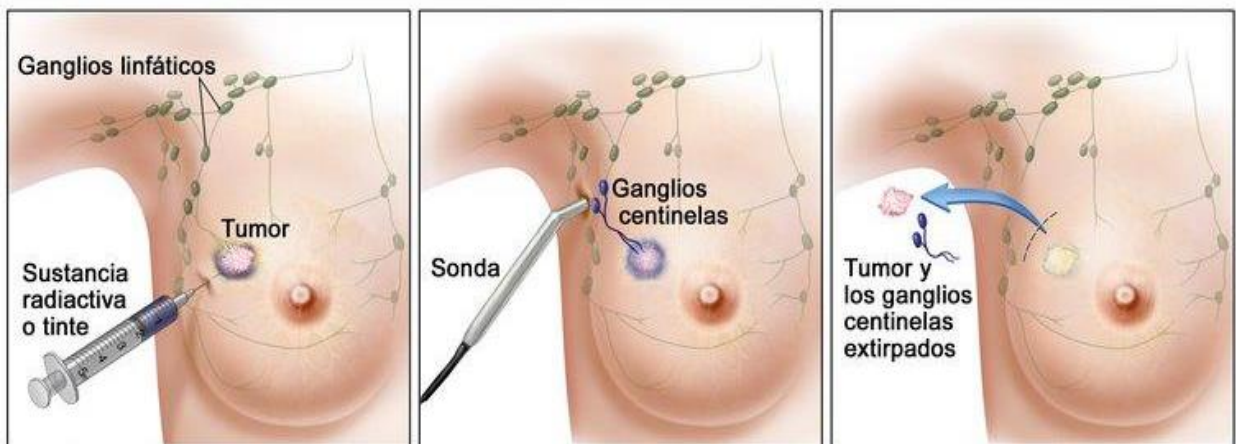
La biopsia del ganglio centinela es un procedimiento utilizado para determinar si el cáncer de mama se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos. Durante esta técnica, se inyecta un tinte o un radiofármaco en el área de la mama donde se encuentra el tumor, lo que permite identificar el primer ganglio linfático que recibe el drenaje linfático de la mama, conocido como ganglio centinela.

Si el ganglio centinela está afectado por el tumor, es necesario revisar el resto de los ganglios axilares cercanos y extirparlos. Sin embargo, si el ganglio centinela no está afectado,

es poco probable que los demás ganglios también lo estén, por lo que se puede evitar la cirugía de eliminación de los ganglios y los efectos secundarios que se pueden derivar de ella.

La biopsia del ganglio centinela permite determinar la extensión del cáncer de mama y planificar el tratamiento adecuado. Al evitar la extirpación innecesaria de ganglios linfáticos, se reduce la necesidad de una disección completa de los ganglios. La figura 14 muestra el procedimiento para la realización de una biopsia de ganglio centinela.

Figura 14. Biopsia de ganglio centinela.



Fuente: imagen tomada de Guía para pacientes: cáncer de mama⁴⁵.

2.1.6.2 Radioterapia

La radioterapia es un tratamiento común para el cáncer de mama que utiliza dosis altas de radiación que tiene la finalidad de destruir las células cancerosas y reducir el riesgo de recurrencia del cáncer.

En el cáncer de mama es habitual aplicar radioterapia después de la cirugía, con el objetivo de destruir posibles restos de células tumorales. Hay dos tipos de radioterapia: 1. Radioterapia externa: la radiación proviene de una máquina externa al cuerpo y está dirigida específicamente sobre el sitio donde se quiere utilizar el tratamiento. Se emplea diariamente, cinco días a la semana, y se acostumbra hacerla

durar varias semanas. El momento de la aplicación del tratamiento en la máquina es muy corto, de pocos minutos. 2. Braquiterapia o radioterapia interna: consiste en la implantación de unos tubos de plástico estrechos. La aplicación es a través de estos tubos, de una sustancia radiactiva directamente en el lugar o cerca de donde se ha quitado el tumor⁴⁶

2.1.6.3 Quimioterapia

La quimioterapia es un tratamiento sistémico para el cáncer de mama que utiliza medicamentos para destruir las células cancerígenas en todo el cuerpo. Los medicamentos se pueden administrar por vía oral o intravenosa y circulan por el torrente sanguíneo para llegar a todas las partes del cuerpo.

La quimioterapia se puede administrar en diferentes momentos durante el tratamiento del cáncer de mama. En algunos casos, se puede administrar antes de la cirugía (quimioterapia neoadyuvante) para reducir el tamaño del tumor y facilitar la cirugía. En otros casos, se puede administrar después de la cirugía (quimioterapia adyuvante) para reducir el riesgo de recurrencia del cáncer, también puede ser utilizada como tratamiento paliativo para aliviar los síntomas del cáncer avanzado y mejorar la calidad de vida de la paciente.

2.1.6.4 Tratamiento hormonal

El tratamiento hormonal es utilizado en los tumores de mama sensibles a la terapia hormonal, estos bloquean la acción de los estrógenos o progesteronas sobre las células tumorales, estos medicamentos pueden frenar el crecimiento, disminuir o eliminar el tumor.

Entre los medicamentos que bloquean los receptores estrógenos está el Tamoxifeno, Toremifeno (Fareston®), Fulvestrant (Faslodex). Algunos solo reducen los niveles de estrógenos como los inhibidores de aromatasa dentro de los que se encuentran Letrozol (Femara), Anastrozol (Arimidex), Exemestano (Aromasin). La supresión ovárica es otra opción de tratamiento, la cual podría ser quirúrgica por una ooforectomía, por medicamentos como los análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante o indirectamente por medicamentos de quimioterapia.

2.1.6.5 Tratamientos biológicos: anticuerpos monoclonales

Estas terapias biológicas consisten en dar sustancias que actúan ayudando al sistema inmunitario (el sistema de las defensas del cuerpo) a luchar contra el cáncer. Sólo actúan contra las células malignas del cáncer y no sobre las sanas, por lo tanto los efectos secundarios son menores y, generalmente, bien tolerados. Se indica este tratamiento cuando la persona tiene altos los niveles del gen HER2/neu que participa en el crecimiento celular. El fármaco utilizado se llama trastuzumab, y se puede aplicar solo o con quimioterapia. El medicamento actúa bloqueando este gen, que hace más lento, o incluso detiene, el crecimiento de las células malignas. La administración se hace por vía venosa⁴⁶.

2.1.7 Consejo genético

El cáncer de mama hereditario representa entre un 5% y el 10% de todos los casos de cáncer de mama. Esta forma de cáncer se produce principalmente debido a mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, que son genes de gran tamaño que desempeñan un papel fundamental en el mantenimiento de la integridad del ADN al reparar las roturas en la doble cadena del ADN. Además de estos genes, existen otros que también están relacionados con mutaciones y que cumplen funciones importantes en la reparación y mantenimiento del ADN⁴⁷.

Estas mutaciones se pueden relacionar con el Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario (HBOC); con un 85% de riesgo para cáncer de mama y con el 46% para el cáncer de ovario, trompas y peritoneal. También se pueden presentar con el síndrome de Lynch / Cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (HNPCC), con el 40 a 60% de riesgo de cáncer colorrectal y con un 9% a 12% para el cáncer de ovario⁴⁷.

Aquellas mujeres que portan las mutaciones BRCA1 y BRCA2 tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama y ovario en comparación con la población general. Estas mutaciones son hereditarias y se transmiten de padres a hijos. Para identificar a las pacientes portadoras de estas mutaciones se realizan pruebas genéticas.

Analizando específicamente el cáncer de mama en relación con la herencia genética se puede hablar del Síndrome Hereditario de Cáncer de Mama y Ovario el cual se trata de una enfermedad caracterizada por mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2, con un mayor riesgo de aparición temprana de cáncer de mama, primarias de mama múltiple, mama masculina y epitelial de ovario, trompa de Falopio o cánceres peritoneales primarios; además los cánceres de páncreas, próstata y melanoma son más comunes en personas con dicho síndrome. La probabilidad de identificar una mutación de BRCA1 y 2 en una mujer con cáncer de ovario a cualquier edad es entre el 13 y 18%⁴⁷.

Las pruebas genéticas en pacientes con cáncer de mama hereditario son útiles para detectar de manera más precisa a aquellos pacientes que presentan un mayor peligro de desarrollar esta enfermedad. Estas pruebas también pueden reducir posibilidad y tratamiento quirúrgico en pacientes con alto riesgo, y proporcionar información valiosa. También permite identificar a aquellos miembros de la familia que pueden presentar alguna probabilidad y brindarles medidas preventivas para reducir la amenaza de desarrollar cáncer de mama u otras enfermedades relacionadas.

El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG) creó un artículo con estrategias de detección y prevención que pueden ayudar a disminuir riesgos. Este artículo recomienda el asesoramiento para todas las mujeres con cáncer epitelial de ovario, con antecedentes personales o familiares de cáncer de mama o de ovario, creando una tabla que facilita los criterios principales para determinar qué tipo de pacientes se pueden beneficiar del asesoramiento genético:

1. Las mujeres afectadas con uno o más de las siguientes características tienen una mayor probabilidad de tener una predisposición hereditaria al cáncer de mama y de ovario, trompas o peritoneal, y deben recibir asesoramiento genético y recibir pruebas genéticas:
 - Cáncer epitelial de ovario, trompas o peritoneal
 - Cáncer de mama a los 45 años o menos.

- Cáncer de mama y tener un pariente cercano (de segundo a tercer grado) con cáncer de seno a los 50 años o menos o un pariente cercano con cáncer epitelial de ovario, trompas o peritoneal en cualquier edad.
- Cáncer de mama a los 50 años o menos con antecedentes familiares limitados o desconocidos (menos de dos parientes femeninas de primer o segundo grado que sobreviven después de los 45 años).
- Cáncer de mama y tener dos o más parientes cercanos con cáncer de mama a cualquier edad.
- Cáncer de mama y tener dos o más parientes cercanos con cáncer de páncreas o cáncer de próstata agresivo (puntaje de Gleason igual o mayor a 7)
- Dos primarias de cáncer de mama, la primera diagnosticada antes de los 50 años.
- Cáncer de mama triple negativo a los 60 años o menos
- Cáncer de mama y ascendencia judía ashkenazi a cualquier edad.
- Cáncer pancreático y tener dos o más parientes cercanos con cáncer de seno; cáncer de ovario, trompas o peritoneal; cáncer de páncreas; o cáncer de próstata agresivo (puntaje de Gleason igual o mayor a 7).

2. Las mujeres no se ven afectadas por el cáncer, pero una o más de las siguientes tienen una mayor probabilidad de tener una predisposición hereditaria al cáncer de mama y ovario, trompas o peritoneal y deben recibir asesoramiento genético y recibir pruebas genéticas:

- Un primer grado o varios parientes cercanos que cumplan con uno o más de los criterios antes mencionados.
- Un pariente cercano portador de una mutación BRCA1 o BRCA2 conocida, o portar otra mutación deletérea accionable conocida asociada con el síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario
- Un pariente cercano con cáncer de seno masculino⁴⁷.

La Sociedad Nacional de Consejeros Genéticos de Estados Unidos (ACMG), definen al asesoramiento genético como el proceso que ayuda a población a entender las implicaciones médicas, psicológicas y familiares de la genética en la enfermedad⁴⁷.

El asesoramiento genético es un proceso multidisciplinario que involucra a varios profesionales de la salud. Incluye un asesor genético, una enfermera en genética, médico especialista en genética, profesionales de salud mental, endocrinología, oncología, cirugía e internista; son de especial importancia para un adecuado manejo del paciente.

Según el estudio estadístico más reciente del Ministerio de Salud acerca de la incidencia de tumores malignos más frecuentes en Costa Rica en el año 2013, mostró al cáncer de mama como el segundo cáncer más frecuente en la población femenina con una tasa de 47.90 por cada 10,000 habitantes, además de ser el cáncer en general la segunda causa de muerte más frecuente en el país⁴⁷.

A pesar de los beneficios del uso de pruebas genéticas para la identificación de mutaciones genéticas relacionadas con el cáncer de mama hereditario, existen limitaciones importantes para la toma de estas pruebas. Una de las principales limitaciones es el elevado costo, lo que limita su capacidad para acceder a información importante acerca de su riesgo de desarrollar cáncer de mama u otros tipos de cáncer relacionados.

Es importante continuar investigando y desarrollando nuevas tecnologías para hacer que las pruebas genéticas sean más accesibles y precisas para las pacientes y sus familias.

2.1.8 Mastectomía profiláctica

La mastectomía profiláctica es una cirugía que se realiza para extirpar uno o ambos senos con el fin de reducir las posibilidades de desarrollar cáncer de mama. Aunque esta cirugía puede disminuir el riesgo de cáncer de mama en un 90% o más, no es una garantía de que la persona no vaya a padecer cáncer de mama. Esto se debe a que no es posible eliminar todas las células mamarias, incluso con la mastectomía, lo que puede dar lugar a la aparición de cáncer⁴⁸.

Hay dos situaciones en las que se puede considerar una mastectomía profiláctica. Por un lado, para mujeres con un alto riesgo de cáncer de mama debido a antecedentes familiares, mutaciones genéticas o por otros factores. Por otro lado, para mujeres que ya han sido diagnosticadas con cáncer de mama y deciden someterse a una mastectomía profiláctica en el momento de la cirugía para extirpar el seno afectado.

Dentro de las opciones de mastectomía profiláctica, existen dos tipos principales: la mastectomía profiláctica bilateral (BPM) y la mastectomía profiláctica contralateral (CPM).

La BPM es un procedimiento que implica la extirpación profiláctica de ambas mamas en mujeres que no han sido diagnosticadas con cáncer de mama en ninguna de las mamas, pero que tienen un alto riesgo de desarrollar cáncer de mama en el futuro. La BPM se realiza para reducir significativamente el riesgo de padecer cáncer de mama, y se estima que puede reducir el riesgo en un 90% o más. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la BPM conlleva riesgos y efectos secundarios, como complicaciones quirúrgicas, disminución de la sensación en el área mamaria, cambios en la imagen corporal y emocionales⁴⁹.

Por otro lado, la CPM es un procedimiento que implica la extirpación profiláctica de la mama contralateral a la mama en la que se ha diagnosticado previamente un cáncer de mama unilateral. Por lo tanto, esta técnica se realiza en mujeres que ya han sido diagnosticadas con cáncer de mama y el carácter profiláctico de la cirugía se aplica únicamente en la mama contralateral. La CPM se lleva a cabo cuando se ha demostrado que las mujeres que han sido diagnosticadas con cáncer de mama y tienen un alto riesgo de desarrollar cáncer de mama, tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer en la mama contralateral. La CPM puede reducir el riesgo de padecer cáncer de mama en la mama contralateral en un 90% o más. Sin embargo, al igual que la BPM, la CPM conlleva riesgos y efectos secundarios.⁴⁹

Es importante tener en cuenta que la decisión de someterse a una mastectomía profiláctica debe ser tomada de manera individualizada y basada en una evaluación cuidadosa del riesgo y beneficio por parte del equipo médico y la paciente. Además, hay otras opciones de prevención disponible, como la vigilancia intensiva y el uso de medicamentos preventivos, que también deben ser consideradas y discutidas con el equipo médico. Es esencial que las mujeres que estén considerando la mastectomía profiláctica reciban información detallada acerca de los riesgos y beneficios del procedimiento, así como una evaluación individualizada de su riesgo de cáncer de mama y la probabilidad de beneficio con la cirugía. Es recomendable buscar una segunda opinión médica antes de tomar una decisión.

2.3 Cáncer de mama y virus del papiloma humano

Varios estudios moleculares, epidemiológicos y clínicos han señalado al VPH como un agente etiológico en distintos tipos de cáncer, incluyendo carcinomas anogenitales, cervicales, de pene, de vejiga, y más recientemente, carcinomas mamarios. El desarrollo del carcinoma de mama está influenciado por factores ambientales y genéticos. El VPH ha sido sugerido como un factor relevante en el surgimiento y progreso del carcinoma mamario¹¹.

A pesar de la existencia de una gran variedad de factores conocidos que están involucrados en la carcinogénesis del cáncer de mama, el papel del VPH en este proceso es de gran importancia, su implicación ayudaría a un mayor entendimiento de la patología, y ampliaría las estrategias en prevención y tratamiento del cáncer de mama.

En 1992 fue cuando, por primera vez, Lonardo y colaboradores informaron acerca de la relación existente entre el cáncer de mama y el VPH. Identificaron ADN del VPH del genotipo 16 mediante la metodología PCR en un 29,4% de los tejidos de cáncer de mama¹³.

A pesar del descubrimiento de la relación del VPH y el cáncer de mama, todavía es un tema que se encuentra en estudio, que presenta contradicciones en sus resultados.

En estudios posteriores de la década de 1990, varios autores como, Bratthauer, Wrede, Czerwenka y Gopalkrishna y colaboradores no confirmaron los hallazgos de Lonardo, ya que no se identificaron marcadores del VPH en ninguno de los tejidos mamarios evaluados¹².

Malhone et al.¹², menciona que en 1999 Hennig y su equipo investigaron a mujeres que tenían historial de neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (CIN III) y cáncer de mama como segunda neoplasia primaria. A través de la detección por PCR, descubrieron una tasa de positividad del 46%, sin embargo, sólo el 5% de los casos se verificaron mediante hibridación in situ.

El estudio realizado por Henning, aporta información vital acerca de la posible relación entre el cáncer de cérvix y el cáncer de mama, con casi la mitad de resultados positivos por medio de PCR.

Yu y colaboradores en 1999 realizaron un estudio con 72 pacientes de China y Japón, sugiriendo un vínculo entre el VPH 33 y el carcinoma ductal invasivo (CDI) de mama, dado que este subtipo se identificó en el 34.1% de los casos de CDI y en un 5% de las afecciones benignas. Los autores volvieron a publicar en el 2000, revelando que el ADN del VPH se encontró en 14 de los 32 casos de CDI examinados (43.8%), todos ellos exclusivamente con el tipo VPH 33, lo que indica que la infección por VPH 33 podría tener un papel importante en la génesis del cáncer de mama en dicha población. En 2006, Gumus y su equipo también identificaron al VPH 33 como el tipo predominante, aunque no pudieron confirmar su papel exclusivo en la etiología del cáncer de mama¹².

Solorzano¹¹ y colaboradores indican que numerosos estudios han encontrado la presencia de VPH de alto riesgo en más de la mitad de las biopsias de carcinoma de mama realizadas en varios países. Incluso se ha documentado que, en una misma paciente, se puede detectar el mismo tipo de VPH en un carcinoma de mama y en un carcinoma cervical.

Malhone et al¹², menciona que en ciertos estudios, el VPH no fue detectado en las muestras de tejido mamario analizadas, mientras que en otros, se descubrió su presencia con diferentes frecuencias de positividad, oscilando entre el 1.2% y el 86%. Es notable que, en la mayor parte de las investigaciones que utilizaron una metodología de casos y controles, la prevalencia de detección del VPH fue superior en los casos de cáncer de mama en comparación con los grupos de control¹².

Estos estudios, realizados en varias ocasiones, han generado un debate significativo debido a la inconsistencia de sus hallazgos.

Según Khodabandehlou¹³, el VPH se encuentra entre los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama, lo que implica una potente correlación entre el VPH y esta enfermedad. Se han efectuado numerosos estudios acerca de la relación entre el virus del papiloma humano y el cáncer cervical. Esta conexión es ampliamente reconocida, ya que se acepta que el VPH tiene un vínculo causal sólido con dicho cáncer.

Una de las investigaciones detectó un 63.6% del VPH en las muestras de cáncer de mama, por ello Ledera y colaboradores mencionan que su trabajo es el primero en reportar una alta frecuencia de VPH en el tejido mamario maligno de pacientes venezolanas, al igual

que tienen presente que algunos estudios no han detectado VPH en tejido tumoral, ni en tejido normal. Mencionan que esta diferencia en los reportes puede atribuirse al número de muestras evaluadas, a diferencias en la metodología y la sensibilidad de los métodos usados, tales como el uso de diferentes juegos de iniciadores, o al tipo de muestra utilizada⁴³.

Respecto a los genotipos del VPH involucrados, algunos han sido de mayor interés debido a su elevada asociación con el cáncer de mama.

Ledera et al⁴³ mencionan que los genotipos de alto riesgo 16 y 18 están asociados con un crecimiento acelerado de las células epiteliales cervicales, debido a que tienden a integrarse en el genoma y conducir a la proliferación celular descontrolada debido a la inhibición de la función de las proteínas celulares p53 y pRb36. En este artículo encontraron que del 57.1% de las pacientes infectadas por VPH 16 o 18, el 75% tenían reportada en la historia clínica una alta expresión del marcador de proliferación celular Ki67, mientras que en el resto de las pacientes infectadas con otros genotipos virales (6, 11, 52 y 56) solo una de seis pacientes tenía reportada sobreexpresión de Ki67, lo que sugiere que la presencia de los genotipos de alto riesgo (16 y 18) puede conducir a una proliferación celular descontrolada en el tejido mamario.

Es interesante como generan mayor impacto los genotipos de alto riesgo 16 y 18 en el desarrollo del cáncer. Lo que da lugar a un mayor número de estudios respecto a los genotipos de alto riesgo.

Diversos estudios no han encontrado la presencia del VPH en lesiones benignas de mama, sin embargo, el autor Balci⁵² y colaboradores mencionan lo siguiente:

Los papilomas intraductales son tumores benignos que se originan en el epitelio de los conductos galactóforos. La incidencia de estos tumores es del 2-3%; se desarrollan en mujeres de entre 30 y 77 años. Clínicamente, el 72% de todos los casos se presentan con secreción sanguinolenta por el pezón debido a la fragilidad del epitelio proliferante y desorganizado, que tiende a descomponerse y sangrar. Aunque estos tumores son benignos, existe una gran controversia en torno a su diagnóstico. Nuestros resultados sugieren que el VPH es un agente causal del papiloma o

papilomatosis mamarios, ya que en este estudio demostramos una prevalencia del VPH del 29,6% en los papilomas intraductales.

La presencia del VPH en las lesiones benignas de mama añade un punto más a la teoría de la posible relación del virus con la malignización de las lesiones.

Para satisfacer los criterios y demostrar que un virus específico causa cáncer, se deben realizar estudios de casos y controles en lugar de estudios de casos solamente. Sin embargo, los estudios de casos y controles basados en tumores son susceptibles a errores de medición, y por lo tanto, se necesitan revisiones sistemáticas para superar esta deficiencia⁵³.

2.3.1 Prevalencia del virus del papiloma humano en el cáncer de mama

Balci⁵² y colaboradores mencionan que varios estudios presentan resultados contradictorios, sin embargo se ha informado que la prevalencia a nivel global del VPH en relación al cáncer de mama es del 23% con un rango del 13-42 %.⁵²

Existen diferencias respecto a la prevalencia de acuerdo a cada autor, es importante destacar que puede deberse a las técnicas de detección utilizadas en los diferentes estudios.

Islam y colaboradores en su revisión bibliografía, determinaron que la prevalencia del VPH en el cáncer de mama varió ampliamente de 1,6 a 86,2% entre diversos países de mundo. Según los métodos de detección utilizados, se encontró que la frecuencia de detección del VPH fue significativamente más alta cuando se utilizó la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con secuenciación o hibridación in situ en comparación con el método de PCR únicamente⁵⁴.

Habyarimana⁵⁵ también expresó que en cuanto a prevalencia del VPH los resultados son contradictorios. El ADN del VPH fue encontrado en el 10-50% de los casos y en algunos casos supera el 80%. Al igual que en el caso del cáncer de cuello uterino, los genotipos del VPH más prevalentes son el 16 y el 18. Sin embargo, existen diferencias geográficas en distribución de los tipos de VPH entre las poblaciones.

Tanto Balci, como Islam y Habyarimana reconocen discrepancias en sus resultados en comparación a investigaciones anteriores, en todos los estudios se detectó el virus, lo que sugiere posible relación con el cáncer de mama.

Solorzano en investigaciones previas han evidenciado la presencia de VPH de alto riesgo, específicamente los tipos 16, 18 y 33, en muestras de cáncer de seno de diversas poblaciones globales, incluyendo Italia, Noruega, China, Japón, Estados Unidos, Austria, Brasil, Australia, Taiwán, Turquía, Grecia, Corea, México, Hungría y Siria⁵⁶.

La investigación mencionada por Habyarimana y Solorzano brindan evidencia a nivel global, específicamente de los genotipos de alto riesgo 16, 18 y 33. Lo que genera mayor relevancia en los genotipos de alto riesgo.

Kouloura⁵⁷ menciona en su estudio prospectivo:

Los tipos de VPH de alto riesgo ejercen su potencial carcinogénico principalmente a través de la transcripción de los genes E6 y E7. Los productos de los genes E6 y E7 desregulan el ciclo de crecimiento de la célula huésped al unirse e inactivando la proteína supresora de tumores p53 y el producto génico de la retinoblastoma, pRB, respectivamente. Como resultado, se suprime el control normal del ciclo celular. Además, se ha estudiado el papel de la oncoproteína E6 también se ha estudiado en pacientes con cáncer colorrectal y de pulmón, aunque los resultados no fueron concluyentes.

La prevalencia del VPH en los casos de cáncer de mama en los países del norte de África se detectó en el 12,2% en Argelia y en el 22,7% en Marruecos; sin embargo en Egipto revelaron una elevada prevalencia del VPH entre los casos de cáncer de mama (75,8%)⁵⁵.

Varias características demográficas como la mala nutrición, la alta fertilidad y la falta de acceso a la atención sanitaria pueden explicar las diferentes tasas de infección por VPH en el cáncer de mama, así como en el cáncer de cuello uterino, y justificar la elevada tasa de infección por VPH en los países en desarrollo en comparación con los países desarrollados.⁵⁵.

De acuerdo a Islam et al.⁵⁴, respecto a la prevalencia de los tipos de VPH, hasta la fecha, nueve tipos de VPH (VPH6, 11, 16, 18, 31, 33, 35, 45 y 52) son evidentes en el cáncer de mama en diferentes poblaciones del mundo. El VPH16 fue prevalente en pacientes estadounidenses con CM, mientras que el VPH18, el VPH33 fueron frecuentes en pacientes australianos y chinos con CM, el HPV6 / HPV 11 en 5 a 12,6 % de pacientes de Irán y España, HPV 31 en 1,5 a 11,5 % de pacientes de Brasil y Reino Unido, HPV35 en 16–19,2 % de los pacientes de Tailandia y Reino Unid, HPV 45 en el 23 % de los pacientes con BC del Reino Unido y HPV 52 en el 1,5–11 % de los pacientes de Brasil, el Reino Unido y Tailandia. (Tabla 2) Islam et al,⁵⁴

Habyarimana et al,⁵⁵ en su estudio en población ruandesa determinó que el genotipo 16 fue el más encontrado. Lo que concuerda con otros estudios realizados en Argelia con un 53,3%, 56% en Brasil, 66,6% en México y 69% en India. Habyarimana también encontró el VPH31 y 33 en el 4,25% y el 6,38% de los casos, respectivamente. El VPH33 es el genotipo más prevalente en las mujeres asiáticas, y se ha notificado en muchos estudios en la región de Oriente Medio y se observó en el 94,6% de los casos positivos para el VPH en Turquía y en el 55,75% de los casos positivos para el VPH en Siria.

Al igual que Habyarimana varios artículos a nivel mundial han determinado que el genotipo mayormente encontrado fue el 16. Esto refuerza la posibilidad de que el genotipo 16 desempeñe un papel crucial en la carcinogénesis.

Habyarimana ⁵⁵ menciona que las variaciones en la prevalencia del VPH entre los casos de cáncer de mama podrían atribuirse al contexto de la investigación, además de la sensibilidad del método molecular empleado para la identificación y el genotipado del VPH. También se deben considerar las condiciones de almacenamiento de las muestras, las cuales pueden influir en la calidad del ADN del VPH, y la variación real entre diferentes poblaciones y subgrupos de enfermedades.

Maldonado- Rodríguez en su estudio realizado en la población mexicana, demostraron que el ADN del virus del VPH estaba presente en el 26,7% (31/116) de las muestras, lo cual coincide con los resultados encontrados por otros autores en diferentes países de América Latina, donde la tasa de detección varía entre el 0% y el 49%, siendo la

frecuencia promedio del 25%. Mencionan que en estudios anteriores realizados en México, se identificaron los cinco genotipos más comunes en tejido mamario, en orden decreciente de prevalencia: VPH-16, 33, 11, 18 y 6. Asimismo, estudios realizados en Venezuela y Brasil también encontraron genotipos de alto riesgo del VPH, específicamente los genotipos 31 y 51, tal como se identificó en este estudio.

Tabla 2. Cuadro comparativo de VPH reportados en muestras de tejido mamario en Latinoamérica.

País	Casos/+VPH (%)	Genotipo VPH	Autores
Venezuela	24/10 (41.7)	51 18 33 6 11	Fernandes et al. 2015
Brazil	103/51 (49.5)	6 11 18 31 33 52	Cavalcante et al.2018
Brazil	101/25 (24.8)	16 18	Damin et al. 2004
Brazil	79/0 (0)		Silva et al. 2011
Argentina	61/16 (26.2)	11 16	Pereira et al. 2013
Chile	46/4 (8.7)	16	Aguayo et al.2011
México	67/3 (4.5)	16 18 33	Mendizabal-Ruiz et al.2009
México	51/15 (29.4)	16 18	De Leon at al. 2009
México	70/17 (24.3)	16 33	Herrera-Goepfert et al. 2011
México	20/8 (40)	16 18	Herrera-Goepfert et al.2013
México	116/31 (26.7)	42 31 59 58 44 51	Presente estudio

Fuente: elaboración propia con base en la referencia⁵⁸

Islam y colaboradores en su revisión bibliográfica recopilaron un gran número de artículos y, en base a la información obtenida, realizaron una tabla. Dicha tabla incluye la prevalencia, los genotipos encontrados con sus respectivos porcentajes en lesiones benignas, malignas y tejidos normales, el tipo de preservación de los tejidos y los métodos utilizados para su detección⁵⁴ (Figura 15).

Figura 15. Prevalencia mundial de VPH en el tumor mamario y el tejido mamario normal adyacente.

Country	Breast tumour						Adjacent normal breast HPV (%)	Tissue preservation type	Methods of detection
	Benign		Malignant						
	HPV (%)	HPV (%)	HPV16 (%)	HPV18 (%)	HPV33 (%)	Other HPV (%)			
China [Yu <i>et al.</i> 1999] (11)	1/20, 5.0	18/52, 34.6	1/52, 1.9	0/52, 0.0	–	–	–	PET	PCR/Southern
China [Yu <i>et al.</i> 2000] (12)	4/72, 5.0	14/32, 43.8	–	–	14/32, 43.8	–	–	PET	PCR/Southern
USA [de Villiers <i>et al.</i> 2004] (8)	–	25/29, 86.2	3/29, 10.3	0/29, 0.0	0/29, 0.0	12/25, 48.0	–	PET	PCR/In-situ
Brazil [Damin <i>et al.</i> 2004] (13)	0/41, 0.0	25/101, 24.7	14/101, 13.8	10/101, 9.9	–	–	–	PET	PCR/Seq
Turkey [Gumus <i>et al.</i> 2006] (14)	–	37/50, 74.0	–	20/50, 40.0	35/50, 70.0	–	16/50, 32.0	CPT	PCR
Greece [Kroupis <i>et al.</i> 2006] (15)	–	17/107, 15.9	14/17, 67.0	–	–	7/17, 41.1	–	CPT	PCR
Korea [Choi <i>et al.</i> 2007] (16)	–	8/123, 6.5	–	–	–	–	0/31, 0.0	PET	PCR/Chip
China [Tsai <i>et al.</i> 2005] (17)	–	8/62, 12.9	–	–	–	–	8/62, 12.9	CPT	PCR/Southern
Japan [Khan <i>et al.</i> 2008] (18)	–	26/124, 20.9	24/26, 92.3	3/124, 2.4	1/124, 0.8	–	0/11, 0.0	PET	PCR
Mexico [de León DC <i>et al.</i> 2009] (19)	–	15/51, 29.4	10/51, 19.6	3/51, 5.8	–	–	0/43, 0.0	PET	PCR
Australia [Heng <i>et al.</i> 2009] (20)	–	1/26, 3.8	–	–	–	–	–	PET	PCR/In-situ
China [He <i>et al.</i> 2009] (21)	–	24/40, 60.0	–	–	–	–	1/20, 5.0	CPT	PCR
Mexico [Mendizabal-Ruiz <i>et al.</i> 2009] (22)	–	3/67, 4.4	–	–	–	–	0/40, 0.0	PET	PCR
Mexico [Herrera-Goepfert <i>et al.</i> 2011] (23)	–	6/60, 10.0	6/60, 10.0	–	–	–	7/60, 11.6	PET	PCR
China [Mou <i>et al.</i> 2011] (24)	–	4/62, 6.4	3/62, 4.8	1/62, 1.6	–	–	0/46, 0.0	CPT	PCR
Italy [Frega <i>et al.</i> 2012] (25)	–	9/31, 29.0	–	–	–	–	0/12	PET	INNO-Lipa HPV PCR
Australia [Glenn <i>et al.</i> 2012] (26)	–	25/50, 50.0	25/50, 50.0	–	–	–	8/40, 20.0	CPT	PCR
Iran [Sigaroodi <i>et al.</i> 2012] (27)	–	15/58, 25.8	4/79, 5.0	4/79, 5.0	–	–	1/41, 2.4	PET	PCR/Seq
China [Liang <i>et al.</i> 2013] (28)	–	48/224, 21.4	–	–	–	–	6/37, 16.2	Lump	HC2
China [Wang <i>et al.</i> 2014] (29)	2/2, 100.0	7/7, 100.0	–	–	–	–	–	CPT	HC/seq
Iraq [Ali <i>et al.</i> 2014] (30)	–	60/129, 46.5	33/129, 25.5	35/129, 27.1	16/129, 12.4	–	3/44, 6.8	PET	In-situ
Iran [Ahangar-Oskouee <i>et al.</i> 2014] (31)	–	22/65, 33.8	1/65, 1.5	–	–	–	0/65, 0.0	PET	PCR/Seq
Iran [Manzouri <i>et al.</i> 2014] (32)	–	10/55, 18.1	2/55, 3.6	1/55, 1.8	1/55, 1.8	–	7/51, 13.7	PET	PCR
China [Peng <i>et al.</i> 2014] (33)	–	2/100, 2.0	2/100, 2.0	–	–	–	0/50, 0.0	CPT	MS-PCR
China [Fu <i>et al.</i> 2015] (34)	–	25/169, 14.7	–	–	–	–	1/83, 1.2	PET	PCR
China [Li <i>et al.</i> 2015] (7)	–	3/187, 1.6	–	–	–	–	0/92, 0.0	PET	PCR/Seq
Australia [Lawson <i>et al.</i> 2015] (35)	29/40, 72.5	29/40, 72.5	4/40, 10.0	22/40, 55.0	8/40, 20.0	–	6/20, 30.0	PET	PCR/Seq
Australia [Ngan <i>et al.</i> 2015] (36)	23/31, 74.1	24/31, 77.4	3/31, 9.6	21/31, 67.7	4/31, 12.9	–	–	PET	PCR/Seq
UK [Salman <i>et al.</i> 2017] (37)	6/36, 16.6	35/74, 47.2	7/35, 20.0	8/35, 22.8	3/35, 8.5	25/35, 71.4	–	CPT	PCR/Seq
India [Islam <i>et al.</i> 2017] (38)	5/7, 71	203/213, 64.8	120/174, 69	61/174, 35.0	5/174, 2.9	–	2/21, 9.5	CPT	PCR/Southern
Spain [Delgado-García <i>et al.</i> 2017] (39)	–	130/251, 51.8	–	–	–	–	49/186, 26.3	PET	PCR
Iran [Khodabandehlou <i>et al.</i> 2019] (40)	–	35/72, 48.6	–	–	–	–	5/36, 16.1	CPT	PCR
UK [Wrede <i>et al.</i> 1992] (41)	–	0/80, 0.0	0/80, 0.0	0/80, 0.0	0/80, 0.0	–	–	PET	PCR
USA [Bratthauer <i>et al.</i> 1992] (42)	–	0/13, 0.0	0/13, 0.0	0/13, 0.0	0/13, 0.0	0/13, 0.0	0/15, 0.0	PET	PCR
India [Gopalkrishna <i>et al.</i> 1996] (43)	–	0/25, 0.0	0/25, 0.0	0/25, 0.0	–	–	0/5, 0.0	FNAC	PCR
Switzerland [Lindel <i>et al.</i> 2007] (44)	–	0/81, 0.0	0/81, 0.0	0/81, 0.0	0/81, 0.0	0/81, 0.0	–	PET	PCR
France [de Cremoux <i>et al.</i> 2008] (45)	–	0/50, 0.0	0/50, 0.0	0/50, 0.0	0/50, 0.0	0/50, 0.0	–	CPT	PCR
China [Chang <i>et al.</i> 2012] (46)	–	0/48, 0.0	–	–	–	–	3/30, 10.0	PET	PCR

PCR, polymerase chain reaction; PCR/Seq, polymerase chain reaction followed by sequencing; PCR/southern, polymerase chain reaction followed by Southern blot; PCR/in-situ, PCR followed by in-situ hybridisation; MS-PCR, mutagenically separated PCR; HC2, hybrid capture 2; PET, paraffin-embedment tissue; CPT, cryo preserve tissue.

Fuente: imagen tomada de Human papilloma virus (HPV) profiles in breast cancer: future management⁵⁴

Diversos factores demográficos, como una nutrición deficiente, alta tasa de natalidad y limitado acceso a servicios de salud, podrían ser la razón detrás de las variadas tasas de infección por VPH tanto en el cáncer de mama como en el de cuello uterino. Estas circunstancias podrían justificar la mayor prevalencia de infecciones por VPH en los países en desarrollo en comparación con los países desarrollados⁵⁵.

2.3.2 Posible ruta de infección por VPH en los senos

Islam et al,⁵⁴ mencionan que, además de encontrar la infección por VPH en lesiones benignas, malignas y tejido normal, también se detectó en el pezón, en el lavado del conducto mamario, en la secreción del pezón y en la leche materna. Además, se observó la presencia de VPH en las vesículas extracelulares derivadas del suero.

De acuerdo a Islam y Maldonado-Rodríguez y su equipo, existen tres posibles vías de infección por VPH en el cáncer de mama. La primera vía sugiere que el VPH podría propagarse al tejido mamario desde la zona genital de las pacientes con un historial previo de cáncer de cuello uterino positivo para VPH. Esto podría ocurrir a través de la sangre, los sistemas linfáticos o cualquier otro fluido corporal. En ciertos casos, podría producirse una transformación maligna secundaria del tejido mamario a partir de una célula maligna infectada con VPH, que se origina en un tumor primario ubicado en cualquier otra parte del cuerpo. También podría deberse a la propagación de los viriones de VPH al sistema circulatorio desde el sitio del tumor primario infectado por el VPH.⁵⁹

La segunda vía propuesta implica que la transmisión del VPH podría ocurrir a la mama desde cualquier parte de la boca debido a prácticas sexuales orales. La tercera vía sugiere que la transmisión del VPH a la mama podría suceder a través del pezón o una microlesión en la piel de la mama, causada por la actividad sexual entre los genitales y las mamas⁵⁴.

Salman ⁶⁰ menciona que la exposición de los conductos mamarios con el ambiente externo a través del conjunto de areola del pezón podría ofrecer una vía de entrada para la infección por VPH.

Maretti ⁶¹ al igual que el autor Islam, menciona que una posible vía de transmisión es la hematogena y que otro modo de transmisión podría ser durante las relaciones sexuales a través del pezón o lesiones en la piel que recubre la mama debido a la actividad sexual genital-mama a través de la cavidad bucal debido a las relaciones orales.

Gráfico 1. Diagrama representativo que muestra la posible ruta de transmisión del VPH al tejido mamario.



Fuente: elaboración propia con base en la referencia⁵⁴

Habyarimana y colaboradores sugirieron que la actividad sexual es uno de los factores de riesgo del desarrollo de cáncer de mama VPH positivo y la edad promedio de las mujeres con cáncer de mama VPH positivo es significativamente más joven que las mujeres con cáncer de mama VPH negativo⁵⁴.

Cabe señalar que la mayoría de los niños con VPH positivo, infectados a través de la placenta o durante el parto vaginal, tiene el mismo tipo de VPH que se encuentra en la región genital de la madre al nacer. Si los recién nacidos pueden estar involucrados

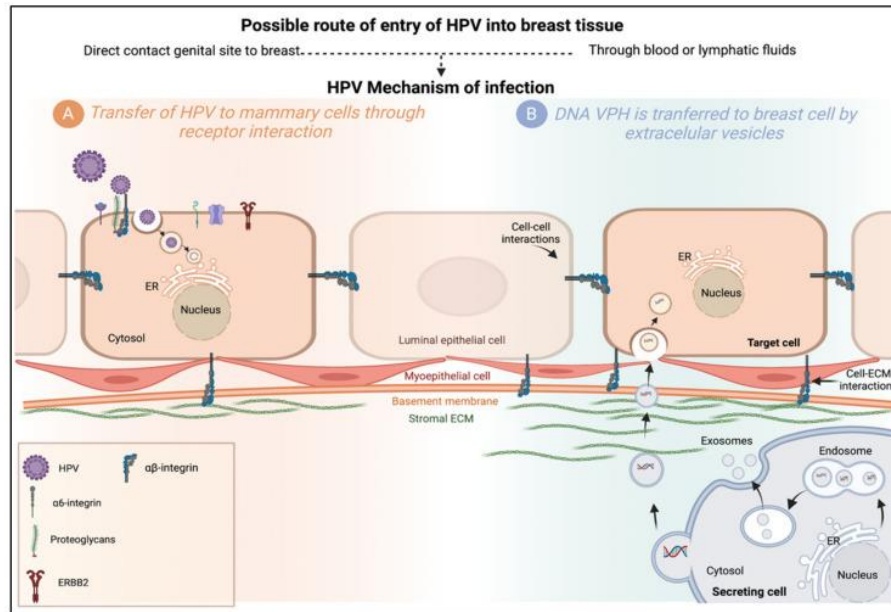
en la transferencia del virus a la región mamaria sigue siendo controvertido debido a la presencia de VPH también en la leche materna de madres infectadas con VPH⁶².

2.3.3 Entrada de virus a las células mamarias

Respecto a la entrada del VPH a las células mamarias, Kudela ⁶² menciona una hipótesis que se basa en el proceso de endocitosis y transporte celular asociado con el género alfa del VPH (que involucra annexinas, integrinas, tetraspaninas y EGFR). Se identifica a las integrinas $\alpha 6$ como los receptores principales para el VPH 16 en células cervicales y, en el tejido mamario, junto con la laminina-322, estas son fundamentales para la morfogénesis mamaria normal. Los hallazgos encontrados en ciertos estudios sugieren que podrían funcionar como receptores de VPH durante la infección y favorecer la progresión tumoral durante esta. Las señales provenientes de los receptores de integrina son, además, vitales para el crecimiento de las células tumorales, la apoptosis, la angiogénesis y el proceso metastásico. Tras la entrada celular, el genoma viral se puede detectar en forma episómica. Si el mecanismo de entrada celular en los VPH de bajo riesgo, es distinto aún es motivo de debate.

Otra hipótesis se basa en la actividad de las vesículas extracelulares (VE). El patrón ascendente de la propagación de la infección por VPH sigue siendo un objetivo de mucha discusión. La presencia de ADN de VPH en vehículos eléctricos derivados del suero se encontró en pacientes con carcinoma de células escamosas positivas para ADN de VPH del recto medio y pacientes con BC. Los vehículos eléctricos incluyen exosomas, microvesículas y cuerpos apoptóticos, que difieren en tamaño y características biofísicas ⁶².

Figura 16. Posible ruta de entrada de El VPH en el cáncer de mama.



Fuente: imagen tomada de HPV-Associated Breast Cancer: Myth or Fact?⁶²

Diversos tipos de células, tejidos y fluidos corporales generan VE, que contienen elementos como ácidos nucleicos, proteínas, ARN no codificante y ácidos nucleicos virales. Además, se ha observado que factores como el estrés oxidativo y el daño en el ADN causado por la radiación pueden influir en el compartimento estromal y la absorción de VE. El contenido de las VE positivas para VPH generadas a partir de un foco primario de infección puede transmitirse a células que no presentan receptores del VPH (por ejemplo, fibroblastos y células epiteliales mamarias), y desencadenar una proliferación local de células tumorales. Mediante la hibridación in situ, se ha detectado que el ADN del VPH se encuentra tanto en el epitelio como en el estroma⁶².

2.3.4 Mecanismos oncogénicos del VPH

Los mecanismos oncogénicos por los cuales el VPH induce cáncer cervical se han estudiado intensamente. Solorzano et al⁵⁶ en su estudio, utilizaron el cáncer cervical asociado al VPH como modelo. El VPH de alto riesgo codifica una serie de proteínas, designadas como tempranas (E1 – E7) o tardías (L1 y L2). Aunque todas las proteínas virales tienen

un papel en la replicación viral, solo un pequeño número de las proteínas virales tempranas tienen un papel en la transformación celular.

Islam et al,⁵⁴ señala: La transformación del VPH depende de la expresión de las oncoproteínas E6 / E7, que contribuye al proceso de carcinogénesis al incrementar la proliferación celular, lo que conduce a una mayor inestabilidad genómica e inhibición de la apoptosis. La expresión de ambas oncoproteínas está controlada por la proteína viral E2, que a menudo se anula debido a la integración viral en el genoma del huésped a través de la región E2. Además, La expresión de E6 y E7 ha sido regulada por la región de control largo (LCR) que alberga diferentes factores de transcripción que unen los sitios junto con la variación del número de copias virales a través de la actividad del promotor P97 y potenciador. La actividad de este promotor y potenciador se controló aún más por la metilación a través de las enzimas de ADN metiltransferasa del huésped.⁵⁴

El Sheikh¹⁴ también menciona el mecanismo oncogénico del VPH y señala que las proteínas tempranas (E1-E7) y tardías (L1 y L2) son codificadas por el VPH de alto riesgo. Las oncoproteínas E6 y E7, son proteínas tempranas que impulsan la progresión del ciclo celular, la transformación celular y el surgimiento del cáncer. La proteína E6 interactúa con la proteína supresora de tumores p53, acelerando su degradación a través de la ubiquitina. Por su parte, la proteína E7 interactúa con las proteínas de bolsillo, como la pRb, las cuales son reguladores negativos del ciclo celular, llevando a una incrementada fosforilación y degradación. Asimismo, se sabe que las proteínas E5 y E6 del HR-HPV alteran la citoqueratina, causando eliminación citoplasmática perinuclear y ampliación nuclear en los koilocitos.

“La expresión de los oncogenes E6 y E7 tiene sus implicaciones biológicas significativas en la carcinogénesis inducida por el VPH. Las transcripciones E6 / E7 fueron detectadas en 24 – 100% de las muestras de BC por diferentes investigadores”⁵⁹.

La presencia de los receptores de estrógeno y progesterona en el cáncer de mama puede predecir la respuesta a los factores de crecimiento y podría estar asociada con un

pronóstico más favorable y una mejor respuesta a la terapia hormonal. En contraposición, el carcinoma metaplásico, un tipo agresivo de cáncer de mama, muestra una baja expresión de los receptores hormonales y se asocia con un mal pronóstico. La expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) está vinculada con un pronóstico deficiente y un incremento en la recurrencia de la enfermedad. Alrededor del 20% de los pacientes con cáncer de mama no expresan ER, PR y HER2 y presentan resultados clínicos desfavorables¹⁴.

Solorzano planteó la hipótesis de si el VPH es oncogénico en el cáncer de mama humano, el VPH de alto riesgo debe estar presente en (algunos cánceres de seno humanos) y en algunos tejidos normales y precancerosos (aunque en una proporción menor), y que la koilocitosis debe ser evidente en los cánceres de seno asociados con el VPH, y que el VPH se detectará en alguna proporción de las líneas celulares de cáncer de seno⁵⁶.

Respecto a los métodos que implementan los diversos autores para identificar la presencia del VPH en las muestras de cáncer de mama, son similares, sin embargo existen diferencias entre sí.

Delgado-García⁶³ en su estudio de casos y controles realizó pruebas inmunohistoquímicas y análisis de hibridación in situ. Las secuencias de ADN viral se extrajeron mediante desparafinización y extracción de ADN, luego se determinó la cantidad y calidad del ADN usando un kit específico. Posteriormente, el ADN se amplificó a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), y se llevó a cabo la detección y genotipado del VPH. Las muestras se sometieron a tres métodos diferentes de detección del VPH: Amplificación del virus utilizando los cebadores de consenso GP5+/GP6, el Kit de amplificación CLART® HPV2 (Genómica), que detecta la presencia de 35 virus de VPH, y por último, el Kit CHIP HPV Direct Flow.

Según los métodos de detección, se detectó una frecuencia relativamente alta de VPH en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con secuenciación o hibridación in situ con solo el método de PCR. Mientras que se encontró una frecuencia relativamente menor de ADN de VPH cuando la fuente de tejido era formalina, tejido incrustado en parafina (PET) que el tejido crioconservado (CPT), la razón puede

atribuirse al hecho de que el ADN total se degrada severamente durante todo el proceso de fijación de formalina e incrustación de parafina. Entonces, esta diferencia basada en la detección en los resultados podría explicar en parte el amplio rango de frecuencia de infección por VPH en BC, según lo informado por varios estudios. ”⁵⁹

Solorzano et al.⁵⁶ reportó la presencia de VPH de alto riesgo en tejido mamario normal. Esto respalda un informe anterior que encontró VPH en tejido mamario normal en muestras de mama de Turquía. El hallazgo de VPH en algunas muestras de tejido mamario normal, es congruente con la idea de que el VPH podría tener un rol en la generación de algunos tipos de cáncer de mama. Si el VPH tiene un papel causal en el cáncer de mama, es lógico pensar que sería un evento inicial, al igual que en la carcinogénesis cervical, y que el VPH estaría presente al menos en cierto tejido normal. Además, se esperaría que la presencia de VPH de alto riesgo por sí sola no sea suficiente para una completa transformación tumorigénica, y que con el tiempo se vayan acumulando más alteraciones de forma progresiva.

Una de las hipótesis que está teniendo mayor apogeo es la hipótesis del "golpe y fuga", esta podría ser una de las posibles razones de la carcinogénesis propiciada por el VPH sin demostración de carga viral. Esta teoría sugiere que las mutaciones acumulativas del huésped pueden llevar a la total pérdida de genomas virales y los cánceres que continúan siendo positivos para el virus sólo representan una fracción de los que se ven afectados por la infección. Se requieren más investigaciones para comprobar esta hipótesis. Sin embargo, esto podría explicar el hecho de que muchos cánceres estén vinculados a virus a pesar de la ausencia de evidencia directa de carga viral⁵⁷.

Koloura⁵⁷ y colaboradores mencionan:

En un estudio se analizaron los marcadores del sistema inmunitario para explicar la interacción entre las lesiones cervicales asociadas al VPH y el sistema inmunitario. El estudio concluyó que los neutrófilos y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) pueden formar parte de los mecanismos del sistema inmunitario que pueden desencadenar el efecto sistémico del VPH. La limitación del estudio es que las pacientes incluídas, ya estaban diagnosticadas de cáncer de cuello

de útero, por lo que el efecto de la infección por VPH o de las lesiones precancerosas sobre el sistema inmunitario no está bien establecido.

Maldonado- Rodríguez realizó una extensa tabla con los resultados del ADN del VPH encontrado en muestras de cáncer de seno en todo el mundo. Se tomaron los datos de los últimos 5 años y se realizó la tabla⁵⁸ en la cual se plasma la cantidad de controles, casos y patologías mamarias positivas por VPH, además del VPH predominante.

Tabla 3. ADN del VPH encontrado en muestras de cáncer de mama en todo el mundo.

País	Control/+VPH	Casos/+ VPH	Patología mamaria predominante	VPH predominante	Referencia
Grecia	NS	201/0	IDC	NS	Kouloura et al. 2018
Corea	NS	123/22	IDC	51	Choi et al. 2016
Pakistán	NS	46/8	IDC	16	Ilahi et al. 2016
Irán	NS	84/27	IDC	16	Mohtasebi et al.2016
China	NS	76/23	IDC	18	Yan et al. 2016
España	186/49	251/130	IC	16	Delgado-García et al. 2017
Tailandia	350/10	350/15	IDC	16	Ngamkham et al.2017
India	21/2	313/203	IDC	16	Islam et al. 2017
Reino Unido	36/11	74/35	IC	16	Salman et al. 2017
China	NS	81/14	IDC	NS	Wang et al. 2017
Pakistán	NS	250/45	IDC	NS	Naushad et al. 2017
Brasil	95/15	103/51	NS	6/11	Cavalcante et al. 2018
Irán	NS	72/4	IDC	NS	Ghaffari et al. 2018
Marruecos	12/1	76/19	IDC	11	ElAmrani et al. 2018
Ruanda	NS	47/22	IDC	16	Habyarimana et al. 2018
Dinamarca	100/3	93/1	IDC	16	Bonlokke et al. 2018

Irán	40/0	98/8	NS	16,18	Malekpour et al. 2018
Irán	31/5	72/35	IDC	18	Khodabandehlou et al. 2019
Italia	NS	273/80	IC	16	De Carolis et al. 2019
USA	27/8	18/8	IP	11	Balci et al. 2019
Egipto	15/0	20/4	IDC	16	Tawfeik et al.2020
Qatar	50/4	50/10	IDC	16, 35	Sher et al. 2020
Egipto	30/0	80/33	IDC	NS	Metwally et al. 2021
Sudan	NS	150/13	NS	16	Elagali et al. 2021
Qatar	NS	74/48	IDC	52	Gupta et al. 2021

(No especificado: NS; Carcinoma invasivo: IC; Carcinoma ductal invasivo: IDC;

Carcinoma de mama de metaplasia)

Fuente: elaboración propia con base a Presence of Human Papillomavirus DNA in Malignant Neoplasia and Non-Malignant Breast Disease⁵⁸

Malhone menciona que uno de los obstáculos que se han presentado es que existe una carga viral mucho menor en comparación con el cáncer de cuello uterino, la posibilidad de falsos negativos y falsos positivos, y la dificultad a la hora de comparar tejidos malignos y normales¹².

2.3.5 Causas de los resultados falsos negativos

El ADN digerido que se usa para las técnicas de PCR (estándar, anidada o en tiempo real) puede ser susceptible a la degradación por contaminación. No obstante, la mayoría de los estudios que utilizan PCR aseguran la calidad del ADN mediante pruebas de densidad óptica y tinción del ADN electroforizado con bromuro de etidio, o con el uso de marcadores de ADN humano altamente conservados, como genes de mantenimiento o ADN microsatélite¹².

Un funcionamiento inadecuado del ensayo de detección del virus también podría dar resultados negativos. La elección inadecuada de cebadores o sondas de hibridación también puede dar lugar a falsos negativos¹².

Los cebadores para la región L1, pueden no ser completamente confiables para detectar VPH en tejidos de carcinomas más avanzados, debido a que las regiones L1/E1 pueden perderse durante el proceso de integración del ADN viral en el genoma huésped. Sin embargo las regiones E6/E7 están siempre presentes¹².

Otro factor que podría ocasionar un resultado falso negativo es debido a la microdissección láser, la cantidad de virus en las escasas células microdisseccionadas puede ser insuficiente para su amplificación. Además, la pérdida accidental del virus durante la división celular puede resultar en una célula transformada viralmente, pero sin un virus que sea detectable¹²

Por otro parte el autor Kudela⁶² menciona puntualmente las situaciones que para su criterio provocan falsos negativos en los estudios. Menciona que debido a la fragmentación del ADN inducida por formalina, falta de pruebas de calidad de ADN, ensayos de detección de virus inadecuados, cebadores incorrectos o sondas de hibridación y la microdissección láser de células se obtienen falsos negativos.

Bønløkke⁶⁴, reconoce la existencia del riesgo de resultados con falsos negativos cuando se usa tejido FFPE viejo, esto ocurre por la posible degradación del ADN y la reticulación.

2.3.6 Causas de los falsos positivos

El principal problema surge con la técnica de PCR en solución, la cual se aplica sobre el ADN extraído de tejidos procesados, debido a que no permite localizar la señal en un tipo celular concreto. Por lo cual, es imposible confirmar si una reacción positiva se originó en células epiteliales mamarias, o en leucocitos, células endoteliales, adipocitos, células epidérmicas u otros tipos celulares presentes en el tejido mamario, o incluso en células no presentes en la muestra (contaminación por manipulación). Este inconveniente puede minimizarse mediante métodos *in situ* que permiten localizar una señal en una célula concreta en una sección de tejido fijada con formalina. La hibridación *in situ* (ISH) hace reaccionar sondas de ADN marcadas con secciones de tejido, donde existe homología; se hibridan con el ADN diana y pueden visualizarse en células individuales. La PCR-ISH es el mismo

procedimiento con mayor sensibilidad porque la secuencia de interés se amplifica antes de la hibridación.¹²

Kudela⁶² y colaboradores mencionan que los falsos positivos pueden ser causados por una falta de calidad en los procedimientos de secuenciación que se realizan y la contaminación de las muestras. Se menciona que el VPH es detectable en el 18% de los fómites y puede sobrevivir hasta siete días en superficies ambientales después de la desecación. Ciertos métodos están asociados a una disminución de las posibilidades de falsos positivos como métodos de hibridación in situ, como la CISH (hibridación cromogénica in situ) y la PCR-ISH.

Los falsos positivos y los falsos negativos son de gran importancia, ya que al estar conscientes de la posibilidad de su presencia impulsa a mejorar o crear nuevas técnicas de detección que sean más seguras.

2.3.7 ADN del VPH y tipos de cáncer de mama

Con mayor frecuencia se encuentra el ADN de VPH en los tejidos de cáncer de mama en comparación con tumores benignos de mama o tejidos mamarios normales. Distintas investigaciones han revelado una mayor presencia de ADN de VPH en casos de cáncer de mama triple negativo y HER2+ en comparación con los tipos luminales de cáncer de mama. Se detectó ADN de VPH en pacientes más jóvenes y en tejidos de que tenían altos niveles de Ki67, grados superiores de enfermedad y presencia de invasión de ganglios linfáticos. A partir de estas observaciones, parece que los tumores mamarios agresivos contienen ADN de VPH⁶².

2.3.8 Presencia de ADN de VPH en tejido BC en correlación con displasia cervical previa

Diversos estudios han señalado un incremento en la incidencia de cáncer de mama en pacientes con antecedentes de displasia cervical, lo que sugiere una posible conexión entre la infección en el cuello uterino y la del tejido glandular del seno. Cerca de la mitad de las

mujeres con antecedentes de lesiones cervicales de alto grado positivas para el VPH-16 presentaban ADN del VPH en su diagnóstico de cáncer de mama. Kudela menciona que en otras investigaciones el ADN del VPH-16 es detectado más frecuentemente en mujeres con cáncer de mama que han padecido cáncer cervical previamente. Diferentes metanálisis revelaron que el cáncer de mama relacionado con el VPH se asocia con antecedentes de cáncer cervical de alto grado o neoplasia intraepitelial cervical (CIN) con un OR de 7.98 (95% CI: 1.84 – 34.67)⁶².

Kudela menciona en su investigación que el autor Hansen y colaboradores descubrieron que las tasas de incidencia estandarizadas (SIR) de cáncer de mama son mayores en mujeres con antecedentes de displasia escamosa o glandular en comparación con mujeres sin dichos antecedentes (SIR de lesiones escamosas 1.10 (95% CI: 1.05 – 1.14) y SIR de lesiones glandulares 1.52 (95% CI: 1.11 – 2.08)). Igualmente, la historia de conización en el paciente se vinculó con un riesgo elevado de BC (SIR 1.10 (95% CI: 1.0 – 1.1)). El riesgo de cáncer de mama aumentó durante todo el período de seguimiento, especialmente en los primeros cinco años (SIR 1.20 (95% CI: 0.92 – 1.5))⁶².

En investigaciones realizadas en población de Reino Unido, Turquía y Australia, detectaron tipos de HR-VPH en muestras de mama benignas. Existe la posibilidad de que los casos benignos puedan desarrollarse más tarde en el cáncer de seno y, por lo tanto, hace necesario el seguimiento de los pacientes individuales⁶⁰.

Estos últimos resultados manifiestan la necesidad de un mayor monitoreo y seguimiento en las pacientes con antecedentes de displasia cervical o de cáncer de mama.

Choi⁶⁵ en su metaanálisis menciona lo siguiente:

Si el VPH está involucrado en el desarrollo del cáncer de seno, deben estar presentes algunas diferencias entre los cánceres de seno con VPH positivo y el VPH negativo. Heng et al. ha encontrado koilocitos putativos como prueba de infección por VPH en cánceres de seno con VPH positivo. Sin embargo, Khan et al. revisó todo el cáncer de seno positivo para el VPH y no pudo encontrar los koilocitos. En este estudio, tampoco pudimos encontrar koilocitos después de la revisión de la diapositiva de los

cánceres de seno y nueve papilomas intraductales. Kan et al. ha informado que los cánceres de seno con VPH positivo no están correlacionados con el grado, la supervivencia del paciente, el estado del receptor hormonal, la expresión HER-2 o la sobreexpresión p53. Las características del cáncer de seno positivo para el VPH siguen siendo controvertidas.

2.3.9 Detección del VPH mediante la técnica del PCR

A lo largo del tiempo, se han empleado distintas técnicas para detectar la presencia del VPH. En la actualidad, el método mayormente utilizado para la detección del VPH es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), ya sea la PCR convencional o en tiempo real. La PCR es un procedimiento ampliamente utilizado en biología molecular que tiene como objetivo multiplicar ciertos fragmentos de ADN, creando de esta manera miles o incluso millones de réplicas de una secuencia de ADN específica⁶⁶.

La PCR fue desarrollada en 1984 por el bioquímico estadounidense Kary Mullis. Mullis recibió el Premio Nobel y el Premio de Japón por el desarrollo de PCR en 1993. Sin embargo, Gobind Khorana ya habría descrito en 1971 el principio básico de replicar un trozo de ADN utilizando dos cebadores⁶⁶.

El fundamento esencial de la PCR, radica en una reacción en cadena: una molécula de ADN se utiliza para generar dos réplicas, que a su vez se duplican para producir cuatro, luego ocho, y así sucesivamente. Este proceso de duplicación incesante se ejecuta gracias a proteínas particulares llamadas polimerasas. Estas enzimas son capaces de ensamblar bloques individuales de ADN para constituir extensas cadenas moleculares⁶⁶.

Para hacer su trabajo, las polimerasas requieren un suministro de bloques de construcción de ADN, es decir, los nucleótidos que consisten en las cuatro bases de adenina (A), timina (T), citosina (C) y guanina (G). También necesitan un pequeño fragmento de ADN, conocido como cebador, al cual se unen los bloques de construcción y una molécula de ADN más larga para servir como plantilla para construir el nuevo filamento⁶⁶.

Un factor principal que es responsable de las diferentes tasas de detección del VPH, son los cebadores. Se han reportado diferentes tasas de detección para cualquier subtipo de VPH cuando se usan múltiples cebadores de PCR, y algunos estudios han documentado diferencias en la amplificación cuando se comparan varios cebadores. Hay tres pasos principales involucrados en la técnica de PCR: desnaturalización, alineamiento y extensión⁶⁶.

2.3.10 Prevención primaria

La prevención primaria de la infección por VPH en el cáncer de cérvix podría tener un impacto dentro de la prevención del cáncer de mama.

El autor Kouloura expresó lo siguiente: A pesar de nuestros hallazgos, si futuros estudios muestran una relación definitiva entre el VPH y el cáncer de mama, entonces el uso de vacunas antivirales podría tener un papel en la prevención del cáncer de mama. Dado que la gran mayoría de infecciones por VPH incluyen tipos de alto riesgo, aunque los hallazgos son muy variables en función de la población, un programa de vacunación contra esos tipos podría conferir un nivel satisfactorio de protección contra el cáncer satisfactorio⁵⁷.

CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO

3.1 Tipo de investigación

En la presente tesis, se llevó a cabo una investigación de tipo bibliográfica con un alcance descriptivo. Esto significa que se utilizó una metodología que se basó en la revisión exhaustiva de la literatura disponible sobre el tema de estudio.

Para mejor entendimiento de acuerdo a Parreño.⁵⁰, una investigación bibliográfica es aquella que de manera amplia busca información escrita acerca de un tema abarcando de lo menos a lo más actualizado.

De acuerdo al conocimiento de la investigación y la perspectiva del presente estudio, se decidió que la investigación se realizaría con un alcance descriptivo. Según Hernández ⁵¹ un estudio descriptivo busca recolectar o cuantificar datos acerca de diversas variables que se investigan, además de ser capaz de visualizar conceptos y variables que se recolectarán.

3.2 Fuentes de información

De acuerdo a Manterola.⁵², debido al gran aumento de investigaciones en los últimos años han surgido diferentes clasificaciones para mejorar la toma de decisiones para el área de salud debido a que no todos los artículos científicos tienen el mismo valor de evidencia.

Una de las clasificaciones es la de Sackett, que prioriza en niveles la evidencia, enumerándose del 1 al 5, donde el nivel 1 representa la “mejor evidencia” y el nivel 5 representa la “peor, la más mala o la menos buena” evidencia. Además se asignan letras de la A a la C para el grado de recomendación (GR)⁵³.

En la presente tesis se usará la clasificación Sackett que únicamente sistematiza artículos científicos, por tal motivo esta será la fuente primaria empleada.

Para la búsqueda de la información se utilizarán los operadores Booleanos que son motores de búsqueda en internet los cuales mejoran la exploración de la información científica conectando las palabras de búsqueda, facilitando el proceso y requiriendo menor tiempo⁶⁷. Se utilizará en la presente tesis AND para identificar los artículos que incluyan

todas la palabras clave en la búsqueda de los artículos, OR amplía la búsqueda de artículos que contengan al menos una de las palabras clave, NOT excluye artículos que no sean relevantes, de igual forma se utilizará NEAR, “ ”, y () para la búsqueda de la información.

3.3 Criterios de búsqueda

En la tabla 2 se presentarán los criterios de búsqueda utilizados en la presente tesis, de acuerdo con los objetivos planteados. La tabla incluirá los descriptores utilizados para la búsqueda, los motores de búsqueda utilizados, el período de estudio correspondiente y los idiomas en los que se realizaron las búsquedas. Es importante destacar que los descriptores se seleccionaron cuidadosamente para garantizar que se incluyeran todos los términos relevantes para el tema de investigación, y que los motores de búsqueda se eligieron por su capacidad para proporcionar información de calidad y relevante.

Tabla 4. Criterios de búsqueda utilizados, según objetivo.

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Período de estudio	Idioma
Identificar los principales genotipos del virus del papiloma humano y su posible relación en el desarrollo de cáncer de mama.	Virus de papiloma humano	Google Académico PubMed Scielo Redalyc Elservier.	2016-2023	Español/ Inglés
	Cáncer de mama	Google Académico PubMed Scielo Redalyc Elservier.	2016-2023	Español/ Inglés
	Genotipos del virus del papiloma humano	Google Académico PubMed Scielo Redalyc Elservier.	2016-2023	Español/ Inglés

Comparar los métodos preventivos y de diagnóstico oportuno internacional y nacional del virus del papiloma humano en personas con factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama.	Prevención del virus del papiloma humano en relación al cáncer de mama	Google Académico PubMed Scielo Redalyc Elservier.	2016-2023	Español/ Inglés
	Diagnóstico del virus del papiloma humano en relación al cáncer de mama	Google Académico PubMed Scielo Redalyc Elservier.	2016-2023	Español/ Inglés

Fuente: elaboración propia, 2023

3.4 Criterios de inclusión y exclusión.

En la presente tabla se plasman los criterios de inclusión y exclusión de los artículos relacionados con al tema en estudio. Estos criterios son esenciales para seleccionar la información relevante para abordar la pregunta de investigación.

Tabla 5. Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Artículos acerca del cáncer de mama	Estudios realizados en animales
Artículos acerca de lesiones benignas de mama	Artículos acerca de otros factores virales involucrados en el cáncer de mama
Artículos acerca de virus de papiloma humano	Artículos acerca de otros tipos de cáncer no relacionados

Fuente: elaboración propia 2023

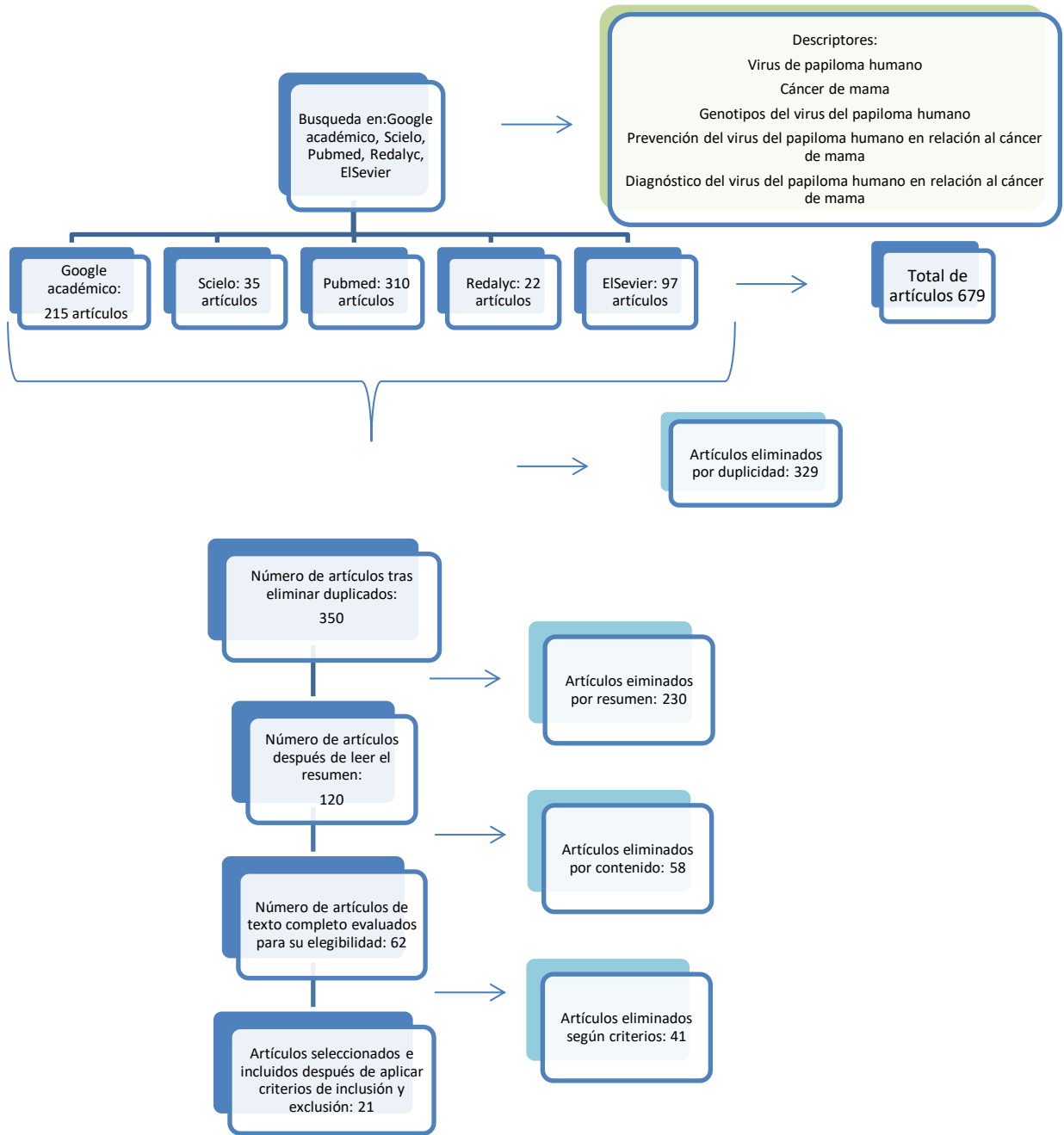
3.5 Análisis de la información

Durante la búsqueda de información, se identificaron 679 artículos publicados entre 2016 y 2023 en inglés y español. Sin embargo, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión mediante la revisión de los títulos y resúmenes, se redujo el número de artículos a 350. Luego, se eliminaron 230 artículos adicionales después de leer los resúmenes, y se excluyeron otros 58 artículos por contenido, reduciendo el número total a 62. Los criterios utilizados para la exclusión fueron la falta de relevancia en relación con el tema de investigación, la inclusión de estudios en animales, la inclusión de patologías no relacionadas con el virus del papiloma humano y una baja calidad de los datos.

De los 62 artículos restantes, se seleccionaron 21 debido a su nivel de evidencia y recencia, así como por su relevancia en relación con el tema de investigación. Estos artículos se utilizaron para responder a la pregunta de investigación. La Tabla 5 detalla la búsqueda realizada y muestra el proceso de selección de los artículos.

En resumen, se incluyeron un total de 21 artículos científicos que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión y que abordaban la relación entre el virus del papiloma humano y el cáncer de mama. Estos artículos se utilizaron como base para la investigación y se consideraron relevantes y de alta calidad en relación con el tema de estudio.

Gráfico 2. Análisis de la información



Fuente: elaboración propia 2023

3.6 Clasificación de la información según niveles de evidencia

Los artículos científicos de la presente tesis fueron seleccionados con base a la clasificación de Sackett, esta prioriza en niveles de evidencia, enumerándose del 1 al 5, el nivel 1 es la “mejor evidencia” y el 5 corresponde a la “peor, la más mala o la menos buena” y a su vez asigna letras de la A a la C para el grado de recomendación (GR)⁶⁸.

Tabla 6. Cantidad de artículos según el nivel de evidencia

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según tipo de evidencia	%
1	Revisión sistemática y metaanálisis	3	4	19 %
	Metaanálisis	1		
2	Cohortes prospectivas y retrospectivas	1	2	10 %
	Cohorte retrospectiva	1		
3	Casos y controles de estudios observacionales analíticos	5	6	28 %
	Revisión sistemática de casos y controles	1		
4	Transversales	8	8	38 %
5	Revisión bibliográfica	1	1	5 %
Total		21	21	100%

Fuente: elaboración propia 2023

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

El presente capítulo tiene como finalidad presentar los resultados que fueron obtenidos a partir de la exhaustiva revisión bibliográfica en el marco de la presente investigación. Se presentarán los hallazgos más relevantes obtenidos, con el fin de responder a los objetivos específicos planteados con la información más relevante, y contribuir al conocimiento del virus del papiloma humano y su relación con el cáncer de mama.

En la investigación actual se recopilaron un total de 21 artículos médicos acerca del virus del papiloma humano y su relación con el cáncer de mama.

Tabla 7. Artículos según el nivel de evidencia.

Autor	País	Tipo de estudio	Nivel de estudio
Haghshenas	Irán	Metaanálisis	1
Choi	Corea	Metaanálisis	1
Bae	Corea	Metaanálisis	1
Maretti	Grecia	Revisión sistemática y metaanálisis	1
Balci	Turquía	Cohorte retrospectiva	2
Kouloura	Grecia	Cohortes prospectivas y retrospectivas	2
Bønløkke	Dinamarca	Casos y controles de estudios observacionales analíticos	3
Malhone	Brasil	Revisión sistemática de casos y controles	3
Ladera	Venezuela	Casos y controles de estudios observacionales analíticos	3
Delgado-García	España	Casos y controles de estudios observacionales analíticos	3
El-Sheikh	Egipto	Casos y controles de estudios observacionales analíticos	3
Khodabandehlou	Irán	Casos y controles de estudios observacionales analíticos	3
Solorzano et al	Venezuela	Transversales	4
Salma et al	Reino Unido	Transversales	4
Cavalcante	Brasil	Transversales	4
Islam	India	Transversales	4

Habyarimana	Ruanda	Transversales	4
Maldonado-Rodríguez	México	Transversales	4
Ngamkham	Tailandia	Transversales	4
Elagali	Sudán	Transversales	4
Kudela	Eslovaquia	Revisión bibliográfica	5

Fuente: elaboración propia en base a la referencias^{12-14,43,52-58,60,61-65,69-72}

En la tabla 7 se muestran los diferentes estudios seleccionados para la investigación, estos se clasificaron por el nivel y tipo de estudio en base a su información, además que se brinda el autor de cada uno y su respectivo país.

Se aprecia una gran variedad de estudios, desde revisiones bibliográficas con su nivel de estudio 5, hasta el nivel de evidencia más alto (1) con las metaanálisis y revisiones sistemáticas. Los niveles de evidencia 1, 3 y 4 fueron los que predominaron, estos estudios tienen una calidad de moderada a alta.

En el otro extremo está el autor Kudela, con el único artículo de revisión bibliográfica; este tiene un nivel de evidencia bajo (5).

Gráfico 3. Porcentaje de los artículos según el nivel de evidencia.



Fuente: elaboración propia en base a la referencias^{12-14,43,52-58,60,61-65,69-72}

Los estudios transversales resultaron ser los de mayor porcentaje, fueron 8 estudios que equivalen a un 38 % de la totalidad de artículos. Otros de los que contaban con un número elevado eran los casos y controles de estudios observacionales analíticos, que contaban con 5 estudios que equivalen a un 23%.

Por otro lado los porcentajes más bajos de artículos fueron los casos y controles de estudios observacionales analíticos, metaanálisis y revisión sistemática, revisión sistemática de casos y controles, revisión bibliográfica, cohortes prospectivas y retrospectivas y cohorte retrospectiva, cada uno con un 5 %.

La revisión bibliográfica fue el único estudio con un nivel 5 de evidencia, este proviene del autor Kudela de Eslovaquia. Por otra parte el nivel de evidencia 4 corresponde a los estudios transversales, que corresponden al mayor número de artículos.

Tabla 8. Detección del virus del papiloma humano en los estudios analizados.

Casos VPH +	País	Autor
+	Venezuela	Solorzano et al
+	Venezuela	Ladera et al
+	Irán	Khodabandehlou et al
+	Brasil	Malhone et al
+	Reino Unido	Salma et al
+	India	Islam
+	España	Delgado-Garcia
+	Egipto	El-Sheikh
+	Ruanda	Habyarimana
+	Turquía	Balci
+	Grecia	Maretti
+	Sudán	Elagali
+	Eslovaquia	Kudela
-	Grecia	Kouloura
+	México	Maldonado-Rodríguez
+	Irán	Haghshenas
+	Corea	Choi
+	Corea	Bae
+	Tailandia	Ngamkham
+	Dinamarca	Bønløkke et al
+	Brasil	Cavalcante

Fuente: elaboración propia en base a la referencias^{12-14,43,52-58,60,61-65,69-72}

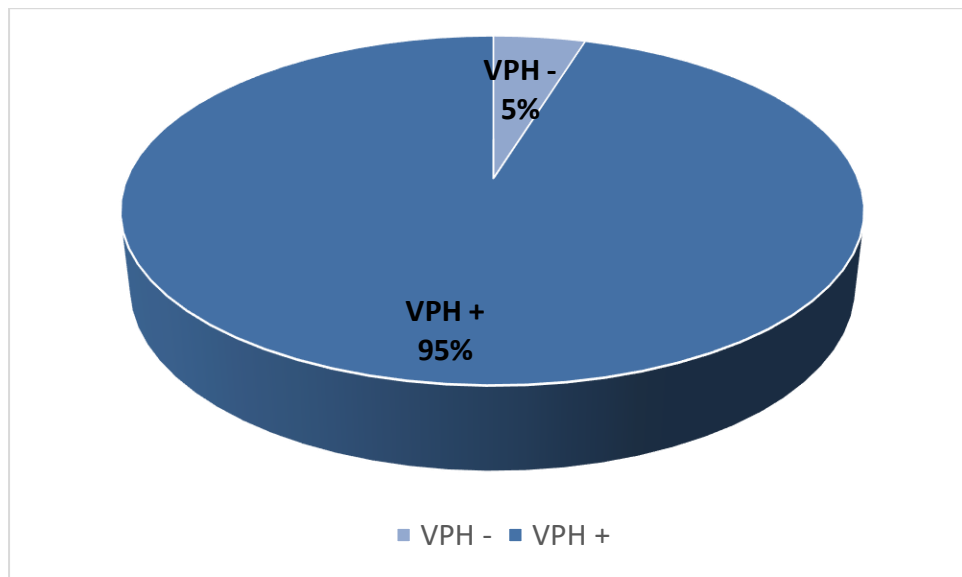
De los 21 artículos recopilados, 20 encontraron, mediante técnicas especiales, la presencia del ADN del virus del papiloma humano en biopsias de cáncer de mama.

Únicamente un estudio, realizado por Kouloura⁵⁷ et al., no detectó ADN del virus en las biopsias de cáncer de mama. Los resultados se presentan en la Tabla 8.

En su estudio prospectivo, Kouloura⁵⁷ et al. reclutaron a 201 mujeres griegas con cáncer de mama. Se tomaron muestras de tumor de mama, tejido adyacente sano, ganglios centinela positivos y muestras de cuello uterino. Todas las muestras se analizaron en busca de ADN del VPH utilizando una técnica moderna de microarrays. Sin embargo, en ninguna de las muestras de mamas cancerosas o normales se detectó ADN del VPH. Se sugiere que se necesitan ensayos adicionales con cohortes de pacientes más amplias y la aplicación de técnicas moleculares altamente sensibles para llegar a un resultado concluyente acerca de este tema.

En la Tabla 8 se muestran todos los artículos incluidos en el análisis de resultados. Se ha marcado con un (-) el único artículo en el que no se encontró rastro del ADN del VPH, mientras que se ha marcado con un (+) a los artículos que detectaron la presencia del VPH en las biopsias.

Gráfico 3. Porcentaje de los estudios positivos o negativos para virus del papiloma humano en el cáncer de mama.



Fuente: elaboración propia en base a la referencias^{12-14,43,52-58,60-65,69,70-72}

En el gráfico 3 se muestra, de forma porcentual, la información presentada en la Tabla 6, lo que resulta en que el 95 % de los artículos obtenidos lograron identificar el VPH en las biopsias obtenidas, mientras que solo el 5 % no logró identificar al VPH en las biopsias.

Tabla 9. Incidencia del virus de papiloma humano en las lesiones malignas, benignas y tejido normal.

Autor	País	Tejido normal	Lesiones benignas	Lesiones malignas
Solorzano et al	Venezuela		14.4 %	57.9 %
Ladera et al	Venezuela		4.5 %	63.6 %
Khodabandehlou et al	Irán		16.1 %	48.6 %
Salman et al	Reino Unido		31%	47%
Delgado-Garcia et al	España		26.3 %	51.8 %
Balci et al	Turquía	5.6 %	29.6 %	44.4 %
Elagali et al	Sudán			8.67 %
Maldonado-Rodriguez et al	México	27.3 %	35%	20.3 %
Haghshenas et al	Irán			23.6 %
Choi et al	Corea		22,20%	17.9 %
Ngamkham et al	Tailandia	2.85 %		4.28 %
Bønløkke et al	Dinamarca			2,07%
Cavalcante et al	Brasil	15.8 %		49.5 %
		Media 12,88	Media 22,38	Media 33,81
		Mediana 10,70	Mediana 24,25	Mediana 44,41

Fuente: elaboración propia en base a la referencias^{13,43,52,56,58,60,63-65,69}

La Tabla 9 muestra los porcentajes de incidencia del VPH en lesiones malignas, benignas y tejido normal. Sin embargo, no todos los artículos incluidos en la investigación disponían de datos para todas las categorías. En particular, en la columna de incidencia del tejido normal, muchos artículos no contaban con biopsias de tejidos sanos para su análisis.

En la columna correspondiente a los tejidos normales, solo se incluyeron 4 cifras. La incidencia más baja fue del 5,6 % y la más alta fue del 15,8 %, ambas provenientes de un estudio realizado en Brasil. Asimismo, se calculó la media y la mediana, obteniendo valores de 12,88 % y 10,70 %, respectivamente. En cuanto a las lesiones benignas, los porcentajes fueron más variables, abarcando desde el 4,5 % hasta el 29,6 %. La media fue de 22,38 %, mientras que la mediana fue de 24,25 %.

Las lesiones malignas presentaron la incidencia más elevada en la tabla, con un 63,6 %. Según el autor Ladera et al., esta cifra se obtuvo a partir de 14 de 22 muestras de cáncer de mama analizadas. La prevalencia más baja encontrada en las lesiones malignas fue de 2,07 %, resultado de la sumatoria de dos incidencias: 1,55 % y 0,52 %. Por otro lado, el autor Bønløkke⁶⁴ et al. menciona que obtuvo dos resultados al utilizar dos técnicas moleculares diferentes para la detección y tipificación del VPH en las muestras, SPF10LiPA25 y PCR-DEIA-LiPA. La media de las lesiones malignas fue de 33,81 %, con una mediana de 44,41 %. Ambos valores fueron los más altos en comparación con las otras categorías de la tabla 9.

Tabla 10. Genotipos del virus de papiloma humano encontrados en las muestras de lesiones malignas, benignas y tejido normal.

Autor	País	Tejido normal	Lesiones benignas	Lesiones malignas
Solorzano et al	Venezuela		6,11,33	33,6,18,11,45,58
Ladera et al	Venezuela		33	6,11,16,18,52,56
Khodabandehlou et al	Irán		18,16	18, 16, 33,11,6
Salma et al	Reino Unido		16,39,18,45,59	39,18,5,16,35,59
Islam et al	India			16,18,33
Delgado-Garcia et al	España			16,18,31,33,39,45,51,52,53,56,59,73,66,68,69,70
Balci et al	Turquía		11,6,39,82	11,6,39,82
Elagali et al	Sudán			16,11,18,58
Kudela et al	Eslovaquia	18,16,33,31,6	42,1,59,11,16,31,33,18	16,6,18,2,6,11,15,52,5,58,51,33,40,89,56,53,42,59
Maldonado-Rodriguez et al	México		58,51,31,42,59,44	42,31,59,44,58,51
Choi et al	Corea			51,33,40,61,53,58,6,16,39
Bae et al	Corea			16,33,18
Ngamkham et al	Tailandia		16,33,18,66,35,59	16,35,33,18,83,52,6
Bønløkke et al	Dinamarca			6, 11, 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 40, 42, 43, 44, 45, 51, 52, 53, 54, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 74

Cavalcante et al	Brasil	6,11,18,52,31,35,33		6,11,18,52,31,35,33
------------------	--------	---------------------	--	---------------------

Fuente: elaboración propia en base a la referencias^{56,43,13,60,54,63,52,69,62,58,65,53,71,64,72.}

En lo que respecta al tabla 10, se muestran todos los genotipos del VPH detectados en el tejido normal, en las lesiones benignas y lesiones malignas. Entre los autores con mayor número de genotipos encontrados en las muestras se encuentra Delgado- García et al⁶³. Según su estudio utilizaron tres métodos diferentes para la detección y genotipado del VPH: amplificación del virus mediante los cebadores de consenso GP5+/GP6+, el kit de amplificación CLART® HPV2 (Genómica) y el kit CHIP HPV Direct Flow (Master Diagnóstica).

Otro de los autores que encontró un gran número de genotipos es Kudela et al⁶². Según su estudio analizaron 20 estudios diferentes y recopilaron los genotipos encontrados en ellos. Por otro lado, Bønløkke et al⁶⁴ detectaron 25 genotipos de los 100 casos analizados, la detección y genotipado del virus del papiloma humano la llevaron a cabo en dos laboratorios, utilizando dos ensayos diferentes de PCR que permiten la detección del ADN del VPH.

De todos los genotipos identificados en la tabla anterior, los autores mencionan en cada uno de sus artículos el genotipo de VPH identificado con mayor frecuencia en cada caso. En base a esta información, se elaboró la tabla 9, la cual muestra una columna con el genotipo más frecuente en las lesiones benignas y malignas. En el caso de las lesiones malignas, se agregó una columna adicional que indica el número de casos en los que se encontró el genotipo y su correspondiente porcentaje, además del número total de lesiones analizadas.

Tabla 11. Principales subtipos de virus de papiloma humano en las lesiones malignas y benignas.

Autor	País	Genotipos de lesiones benignas	Genotipos de lesiones malignas	Lesiones malignas casos y %
Solorzano et al	Venezuela	6	6	5/33 - 15,15%

Ladera et al	Venezuela	33	6 y 11	4/14 - 27,27 %
Khodabandehlou et al	Irán	18	18	16/35 - 22,2 %
Salman et al	Reino Unido	16	39	13/35 - 37 %
Islam et al	India		16	120/174 - 69 %
Delgado-Garcia et al	España	16	16	17/130 - 13,5%
Balci et al	Turquía	11	11	8/18 - 44,4 %
Elagali et al	Sudan		16	5/13 - 38,46 %
Kudela et al	Eslovaquia	16	16	
Maldonado-Rodríguez et al	México	42	42	1/12 - 8,33 %
Choi et al	Corea		51	/ 343
Bae et al	Corea		16	/ 1898
Ngamkham et al	Tailandia	16	16	12/140 - 29,4 %
Cavalcante et al	Brasil	6 y 11	6 y 11	7/51 - 13,7 %
		Moda 16	Moda 16	

Fuente: elaboración propia en base a la referencias^{56,43,13,60,54,63,52,69,62,58,65,53,71,72.}

En la tabla 11 se presentan los principales subtipos del VPH encontrados en las lesiones benignas y malignas. En la columna de genotipos de las lesiones benignas se identificaron seis genotipos diferentes: 6, 33, 18, 16, 11 y 42, siendo el genotipo 16 el más frecuente. En cuanto a los genotipos encontrados en las lesiones malignas, 14 de los 21 artículos publicados mencionaron el genotipo principal identificado. Se encontraron los genotipos 6, 11, 18, 39, 16, 31, 42 y 51, siendo el genotipo 16 el más frecuente.

En las lesiones benignas y malignas, el genotipo VPH-16 fue el genotipo de alto riesgo más frecuente, según varios estudios. Un ejemplo es el estudio de Ladera et al., quienes reportaron que el genotipo 16 es el más comúnmente detectado en los casos de alto riesgo oncogénico, tanto en su estudio como en el resto del mundo. Este genotipo puede ser detectado en un rango amplio de casos, desde el 20% hasta el 90% de los casos, dependiendo del estudio y la población estudiada.

En varios estudios no se brindaron la cantidad de lesiones malignas en las que se determinó el genotipo predominante. Por ejemplo el autor Choi y Bae analizaron 343 y 1898 casos de lesiones malignas, de las cuales no se brindó el número de lesiones malignas que correspondían a los genotipos 51 de autor Choi y 16 de Bae, por lo cual tampoco fue posible calcular el porcentaje de esas muestras.

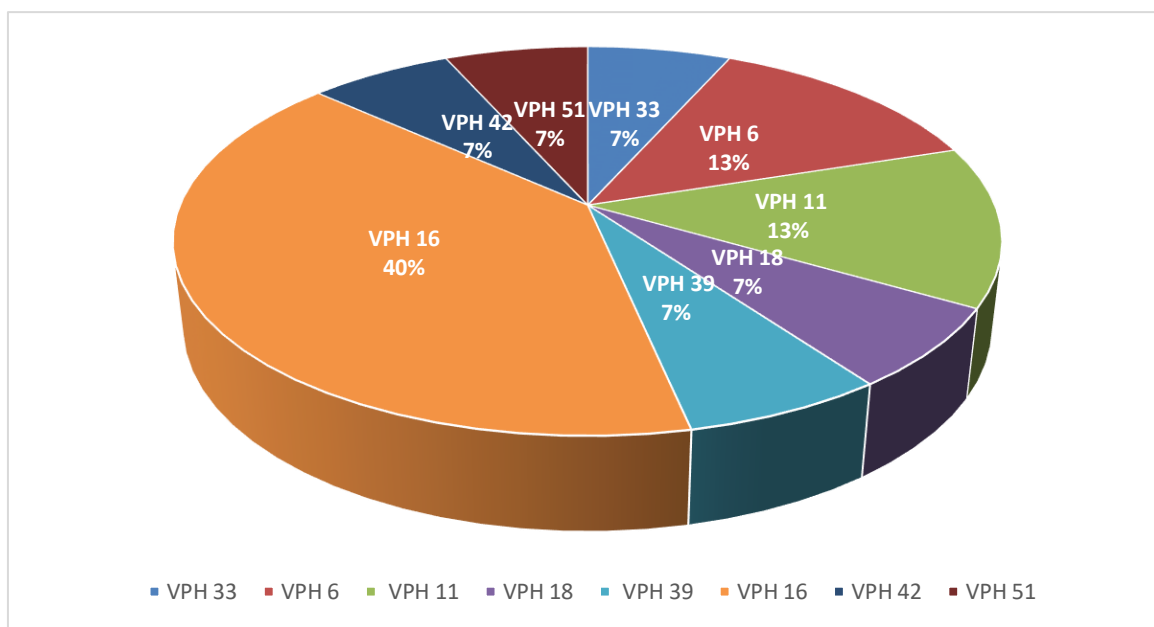
Tabla 12. Frecuencia de los subtipos de VPH en biopsias de cáncer de mama

Subtipos de VPH	Frecuencia absoluta	Frecuencia relativa	Frecuencia relativa (%)
VPH 33	1	0,0666	7%
VPH 6	2	0,1333	13%
VPH 11	2	0,1333	13%
VPH 18	1	0,0666	7%
VPH 39	1	0,0666	7%
VPH 16	6	0,4	40%
VPH 42	1	0,0666	7%
VPH 51	1	0,0666	7%
Total	15	1	100 %

Fuente: elaboración propia en base a la referencias^{56,43,13,60,54,63,52,69,62,58,65,53,71,72.}

En la Tabla 12 se recopilieron todos los subtipos del VPH encontrados en muestras benignas y malignas. Se contabilizó la frecuencia absoluta de cada genotipo, y se calculó su frecuencia relativa y frecuencia relativa porcentual. De acuerdo con los datos, el VPH 16 obtuvo el mayor porcentaje, con un 40% de frecuencia relativa, seguido por el VPH 6 y el VPH 11, ambos con un 13% de frecuencia relativa.

Gráfico 4. Frecuencia de los subtipos de VPH en biopsias de cáncer de mama porcentualmente.



Fuente: elaboración propia en base a la referencias^{56,43,13,60,54,63,52,69,62,58,65,53,71,72.}

La frecuencia relativa porcentual de los virus del papiloma humano identificados en las lesiones benignas y malignas se ilustró mediante la siguiente gráfica. Es evidente visualmente que el VPH 16 está significativamente por encima del resto de los genotipos, con la mayor frecuencia relativa porcentual.

Tabla 13. Subtipos histopatológicos más frecuentes del virus de papiloma humano en el cáncer de mama.

Autor	País	Subtipo Histopatológico
Solorzano et al	Venezuela	carcinoma ductal invasivo
Ladera et al	Venezuela	carcinoma ductal invasivo
Khodabandehlou et al	Irán	carcinoma ductal
El-sheikh et al	Egipto	carcinoma ductal invasivo
Elagali et al	Sudan	carcinoma ductal invasivo
Ngamkham et al	Tailandia	carcinoma ductal invasivo
Bønløkke et al	Dinamarca	carcinoma ductal

Fuente: elaboración propia en base a la referencias^{56,43,13,60,54,63,52,69,62,58,65,53,71,64,72.}

Solo siete de los artículos analizados incluyeron información acerca de los genotipos encontrados en los casos de carcinoma ductal. En general, el genotipo más frecuentemente identificado en estos casos fue el carcinoma ductal.

En los casos de cáncer de mama, tanto con o sin presencia de VPH, el subtipo histopatológico más común es el carcinoma ductal. Se sabe que los dos tipos de cáncer de mama más comunes son el carcinoma ductal infiltrante (CDI) y el carcinoma lobulillar infiltrante. El CDI representa el 80% de los carcinomas de mama, mientras que el carcinoma lobulillar infiltrante representa el 15%⁵⁶.

Tabla 14. Edad promedio de los pacientes con cáncer de mama positivas por virus de papiloma humano.

Autor	Edad en lesiones benignas	Edad en lesiones malignas
Ladera et al	-	58
Khodaban et al	-	48.86 ± 10.95
Salman et al	-	58
Delgado-Garcia et al	40.08	56.32
El-sheikh et al	55 ± 13.7	53.8 ± 11.5
Balci et al	49 ± 16	52, 49 ± 14
Choi et al	-	51,6
Ngamkham et al	41,76 ± 12,53	52,73 ± 11,68
Bønløkke et al	-	51,82+-11,48
	Media 45.50	Media 56.06
	Mediana 41.76	Mediana 53.8
		Moda 58

Fuente: elaboración propia en base a la referencias^{43,13,60,63,14,52,65,71,64.}

En la tabla 14 se puede observar la edad media de los pacientes en cada artículo que proporcionó dicha información. En las lesiones benignas, la menor edad media registrada fue de 40.08 años, lo que representó la edad más baja registrada en ambas lesiones. La máxima edad media registrada fue de 55 ± 13.7 años. Al calcular la media de las cuatro lesiones benignas, se obtuvo un valor de 45.50 años, mientras que la mediana fue de 41.76 años.

En las lesiones malignas, la edad media más baja registrada fue de 48.86 ± 10.95 años, y la edad media más alta fue de 58 años. Al calcular la media de todas las lesiones malignas, se obtuvo un resultado de 56.06 años. La mediana fue de 53.8 años, y la moda fue de 58 años.

Se puede deducir que las pacientes con lesiones benignas la edad promedio es menor que en las pacientes con lesiones benignas.

Tabla 15. Métodos de prevención del virus de papiloma humano en relación al cáncer de mama.

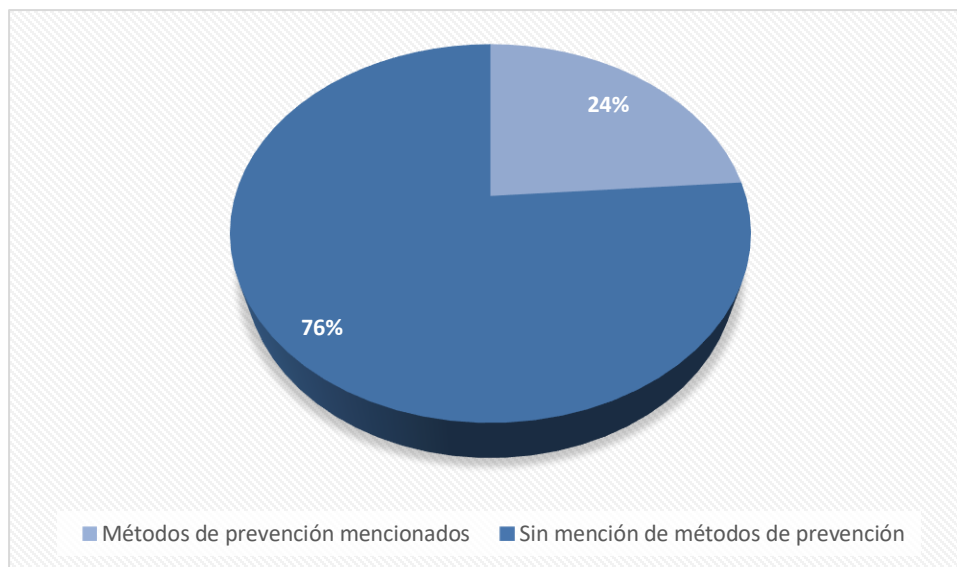
Prevención	Autor
vacunación	Malhone et al
vacunación	Salman et al
vacunación	Delgado-García et al
vacunación	Maretti et al
vacunación	Kudela et al

Fuente: elaboración propia en base a la referencias^{12,60-63}.

Solo cinco de los artículos analizados mencionaron algún método de prevención primaria del cáncer de mama en relación al virus del papiloma humano. Como se muestra en la Tabla 15, la vacunación es el único método preventivo que se ha mencionado en dichos artículos.

Delgado-García et al. mencionan que en el futuro podría ser posible utilizar agentes antivirales, como las vacunas, como estrategias de prevención y tratamiento del cáncer de mama, tal como se hace actualmente en otros tipos de cáncer, como el carcinoma hepatocelular o el cáncer cervical.

Gráfico 5. Porcentaje de autores que mencionan métodos de prevención para el virus del papiloma humano en relación al cáncer de mama.



Fuente: elaboración propia en base a la referencias^{12,60-63}.

En la gráfica 5 se ilustra el porcentaje de autores que mencionaron métodos de prevención del VPH en relación al cáncer de mama. Un 24% de los estudios mencionaron algún método de prevención y mientras que un 76% no hicieron mención de los métodos preventivos. Es importante destacar que menos de una cuarta parte de los artículos mencionan algún método de prevención, un porcentaje considerado bajo, por lo que se podría plantear como una necesidad de futuros estudios en relación a la prevención.

Tabla 16. Conclusiones respecto a la relación del virus del papiloma humano y el cáncer de mama.

Conclusiones	País	Autor
El VPH puede tener relación en el desarrollo del CM	Venezuela	Solorzano et al
El VPH es un factor de riesgo para el CM, es necesario más estudios	Venezuela	Ladera et al
Puede estar implicado en el desarrollo de algunos tipos de CM el VPH	Irán	Khodabandehlou et al
El VPH es copartícipe en algunos casos de CM	Brasil	Malhone et al
El VPH implicado en el desarrollo de algunos tipos de CM	Reino Unido	Salma et al
Se necesita más estudio para comprender el papel del VPH en el CM	India	Islam et al
Se necesitan más estudios para establecer una posible relación causal	España	Delgado-Garcia et al
VPH puede estar implicada en el desarrollo de algunos tipos de CM	Egipto	El-Sheikh et al
VPH podría ser un agente causal para el desarrollo de algunos CM	Ruanda	Habyarimana et al
VPH podría ser un agente causal para el desarrollo de CM, se necesitan más estudios.	Turquía	Balci et al
Se detectó VPH en biopsias de CM, se necesitan más estudios para comprender la ruta de transmisión	Grecia	Maretti et al
Se observó una asociación entre el VPH y el CM. Se recomiendan más estudios	Sudán	Elagali et al
El VPH contribuye al desarrollo del CM	Eslovaquia	Kudela et al
No se mostró relación entre el VPH y el CM	Grecia	Kouloura et al
Resultados controvertidos y no concluyentes. Se requieren más estudios para demostrar una asociación.	México	Maldonado-Rodríguez et al
Las mujeres con infección por VPH en comparación con aquellas sin VPH, tiene más posibilidades de desarrollar CM.	Irán	Haghshenas et al
Los resultados no sirvieron como evidencia para apoyar la relación entre el VPH y CM. Se necesitan estudios adicionales	Corea	Choi et al

El VPH es un factor de riesgo para el cáncer de seno	Corea	Bae et al
La infección por VPH no desempeñaba un papel cancerígeno en el cáncer de seno.	Tailandia	Ngamkham et al
Se sugiere que no hay correlación etiológica entre el VPH y el cáncer de seno.	Dinamarca	Bønløkke et al
VPH tiene un papel potencial en la carcinogénesis de CM	Brasil	Cavalcante et al

Fuente: elaboración propia en base a la referencias^{12-14,43,52-58,60,61-65,69-72}.

La tabla 16 resume las conclusiones de los artículos utilizados. La mayoría de las conclusiones mencionan que podría existir una relación entre el VPH y el cáncer de mama, y considerarse como copartícipe del desarrollo del cáncer de mama. De igual forma se menciona frecuentemente la necesidad de realizar más estudios al respecto. En menor cantidad algunos artículos concluyen que no hay una relación causal.

Tabla 17. Odds Ratios (OR) para la asociación entre cáncer de mama y VPH.

Autor	País	Presencia de VPH	Casos	Controles	Odds ratios (OR)	Intervalo de confianza (IC)
Delgado-Garcia et al	España	VPH +	33	6	4,034	95%: 2.213 – 7.352
		VPH -	24	35		
Maretti et al	Grecia	VPH +	DI	DI	7,98	95 %, 1,84 a 34,67
		VPH -	DI	DI		
Haghshenas et al	Irán	VPH +	DI	DI	5,7	95%0.7-46.8
		VPH -	DI	DI		
Choi et al	Corea	VPH +	DI	DI	5,43	95% 3.24 to 9.12
		VPH -	DI	DI		
Solorzano et al	Venezuela	VPH +	23	6	10,77	DI
		VPH -	24	35		
	Irán	VPH +	48.6	16.1		DI

Khodabandeh lou et al		VPH -	51.4	83.9	5	
Bae	Corea	VPH +	DI	DI	4,02	95%: 2.42 – 6.68
		VPH -	DI	DI		
Cavalcante	Brasil	VPH +	51	15	5,38	DI
		VPH -	52	80		

Datos incompletos (DI)

Fuente: elaboración propia en base a la referencias^{63,61,70,65,56,43,13,60,52,53,72.}

La tabla 17 presenta los odds ratios (OR) de algunos de los artículos que contaban con los datos necesarios. Seis de los once OR fueron proporcionados directamente por los autores, mientras que el resto se calculó utilizando los casos y controles de cada artículo, se utilizó la fórmula $OR = (a/b) / (c/d)$ para el cálculo de Odds ratios.

El OR más elevado que se obtuvo fue de 10,77 por el autor Solorzano⁵³ con su estudio realizado en Venezuela, analizaron Treinta y tres (57,9 %) de las muestras de carcinoma ductal infiltrante tuvieron un resultado positivo para VPH, seis biopsias de lesiones benignas (14,6 %) presentaron infección por VPH, 24 carcinomas resultaron negativas y 35 lesiones benignas negativas para VPH.

Todos los OR de la tabla fueron mayor que 1, lo que indica que existe una asociación positiva entre la correlación del VPH y el cáncer de mama.

CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

- Se comprobó la presencia del virus del papiloma humano en el cáncer de mama en un 95% de la literatura analizada. Se detectaron varios genotipos del VPH, siendo el VPH 16, VPH 6 y VPH 11 los más frecuentemente encontrados en los casos positivos.
- El virus de papiloma humano estuvo presente en lesiones benignas, lo que proporciona evidencia a la idea de que el VPH tiene un papel en la transformación de las lesiones benignas a malignas. Además de que existe una relación entre el cáncer de cérvix y el cáncer de mama por la causalidad del VPH.
- El virus del papiloma humano podría estar implicado en mayor medida en el carcinoma ductal invasivo, este fue el más frecuente del virus de papiloma humano en el cáncer de mama.
- La prevención primaria es la base fundamental en muchos aspectos de la salud, sin embargo por ahora los estudios no se han enfatizado en ese tema, solo una cuarta parte de ellos mencionan la vacunación como prevención primaria contra el cáncer de mama.
- La posibilidad de padecer cáncer de mama por la infección del VPH fue calculada, con resultados de OR de 4,02-15,9. El odds ratio (OR) calculado fue siempre mayor que 1 lo que comprueba que hay una asociación positiva entre la presencia del virus de papiloma humano y el desarrollo del cáncer de mama.
- En resumen efectivamente el VPH está involucrado en la carcinogénesis del cáncer de mama, sin embargo son necesarios más estudios para esclarecer la verdadera naturaleza de esta asociación.

Recomendaciones

- Es esencial realizar un mayor número de investigaciones con muestras poblacionales más amplias, usar pruebas moleculares de detección de VPH con mayor sensibilidad para evitar discrepancias en los resultados.
- Se recomienda el seguimiento prolongado de la población que en estudios dieron positivo por VPH en tejidos normales y lesiones benignas, para identificar y actuar en caso de que se malignicen y generar hallazgos para futuros estudios.
- Impulsar estudios acerca de la eficacia de las vacunas contra el VPH como método de prevención primaria en el cáncer de mama, permitiendo saber el alcance de las vacunas, para que en un futuro se puedan crear nuevas directrices para la vacunación e impulsar campañas de vacunación en la población.
- Elaborar guías y directrices que proporcionen información y recomendaciones acerca del el manejo y tratamiento.
- Motivar a la comunidad médica de Costa Rica a la realización de estudios en la población costarricense relacionados con el VPH y su relación con el cáncer de mama.
- Promover la educación en la población costarricense acerca de la repercusión del VPH, los factores de riesgo y la importancia de la vacunación.

CAPÍTULO VI- ANEXOS

Anexo 1. Clasificación de artículos consultados según nivel de evidencia

Autor/ Revista/Año	Re e	Título del artículo	Tipo de estudi o	Nive l de evid enci a	Població n	Metodolo gía	Resultados y conclusiones
Solorzano M, Bastidas M, Quintero M, Rojas L, Stea D, Villasmil S, et al./ Rev Obstet Ginecol Venez/ 2016.	53	Detección y tipificación de virus del papiloma humano en biopsias de carcinoma ductal infiltrante y lesiones benignas de mama en mujeres venezolanas	transversal	4	57 biopsias de carcinoma ductal infiltrante, y 41 biopsias de lesiones benignas de mama de venezolanas	fueron evaluadas utilizando la técnica PCR-RFLP en busca de la presencia del genoma del virus de papiloma humano	Treinta y tres (57,9 %) de las muestras de carcinoma ductal infiltrante tuvieron un resultado positivo para virus de papiloma humano, 19 tipificadas como: VPH-6b 15,15 %; VPH-11 3,03 %; VPH-18 12,12 %; VPH-33 27,27 %; VPH-45 3,03 % y VPH-58 3,03 %; el 42,4 % fueron positivas no determinadas para la presencia de ADN del virus. Se determinó que el virus de papiloma humano en tejido mamario aumenta 10,77 veces la posibilidad de desarrollar carcinoma ductal infiltrante. El virus de papiloma humano se coloca como posible agente involucrado en la inmortalización de las células epiteliales de la mama.
HaghshenasMR, Mousavi T, Moosazadeh M, Afshari M./ Iran J Basic Med Sci/ 2016.	69	Human papilloma virus and breast cancer in Iran: a meta-analysis.	Metaanálisis	1	Incluyó 11 estudios primarios que investigaron la prevalencia de la infección por VPH entre 1539 mujeres iraníes.	Se utilizó un modelo de efectos aleatorios para estimar la prevalencia combinada de la infección por VPH y también la	La prevalencia combinada (intervalo de confianza del 95 %) de la infección por VPH entre las mujeres iraníes con cáncer de mama se estimó en un 23,6 % (6,7-40,5), mientras que la razón de probabilidades (intervalo de confianza del 95 %) entre la infección por VPH y el desarrollo de cáncer de mama se estimó en un 5,7 % (0,7-46,8). Este metaanálisis mostró una alta prevalencia de

						razón de probabilidades combinada entre el VPH y el desarrollo de cáncer de mama mediante el software Stata SE V. 11.	infección por VPH entre mujeres con cáncer de mama. También encontramos que las probabilidades de desarrollar cáncer de mama entre las mujeres con cáncer de mama eran mayores que las de las mujeres sin cáncer de mama.
Choi J, Kim C, Lee HS, Choi YJ, Kim HY, Lee J, Chang H, Kim A./ J Pathol Transl Med/ 2016.	6 5	Detection of Human Papilloma virus in Korean Breast Cancer Patients by Real-Time Polymerase Chain Reaction and Meta-Analysis of Human Papilloma virus and Breast Cancer.	Metaanálisis	1	22 estudios de casos y controles, Un total de 123 cánceres de mama, nueve papilomas intraductales y 13 tejidos del pezón de pacientes con infección cervical comprobada por VPH. Los cánceres de mama estaban compuestos por 106 muestras de cáncer de mama fijadas en	Se realizó un metanálisis en para la infección por VPH en el cáncer de mama. Se analizaron mediante reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para detectar 28 subtipos de VPH.	La razón de probabilidad general entre el cáncer de mama y la infección por VPH fue de 5,43 (intervalo de confianza del 95 %, 3,24 a 9,12) con $I^{sup}2 = 34,5$ % en un metanálisis de estudios publicados con un entorno de casos y controles y fue estadísticamente significativa. El VPH se detectó en 22 casos de cáncer de mama (17,9%) y dos casos de papilomas intraductales (22,2%). Sin embargo, estos casos tuvieron una positividad débil. Estos resultados no sirvieron como evidencia significativa para respaldar la relación entre el VPH y el cáncer de mama. Se amerita un estudio adicional con una población epidemiológica más grande para determinar la relación entre el VPH y el cáncer de mama.

					formalina e incluidas en parafina (FFPE) y 17 muestras de citología de impresión táctil de cánceres de mama.		
Bae JM, Kim EH. / Infect Agent Cancer. / 2016.	50	Human papilloma virus infection and risk of breast cancer: a meta-analysis of case-control studies.	Metaanálisis	1	Se seleccionaron veintidós estudios de casos y controles, y el número total de individuos en el grupo de casos y controles fue de 1897 y 948, respectivamente.	Utilizando artículos seleccionados en las RS anteriores, compilamos una lista de referencias, artículos citados y artículos relacionados. De estos, solo se eligieron las publicaciones con datos de estudios de casos y controles sobre la positividad del ADN del VPH	Según el metaanálisis de las 22 publicaciones, la infección por VPH aumentó el riesgo de cáncer de mama (SOR = 4,02, IC 95 %: 2,42–6,68; I-cuadrado = 44,7 %). No se encontró significación estadística en la metarregresión realizada en las cuatro variables de nacionalidad, tipo de tejido, subtipo de VPH y año de publicación, que algunos investigadores consideran fuentes de heterogeneidad. Los resultados del presente estudio respaldaron el argumento de que la infección por VPH aumenta el riesgo de cáncer de mama. Se necesitan estudios de casos y controles pareados por edad en el futuro.

						en tejidos. El odds ratio resumido (SOR) y el intervalo de confianza (IC) del 95 % se calcularon a través de un metanálisis. Se realizó un análisis de metarregresión por nacionalidad, tipos de tejido, subtipo de VPH y año de publicación.	
Mareti E, Chatzakis C, Pratilas GC, Liberis A, Vavoulidis E, Papanastasiou A, Dampali R, Daniilidis A, Zepiridis L, Dinas K./ J	61	. Human papilloma virus in breast cancer of patients with cervical intraepithelial neoplasia or cervical cancer history. A systematic review and	Revisión sistemática y metanálisis	1	El metanálisis incluyó tres estudios de casos y controles con 265 pacientes con cáncer de mama en total	Se realizaron búsquedas en las bases de datos desde el inicio hasta el 23 de octubre de 2020	El cáncer de mama relacionado con el VPH se asoció con antecedentes de CIN de alto grado o cáncer de cuello uterino [odds ratio (OR) combinado = 7,98, intervalo de confianza (IC) del 95 %, 1,84 a 34,67]. Esta asociación se mantuvo con respecto al cáncer de mama relacionado con el VPH-16 (OR combinado

BUON. /2021.		meta-analysis.					= 7,60, IC del 95 %, 1,75 a 33,00). El VPH se detectó con mayor frecuencia en pacientes con cáncer de mama con NIC o antecedentes de cáncer de cuello uterino. Por lo tanto, se necesita más investigación para comprender mejor la ruta de transmisión del VPH a la mama.
Balci FL, Uras C, Feldman SM. / Cancer Treat Res Commun. / 2019.	4 9	Is human papilloma virus associated with breast cancer or papilloma presenting with pathologic nipple discharge?	Cohorte retrospectiva	2	Bloques de parafina fijados con formol obtenidos de pacientes que padecían DPN	fueron sometidas a extracción ductoscópica de papilomas (n = 27) o a mastectomía segmentaria/total para el diagnóstico de cáncer (n = 18). Los ADN-VPH se identificaron mediante PCR con genotipado de amplio espectro. Se utilizó la prueba	Se observó alta prevalencia de VPH en papiloma y carcinoma: 29,6% (n = 8) y 44,4% (n = 8), respectivamente. El tipo más El tipo más común identificado en las lesiones mamarias fue el VPH-11, y los otros fueron el VPH- 6, -11, -39 y -82. Las muestras afectadas por el cáncer estaban más contaminadas por el VPH que los tejidos normales adyacentes (p = 0,016). En casos de cáncer positivos para el VPH, los receptores hormonales resultaron ser más positivos que el HER2-Neu (p = 0.035).

						de Mc Nemar para comparar los casos de cáncer con el tejido adyacente normal en lo que respecta a la positividad del VPH. Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado.	
Kouloura A, Nicolaidou E, Misitzis I, Panotopoulou E, Kassiani T, Smyrniotis V, Corso G, Veronesi P, Arkadopoulos N./ Epub / 2018	54	HPV infection and breast cancer. Results of a microarray approach.	Cohortes prospectivas y retrospectivas	2	En el presente estudio prospectivo se incluyeron 201 pacientes con cáncer de mama.	A cada paciente se le realizó una historia clínica detallada y durante la operación, en condiciones estériles, del tumor, del tejido mamario sano adyacente y de los ganglios linfáticos centinela positivos.	A pesar de la alta sensibilidad de la técnica utilizada, no se identificó ADN del VPH en ninguna de las muestras de mama o de ganglios linfáticos. Nuestro análisis mostró que las pacientes con muestras cervicales positivas para el VPH (28 casos) tenían más probabilidades de presentar tumores con receptores de progesterona positivos (p ¹ /40,041) y también eran más probabilidades de tener dos o tres ganglios linfáticos positivos (p ¹ /40,002). En el presente estudio, la combinación de una cuidadosa recogida de muestras y un enfoque de

					ganglios linfáticos centinela positivos. Además, también se recogió una muestra cervical de cada paciente. En todas las muestras se analizó el ADN de 24 tipos de VPH mediante una técnica de microarray .	muy sensible no mostró correlación alguna entre el VPH y el cáncer de mama. Sin embargo, algunas características de los tumores de mama eran diferentes entre las pacientes con ADN del VPH en sus muestras cervicales.	
Bønløkke S, Blaakær J, Steiniche T, Høgdall E, Jensen SG, Hammer A, Balslev E, Strube ML, Knakkegaard H, Lenz S./ Front Oncol. / 2018.	6 4	Evidence of No Association Between Human Papilloma virus and Breast Cancer.	Casos y controles de estudios observacionales analíticos	3	193 mujeres danesas diagnosticadas con cáncer de mama (1998–2012) en el Hospital Universitario de Aarhus o en el Hospital Universitario Herlev de	Las pruebas de VPH y el genotipado se realizaron utilizando SPF 10 PCR-DEIA-LiPA 25 y un ensayo semi-Q-PCR interno.	La prevalencia general del VPH en el cáncer de mama para los ensayos fue del 1,55 % (IC del 95 %: 0,32 a 4,48) y del 0,52 % (IC del 95 %: 0,01 a 2,85). No hubo diferencia en la prevalencia de VPH entre casos y controles (2,15 vs 1,00%, p = 0,61 y 1,08 vs 0,00%, p = 0,48). La prevalencia del VPH en CIN3+ fue del 94,62 % (IC del 95 %: 0,88–0,98). La concordancia entre los ensayos fue del 98,60%. La prevalencia del VPH en el cáncer de mama es muy baja, lo que sugiere que no existe una correlación

					Copenhague.		etiológica entre el VPH y el cáncer de mama.
Malhone C, Longatto-Filho A, Filassi J. / Acta Cytol [Internet]/ 2018.	1 2	. Is Human Papilloma Virus Associated with Breast Cancer? A Review of the Molecular Evidence.	Revisión sistemática de casos y controles	3	Se encontraron 43 estudios moleculares originales, algunos de los cuales compararon casos con controles no neoplásicos	. Se realizó una búsqueda de estudios moleculares publicados hasta noviembre de 2016 que relajen el cáncer de mama humano con el VPH	Los resultados son controvertidos. Sin embargo, despiertan un gran interés por la potencial participación del VPH en la carcinogénesis mamaria, pero más bien como un participante fundamental de causa-efecto, al menos como copartícipe en algunos casos. Se puede criticar la circunstancia de la positividad del VPH en el cáncer de mama, pero también son relevantes los elementos que lo demuestran claramente en una serie de casos.
Ladera M, Fernandes A, López M, Pesci-Feltri A, Ávila M, Correnti M./ Permanyer. [Internet]. / 2017	4 1	Presencia del virus del papiloma humano y del virus de Epstein-Barr en biopsia e cáncer de mama como posibles factores de riesgo.	Casos y controles de estudios observacionales analíticos	3	Se recolectaron biopsias frescas de pacientes con cáncer de mama y de pacientes con patología benigna de la mama, que asistieron a cirugía en el Hospital Universitario de Caracas	Se realizaron la detección y la tipificación de VPH mediante el estuche comercial INNOLIPA® HPV Genotyping Extra (Innogenetics), y se detectó el genoma del VEB mediante el estuche	: El 63,6 y el 13,6% de los casos de cáncer de mama fueron positivos para ADN de VPH y VEB, respectivamente, mientras que las muestras de patología benigna presentaron un 4,5% de positividad para cada uno de los virus. El 42,9% de las muestras de cáncer de mama presentó infección mixta con genotipos de alto y bajo riesgo oncogénico de VPH. Conclusión: Podemos sugerir que el VPH y el VEB representan importantes factores de riesgo para el cáncer de mama, pero son necesarios estudios que permitan dilucidar mejor el papel de estos virus en

						comercial Epstein-Barr virus BMLF1 (Maxim Biotech, Inc.).	el desarrollo de la enfermedad.
Delgado-García, S., Martínez-Escoriza, JC., Alba, A./ BMC Cancer/ 2017.	63	Presence of human papilloma virus DNA in breast cancer: a Spanish case-control study.	Casos y controles de estudios observacionales analíticos	3	251 casos (cáncer de mama) y 186 controles (tumores benignos de mama)	Se utilizaron tres técnicas moleculares diferentes con PCR (GP5/GP6, CLART® y DIRECT FLOW CHIP®).	El ADN del VPH se evidenció en el 51,8% de los casos y en el 26,3% de los controles ($p < 0,001$). El VPH-16 fue el serotipo más prevalente. La razón de posibilidades (OR) de VPH dentro de un modelo multivariado, teniendo en cuenta la edad y la lactancia, fue de 4,034. Nuestro estudio, con rigor metodológico y un tamaño de muestra no encontrado previamente en la literatura, demuestra una presencia significativa de ADN de VPH en muestras de cáncer de mama. Una posible relación causal, mediación o no como cofactor, queda por establecer en estudios futuros.
El-Sheikh N, Mousa NO, Tawfeik A, Saleh A, Elshikh I, Deyab M / Breast Cancer [Internet] / 2021.	14	Assessment of Human Papilloma virus Infection and Risk Factors in Egyptian Women With Breast Cancer.	Casos y controles de estudios observacionales analíticos	3	Cuarenta y tres mujeres egipcias sanas de la misma edad se inscribieron como controles para la evaluación de los factores de riesgo	En este estudio, se invitó a participar a todas las mujeres mayores de 18 años que visitaron la clínica de oncología del hospital universitario	Se detectó ADN del virus del papiloma humano de alto riesgo en 16 de 72 (22. 2%) casos de BC (rango de carga viral = 0,3-237,8 copias/uL) y 0 de 15 mujeres con BBL. El virus del papiloma humano de alto riesgo se detectó en 14 de 16 (87,5 %), 2 de 16 (12,5 %) y 0 de 16 (0 %) para los genotipos 16, 18 y 31, respectivamente. La evaluación de los factores de riesgo demostró que el bajo nivel educativo, el tabaquismo pasivo, la falta de actividad física, los

				<p>locales que pueden usarse para iniciar una estrategia de prevención de CM en Egipto.</p>	<p>io Al-Azhar y el hospital especializado Ain Shams entre febrero de 2017 y marzo de 2018. Determinamos la prevalencia de los genotipos HR-HPV 16, 18 y 31 en muestras de tejido mamario de 72 mujeres con CM sin tratamiento previo y 15 mujeres con lesiones mamarias benignas (BBL) mediante PCR cuantitativa en tiempo real (qRT-PCR) y conjuntos de</p>	<p>antecedentes familiares de cáncer y el uso de anticonceptivos orales eran factores de riesgo significativos para el CM. En conclusión, nuestros resultados nos llevan a postular que la infección por VPH-AR puede estar implicada en el desarrollo de algunos tipos de CM en mujeres egipcias.</p>
--	--	--	--	---	---	--

						cebadores dirigidos a las regiones E6 y E7.	
Khodabandehlou N, Mostafaei S, Etemadi A, Ghasemi A, Payandeh M, Hadifar / BMC Cancer [Internet] / 2019.	1 3	Human papilloma virus and breast cancer: the role of inflammation and viral expressed proteins.	Casos y controles de estudios observacionales analíticos	3	Se recogieron muestras de mama de 72 pacientes con cáncer de mama y 31 controles sanos.	Se investigó la presencia de VPH por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y se realizó genotipificación para los casos positivos. También evaluamos los factores virales como E6, E2 y E7 en casos positivos de VPH. Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) y se utilizaron técnicas de PCR en tiempo real para medir	El ADN del VPH se detectó en el 48,6 % de las muestras de cáncer de mama, mientras que solo el 16,1 % de los controles dieron positivo para el VPH. Observamos diferencias estadísticamente significativas entre pacientes con cáncer de mama y presencia de VPH (P = 0,003). El VPH tipo 18 fue el genotipo viral más prevalente en los pacientes. La expresión de P53 , RB , BRCA1 y BRCA2 disminuyó en pacientes con cáncer de mama VPH positivo en comparación con cáncer de mama VPH negativo y controles sanos. (Todos los valores de P fueron inferiores a 0,05). La presencia del VPH se asoció con un aumento de citocinas inflamatorias (IL-1, IL-6, IL-17, TGF-β, TNF-α y NF-kB) y progresión tumoral. El presente estudio demostró que la infección por VPH puede implicar en el desarrollo de algunos tipos de cáncer de mama.

						<p>el nivel de expresión de genes anticancerígenos, como p53, retinoblastoma (RB), gen de susceptibilidad al cáncer de mama y ovario (BRCA1, BRCA2) y citoquinas inflamatorias, incluido el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), el factor de crecimiento transformante β (TGF-β), el factor nuclear-kB (NF-kB) y diferentes interleucinas [IL] (IL-1, IL6 e IL-17).</p>	
Salman NA, Davies G, Majidy F, Shakir F, Akinrinade	60	Association of High Risk Human Papilloma	Transversales	4	110 muestras de tejido mamario fresco de	Las muestras positivas para HPV-DNA se	De los 110 especímenes, 74 muestras se clasificaron como malignas (14 tejidos de carcinoma in situ, 31 carcinoma invasor y 29 muestras de

<p>H, Perumal D, Ashrafi GH. / Sci Rep. / 2017.</p>	<p>virus and Breast cancer: A UK based Study.</p>			<p>pacientes del Reino Unido para detectar la presencia de doce tipos de ADN de HR-HPV mediante PCR y secuenciación de Sangre.</p>	<p>examinaron para detectar la expresión de oncoproteínas virales mediante transferencia Western y dot blot. Los datos obtenidos mostraron la presencia de HR-HPV en el 42% de los tejidos mamarios cuya actividad viral solo se confirmó en una serie de carcinomas invasivos (5/26). Este hallazgo, el primero en informar en el Reino Unido, sugiere que la expresión selectiva</p>	<p>carcinoma invasivo e in situ). Las 36 muestras restantes se clasificaron como normales o benignas (21 tejidos benignos; 5 tejidos tumorales benignos con cáncer previo, 4 papilomas y 6 muestras de reducción Se examinaron muestras de tejido de un total de 110 tejidos mamarios anormales frescos (incluidos cancerosos y no cancerosos) de mujeres de 25 a 82 años de edad para detectar la presencia de ADN de 12 tipos de VPH-AR mediante PCR específica de tipo. La amplificación del gen de la β-globina (tamaño de fragmento de 723 pb) fue positiva en todo el ADN extraído, lo que indica una calidad adecuada del ADN. Como procedimiento estándar, se incluyeron controles positivos y negativos para cada muestra de electroforesis en gel. Los fragmentos resultantes de los controles positivos y negativos específicos del tipo de VPH se aclararon de manera efectiva y no hubo evidencia de contaminación, lo que indica una amplificación por PCR exitosa. cosmética).</p>
---	---	--	--	--	--	---

						de la oncoproteína viral en casos invasivos puede proponer un papel para los HR-HPV en el desarrollo de algunos tipos de CM.	
Cavalcante JR, Pinheiro LGP, Almeida PRC, Ferreira MVP, Cruz GA, Campelo TA, Silva CS, Lima LNGC, Oliveira BMK, Lima LM, Feitosa LMC, Pinheiro AC, Frota CC. / Clinics (Sao Paulo). / 2018	71	Association of breast cancer with human papilloma virus (HPV) infection in Northeast Brazil: molecular evidence.	Transversales	4	Se estudiaron ciento tres muestras de cáncer de mama y 95 muestras de mama normal, como controles no malignos	La extracción de ADN se verificó mediante la amplificación del gen de la beta-globina humana, y la reacción en cadena de la polimerasa se llevó a cabo con base en los cebadores de consenso específicos de HPV L1 MY09/MY11 y GP5+/GP6+, seguida	Se detectó ADN del virus del papiloma humano en 51 (49,5 %) muestras de carcinoma de mama y 15 (15,8 %) muestras de mama normal (p <0,0001). Los genotipos 6 y 11 del virus del papiloma humano se identificaron en el 15,2 % de todas las muestras. La alta frecuencia de infección por virus del papiloma humano en muestras de cáncer de mama indica un papel potencial de este virus en la carcinogénesis de mama en los participantes estudiados.

						de una reacción en cadena de polimerasa multiplex anidada con cebadores específicos de tipo para la región de consenso E6/E7.	
Islam, Md Saimul / Annals of translational medicine vol. 8,10/ 2020	51	Human papilloma virus (HPV) profiles in breast cancer: future management	Transversales	4	En la India, a pesar del tratamiento, mueren cada año 70.218 pacientes con BC. Por lo tanto, exploramos la asociación del VPH, si lo hubiera, con el pronóstico de BC en pacientes indios con quimioterapia preoperatoria (PT) y neoadyuvante	Se comprobó la prevalencia del VPH y se realizó un análisis del estado físico, número de copias, variación del genoma, metilación del promotor y expresión (ARNm y proteína) del subtipo prevalente.	Se observó una alta prevalencia de VPH en los casos de PT (64,0 %) y NACT (71,0 %) con una asociación significativa con pacientes de PT más jóvenes (20 a 45 años). Curiosamente, la infección por VPH aumentó significativamente en las muestras adyacentes de mama normal (9,5 %, 2/21), fibroadenomas (30 %, 3/10) y tumores (64,8 %, 203/313). En los casos de PT y NACT, HPV16 fue el subtipo más prevalente (69,0 %), seguido de HPV18 y HPV33. El análisis de supervivencia ilustró que los pacientes PT infectados con hrHPV tenían el peor pronóstico. Por lo tanto, se realizó un análisis detallado del perfil de HPV16 que mostró a European-G350 como la variante de HPV16 más frecuente junto con una alta tasa de integración. Además, el bajo número de copias y la hipermetilación del promotor temprano de P97

					(NACT) con un análisis posterior del perfil de VPH.		fueron concordantes con la baja expresión de proteína y ARNm de E6 y E7 de HPV16. En particular, cuatro variaciones novedosas (KT020838 ,KT020840 , KT020841 y KT020839) en la región LCR y dos (KT020836 y KT020837) en la región E6 se identificaron por primera vez junto con dos nuevas variantes de transcripción de fusión E6^E7*I (KU199314) y E6^E7*II (KU199315). Por lo tanto, la asociación significativa de hrHPV con el pronóstico de los pacientes indios con BC condujo a una investigación adicional del perfil de HPV16. Los resultados indicaron un papel plausible del VPH en pacientes indios con BC.
Habyarimana T, Attaleb M, Mazarati JB, Bakri Y, El Mzibri M./ Breast Cancer. / 2018	52	Detection of human papilloma virus DNA in tumors from Rwandese breast cancer patients.	Transversales	4	En el presente estudio, nos propusimos evaluar la presencia de ADN del VPH en casos de cáncer de mama de mama de Ruanda	Por lo tanto, se recogió un total de 47 biopsias archivadas e incluidas en parafina y se registró la información completa. La detección y el genotipado del VPH se realizaron mediante	En general, se encontró ADN del VPH en el 46,81% de los casos, siendo el VPH16 el subtipo más prevalente (77,27%), seguido del VPH33 (13,64%) y el VPH31 (9,09%). HPV33 (13,64%) y HPV31 (9,09%). La comparación del VPH con las características clínico-patológicas no mostró diferencias significativas entre la infección por VPH y la mama. diferencia entre la infección por VPH y la localización mamaria, el subtipo histológico, el estadio clínico, el grado tumoral y los subtipos moleculares intrínsecos. Estos resultados demuestran la elevada

						amplificación por PCR y secuenciación del ADN.	prevalencia del VPH de alto riesgo en pacientes ruandesas con cáncer de mama y sugieren que las infecciones por VPH de alto riesgo podrían ser un factor de riesgo asociado al desarrollo del cáncer de mama humano. y sugieren que las infecciones por VPH de alto riesgo podrían ser un factor de riesgo asociado al desarrollo del cáncer de mama humano.
Maldonado-Rodríguez E, Hernández-Barrales M, Reyes-López A, Godina-González S, Gallegos-Flores PI, Esparza-Ibarra EL, González-Curiel IE, Aguayo-Rojas J, López-Saucedo A, Mendoza-Almanza G, Ayala-Luján JL./ Curr Issues Mol Biol. / 2022	58	Presence of Human Papilloma virus DNA in Malignant Neoplasia and Non-Malignant Breast Disease.	Transversales	4	Se utilizaron un total de 116 muestras de mama incrustadas en parafina fijadas en formalina de 2009 a 2019. Los tejidos restantes fueron donados y recolectados por el Instituto Mexicano de Seguridad Social en Zacatecas	Tuvo como objetivo detectar la presencia de ADN del VPH y clasificarlas según su histología.	Se encontró que el 50,9% de las biopsias de mama analizadas fueron neoplasias malignas, de las cuales el 74,6% fueron clasificadas histológicamente como carcinoma ductal infiltrante. En las biopsias con patología mamaria no maligna, el fibroadenoma fue la neoplasia benigna más frecuente (39,1%). La detección del ADN del VPH se realizó mediante PCR anidada utilizando el cebador externo MY09/11 y el cebador interno GP5+/6+. Un ensayo de hibridación genotipó el VPH. El ADN del VPH se identificó en el 20,3 % (12/59) de las neoplasias malignas y en el 35 % de las enfermedades mamarias no malignas (16/46). También se detectó en el 27,3% (3/11) de las biopsias de tejido mamario sin alteración. Sin embargo, no existen diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos y la existencia de ADN del VPH (p = 0,2521). Su presencia fue más frecuente en alteraciones no

							malinas que en neoplasias malignas. Los genotipos más frecuentes en las muestras VPH positivas fueron el VPH-42 de bajo riesgo (LR) seguido del VPH-31 de alto riesgo (AR).
Ngamkham J, Karalak A, Chaiwerawattana A, Sornprom A, Thanasutthichai S, Sukarayodhin S, Musu-Dee M, Boonmark K, Phansri T, Laochan N / Asian Pac J Cancer Prev. / 2017.	70	Prevalence of Human Papilloma virus Infection in Breast Cancer Cells from Thai Women	Transversales	4	Mujeres tailandesas	Se recogieron setecientas muestras de mujeres tailandesas durante 2013-2015 y también se analizó la correlación estadística entre la infección por VPH y los parámetros sociodemográficos e histopatológicos. La detección y el genotipado del ADN del VPH se realizaron mediante reacción en cadena de la polimerasa e inmunoensayo	Los resultados demostraron que la edad media de los pacientes fue de $41,76 \pm 12,53$ años y de $52,73 \pm 11,68$ años para las muestras de lesiones/tumores mamarios benignos y cáncer de mama, respectivamente. El ADN del VPH se detectó en 25/700 (3,57 %) muestras, de las cuales 10/350 (2,857 %) de muestras de lesiones/tumores mamarios benignos y 15/350 (4,285 %) de muestras de cáncer de mama. El VPH 16 es el tipo predominante de este estudio, seguido por el VPH 33, 18, 35, 52. La mayoría de las muestras de detección del tipo de VPH pertenecen a los tipos de alto riesgo, excepto que 1/25 muestras pudieron detectarse del tipo de bajo riesgo; VPH 6 que se presentó como coinfección con el otro tipo de alto riesgo. A partir del análisis de correlación sociodemográfica e histopatológica, todos los parámetros estudiados, como antecedentes de cáncer de mama, estado de los receptores hormonales, etc., no mostraron una correlación estadísticamente significativa con la infección por VPH ($P > 0,05$).

						enzimático , respectivamente.	
Elagali AM, Suliman AA, Altayeb M, Dannoun AI, Parine NR, Sakr HI, Suliman HS, Motawee ME / Pan Afr Med J. / 2021.	68	Human papilloma virus, gene mutation and estrogen and progesterone receptors in breast cancer: a cross-sectional study.	Transversales	4	Este estudio tuvo como objetivo evaluar la relación entre diferentes genotipos de VPH y la expresión de genes P53 y retinoblastoma (RB) y receptores de estrógeno y progesterona en BC entre mujeres sudanesas.	Se obtuvieron ciento cincuenta bloques de tejido de hembras diagnosticadas con BC. Las muestras positivas se utilizaron para determinar los genotipos con un analizador genético de biosistema aplicado (ABI 3730XL) para secuenciación e inmunohistoquímica.	3/150 muestras mostraron ADN de VPH. Se detectó VPH-16 de alto riesgo en 5 casos, VPH-58 de alto riesgo en cuatro casos y VPH-18 en tres casos. Se detectó VPH-11 de bajo riesgo en un solo caso de carcinoma lobulillar invasivo (CLI). Se detectaron mutaciones en los genes P53 y RB en 35 y 30 casos de BC, respectivamente. La mutación del gen P53 se identificó con frecuencia en el grado (III) BC mientras que la mutación del gen RB fue positiva en el grado (II). El grado (II) BC tuvo una mayor incidencia de VPH-16 y 58. Por otro lado, el VPH-18 tuvo una mayor incidencia en el grado (III). Los receptores de estrógeno y progesterona se expresaron en 94 y 79 casos de VPH entre el grupo de estudio, respectivamente. este estudio aclara las asociaciones entre los genotipos de HPV y BC. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre las mutaciones del gen p53 y RB y los diferentes tipos histológicos de BC. Por otro lado, hubo una asociación estadísticamente insignificante entre el genotipado del VPH y diferentes grados de BC, tipos histológicos de BC, mutaciones de los genes P53 y RB y expresión de receptores de

						<p>estrógeno y progesterona. Además, hubo una asociación estadísticamente insignificante entre la expresión de receptores de estrógeno y progesterona y la clasificación de BC. La mutación del gen RB se asoció significativamente con diferentes grados de BC. Por otro lado, hubo una asociación estadísticamente insignificante entre la expresión del receptor de progesterona y BC.</p>	
<p>Kudela E, Kudelova E, Kozubík E, Rokos T, Pribulova T, Holubekova V, Biringer K./ Pathogens./ 2022</p>	<p>6 2</p>	<p>HPV-Associated Breast Cancer: Myth or Fact?</p>	<p>Revisión bibliográfica</p>	<p>5</p>	<p>Analizaron el conocimiento actualizado sobre la asociación del VPH y el cáncer de seno. Además resumieron la investigación original disponible publicada desde 2010.</p>	<p>Múltiples estudios utilizaron cebadores para la detección de docenas de tipos de VPH, incluido el hrHPV y todo el espectro de tipos de hrHPV</p>	<p>La posible presencia de VPH en tejidos corporales inusuales, como la mama femenina, sigue siendo esquivada. Los datos sobre la presencia de ADN del VPH en muestras tumorales de pacientes con CM son muy inconsistentes y no hay una indicación clara de cómo se transmite el VPH a la mama. Sin embargo, no se puede negar la presencia de HPV en BC. Un hecho interesante es que el ADN del VPH se puede encontrar en el tejido mamario sano y benigno, lo que puede resultar útil para observar si los pacientes elegidos desarrollan CM en el futuro. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que el VPH contribuye al desarrollo del cáncer de mama. Similar a la hipótesis anterior, el uso de la vacuna contra el VPH puede contribuir a una reducción de los casos de CM. Hasta la fecha, ningún estudio ha intentado correlacionar el uso de la vacuna contra el VPH con la incidencia de BC, ya que tales estudios</p>

							requerirían un período de tiempo mucho más largo para llevarse a cabo. Para una mejor comprensión del papel del VPH en el CM se requieren estudios extensos con mayor tamaño muestral y métodos diagnósticos unificados, considerando la complejidad involucrada y la relativamente baja prevalencia de infección por VPH en las lesiones del CM.
--	--	--	--	--	--	--	---

Fuente: elaboración propia 2023

CAPÍTULO VII- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. [Internet]. Washington DC:OMS; 2 de febrero 2022 [consultado el 2 de febrero del 2023]. Cáncer ; [6 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Ministerio de salud República de Costa Rica. Boletín estadístico de incidencia de tumores malignos más frecuentes en Costa Rica del año 2013. Costa Rica; 2013
3. Nacional Cancer Institute [Internet]. North Bethesda Maryland: NIH; [actualizado el 25 de septiembre de 2020; consultado el 1 de febrero del 2023]. Estadísticas del cáncer [6 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://acortar.link/qd9p9T>
4. Organización Panamericana de la Salud. [Internet]. Washington DC:OPS; [consultado el 3 de febrero del 2023]. Cáncer ; [7 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/cancer>
5. Vargas Chaves S. Etiología y epidemiología del cáncer en Costa Rica. Rev Med Cos Cen [Internet]. 2016 [citado el 26 de enero del 2023]; 73(318):33-36. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2016/rmc161f.pdf>
6. Ministerio de salud República de Costa Rica. Boletín Estadístico de mortalidad por tumores malignos más frecuentes en Costa Rica del año 2014. Costa Rica; 2014.
7. Organización Panamericana de la Salud. [Internet]. Washington DC:OPS; 10 de octubre del 2018[consultado el 4 de febrero del 2023]. Acerca del VPH; [2 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://acortar.link/7vdsgf>
8. Purrahan D, Yousefi A, Paradowska-Gorycka A, Saki N, Karimpourian H, Jodat H et al. Association of human papillomavirus with breast cancer: a new perspective on an old debate. Futuro Oncol [Internet]. 2022[citado el 24 de enero del 2023]; 18(22):2483-2494. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35695559/>
9. Di Lonardo A, Venuti A, Marcante M. Human papillomavirus in breast cancer. Breast Cancer Res Treat [Internet]. 1992 [citado el 4 de febrero del 2023]; 21(2):95-100. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1320958/>
10. de Villiers E, Sandstrom R, Hausen H, Buck C. Presence of papillomavirus sequences in condylomatous lesions of the mamillae and in invasive carcinoma of the breast. Breast Cancer Res [Internet]. 2004[citado el 3 de febrero del 2023]; 7(1):R1-11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15642157/>

11. Heng B, Glenn W, Ye Y, Tran B, Delprado W, Lutze-Mann L et al. Human papilloma virus is associated with breast cancer. Br J Cancer [Internet]2009 [citado el 4 de febrero del 2023]; 101(8):1345-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2737128/#bib19>
12. Malhone C, Longatto-Filho A, Filassi J. Is Human Papilloma Virus Associated with Breast Cancer? A Review of the Molecular Evidence. Acta Cytol_[Internet] 2018 [citado el 6 de febrero del 2023]; [62\(3\):166-177.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29694946/) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29694946/>
13. Khodabandehlou N, Mostafaei S, Etemadi A, Ghasemi A, Payandeh M, Hadifar S et al. Human papilloma virus and breast cancer: the role of inflammation and viral expressed proteins. BMC Cancer [Internet] 2019 [citado el 6 de febrero del 2023]; [19\(1\):61.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30642295/) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30642295/>
14. El-Sheikh N, Mousa N, Tawfeik A, Saleh A, Elshikh I, Deyab M et al. Assessment of Human Papillomavirus Infection and Risk Factors in Egyptian Women With Breast Cancer. Breast Cancer [Internet] 2021[citado el 7 de febrero del 2023]; [25\(15\) 1-10.](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33716506/) Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33716506/>
15. Lagunas F. Virus y Cáncer. Academia Mexicana de Ciencias [Internet]. 2018 [citado el 22 de febrero del 2023]; 69(2):1-6. Disponible en: https://www.revistaciencia.amc.edu.mx/online/virus_cancer.pdf
16. Bugnon Valdano M. Estudio de la contribución de factores celulares y virales en los procesos tumorales asociados a infecciones por virus oncogénico[Tesis de doctorado]. Santa Fe, Argentina: Universidad Nacional de Rosario;2016.
17. Darron R, Aaron C. Human Papillomavirus Infections.En: Loscalzo J, Fauci A, & Kasper D, Hauser S, Longo D, Jameson J, Harrison. Principles of Internal Medicine. 21ed.United States: McGraw Hill;2018.
18. Delgado S. Implicaciones del virus de papiloma humano en el cáncer de mama en mujeres [Tesis de doctorado]. 2015. Elche, España: Universidad Miguel Hernández; 2015.

19. Sanjosé S, Brotons M, Pavón M. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2018 [citado 27 de Febrero 2023]. Disponible Feb;47: 2-13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28964706/>
20. Núñez. Epidemiología del virus del papiloma humano. *Invest Clin* [Internet] 2022 [citado el 22 de febrero del 2023]; 63(2): 170 – 184. Disponible en: <https://produccioncientificaluz.org/index.php/investigacion/article/view/38198/42268>
21. Toro-Montoya A. Virus del papiloma humano (VPH) y cáncer. *Med. Lab.* [Internet] 2021 [citado 27 de febrero de 2023]; 25(2):467-83. Disponible en: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/431>
22. Sequera M. Genotipos de VPH y cambios citológicos cervico-uterino en pacientes de una consulta ginecológica privada del Estado Carabobo, Venezuela. Marzo-octubre de 2017. *Revista médica Risaralda* [Internet]. 2020 [citado 27 de Febrero 2023; 26(1):28-37. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-06672020000100028&lng=en
23. Reina Julio César, Muñoz Nubia, Sánchez Gloria Inés. El estado del arte en las infecciones producidas por el virus del papiloma humano. *Colomb. Med.* [Internet]. 2008 June [cited 2023 Feb 28] ; 39(2): 189-195. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342008000200009&lng=en.
24. González Martínez Gerardo, Núñez Troconis José. Historia natural de la infección por el virus del papiloma humano: una actualización. *Invest. clín* [Internet]. 2014 [citado 28 de Febrero 2023]; 55 (1): 82-92. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332014000100009&lng=es.
25. Izaguirre D, Rosas M, Parra J, Sánchez B. Trasmisión materno fetal de del VPH. Evolución clínica y nasofibrosópica. *Bol. venez. infectol* [Internet]. 2017 [citado 28 de Febrero 2023]; 28(2): 109-119. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-904938>
26. Dassi L, Annunziata C, Botti C, Micillo A, Cerasuolo A, Starita N, Buonaguro FM, Tornesello ML. Detection of Human Papillomaviruses in the Nasopharynx of Breastfed

Infants: New Findings and Meta-Analysis. *Viruses*. [Internet] 2020 [citado 28 de Febrero 2023]; 12(10):1119. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7650825/>

27. Peña Cardelles JF, Cano Durán JA, Ortega Concepción D, Mansilla Romani MS, Rivera Gómez MB, Hernández Vallejo G. Patogenia del cáncer oral por el virus del papiloma humano. *Científica dental: Revista científica de formación continuada*. 2017;14(1):51-7.

28. Vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH) y adolescencia [Internet]. *Pediatría integral*. 2021 [citado el 21 de Abril de 2023]. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2020-12/vacunacion-frente-al-virus-del-papiloma-humano-vph-y-adolescencia/>

29. Ministerio de salud República de Costa Rica. Comisión nacional de vacunación y epidemiología. Costa Rica; 2019.

30. Galdos Kajatt O. Vacunas contra el virus papiloma humano. *Rev Peru Ginecol Obstet* [Internet]. 2018 [citado el 21 de Abril de 2023];64(3):437–43. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?pid=S2304-51322018000300018&script=sci_arttext&tlng=pt

31. 32. Prado Peláez J, Hernández Pacheco I, Ruvalcaba Ledezma J, Ceruelos Hernández M. VPH: Generalidades, prevención y vacunación. [Internet] 2021 [citado 21 de Abril 2023]; 6(2):283-92. Disponible en:

<https://docplayer.es/207050480-Vph-generalidades-prevencion-y-vacunacion.html>

32. Picconi María. Human papillomavirus detection in cervical cancer prevention. *Medicina (B. Aires)* [Internet]. 2013 Dic [citado 2023 Mayo 05]; 73(6): 585-596. Disponible en:

http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802013000800017&lng=es.

33. Rincón R Diego F, Morales L Liliana A, Rincón-Orozco Bladimiro. Modernas metodologías diagnosticas para la detección del Virus del Papiloma Humano y prevención del cáncer de cuello uterino. *Rev. Univ. Ind. Santander. Salud* [Internet]. 2017 Sep [cited 2023 May 08]; 49(3): 478-488. Available from:

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-08072017000300478&lng=en. <https://doi.org/10.18273/revsal.v49n3-2017006>.

34. Gainza Vigor R. Prevención primaria y secundaria de la infección del virus del papiloma humano y cáncer de cérvix [Tesis de enfermería]. 2018. España: Universidad Pública de Navarra; 2018.

35. Espinosa Ramírez. Cáncer de mama. Rev. méd. sinerg. [Internet]. 2018 [citado 2023 Mayo 09]; 2(1):8-12. Disponible en: <https://docplayer.es/97248440-Cancer-de-mama-8-revista-medica-sinergia-mariangela-espinosa-ramirez-epidemiologia.html4>

36. Salina A, Serrano B, Soto A, Valenciano S, Mora J. Generalidades, situación en Costa Rica y nuevas tendencias para su tratamiento. Revista Medica [Internet].2018. [citado el 15 de Mayo del 2023]; 12 (2) 33-50. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/view/36232/36834>

37. Organización Mundial de la Salud. [Internet].Washington DC:OMS; 26 de marzo 2021 [consultado el 11 de mayo del 2023]. Cáncer ; [1 pantallas aprox.]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/breast-cancer>

38. Osorio BN, Bello HC, Vega BL. Factores de riesgo asociados al cáncer de mama. Rev Cubana Med Gen Integr. 2020;36(2):1-13. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=101607>

39. Corrales Monge SM, Solórzano Herra S. La importancia del consejo genético en el cáncer de mama. Med Leg Costa Rica [Internet]. 2020 [citado el 28 de junio de 2023];37(1):93–100. Disponible en:

https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152020000100093

41. Osorio Bazar Niurka, Bello Hernández Claudia, Vega Bazar Lianet. Factores de riesgo asociados al cáncer de mama. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2020 [citado 2023 Mayo12];36(2): e1147. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252020000200009&lng=es.

40. Palmero Picazo Joaquín, Lassard Rosenthal Jareth, Juárez Aguilar Leslie Aylin, Medina Núñez Carlos Alonso. Cáncer de mama: una visión general. Acta méd. Grupo Ángeles [revista en la Internet]. 2021 [citado 2023 Mayo 16] ; 19(3): 354-360. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032021000300354

41. Ladera M, Fernandes A, López M, Pesci-Feltri A, Ávila M, Correnti M. Presencia del virus del papiloma humano y del virus de Epstein-Barr en biopsia e cáncer de mama como posibles factores de riesgo. *Permanyer*. [Internet]. 2017 [citado 2023 Mayo 22]; 16(2):107-112. Disponible en: <https://biblat.unam.mx/hevila/Gacetamexicanadeoncologia/2017/vol16/no2/5.pdf>
42. Jafari SH, Saadatpour Z, Salmaninejad A, et al. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. *J Cell Physiol*. [Internet]. 2018 [citado 2023 Junio 2]; 233:5200–5213. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jcp.26379>
43. Caja Costarricense de Seguro Social. Guía para pacientes: cáncer de mama. Costa Rica ;2012.
44. Estado del receptor hormonal del cáncer de seno [Internet]. Cancer.org. [citado el 7 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/compreension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/estado-del-receptor-hormonal-del-cancer-de-seno.html>
45. Lazcano I, Sánchez E, Nerín C, Cordero R, Mora I, Pinar J. Marcadores Tumorales. *Rev Clin Med Fam* [Internet]. 2016 Feb [citado 2023 Jun 04]; 9(1): 31-42. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2016000100006&lng=es.
46. Bonilla-Sepúlveda Óscar Alejandro. Marcadores tumorales en cáncer de mama. Revisión sistemática. *Ginecol. obstet. Méx.* [revista en la Internet]. 2020 [citado 2023 Jun 05]; 88(12): 860-869. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412020001200006&lng=es. Epub 18-Oct-2021. <https://doi.org/10.24245/gom.v88i12.4269>.
47. Cirugía preventiva para reducir el riesgo de cáncer de seno [Internet]. Cancer.org. [citado el 28 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-seno/riesgos-y-prevencion/cirugia-preventiva-para-las-mujeres-con-un-riesgo-muy-alto-de-cancer-de-seno.html>

- 48.** Mastectomía profiláctica bilateral - Repositorio Institucional de Documentos [Internet]. Universidad de Zaragoza. 2018 [citado el 28 de junio de 2023]. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/111894>
- 49.** Balci FL, Uras C, Feldman SM. Is human papillomavirus associated with breast cancer or papilloma presenting with pathologic nipple discharge? *Cancer Treat Res Commun.* 2019;19:100122. doi: 10.1016/j.ctarc.2019.100122. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30785026.
- 50.** Bae JM, Kim EH. Human papillomavirus infection and risk of breast cancer: a meta-analysis of case-control studies. *Infect Agent Cancer.* 2016 Mar 14;11:14. doi: 10.1186/s13027-016-0058-9. PMID: 26981149; PMCID: PMC4791894.
- 51.** . Islam, Md Saimul et al. "Human papilloma virus (HPV) profiles in breast cancer: future management." *Annals of translational medicine* vol. 8,10 (2020): 650. doi:10.21037/atm-19-2756
- 52.** Habyarimana T, Attaleb M, Mazarati JB, Bakri Y, El Mzibri M. Detection of human papillomavirus DNA in tumors from Rwandese breast cancer patients. *Breast Cancer.* 2018 Mar;25(2):127-133. doi: 10.1007/s12282-018-0831-2. Epub 2018 Jan 19. PMID: 29350329.
- 53.** Solorzano Marisé, Bastidas Marco, Quintero Militza, Rojas Lisbeth, Stea Domingo, Villasmil Saúl et al. Detección y tipificación de virus del papiloma humano en biopsias de carcinoma ductal infiltrante y lesiones benignas de mama en mujeres venezolanas. *Rev Obstet Ginecol Venez* [Internet]. 2016 [citado 2023 Jun 14]; 76(3): 260-265. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322016000400005&lng=es.
- 54.** Kouloura A, Nicolaidou E, Misitzis I, Panotopoulou E, Kassiani T, Smyrniotis V, Corso G, Veronesi P, Arkadopoulos N. HPV infection and breast cancer. Results of a microarray approach. *Breast.* 2018 Aug;40:165-169. doi: 10.1016/j.breast.2018.05.010. Epub 2018 Jun 4. Erratum in: *Breast.* 2018 Oct;41:136. PMID: 29890463.
- 55.** Parreño Urquizo A. Metodología de la investigación en salud. Ecuador: ESPOCH; 2016.
- 56.** Manterola C, Asenjo C, Otzen T. Jerarquización de la evidencia. Niveles de evidencia y grados de recomendación actual. *Rev Chilena Infectol.* 2014; 31(6): 705-718.

- 57.** Hernández R, Fernández C, Baptista P. Metodología de la investigación. 6a ed. México: Mc Graw Hill; 2014.
- 58.** Maldonado-Rodríguez E, Hernández-Barrales M, Reyes-López A, Godina-González S, Gallegos-Flores PI, Esparza-Ibarra EL, González-Curiel IE, Aguayo-Rojas J, López-Saucedo A, Mendoza-Almanza G, Ayala-Luján JL. Presence of Human Papillomavirus DNA in Malignant Neoplasia and Non-Malignant Breast Disease. *Curr Issues Mol Biol.* 2022 Aug 13;44(8):3648-3665. doi: 10.3390/cimb44080250. PMID: 36005146; PMCID: PMC9406622.
- 59.** Islam MS, Chakraborty B, Panda CK. Human papilloma virus (HPV) profiles in breast cancer: future management. *Ann Transl Med.* 2020 May;8(10):650. doi: 10.21037/atm-19-2756. PMID: 32566587; PMCID: PMC7290605.
- 60.** Salman NA, Davies G, Majidy F, Shakir F, Akinrinade H, Perumal D, Ashrafi GH. Association of High Risk Human Papillomavirus and Breast cancer: A UK based Study. *Sci Rep.* 2017 Feb 27;7:43591. doi: 10.1038/srep43591. PMID: 28240743; PMCID: PMC5378907.
- 61.** Mareti E, Chatzakis C, Pratilas GC, Liberis A, Vavoulidis E, Papanastasiou A, Dampali R, Daniilidis A, Zepiridis L, Dinas K. Human papillomavirus in breast cancer of patients with cervical intraepithelial neoplasia or cervical cancer history. A systematic review and meta-analysis. *J BUON.* 2021 May-Jun;26(3):707-713. PMID: 34268924.
- 62.** Kudela E, Kudelova E, Kozubík E, Rokos T, Pribulova T, Holubekova V, Biringer K. HPV-Associated Breast Cancer: Myth or Fact? *Pathogens.* 2022 Dec 9;11(12):1510. doi: 10.3390/pathogens11121510. PMID: 36558844; PMCID: PMC9786769.
- 63.** Delgado-García, S., Martínez-Escoriza, JC., Alba, A. et al. Presence of human papillomavirus DNA in breast cancer: a Spanish case-control study. *BMC Cancer* 17, 320 (2017). <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3308-3>
- 64.** Bønløkke S, Blaakær J, Steiniche T, Høgdall E, Jensen SG, Hammer A, Balslev E, Strube ML, Knakkegaard H, Lenz S. Evidence of No Association Between Human Papillomavirus and Breast Cancer. *Front Oncol.* 2018 Jun 8;8:209. doi: 10.3389/fonc.2018.00209. PMID: 29938198; PMCID: PMC6002490.

- 65.** Choi J, Kim C, Lee HS, Choi YJ, Kim HY, Lee J, Chang H, Kim A. Detection of Human Papillomavirus in Korean Breast Cancer Patients by Real-Time Polymerase Chain Reaction and Meta-Analysis of Human Papillomavirus and Breast Cancer. *J Pathol Transl Med.* 2016 Nov;50(6):442-450. doi: 10.4132/jptm.2016.07.08. Epub 2016 Oct 10. PMID: 27725620; PMCID: PMC5122727.
- 66.** Chumpitaz La Rosa Sánchez, Manuel Antonio. Prevalencia de tipos de Virus del Papiloma Humano en pacientes con cáncer de mama en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas en el año 2017. [TESIS Para optar el Título Profesional de Toxicólogo]. Lima, Perú:Universidad del Perú. Decana de América;2018.
- 67.** Carranza Cortés José Luis. Aplicación de las tecnologías de la información y la comunicación para la búsqueda de información científica en el posgrado de especialidades médicas. *Anest. Méx.* [revista en la Internet]. 2018 Abr [citado 2023 Feb 15] ; 30(1): 18-25. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-87712018000100018&lng=es.
- 68.** Elagali AM, Suliman AA, Altayeb M, Dannoun AI, Parine NR, Sakr HI, Suliman HS, Motawee ME. Human papillomavirus, gene mutation and estrogen and progesterone receptors in breast cancer: a cross-sectional study. *Pan Afr Med J.* 2021 Jan 15;38:43. doi: 10.11604/pamj.2021.38.43.22013. PMID: 33854672; PMCID: PMC8017370.
- 69.** Haghshenas MR, Mousavi T, Moosazadeh M, Afshari M. Human papillomavirus and breast cancer in Iran: a meta- analysis. *Iran J Basic Med Sci.* 2016 Mar;19(3):231-7. PMID: 27114791; PMCID: PMC4834111.
- 70.** Ngamkham J, Karalak A, Chaiwerawattana A, Sornprom A, Thanasutthichai S, Sukarayodhin S, Mus-u-Dee M, Boonmark K, Phansri T, Laochan N. Prevalence of Human Papillomavirus Infection in Breast Cancer Cells from Thai Women. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017 Jul 27;18(7):1839-1845. doi: 10.22034/APJCP.2017.18.7.1839. PMID: 28749118; PMCID: PMC5648388.
- 71.** Cavalcante JR, Pinheiro LGP, Almeida PRC, Ferreira MVP, Cruz GA, Campelo TA, Silva CS, Lima LNGC, Oliveira BMK, Lima LM, Feitosa LMC, Pinheiro AC, Frota CC. Association of breast cancer with human papillomavirus (HPV) infection in Northeast Brazil: molecular evidence. *Clinics (Sao Paulo).* 2018 Oct 18;73:e465. doi: 10.6061/clinics/2018/e465. PMID: 30365827; PMCID: PMC6172977.