

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE LA HISTORIA
NATURAL DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO Y EL
CÁNCER DE CÉRVIX EN MUJERES EN EDAD
REPRODUCTIVA, DEL 2012 AL 2017.**

Estudiante: Priscilla Calvo Bolaños.

San José, Junio, 2018.

Contenido

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	8
Planteamiento del problema.....	8
Formulación del problema.....	9
Objetivo general.....	10
Objetivos específicos	10
Justificación	11
Antecedentes.....	12
Historia del VPH.....	12
Antecedentes internacionales.....	15
Antecedentes nacionales.....	17
CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL	22
Definición del Virus del Papiloma Humano	22
Incidencia	23
Etiología	23
Historia Natural de la infección.....	24
Histología normal del cérvix	25
Aspectos citológicos normales del cérvix	26
Células profundas de reserva.....	26
Celulas Basales y Para- basales.....	26
Células Intermedias.....	27
Células Superficiales.....	27
Células Endo- cervicales.....	27

	2
Cáncer de cérvix	28
Incidencia y mortalidad.	28
Patrones de diseminación.....	28
Examen físico.	29
Síntomas.....	29
Diagnósticos diferenciales.	30
Estableciendo el diagnóstico.....	30
Citología.....	31
Factores de riesgo de neoplasia cervicouterina.....	32
Mujer infectada con virus del papiloma humano	34
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	35
Diseño.....	35
Área de estudio	35
Fuentes de información	35
Criterios de inclusión.....	35
Criterios de exclusión.....	36
Palabras clave	36
CAPÍTULO IV: ANALISIS Y RESULTADOS.....	39
Clasificación cáncer de cérvix.....	40
Invasión y pronóstico del cáncer	41
Criterios a considerar en el informe médico de los estudios por imágenes.....	42
Presencia de Infiltración Vaginal	43
Historia natural del cáncer del virus Papiloma Humano	43
Progresión de la infección por virus Papiloma Humano tipo 16/18 a neoplasia cervical intra-epitelial NIC1.....	47

Progresión de infección por virus Papiloma Humano tipo 16/18 a Neoplasia Intra-epitelial cervical tipo 2/3.	47
Progresión de Neoplasia Intra-epitelial cervical tipo 1, por virus Papiloma Humano tipo 16/18 positivo y cáncer.	48
Neoplasia Intra-epitelial cervical tipo 2, positivos para Virus Papiloma H. tipo 16-18 a Neoplasia Intra-epitelial cervical tipo 3:	48
Neoplasia Intra-epitelial cervical tipo3 (displasia severa) positivo para virus Papiloma Humano tipo 16/18 a Neoplasia Intra-epitelial cervical tipo 3(cáncer in situ):.....	49
Neoplasia Intra-epitelial cervical tipo 3 (cáncer in situ) a cáncer cervical localizado:	49
Cáncer cervical localizado (CCL) a cáncer cervical regional (CCR) y distante (CCD):	50
Estructura del virus	50
Patogénesis del virus	53
Ciclo del virus.	53
Oncogénesis del virus.	54
Genes implicados en la respuesta inflamatoria	59
Antígeno leucocitario Humano (HLA) e infección por virus Papiloma Humano	61
Mecanismos propuestos relacionados con HLA I.	62
Alteraciones moleculares del Sistema Mayor de Histocompatibilidad II (MHC-II)	62
Defectos en moléculas del Sistema Mayor de Histocompatibilidad I (MHC-I) en el epitelio cervical	63
El cáncer de cérvix y la lisis efectuada por células asesinas naturales (NK)	64
Integración de virus Papiloma Humano	65
Clasificación de la infección por virus Papiloma Humano	66
Susceptibilidad genética al virus Papiloma Humano	67
Curso de la infección por virus Papiloma Humano y desarrollo de la respuesta inmunitaria	68

Patogenia del virus Papiloma Humano en el tracto genital: infecciones transitorias vs. Persistentes	69
Las células de Langerhans sufren alteraciones en el epitelio infectado por virus Papiloma Humano	71
Duración de la infección por virus Papiloma Humano tipo 16 y virus Papiloma Humano tipo 18, en ausencia de neoplasia intra-epitelial cervical.	73
Existencia y duración de la inmunidad adquirida luego de la infección por virus Papiloma Humano.	74
Estados de la infección por el virus.	74
Factores de riesgo de cáncer de cuello uterino.	77
Relación de la respuesta inmune y alimentación en cáncer	82
Factores que disminuyen riesgo de trasmisión y prevalencia del virus Papiloma Humano.	84
Detección virus Papiloma Humano	84
Importancia de la validación clínica.....	85
Indicaciones para la aplicación de las pruebas de virus Papiloma Humano en la práctica clínica.....	86
Antecedentes paraclínicos de las vacunas actuales	87
Avances en el desarrollo de vacunas profilácticas contra el virus Papiloma Humano.	87
Vacuna Bivalente	89
Vacuna Tetravalente.	89
Vacuna Nonavalente	90
Inmunogenicidad	92
Protección cruzada.....	93
Avances en la vacunación terapéutica contra el Virus del Papiloma Humano	96
Respuesta inmune inducida con esquema de dos dosis, dela vacuna contra el VPH.	97
Edad de adquisición del virus Papiloma Humano y vacunación.....	98
Efectividad y seguridad de las vacunas en la prevención de la infección por el virus Papiloma Humano.	100
Vacunas contra el virus Papiloma Humano, costo-efectividad y salud pública.....	103
Co-administración	106
Consentimiento informado y vacunación	107
Esquema de vacunación	108
Indicaciones de la vacunación.	108

Papel de la inmunidad natural en la infección por virus del Papiloma Humano.....	109
Causas de no vacunación y contraindicaciones.....	109
Capítulo IV: Conclusiones y recomendaciones	111
Objetivos específicos	111
Recomendaciones:	113
Referencias Bibliográficas	115

Índice de tablas

<i>Tabla 1.</i>	20
<i>Tabla 2.</i>	32
<i>Tabla 3</i>	81

Índice de figuras

<i>Imagen I. La incidencia por mortalidad en Costa Rica para cáncer de cérvix en el período del año: 2000 al 2011</i>	19
<i>Imagen II. . La mortalidad en Costa Rica para cáncer de cérvix en el período del año: 2000 al 2011</i>	19
<i>Imagen III. Factores de riesgo de las neoplasias cervicales</i>	32
<i>Imagen IV. Estatificación de cáncer de cérvix según AJCC Y FIGO. Tumor Primario (T)....</i>	43
<i>Imagen V. Tipos de cáncer de cérvix en América Latina y el Caribe.....</i>	45
<i>Imagen VI. Historia natural de la infección de virus Papiloma Humano y de la progresión del cáncer cervical.....</i>	45
<i>Imagen VII. Transmisión del Virus del Papiloma Humano</i>	46
<i>Imagen VIII. Incidencia para NIC2-3, de 25 a 30 años.....</i>	50
<i>Imagen IX. Virones del Virus Papiloma Humano.....</i>	52
<i>Imagen XI. Determinantes en la transmisión y patogénesis del Virus del Papiloma H.</i>	58
<i>Imagen XII. Modelo de la Historia Natural del Virus Papiloma Humano</i>	70
<i>Imagen XIII. Estados de transición del ADN del virus</i>	75
<i>Imagen XIV. Factores que influyen a la búsqueda del tamizaje.....</i>	80
<i>Imagen XV. Edad de adquisición del virus Papiloma Humano.....</i>	99

Resumen

Esta revisión bibliográfica pretende brindar información actualizada acerca, de la historia natural de la infección del Virus del Papiloma Humano (VPH) en mujeres en edad reproductiva. Este tiene importancia por ser la enfermedad de transmisión sexual más frecuente, a nivel mundial, está asociada con el cáncer cérvico-uterino.

Este documento describe el proceso infeccioso, desde el contagio hasta el inicio del proceso neoplásico y la importancia de la clasificación según se trate los tipos alto o bajo riesgo. Se incluye también una descripción actualizada en cuanto a la prevención por medio de la vacunación y su costo de la efectividad.

Summary

This bibliographical review aims to provide updated information about, the natural history of Human Papillomavirus (HPV) infection in women of reproductive age. This has important because it is the most frequent sexually transmitted disease worldwide, it is associated with cervical cancer.

This document describe the infectious process, from contagion to onset the beginning of the neoplastic process, and the importance of its classification according to high or low risk, an updated description of vaccine prevention is also included and its cost of effectiveness.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema.

Las enfermedades de transmisión sexual o por sus siglas (ETS), constituyen un grupo de patologías, que impactan en la vida de los pacientes, por lo que deben ser tomadas en cuenta y alertadas a la población de los posibles riesgos y consecuencias que cada una conlleva.

Según Dalgy Rodríguez et al., (2014) la infección por el virus del Papiloma Humano, es la enfermedad de mayor prevalencia en la población sexualmente activa y desempeña un rol importante en la génesis de lesiones pre-neoplásicas y del cáncer invasivo de cuello uterino

Según, Franco Romani (2014) el conocimiento de la historia natural de una enfermedad, nos permite caracterizarla en términos cuantitativos, lo cual a su vez es necesario para; describir la severidad de una enfermedad para el establecimiento de prioridades en servicios y programas de salud pública, para brindar información a los pacientes acerca del pronóstico y evaluar el efecto del tratamiento.

Según Nicole Caro P. (2017) el cáncer de cérvix, se ubica entre los más frecuentes en la población femenina a nivel mundial, y según estadísticas del Reporte de Cáncer Mundial 2014, este posee el cuarto puesto en incidencia y mortalidad, siendo las poblaciones de regiones menos desarrolladas, incluidas en este grupo América Central y el Caribe, las más afectadas. A pesar de que la incidencia ha disminuido desde 2000, el cáncer de cérvix todavía representa una problemática social, que afecta principalmente a las mujeres con menor nivel socioeconómico.

A pesar de los actuales avances en medidas preventivas, como la vacunación, sigue siendo una herramienta que hasta el momento ha sido de las menos provechosas, por costo, pocos años

en el mercado y falta de implementación en campañas de prevención de la salud. Por lo que para la población es una medida desconocida.

Según menciona, Boris Julian B. (2016) la infección con el virus del Papiloma Humano o por sus siglas:(VPH), ha suscitado controversia, inclinando la percepción pública entre la esperanza y la incertidumbre, particularmente respecto de su promoción como estrategia principal en la prevención del cáncer uterino, lo que traduce en la resistencia de algunos sectores a las iniciativas de vacunación, objeción de algunos profesionales de salud, y multiplicación de la polémica.

Formulación del problema.

Basándose en el problema ya mencionado en la investigación, brinda respuesta a la siguiente pregunta:

¿Qué conocimiento existe sobre el curso de la infección por el Virus Papiloma Humano (VPH) y su progresión a cáncer cervical en mujeres en edad reproductiva, y su asociación con la posible prevención del mismo, mediante técnicas como vacunación profiláctica en la población?

Objetivo general

Investigar de manera muy detallada, la historia natural del cáncer de cérvix por Virus Papiloma Humano (VPH) en mujeres en edad reproductiva.

Objetivos específicos

1. Sintetizar el proceso implicado en la adquisición de la infección por el Virus del Papiloma Humano y sus genotipos oncogénicos, implicados en su progresión a cáncer de cérvix en mujeres en edad reproductiva.
2. Conocer el estado de relación, entre la progresión de la adquisición por el virus Papiloma Humano a cáncer de cérvix, y posibles co-factores implicados en la progresión y regresión a cáncer de cérvix.
3. Analizar la seguridad y el costo-efecto de las vacunas contra el Papiloma Virus como medida preventiva.

Justificación

He elegido este tema, a raíz de que es una de las patologías oncológicas más frecuentes que enfrenta la sociedad, se espera hacer una revisión bibliográfica para dar a conocer la asociación epidemiológica y el comportamiento natural entre la infección del virus del Papiloma Humano (VPH) y carcinoma cervical.

En Costa Rica, para 2014, el cáncer de cérvix ocupaba el tercer lugar en incidencia, siendo más frecuente en las provincias de San José, Alajuela y Heredia, y el cuarto puesto en mortalidad para 2015, siendo Cartago y Alajuela las provincias más afectadas, según el Registro Nacional de Tumores (RNT) y el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC).

Según María A. Picconni. (2013) todo este conocimiento es vital, lleva a formulación de intervenciones de prevención primaria, secundaria y terciarias, esto es influenciado por el conocimiento rápido de la historia natural, las tecnologías que de cierta manera impactan en el diagnóstico y tratamiento del cáncer cervical, conducen al desarrollo de medidas preventivas como es la vacunación. La disponibilidad de nueva técnicas de tamizaje empleando estrategias virológicas para la detección de lesiones pre-cancerosas, junto con la administración de vacunas, representa una gran oportunidad para la prevención del cáncer.

Antecedentes

Historia del VPH.

Según Rosa Elba et al., (2005) el primer virus oncogénico del ácido desoxirribonucleico (ADN) fue, el del Papiloma de conejos de cola blanca, descubierto por Richard Shope en 1933. Debido a que los tumores humanos no son contagiosos, su origen viral no se consideró y permaneció latente por muchos años.

Según, Francisco J. Ochoa. (2014) la transmisión sexual, como un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de cérvix, fue descrita desde 1842 por Domenico Rigoni-Stern, mientras que el origen infeccioso de las verrugas fue establecido en 1907, por Giuseppe Ciuffo; no fue sino hasta 1983 que se relacionó la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH), como una causa de cáncer de cérvix, momento en el cual ADN, el VPH16, fue aislado en cerca de 60% de las muestras de tejido que Harald zur Hausen un científico de la época y su equipo de investigadores habían examinado.

Según cita, Rosa Elba Benuto et al., (2005) los primeros virus oncogénicos, inicialmente conocidos como “agentes filtrables libres de células”, se descubrieron hace 100 años en (1908).

Según, Francisco J. Ochoa. (2014) Para analizar su hipótesis, el Dr. Zur Hausen inició una gran búsqueda de virus Papiloma Humano en cualquier tipo de lesiones cervicales. A finales de la década de 1970, se contaba ya con la tecnología del ADN, que se utilizó para aislar el genoma de los Virus del Papiloma Humano, identificados en las verrugas. Mediante técnicas de estudio de ADN, demostraron que los virus que aislaron de las diferentes muestras clínicas no eran todos idénticos, así que se procedió a clasificarlos por tipos en (1, 2, 3, 4) y así de forma sucesiva, según se iban descubriendo nuevos tipos del virus.

Según, Rosa Elba Benuto et al., (2005) Harold Zur Hausen postuló, a principios de la década de 1970, que quizás el virus del papiloma humano era el agente causal del cáncer cérvico-uterino, una época en la que la hipótesis del virus herpes simple tipo 2 (HSV-2), era la más aceptada, y muy pocos científicos, como su estudiante de doctorado Lutz Gissman, apoyaron la teoría de Zur Hausen.

Según, Rosa Elba Benuto et al., (2005) Zur Hausen para comprobar la hipótesis, inició una gran “búsqueda” de los virus del papiloma humano en cualquier tipo de lesiones cervicales.

Según, Francisco J. Ochoa (2014) en 1980, con el ADN del VPH1, el Dr. Lutz Gissman (profesor asociado en el laboratorio de Zur Hausen), identificó y aisló el genoma del VPH 6 de un condiloma acuminado y con la sonda del mismo virus descubrió el VPH11, en un papiloma laríngeo. El punto decisivo ocurrió en 1983, cuando Dürst Gissman y otros colaboradores de Zur Hausen aislaron el VPH16 y un año después el VPH18, a partir de muestras de cáncer de cérvix. Más adelante se demostró que 60% a 70% de las mujeres con cáncer de cérvix, presentaba estos dos tipos virales.

Rosa Elba Benuto et al., (2005) menciona que, en cuanto se obtuvo la primera evidencia experimental concreta de la asociación del virus del papiloma humano con el cáncer cérvico-uterino, este descubrimiento rápidamente se fortaleció la hipótesis del VPH como agente causal del cáncer cérvico-uterino y creció exponencialmente en todo el mundo, el interés por la investigación entre ambos y otras neoplasias genitales.

Según, Francisco J. Ochoa (2014). En 1985 se observó que en la mayoría de las mujeres con cáncer de cérvix, el virus había integrado su genoma al del hospedero, preservando siempre los oncogenes E6 y E7, con pérdida o interrupción del gen E2.

Según, Rosa Elba Benuto et al., (2005) se demostró posterior a 1985 que los virus del Papiloma Humano, aunque son indispensables son incapaces, por sí solos, de producir la invasión tumoral. Los virus del papiloma humano estimulan continuamente el crecimiento tumoral, lo que favorece que en un período generalmente largo se originen mutaciones al azar en el genoma celular, algunas de ellas le confieren mayor capacidad oncogénica a la célula neoplásica. Con base en datos experimentales, generados en su laboratorio, Zur Hausen postuló que para la evolución al fenotipo invasor, es necesaria la pérdida sucesiva de diversos genes supresores tumorales.

Según, Rosa Elba Benuto et al., (2005) existió una hipótesis del virus Herpes Simple tipo 2, que era el agente causal de cáncer cervical, pero se desechó cuando a finales de 1970 no logró identificarse el genoma del mismo en la mayor parte de los tumores cérvico-uterinos, cuyos estudios se efectuaron con la novedosa técnica de hibridación del ácido desoxirribonucleico o (ADN), diseñada por Erwin Southern en 1975.

Según, Rosa Elba Benuto et al., (2005) el primero de los agentes virales descubiertos en la historia fue: virus de Epstein-Barr, descubierto en células del linfoma de Burkitt en 1964, seguido del virus de la hepatitis B en 1967, y los virus del papiloma humano oncogénicos, descubiertos en 1983.

En cuanto a la vacunación, y el inicio de su desarrollo según cita, Patricia J. García (2007) en 1991, se reportaron un gran descubrimiento para el desarrollo de estas vacunas profilácticas contra el Virus Papiloma Humano. Ellos sintetizaron partículas similares al virus (VLP), por sus siglas en inglés, usando tecnología recombinante introduciendo en células eucariotas (células de animales o levaduras) y genes del virus Papiloma Humano, para la producción de las proteínas (L1 y L2) que luego tenían la capacidad de auto ensamblarse formando una cápside viral vacía.

Antecedentes internacionales.

Las directrices sobre el tamizaje y tratamiento de lesiones precancerosas de la OPS/OMS(2013), en septiembre del (2010), el Grupo de Revisión Externa o por sus siglas: (GRE), se reunió para una actualización del *Control Integral del Cáncer cérvico-uterino* publicada originalmente en el 2006, donde se concluyó que debía actualizarse el tamizaje y tratamiento de las lesiones precancerosas.

María Angélica U. et al., (2012) por medio de los representantes de los países, la Organización Mundial de la Salud (OMS), ha estimulado el desarrollo de programas para detección y control del cáncer de cérvix, durante la 58ª Asamblea Mundial de la Salud, en el 2005, en la Resolución WHA58.22, sus miembros reconocieron que el cáncer de cérvix es un problema de salud pública.

Doriam Camacho R. et al., (2013) los esfuerzos de prevención del cáncer cérvico-uterino en todo el mundo se han centrado en el tamizaje de las mujeres en situación de riesgo de contraer la enfermedad, empleando las pruebas de Papanicolaou y el tratamiento de las lesiones precancerosas. Como el cuello uterino es un sitio de fácil acceso, se facilita aplicar allí pruebas de selección para lograr descubrir tanto las lesiones malignas como las pre-malignas que se asocian en grado variable con su progreso a cáncer.

María Angélica U. et al., (2012) la Organización Mundial de la Salud (OMS), incentiva también acciones prioritarias para reducir el número de casos de cáncer en cada país, como: la disponibilidad de recursos y la capacidad de los sistemas de salud para ejecutar programas de prevención, control y atención paliativa a las personas con cáncer, con participación de organizaciones gubernamentales, no gubernamentales y comunitarias, incluyendo representantes

de los pacientes y sus familias. Recomienda además, que el cáncer de cérvix sea uno de los temas prioritarios de investigación y que los países miembros aseguren su realización

Según, La Organización Panamericana de la salud (2013), menciona que, el principio central de un método integral de prevención y control del cáncer cérvico-uterino consiste en actuar durante todo el ciclo vital utilizando la evolución natural de la enfermedad para identificar en los grupos de edad pertinentes las oportunidades de efectuar intervenciones eficaces.

María Angélica U. et al., (2012) dice que, las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix, reflejan las condiciones desiguales en las cuales viven las mujeres de regiones desarrolladas y en desarrollo. La proporción de mujeres mayores de 50 años a mediados de 2010 fue aproximadamente 21,8 % del total de mujeres, y la tendencia es aumentar hasta el año de 2050, pero eso puede ser alterado en razón de que el cáncer de cérvix puede ser diagnosticado con mayor frecuencia a partir de los 30 años de edad.

María Angélica U. et al., (2012) menciona que, la puesta en práctica de los programas de prevención y control del cáncer cérvico-uterino contribuye al logro de los Objetivos de Desarrollo del Milenio mediante el acceso universal a los servicios de salud sexual y reproductiva para mejorar la salud de la mujer, y contribuye asimismo a la Estrategia Mundial para la Salud de la Mujer y el Niño, establecida por el Secretario General de las Naciones Unidas en 2010, y a la Declaración Política de la Reunión de Alto Nivel de la Asamblea General sobre la Prevención y el Control de las Enfermedades No Transmisibles, de 2011.

María Angélica U. et al., (2012) afirma que, el cáncer de cérvix es un problema social mundial, que afecta a las mujeres en países en desarrollo como a las mujeres de los países desarrollados. Además, las proyecciones de la enfermedad en el período 2010 a 2030 revelan tendencia al aumento de casos nuevos, siendo mayor o riesgo de enfermar por cáncer de cérvix

en países en desarrollo, en los cuales el número de casos será casi el doble de los casos registrados en los países desarrollados.

Wilson M. Agüero, et al., (2013) menciona que, el descubrimiento de ciertas cepas de alto riesgo de los virus del Papiloma Humano causan cerca del 100% de cánceres de cérvix invasivo disparó una revolución en la investigación de las vacunas preventivas contra el cáncer de cérvix.

Antecedentes nacionales.

Según, Ileana Quirós S. (2014) el cáncer ha sido una de las preocupaciones de las autoridades de salud de nuestro país desde el principio del siglo pasado, en 1940 en Costa Rica se promulga unas de las primeras leyes al respecto: la creación de un instituto del cáncer, el cual no se concretó ya que dicha ley se dogó y se dio en paso en 1949 a la creación del departamento de lucha contra el cáncer en el Ministerio de Salubridad de entonces.

Ileana Quirós S. (2014) en los años 70'se intensificaron los programas de extensión y cobertura vertical y horizontal del Seguro Social para alcanzar la meta de cobertura universal. Estas acciones fortalecieron la infraestructura, formación de profesionales y técnicos y la dotación de medicamentos y equipos para la prevención y tratamiento de las condiciones prevalentes en ese momento.

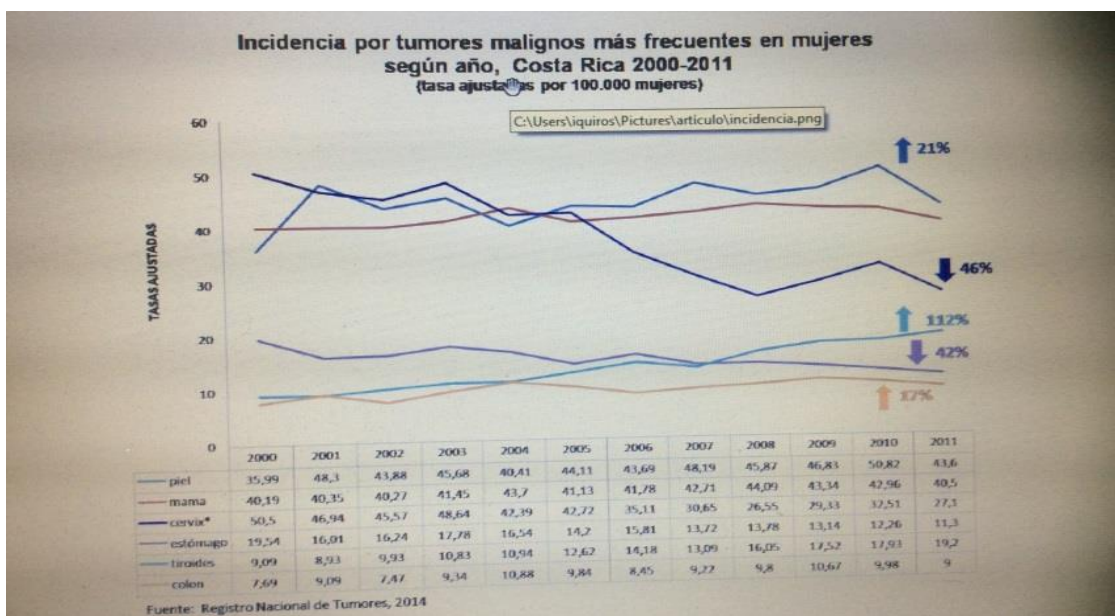
Ileana Quirós S. (2014) se consideró una serie de programas de Atención Primaria, como fueron el Programa de Salud Rural y Comunitaria, que llevaron hasta el último rincón del territorio nacional medidas interventoras y preventivas, que lograron gran impacto en la salud de la población, por ende mejoro los indicadores demográficos y de la salud de Costa Rica, de igual forma se fortalecieron los registros de estadísticas vitales y se creó el Registro Nacional de tumores en 1976.

Ileana Quirós S. (2014) se establece en 1960 el Plan Nacional de Detección de Cáncer de Cuello Uterino. Esta detección por medio de la toma de citología cérvico-vaginal se incluye en las llamadas “Consultas de Planificación Familiar” tanto en el Seguro Social, como en el Ministerio de Salud.

Según, Nicole C. Porras, (2017) a nivel nacional en Costa Rica, en el 2006 se decreta de manera obligatoria aplicar el sistema de tamizaje con citología cervical a las mujeres de 20 años o más, sexualmente activas, de manera bianual, y ha mostrado resultados favorables en cuanto a disminución en incidencia en el cáncer de cérvix in situ/neoplasia intra-epitelial cervical (NIC3).

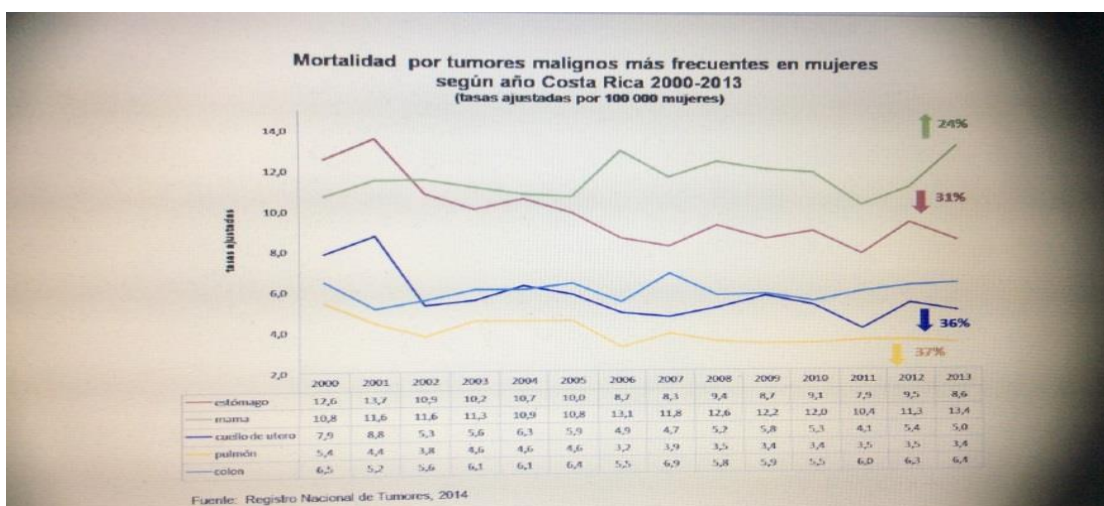
Ileana Quirós S.(2014) la situación del cáncer de cérvix sigue siendo una de las neoplasias más comunes, el tercer lugar en incidencia y el cuarto en mortalidad por cáncer, la incidencia redujo 1,85 veces, para el período del 2000 al 2011 y la mortalidad en 1,58 veces para el período del 2000 al 2013.

Imagen I. La incidencia por mortalidad en Costa Rica para cáncer de cérvix en el período del año: 2000 al 2011



Fuente: Ileana Quirós S. (2014), Programa de Prevención de cáncer de cérvix de Costa Rica.

Imagen II. . La mortalidad en Costa Rica para cáncer de cérvix en el período del año: 2000 al 2011



Fuente: Ileana Quirós S. (2014), Programa de Prevención de cáncer de cérvix de Costa Rica.

Tabla 1.

Incidencia por cáncer de cérvix según provincias de Costa Rica, para el año 2010

Cuadro 1

**Incidenia de Cáncer de cérvix por comportamiento,
según provincia. Costa Rica 2010
(Tasa ajustada por 100.000 mujeres)**

Provincia	In situ		Invasor	
	N°	Tasa	N°	Tasa
Costa Rica	526	20,65	290	11,85
San José	171	18,22	93	9,97
Alajuela	65	13,63	54	11,67
Cartago	122	43,37	34	12,38
Heredia	23	8,81	17	7,15
Guanacaste	39	26,48	39	25,90
Puntarenas	50	25,85	19	10,39
Limón	21	10,59	34	17,27
Ignorada*	35		0	

*se incluyen 35 casos que no reportaron residencia
Fuente: Dirección Vigilancia de la salud. Registro Nacional de Tumores

Fuente: Ileana Quirós S. (2014)

Según, Ileana Quirós S. (2014) menciona que, los autores según estudios realizados concluyeron valores superiores a los determinados en otros países con un nivel de desarrollo menor o inferior a Costa Ricas y similares a los encontrados en naciones desarrolladas con los resultados obtenidos se podría suponer que las estrategias y acciones implementadas para lograr las reducciones de incidencia y mortalidad mostradas fueron efectivas y sostenibles en el tiempo.

Según, Ileana Quirós S. (2014) en el año 2012, el marco del Plan Nacional de Cáncer (PNC) por sus siglas, coordinado por el Ministerio de Salud, establece el Plan Institucional para la

Atención del Cáncer, en el (2012-2016), donde se implementan acciones para poner en marcha el mandato institucional y gubernamental. Donde se expone lo siguiente:

- Costa Rica tiene fortalezas en tener una red de cobertura nacional.
- Las mujeres cuentan con la fortaleza de tener un acceso a los servicios de salud tanto públicos como privados.
- Cuenta con un laboratorio centralizado que cumple los estándares de calidad.

Según, Paula G. et al., (2015) en el 2009, se inició el seguimiento en un proyecto realizado en Guanacaste, Costa Rica donde duro un aproximado de 5 años y una vigilancia continua durante 20 años, donde data una investigación de la eficacia a largo plazo de la vacuna contra la enfermedad de virus Papiloma Humano, numero de dosis de la vacuna y la historia natural del pre-cáncer cervical en una población vacunada, incluyendo el efecto de eliminar el virus Papiloma Humano tipo (16 y 18) en las tasas e infección y enfermedad causada por otros tipos de este virus también. Además, que este estudio es el único que incluyó un nuevo grupo de control de población no vacunado.

CAPÍTULO II: MARCO REFERENCIAL

Definición del Virus del Papiloma Humano

Según, Rossana Ruiz, et al., (2017) el VPH, es una partícula química de ADN, de doble cadena sin envoltura y pertenece a la familia Papilomaviridae.

Se cree que la infección por virus Papiloma Humano, comienza en las células basales o parabasales del epitelio meta-plásico. Si la infección persiste, puede suceder que el genoma vírico se incorpore al de la célula anfitriona (Williams ginecología, 2009, p.619).

La diferenciación normal y la evolución de epitelio escamoso meta-plásico inmaduro a maduro puede interrumpirse como resultado de la expresión de onco-proteínas E6/E7 y de la pérdida del control del crecimiento normal. Esto puede conducir ulteriormente a la aparición de epitelio displásico anormal. Si el proceso neoplásico no se interrumpe, las lesiones tempranas de bajo grado pueden llegar a abarcar todo el espesor del epitelio. Después, la enfermedad puede atravesar la membrana basal y convertirse en cáncer invasor, extendiéndose a los tejidos y órganos circundantes. La invasión puede luego alcanzar la sangre y los vasos linfáticos, con lo cual la enfermedad puede diseminarse a los ganglios linfáticos y a órganos distante, desde el punto de vista clínico los virus Papiloma Humano, se clasifican en alto riesgo (HR) por sus siglas en inglés, o bajo riesgo (LR) por sus siglas en inglés, según su capacidad para inducir el desarrollo de cáncer de cérvix. Según, Williams ginecología (2009, p.619).

Los virus Papiloma Humano de bajo riesgo más frecuentes son los 6 y 11 que son los causales de casi todas las verrugas genitales y una minoría de la infecciones sub-clínicas por el virus Papiloma Humano, y estas infecciones de bajo riesgo muy pocas veces son oncogénicas, los de tipo alto riesgo, incluyen al (16, 18, 31, 33, 35, 45 y 58) y estos van a representar el 95%

de los casos de cáncer cérvico-uterino. Sin embargo, van a existir otros tipo de virus Papiloma Humano, de alto riesgo con menor relación a neoplasias y estos van a ser el 39, 51, 52, 56, 59, 68, 73 y 82 (Williams ginecología, 2009, p.619).

Incidencia

Según, Rossana Ruiz, et al.,(2017) a menudo, el cáncer de cérvix afecta a mujeres adultas en la cuarta o quinta década de vida, con una edad promedio de 48 años al momento del diagnóstico no obstante, varios estudios epidemiológicos demuestran que la incidencia de cáncer de cérvix está aumentando en los grupos etarios más jóvenes. Se han descrito que el cáncer cervical en mujeres jóvenes, presenta características más agresivas como presentar la enfermedad, en estado avanzado al momento del diagnóstico, tener un mayor tamaño tumoral, presentar una tasa más alta de compromiso parametrial, nodular, y de metástasis a distancia. Asimismo, la mayoría de autores concuerda en que en comparación con pacientes mayores, las jóvenes presentan una mayor incidencia de cáncer de células no escamosas.

Etiología

Arturo Raúl, et al., (2017) menciona que, la etiología del cáncer de cérvix con raras excepciones, el cáncer de cuello uterino es el resultado de una infección genital con el virus Papiloma Humano, que es un carcinógeno humano ya conocido. Las infecciones por virus Papiloma Humano, pueden transmitirse a través de rutas no sexuales, la mayoría es resultado del contacto sexual, en consecuencia los principales factores de riesgo identificados en los estudios epidemiológicos son los siguientes: sexo a una edad temprana, múltiples parejas sexuales, parejas masculinas promiscuas e historia de haber padecido otras enfermedades de transmisión sexual.

Historia Natural de la infección.

El virus del Papiloma Humano es muy frecuente después del inicio de la actividad sexual, este fenómeno no se limita de ninguna manera a la población de adolescentes con promiscuidad sexual, sobre todo en esta población y las de mujeres jóvenes la mayor parte de las lesiones por el virus Papiloma Humano, ya sean clínicas o subclínicas sufre de regresión espontánea, las mujeres jóvenes a menudo cambian de tipo de virus Papiloma Humano, lo que refleja el carácter transitorio de la infección y la reinfección secuencial por nuevas parejas, en lugar de ser persistente (Williams ginecología, 2009, p.21).

Según, Rossana Ruiz, et al., (2017) para que ocurra la infección y se produzca cáncer de cérvix el virus del Papiloma Humano, debe estar presente. Las mujeres sexualmente activas tienen un alto porcentaje de desarrollar la infección por el virus del Papiloma Humano, pero, el 90% aproximadamente de las infecciones por virus del Papiloma Humano, desaparecen por sí solas en aproximadamente meses a pocos años y no dejan secuelas, aunque en algunos los informes citológicos a los 2 años siguientes de ocurrida la infección pueden mostrar una lesión escamosa intra-epitelial de bajo grado.

Según, Rossana Ruiz, et al., (2017) dice que, en promedio sólo el 5% de las infecciones por el virus del Papiloma Humano resultará en el desarrollo de lesiones grado 2 ó 3 de Neoplasia Intra-epitelial Cervical (NIC 2-3), el precursor del cáncer cervical reconocido dentro de los 3 años de la infección. Sólo el 20% de las lesiones de los NIC3, progresan a cáncer cervical invasivo dentro de los 5 años, y sólo el 40% de las lesiones por los NIC3, progresan a cáncer cervical invasivo en 30 años. Se han involucrado otros factores en el proceso de carcinogénesis, porque sólo una pequeña proporción de las infecciones por virus Papiloma Humano, progresa al cáncer.

Histología normal del cérvix

La vagina y el cuello están tapizados por un epitelio plano previamente estratificado no queratinizado, la porción endo-cervical del cuello está revestido por un epitelio columnar simple muco-secretor. El lugar anatómico de unión entre ambos epitelios, denominado zona de unión escamocolumnar o de transición y es asiento de constantes cambios proliferativos y de remodelación. El epitelio escamoso que tapiza el exo-cérvix y la vagina está constituido por tres zonas o capas cuyas células comparten similares características cito-morfológicas, en la mujer sexualmente madura, se distinguen en el epitelio escamoso de revestimiento una capa basal y para-basal, un estrato intermedio y uno superficial (Citología Ginecológica del Papanicolaou a Bethesda, 2004).

La capa de células que se encuentra más profunda y que es donde ocurren la mayoría de cambios de tipo regenerativo, está constituido por células basales que están representando la capa germinativa y que por medio de su alta actividad mitótica contribuyen al crecimiento y la integridad del epitelio, las células de esta capa generalmente en la citología van a reportar células con grandes nucléolos y cromocentros que presentan figuras mitóticas.

Las células más profundas maduran hacia la superficie y aumentan el citoplasma y el núcleo se reduce paulatinamente, volviéndose picnótico en las células superficiales. Este proceso de maduración se lleva a cabo en un periodo de cuatro días, periodo que puede verse acortado por la influencia de estrógenos y prolongado por la progesterona, hormona capaz de inhibir la maduración de los estratos intermedios y superficiales del epitelio provocando un aumento de la zona intermedia. Por acción de esta hormona, las células intermedias adquieren la capacidad de acumular glucógeno en su citoplasma. Las células de reserva no son fácilmente visibles en las

secciones histológicas. Estas células se localizan por debajo del epitelio columnar y tienen la capacidad de multiplicarse y diferenciarse produciendo la denominada metaplasia escamosa (Citología Ginecológica del Papanicolaou a Bethesda, 2004).

Aspectos citológicos normales del cérvix

Células profundas de reserva.

Alonso de Ruiz, (2005) estas células son las más pequeñas, se hallan a la profundidad del epitelio endo-cervical y pocas veces son identificadas en los cortes histológicos. Tiene importancia en procesos fisiológicos y patológicos del cuello uterino, se conoce poco de ellas, excepto que tienen implicancia en procesos de metaplasia y de neoplasia. Se deriva de las células estaminales epiteliales, manifestadas tempranamente en los fenómenos de metaplasia epidermoide en lo profundo del epitelio columnar endo-cervical.

Celulas Basales y Para- basales.

Alonso de Ruiz, (2005) estas células son las de menor tamaño, y se localizan en la profundidad del epitelio pavimentoso. Algunos autores las denominan queratinoblastos o pre-queratinoblastos no diferenciados, tienen forma redonda u ovoide y un núcleo grande que ocupa más de la mitad de la célula, tiene cromatina granular fina y denso citoplasma y se tiñen verde-azulado en la tinción del Papanicolaou. Estas células se presentan en niñas y en las mujeres con atrofia o con deficiencia de estrógenos.

Células Intermedias.

Alonso de Ruiz, (2005) tienen un abundante citoplasma de color azul o lavanda, que bajo cierta influencia de hormonas como la progesterona acumulan glucógeno y se vuelven dobladas sobre sí mismas. Estas células tienden a descamarse y su núcleo doblado hacia la periferia (células naviculares), es grande vesiculoso y de cromatina fina, en ocasiones presentan una barra que lo surca longitudinalmente y a veces se puede identificar la cromatina sexual o corpúsculo de Barr. Cuando son identificadas en microscopía electrónica, estas células muestran en el citoplasma numerosos remanentes de fibrillas, y estos hallazgos son compatibles con el envejecimiento y muerte celular.

Células Superficiales.

Alonso de Ruiz, (2005) estas células al igual que las intermedias son poligonales, con citoplasma rosado o rojizo, translucido. Cuando en el epitelio de dichas células existe una zona granular, en el citoplasma de dichas células descamadas, hay gránulos de queratohilina. Estas células se descaman aisladamente, cuando se descaman se deben a una pérdida de semosomas que traduce una pérdida o desaparición de las proteínas de adhesión. El hallazgo de escamas en un frotis de cuello uterino, es un signo patológico de que la mucosa sufre epidermización a estar expuesta a irritaciones externas.

Células Endo- cervicales.

Alonso de Ruiz, (2005) las células del epitelio cilíndrico endo-cervical, pueden aparecer aisladas o en conglomerados y debido a la cantidad de secreción que contiene el citoplasma

pueden tener formas desde cubicas hasta globosas. Y por técnicas de tinción adquieren un color rojo y revelan la viabilidad de las células en el momento de ser recopiladas.

Cáncer de cérvix

El cáncer del cuello uterino es una alteración celular que se origina en el epitelio del cérvix que se manifiesta inicialmente a través de lesiones precursoras de lenta y progresiva evolución, las cuales progresan a cáncer in situ (confinado a la superficie epitelial) o un cáncer invasor en donde las células con transformación maligna traspasan la membrana basal (Citología Ginecológica del Papanicolaou a Bethesda, 2004, p.2).

Incidencia y mortalidad.

Según, Vásquez et al., (2017) refieren que la elevada prevalencia de la infección del virus Papiloma Humano, tiene relación con la conducta sexual de cada individuo, a nivel mundial el virus Papiloma Humano tipo (16-18) son los responsables del 70% de todos los cánceres cervicales; y entre 41% y 67% en lesiones cervicales de alto grado y hasta el 32% en lesiones cervicales de bajo grado.

Patrones de diseminación.

El carcinoma de cuello uterino puede diseminarse por extensión directa, linfática y hematológica, se puede propagar directamente a los parametrios, cuerpo uterino, vejiga, vagina, recto y cavidad peritoneal. Aunque los dictámenes previos describen patrón de diseminación linfática, el mapeo de ganglios centinelas demostró que el primer sitio de metástasis puede afectar cualquier ganglio de la cadena pélvica (Harrison Manual de Oncología, 2008, p.498).

Según, Rossana Ruiz, et al., (2017) dice que, el tumor crece extendiéndose a lo largo de las superficies epiteliales, tanto escamosas como glandulares, hacia arriba de la cavidad endometrial, a través del epitelio vaginal y lateralmente a la pared pélvica.

Examen físico.

Según, Rossana Ruiz, et al., (2017) dice que, los hallazgos al examen físico pueden ser relativamente normales, a medida que la enfermedad progresa, el cuello uterino puede volverse anormal en apariencia, con erosión gruesa, úlcera o masa. Estas anomalías pueden extenderse a la vagina, el examen rectal puede revelar una masa externa o sangrado por erosión tumoral, los hallazgos de la exploración pélvica bi-manual a menudo revelan metástasis pélvica o parametrial, la metástasis pulmonar por lo general es difícil de detectar en el examen físico a menos que el derrame pleural o la obstrucción bronquial aparezca, si la enfermedad afecta al hígado, puede desarrollarse hepatomegalia, el edema de la pierna sugiere una obstrucción linfática o vascular causada por un tumor.

Según, Rossana Ruiz, et al., (2017) dice que, la tríada del edema de la pierna, el dolor y la hidronefrosis sugieren la participación de la pared pélvica. Los sitios comunes para metástasis a distancia incluyen ganglios linfáticos extra pélvicos, hígado, pulmón y hueso.

Síntomas.

El cáncer de cuello uterino es por lo general asintomático, la búsqueda es esencial de los síntomas más comunes cuando ocurren incluyen, sangrado vaginal anormal, sangrado post-coital y flujo (acuoso mucoso de mal olor o purulento). En el caso de la enfermedad avanzada, las pacientes se pueden quejar de dolor de espalda o dolor pélvico que irradia a las extremidades

inferiores. Otros síntomas vistos son las molestias gastrointestinales y urinarias con hematuria, hematoquezia o salida de orina y heces por la vagina (Harrison Manual de Oncología, 2008).

Según, Rossana Ruiz, et al., (2017) dice que, puede invadir la vejiga y el recto directamente, dando lugar a estreñimiento, hematuria, fístula y obstrucción uretral, con o sin hidroureter o incluso hidronefrosis.

Diagnósticos diferenciales.

Según, Rossana Ruiz, et al., (2017) menciona que, para el establecimiento del cáncer de cérvix se debe hacer una lista de diagnósticos diferenciales, presentadas a continuación:

- La Cervicitis/infección, particularmente granulomatosa (lo cual es raro)
- Vaginitis
- Melanoma primario y enfermedad de Paget
- Cáncer vaginal
- Carcinoma endometrial
- Enfermedad pélvica inflamatoria
- Cáncer primario ubicado en otra parte del cuerpo metastásico a al cuello uterino. (Raro)

Estableciendo el diagnóstico.

Según, Rossana Ruiz, et al., (2017) menciona que para entablar un diagnóstico de cáncer de cérvix se debe seguir los siguientes pasos:

- La evaluación completa comienza con la prueba del Papanicolaou por sus siglas: (Pap).
- Los resultados positivos deben llevar a la colposcopia y las biopsias con ulterior estudio de la neoplasia intra-epitelial cervical, incluyendo procedimientos de escisión.

- Si la evaluación patológica después de la escisión o conización electro-quirúrgica en ASA, sugiere cáncer invasivo con márgenes positivos, la paciente debe ser referido a un oncólogo ginecológico.
- Las pacientes con lesiones cervicales sospechosas o muy anormales en el examen físico deben someterse a biopsia independientemente de los hallazgos citológicos.

Según, Rossana Ruiz, et al., (2017) menciona que las directrices de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) por sus siglas, los procedimientos se limitan a los siguientes mencionados a continuación: Colposcopia, Biopsia, Conización del cuello uterino, Cistoscopia, Proctosigmoidoscopia y rayos X de tórax.

Según, Rossana Ruiz, et al., (2017) la cistoscopia y la proctoscopia se deben realizar en pacientes con un tumor primario voluminoso para ayudar a descartar la invasión local de la vejiga y el colon. Los estudios de enema de bario se pueden utilizar para evaluar la compresión rectal extrínseca de la masa cervical. Otros estudios radiológicos más complejos se hacen a menudo para guiar la elección de opciones terapéuticas. Estos incluyen la tomografía computarizada (TAC), la resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones (PET), así como la estadificación quirúrgica.

Citología.

En un intento de aclarar la terminología se desarrolló en 1988 el sistema Bethesda, varias de las recomendaciones de este sistema tienen un impacto fundamental sobre el tratamiento clínico:

Tabla 2.

Nomenclaturas citológicas

Tabla 1-4. COMPARACIÓN DE DISTINTAS NOMENCLATURAS CITOLÓGICAS		
DISPLASIA/CIS	NIC	BETHESDA
Normal	Normal	Dentro de los límites normales
Atipia benigna	Atipia inflamatoria (organismo)	Cambios celulares benignos Cambios reactivos por infección Inflamación Atrofia Irradiación Anomalías de células escamosas
Células atípicas	Atipia escamosa	ASCUS
Displasia leve	NIC I	LIE de bajo grado VPH NIC I
Displasia moderada	NIC II	LIE de alto grado
Displasia grave (marcada)	NIC III	NIC II
CIS		NIC III
Adenocarcinoma y CIS		Anomalías de las células glandulares

ASCUS, células escamosas atípicas de significación no determinada; CIS, carcinoma *in situ*; LIE, lesión intraepitelial escamosa; NIC, neoplasia intraepitelial cervical; VPH, virus del papiloma humano.

Fuente: Oncología Ginecológica clínica (2002, p.12).

Factores de riesgo de neoplasia cervicouterina.

Imagen III. Factores de riesgo de las neoplasias cervicales

CUADRO 29-2. Factores de riesgo para neoplasia cervicouterina	
Factores de riesgo demográficos	
Grupo étnico (países latinoamericanos, minorías estadounidenses)	
Estado socioeconómico bajo	
Edad	
Factores de riesgo de comportamiento	
Pruebas infrecuentes o ausentes de Papanicolaou para detección	
Inicio de coito a temprana edad	
Múltiples parejas sexuales	
Pareja masculina que ha tenido múltiples parejas sexuales	
Tabaquismo	
Deficiencias dietéticas	
Factores de riesgo médicos	
Infección cervicouterina con virus del papiloma humano de alto riesgo	
Paridad	
Inmunodepresión	

Fuente: Williams Ginecología, (2009).

Según, Rossana Ruiz, et al., (2017) menciona que, existe una clasificación opcional, presentada a continuación:

- Negativos para lesión intra-epitelial o malignidad
- Anomalía de las células epiteliales

Según, Rossana Ruiz, et al., (2017), menciona que, otras posibles interpretaciones o resultados son los siguientes, a continuación:

- Negativos para lesión intra-epitelial o malignidad
- Los organismos observados (por ejemplo, *Trichomonas*, *Candida*, bacterias) y los cambios celulares consistentes con el virus del herpes simple son reportados.
- Informar otros hallazgos no neoplásicos (es decir, inflamación y atrofia) es opcional.
- Anomalías en las células epiteliales.
- Células escamosas.
- Las células escamosas atípicas, por sus siglas: (ASC)
- ASC donde no se puede excluir una lesión escamosa intra-epitelial de alto grado, por sus siglas: (HSIL) y (ASC-H).
- Lesión intra-epitelial escamosa de bajo grado, por sus siglas: (LSIL).

- Incluyendo virus Papiloma Humano, displasia leve y Neoplasia intra-epitelial cervical, por sus siglas (CIN 1).
- Lesión Intra-epitelial de alto grado, o por sus siglas (HSIL).
- Incluye displasia moderada y severa, carcinoma in situ, Neoplasia intra-epitelial cervical, o por sus siglas (CIN 2) y (CIN 3).
- Carcinoma de células escamosas.
- Célula glandular.
- Células glandulares atípicas o por sus siglas: (AGC) (especifique endo-cervical, endometrial, o no especificado de otra manera).
- Adenocarcinoma Glandular, o por sus siglas: (AGC) que favorece neoplasia (especifique endo-cervical o no especificado de otra manera).
- Adenocarcinoma endo-cervical in situ, o por sus siglas (AIS).
- Adenocarcinoma
- Células endometriales en una mujer de 40 años o más
- Otros

Mujer infectada con virus del papiloma humano

Según, Jáuregui (2006), comenta que una mujer infectada con virus del papiloma humano es aquella con enfermedad manifiesta o portadora que alberga el agente infeccioso. Se entiende que una mujer infectada es la persona que alberga en su cuerpo un agente infeccioso causante de una enfermedad por tal motivo podemos definir que la mujer infectada con virus Papiloma Humano, es aquella persona portadora que en su cuerpo alberga el virus del papiloma humano.

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Diseño

Se realizara un estudio de tipo de revisión bibliográfica para así recopilar información existente en forma de estudios y trabajos para así lograr obtener un análisis y más conocimiento por lo que este no es un trabajo original, es una revisión bibliográfica de publicaciones de investigadores en el campo de la onco-genética y fueron recopiladas en este documento.

Área de estudio

Se realizará una revisión bibliográfica de artículos relacionados con el tema de conceptualización de la historia natural del cáncer de cérvix, vacunación y prevención en mujeres en edad reproductiva en los últimos 5 años.

Fuentes de información

Se revisaron artículos en buscadores en línea de información médico-científica tales como: Pubmed, Binasss y google académico y otras que ayuden a encontrar artículos para la presente investigación.

Criterios de inclusión

Este trabajo de revisión, se tomó en cuenta para incluir artículos seleccionados en el idioma español e inglés, en los últimos 5 años que ayudaron al aporte de la dicha investigación realizada y sus conclusiones del virus Papiloma Humano y cáncer de cérvix.

Criterios de exclusión.

Se excluirán artículos anteriores al año, 2002 y 2017, además de artículos en idiomas fuera del inglés y español.

Palabras clave

Biología Molecular: Parte de la biología que trata de los fenómenos biológicos a nivel molecular. En sentido restringido comprende la interpretación de dichos fenómenos sobre la base de la participación de las proteínas y ácidos nucleicos. Jáuregui (2006).

Citología cervical: Estudio que se realiza mediante la observación y análisis de una muestra de células del endocérvix y exocérvix a través de un microscopio, para determinar cambios o alteraciones en la anatomía y fisiología de las células. También conocida como Prueba de Papanicolaou. Jáuregui (2006).

Carcinogénesis: Es el proceso por el cual una célula normal se transforma en una célula cancerígena e involucra múltiples pasos, los cuales reflejan las alteraciones genéticas que conducen a la transformación progresiva del tejido normal hacia estados malignos. Jáuregui (2006).

Cáncer: Tumor maligno originado por la pérdida de control del crecimiento de las células, que puede invadir estructuras adyacentes o propagarse a sitios alejados y tener como resultado la muerte. Jáuregui (2006).

Cáncer cervico-uterino: Tumoración maligna que se presenta en el cuello del cérvix. Jáuregui (2006).

Coilocitosis: Células del epitelio cervical con un halo peri-nuclear típico secundario a la infección por el virus del Papiloma Humano (VPH) Instituto Bernabeu (2013).

Colposcopia: Procedimiento exploratorio instrumentado estereoscópico, en el que se emplea un aparato con sistemas ópticos de aumento, a través del cual se puede observar el tracto genital inferior y ano, visualizándose las condiciones de su epitelio y al cual se le pueden aplicar distintas sustancias como solución fisiológica, ácido acético diluido, yodo u otras con fines de orientación diagnóstica Sanfilippo (2007).

Condiloma: Enfermedad vírica de la piel que consiste en el crecimiento de una verruga blanda en los genitales o en la región anal. Son producidos por el virus del papiloma humano VPH. Algunos tipos de condiloma se relacionan con afecciones pre-malignas en el cuello uterino de la mujer, sobre todo si se presentan junto al herpes Díaz (2013).

Factor de riesgo: Condición particular que incrementa la posibilidad de desarrollar una patología Sanfilippo (2007).

Neoplasia cervical Intra-epitelial (NIC): Es un crecimiento anormal y pre- canceroso de células escamosas en el cuello uterino Sanfilippo (2007)

Pruebas biomoleculares (Captura de Híbridos y RPC): Métodos de diagnóstico por laboratorio, para la detección del genoma de agentes infecciosos como el virus del papiloma Sanfilippo (2007).

PCR: (Reacción de la Polimerasa en Cadena): Prueba biomolecular en la que el DNA blanco se amplifica selectivamente por medios enzimáticos, a través de ciclos repetidos de desnaturalización, hibridación del fragmento precursor y extensión de este Sanfilippo (2007).

Tamizaje: Prueba de detección masiva realizada de manera intencionada con el objeto de identificar oportunamente individuos con una enfermedad o trastorno de salud específico. Sanfilippo (2007).

Virus: Son parásitos intracelulares obligados que necesitan de una célula huésped para completar su ciclo de vida, y dentro de esta relación, las células han desarrollado estrategias para controlar la replicación viral, y a su vez los virus han desarrollado mecanismos para evadir la respuesta antiviral de la célula infectada. Álvarez (2012).

Virus del Papiloma Humano: Microorganismos pertenecientes a la familia de los Papillomaviridae, infectan la piel y las mucosas pudiendo producir tumores epiteliales benignos o malignos, varían en su tropismo tisular, su asociación con distintas lesiones y su potencial oncogénico. Sanfilippo (2007).

Etapas reproductivas: Está comprendida desde el inicio de la pubertad hasta la menopausia, y marca la etapa de producción del estrógeno (hormona femenina), que es el factor más importante para el desarrollo del mecanismo de defensa vaginal, basado en la acidez vaginal. Temache (2014).

Sexualidad: Suma de atributos físicos, funcionales y psicológicos que se expresan por la identidad y conducta sexual de un sujeto en relación o no con los objetos sexuales o con la procreación. Burgos (1997).

CAPÍTULO IV: ANALISIS Y RESULTADOS

El virus del Papiloma Humano, viene siendo una de las infecciones más comunes en la época actual, y esta es adquirida por contacto sexual, como mecanismo de defensa natural del cuerpo se va generar una respuesta inmune para así poder evitar el cáncer de cuello uterino. Se ha detallado que también parte de nutrientes de la dieta de cada persona se encuentran relacionados o involucrados con el mecanismo de la onco-génesis ya sea en beneficio inhibiendo o en perjuicio promoviendo la infección.

Según, Milton S., (2014) el virus del Papiloma Humano se transmite por contacto sexual, contacto genital, piel a piel y es frecuente en todas las poblaciones sexualmente activas, pero no necesariamente durante la relación sexual. Se estima que al menos la mitad de todas las personas sexualmente activas adquirirán el virus del Papiloma Humano, en algún momento de sus vidas, mientras que al menos el 80% de las mujeres adquirirán una infección por virus del Papiloma Humano, hasta los 50 años.

Milton S., (2014) el riesgo de infección por virus del Papiloma Humano, está asociado con el número de parejas sexuales que la mujer o su pareja hayan tenido durante toda su vida o recientemente.

Guadalupe Zaldívar, et al., (2012) los virus del Papiloma Humano, tienen tropismo por las células epiteliales. Así pueden producir infecciones tanto en la piel como en las mucosas, los virus que infectan las mucosas se dividen en genotipos de alto y bajo riesgo de acuerdo a la probabilidad de contribuir en el desarrollo del cáncer. Los VPH 16 y 18 producen verrugas benignas en el tracto genital y no son oncogénicos.

Guadalupe Zaldívar, et al., (2012) menciona que, los virus del Papiloma Humano de alto riesgo por sus siglas en inglés (HR-VPH), son causales de lesiones menos evidentes y son clasificados como potencialmente oncogénicos, ya que están asociados al 99% de cánceres de cérvix. El número de virus del Papiloma Humano de alto riesgo, varía entre 13 y 18, pero los virus Papiloma Humano tipo (16, 18, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 56 y 58) conllevan a un constante alto riesgo. De estos VPH16, se encuentran en un 60% de los cánceres de cérvix, mientras el VPH18 se encuentra en un 10-20% de los casos, además los virus Papiloma Humano tipo (31, 33, 35, 45, 51, 52, 56, 58, 68 y 73) juntos constituyen el 20-30% de los cánceres de cérvix.

Los resultados estiman que en cualquier punto dado en el tiempo, el 10,4% de las mujeres de todo el mundo serán positivas para ADN, del virus del Papiloma Humano cervical.

Milton S., (2014) dice que la prevalencia de virus del Papiloma Humano, fue más alta en los países menos desarrollados (15,5%) que en los países más desarrollados (10,0%), y fue más alta en las mujeres menores de 25 años (16,9%), disminuyendo con la edad a partir de entonces. Ese análisis mostró un patrón geográfico diferenciado en mujeres mayores de 44 años de edad, con un segundo pico de prevalencia del virus del Papiloma Humano, en todos los continentes excepto en Asia. Entre las mujeres infectadas, un tercio de las infecciones fueron causadas por virus del Papiloma Humano 16 o virus del Papiloma Humano 18, o ambos.

Clasificación cáncer de cérvix

En los estadios tempranos, suele ser asintomático y es detectado por el examen ginecológico de rutina (examen periódico anual): especuloscopia o visión directa, además del Papanicolaou y la colposcopia. En los estadios avanzados, los síntomas predominantes son: sangrado vaginal

anormal, leucorrea -a veces fétida- y, más tardíamente, dolor pelviano asociado a la inflamación y propagación local del tumor.

Claudia A. et al., (2012) el (80-90%) de los carcinomas de cuello uterino tiene su origen en las células escamosas y la lesión precursora es la neoplasia intra-epitelial del cuello uterino (CIN), la cual puede evolucionar a cáncer invasor y adoptar una configuración exofítica o endocervical. A partir del cuello uterino, el tumor se propaga por extensión directa a través del espacio peri-cervical hacia los parametrios y/o a la vagina, pudiendo en algunos casos invadir el cuerpo uterino.

Invasión y pronóstico del cáncer

Claudia A. et al., (2012) dice que, la invasión de los tejidos peri-cervicales incluye, además, la vejiga, el recto, los ganglios linfáticos regionales y la pared lateral pélvica. La diseminación a distancia ocurre fundamentalmente por vía linfática y con mucha menor frecuencia por el torrente sanguíneo, pudiéndose observar enfermedad metastásica incluso en pacientes con un pequeño volumen tumoral primario.

Claudia A. et al., (2012) menciona, el pronóstico del cáncer de cuello de útero está determinado por el tamaño tumoral, la extensión de la invasión mio-cervical (más de la mitad del espesor mio-cervical), la invasión parametrial, la extensión a la pared pelviana, la afectación de los ganglios linfáticos y la presencia de metástasis a distancia. Hay cuatro estadios de la enfermedad, tal como lo establece el sistema de clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), en el cual se basa el tratamiento.

Criterios a considerar en el informe médico de los estudios por imágenes

Según, Claudia A. et al., (2012) es posible realizar la evaluación de la extensión tumoral mediante Tomografía Computada (TC) y Resonancia Magnética (RM), pudiéndose objetivar la obstrucción uretral extrínseca, la invasión vesical y rectal, la presencia de adenopatías y la propagación a nivel extra pélvico. Así vez, por estos métodos, pueden monitorearse el tratamiento y la recurrencia del tumor. Los factores más importantes a tener en cuenta en el informe de los estudios por imágenes deben incluir:

- Tamaño del tumor.
- Profundidad de la invasión mio-cervical.
- Grado de extensión de la invasión parametrial (parametrios laterales y utero-sacros), informando si llega hasta la pared pelviana.

Presencia de Infiltración Vaginal

Imagen IV. Estatificación de cáncer de cérvix según AJCC Y FIGO. Tumor Primario (T)

Tabla 1: Estadificación de cáncer de cuello uterino de acuerdo a los criterios unificados de la AJCC y FIGO. Tumor Primario (T).

Categoría TNM	Estadio FIGO	
TX		El tumor primario no puede evaluarse.
T0		No hay evidencia de tumor primario.
Tis*		Carcinoma <i>in situ</i> (carcinoma preinvasivo).
T1	I	Carcinoma cervical confinado al útero (la extensión al cuerpo no debe ser tenida en cuenta).
T1a**	IA	Carcinoma invasor diagnosticado sólo mediante microscopía. Invasión del estroma con una profundidad máxima de 5 mm y una extensión horizontal \leq a 7 mm. El compromiso del compartimento vascular, venoso o linfático no afecta la clasificación.
T1a1	IA1	Invasión estromal \leq 3 mm en profundidad y \leq 7 mm de extensión horizontal.
T1a2	IA2	Invasión estromal $>$ 3 mm y \leq 5 mm en profundidad, con una extensión horizontal \leq a 7 mm.
T1b	IB	Lesión clínicamente visible confinada al cuello uterino o lesión microscópica mayor que T1a/A2.
T1b1	IB1	Lesión clínicamente visible \leq 4 cm en su mayor diámetro.
T1b2	IB2	Lesión clínicamente visible $>$ 4 cm en su mayor diámetro.
T2	II	Carcinoma cervical que invade más allá del útero, pero no compromete la pared pélvica o el tercio inferior de la vagina.
T2a	IIA	Tumor sin invasión de parametrios.
T2a1	IIA1	Lesión clínicamente visible \leq 4 cm en su mayor diámetro.
T2a2	IIA2	Lesión clínicamente visible $>$ 4 cm en su mayor diámetro.
T2b	IIB	Tumor con invasión de parametrios, sin llegar a la pared pelviana.
T3	III	Tumor que se extiende a la pared pélvica y/o compromete el tercio inferior de la vagina y/o causa hidronefrosis o alteración de la función renal.
T3a	IIIA	El tumor compromete el tercio inferior de la vagina, sin extensión a la pared pélvica.
T3b	IIIB	El tumor se extiende a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o alteración de la función renal.
T4	IVA	El tumor invade la mucosa de la vejiga o del recto y/o se extiende más allá de la pelvis (el edema buloso no es suficiente para clasificar un tumor como T4).

* FIGO ya no considera el estadio 0 (Tis).
 ** Todas las lesiones visibles macroscópicamente, aun con invasión superficial, son consideradas como T1b/IB.

Fuente: Claudia A. et al., (2012).

Historia natural del cáncer del virus Papiloma Humano

María A, Picconi.,(2013)menciona que, en todas las lesiones intra-epiteliales del cuello uterino o (SIL o CIN) por sus siglas en inglés, se detecta virus del Papiloma Humano, ya que es su agente causal; sin embargo, el espectro de los tipos virales varía según la gravedad de la lesión. En las lesiones intra-epiteliales de bajo grado (LSIL) por sus siglas en inglés,

también llamadas neoplasias intra-epiteliales cervicales grado 1 (CIN 1) por sus siglas, puede encontrarse gran diversidad de tipos virales.

Según, María a. Picconi., (2013) observó que el virus del Papiloma Humano 16, fue el tipo más frecuente (26.3%), seguido del virus del Papiloma Humano 31 (11.5%), virus del Papiloma Humano 51 (10.6%) y virus del Papiloma Humano 53 (10.2%). En las lesiones intra-epiteliales de alto grado o por sus siglas en inglés: (HSIL), que comprenden las llamadas neoplasia intra-epitelial cervical grado 2 o por sus siglas en inglés (CIN 2) y neoplasia intra-epitelial cervical escamosa grado 3 o por sus siglas en inglés (CIN 3), el espectro de tipos virales es más restringido, con predominio de los virus Papiloma humano (16 y 18) en un (50%).

Según, María A. Picconi., (2013) dice que, en los cáncer de cérvix, los tipos virales que ocupan el primero y segundo lugar son los virus Papiloma humano (16 y 18,) respectivamente, alcanzando juntos alrededor del 70% de la etiología de las neoplasias a nivel mundial. En América Latina y el Caribe, el mayor meta análisis realizado que incluyó más de 5500 casos de cáncer de cérvix, confirmó este hallazgo, siendo los seis siguientes más comunes los virus Papiloma humano (31, 45, 33, 52, 58 y 35), que sumados a los virus Papiloma humano (16 y 18) son responsables del 86.5% de esta neoplasia en la región.

Imagen V. Tipos de cáncer de cérvix en América Latina y el Caribe

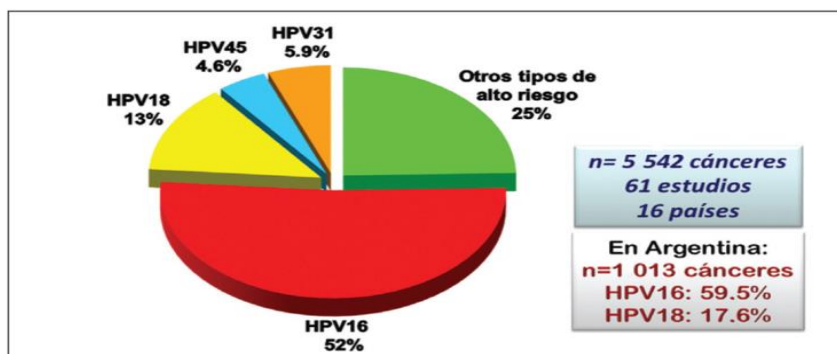


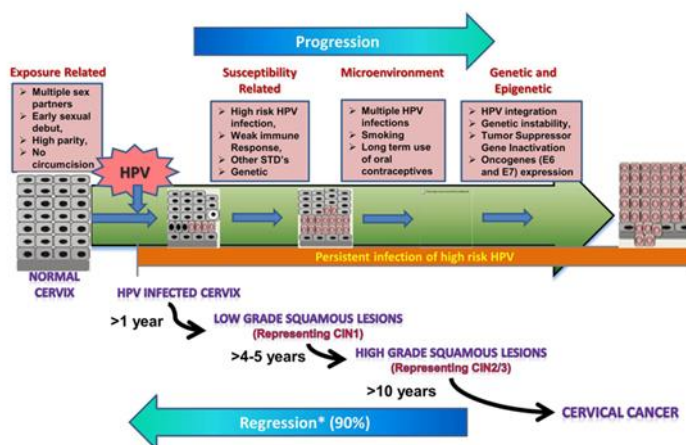
Fig. 2.– Tipos de VPH en cáncer cérvico-uterino en América Latina y el Caribe: una revisión sistemática de estudios epidemiológicos.

(Fuente: Ciapponi A, Bardach A, Glujovsky D, Gibbons L, Picconi MA. PLoS One. 2011;6(10):e25493).

Fuente: María A. Picconi, (2013)

Según, Alok Chandra B, et al., (2018) la historia natural de la infección del virus Papiloma humano y del cáncer cervical ha revelado en la citología lesiones de (grado bajo y alto grado) e histopatológicamente neoplasias intra-epiteliales escamosas cervicales o por sus siglas CIN1, CIN2 y CIN3 que son etapas precancerosas bien definidas que preceden el cáncer cervical.

Imagen VI. Historia natural de la infección de virus Papiloma Humano y de la progresión del cáncer cervical



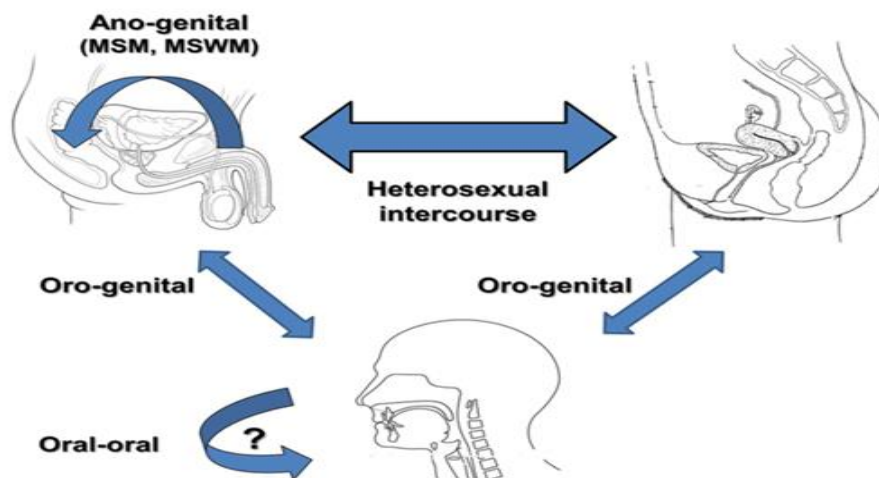
Fuente: Alok Chandra B, et al., (2018).

La anterior imagen explica, la historia natural de la infección de virus Papiloma Humano y de la progresión del cáncer cervical. Las cuadros indican los factores de riesgo potencialmente implicados en la progresión de la enfermedad en etapa particular, la probabilidad de regresión de las lesiones disminuye con la progresión de la enfermedad. Abr: CIN – neoplasia intra-epitelial cervical.

Alok Chandra B, et al., (2018) comenta que la fricción y la micro-abrasiones juegan un papel clave en la exposición de las células divisorias de la capa basal que hospedan una infección viral, y se han mostrado una expresión aberrante y una actividad constitutiva, en los tejidos de pre-cáncer cervical y cáncer que aumentan con la severidad de la enfermedad.

Imagen VII. Transmisión del Virus del Papiloma Humano

Anti-HPV therapeutics: Translatable leads



Fuente: Alok Chandra B, et al., (2018).

El virus Papiloma Humano, que es una infección de transmisión sexual, su transmisión de da por: cópula sin protección heterosexual en la ausencia de condón puede dar lugar a la transferencia de la infección a la pareja sexual. Semejante en caso del virus de la

inmunodeficiencia Humana o por sus siglas (VIH), el condón no es un método infalible de protección contra virus Papiloma Humano. No hay informe para la transmisión oral-oral.

Progresión de la infección por virus Papiloma Humano tipo 16/18 a neoplasia cervical intra-epitelial NIC1.

Franco Romani, (2014) dice que se realizó un estudio del riesgo de progresión a los 12 meses de infección incidente del virus papiloma humano tipo (16-18) y de la neoplasia intra-epitelial cervical escamosa tipo 1 (NIC 1) por sus siglas, histológicamente fue detectado el 9,4% de este tipo de virus. Otro estudio cuyo objetivo fue estimar la incidencia de lesiones intra-epiteliales escamosa de bajo grado o (SILs) por sus siglas en inglés, seguidas de la infección incidente del virus papiloma humano, encontró que la incidencia acumulada a los 12 meses de desarrollar lesiones intra-epiteliales escamosa de bajo grado fue de 30,8%. Entre las que desarrollaron lesiones intra-epiteliales escamosa de bajo grado a los 12 meses, el tiempo medio de desarrollo fue de 5,6 meses luego de la primera infección incidente por el virus Papiloma Humano, en cualquier localización y de 4,6 meses luego de la infección incidente del virus Papiloma Humano cervical.

Progresión de infección por virus Papiloma Humano tipo 16/18 a Neoplasia Intra-epitelial cervical tipo 2/3.

Franco Romani, (2014) menciona que, en algunos casos de infecciones incidentes de virus papiloma Humano puede haber progresión rápida a neoplasia intra-epitelial cervical escamosa grado 2 y 3 o por sus siglas (NIC2-NIC3), antes que una muestra histológica inicial pueda ser

tomada, por lo que un diagnóstico neoplasia intra-epitelial cervical escamosa tipo 1 no llega a ser observado a tiempo en su mayoría.

Progresión de Neoplasia Intra-epitelial cervical tipo 1, por virus Papiloma Humano tipo 16/18 positivo y cáncer.

Franco Romani, (2014) dice que, la neoplasia intra-epitelial cervical escamosa tipo 1, positivos para virus Papiloma Humano tipo (16-18) son más probables que progresen a neoplasia intra-epitelial cervical escamosa grado 2 o (NIC2):

- No hay estudios que describan la progresión a los 12 meses de neoplasia intra-epitelial cervical escamosa o NIC1 VPH 16/18 positivo a NIC2.
- Existen estudios que reportan datos acerca de la progresión a los 12 meses y que no identifican el tipo de virus Papiloma Humano, pero reportan un 7% de progresión de neoplasia intra-epitelial cervical escamosa grado 1-2 o NIC1-NIC2 en 12 meses.
- Un estudio basado en biopsias, reporta que el 59% de NIC2-3, son positivos para infección por virus Papiloma Humano tipo (16-18), lo que sugiere que los NIC 1 positivos para la infección VPH 16/18 son más probables que progresen a NIC2, que lesiones NIC1 por otros tipos de virus Papiloma humano.

Neoplasia Intra-epitelial cervical tipo 2, positivos para Virus Papiloma H. tipo 16-18 a Neoplasia Intra-epitelial cervical tipo 3:

Franco Romani, (2014).dice que, no hay estudios para la progresión a los 12 meses de neoplasia intra-epitelial cervical escamosa tipo 2 o NIC2, por virus Papiloma Humano tipo 16/18 a neoplasia intra-epitelial cervical escamosa tipo 3 o NIC3, 54% de biopsias de neoplasia intra-

epitelial cervical escamosa tipo 2 o NIC2 fueron positivas para infección por virus Papiloma Humano tipo (16-18).

Dos estudios han identificado el riesgo de progresión a 12 meses de NIC2 a NIC3 mediante biopsia.

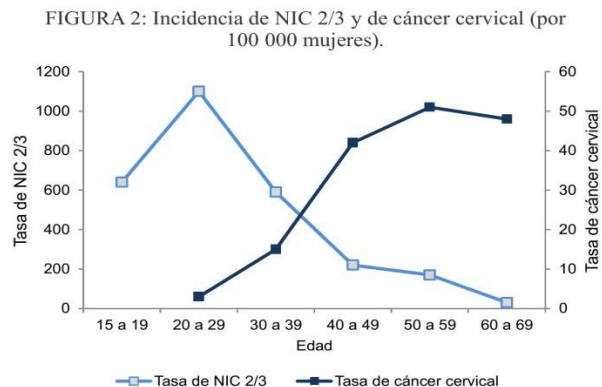
Neoplasia Intra-epitelial cervical tipo3 (displasia severa) positivo para virus Papiloma Humano tipo 16/18 a Neoplasia Intra-epitelial cervical tipo 3(cáncer in situ):

Franco Romani, (2014) dice que el diagnóstico de NIC3 se subdivide en displasia severa y cáncer *in situ*(representa más de 2/3 pero menos que la totalidad del epitelio cervical y la totalidad del epitelio cervical, pero sin signos de invasión del estroma). Se ha reportado que en 12 meses el 47% de las mujeres con displasia severa progresan a CIS (Ca. *In situ*).

Neoplasia Intra-epitelial cervical tipo 3 (cáncer in situ) a cáncer cervical localizado:

Según, Franco Romani, (2014).dice que, no hay estudios que documenten en 12 meses la progresión de carcinoma in situ o (CIS) por sus siglas, no tratado a cáncer cervical localizado invasivo. Según datos existe una baja de progresión anual de neoplasia intra-epitelial cervical escamosa tipo 2 o NIC2/3 a cáncer cervical invasivo localizado. Con la edad esta se incrementa 20 veces, de 0,2% a 4.0%, en mujeres mayores de 65 años.

Imagen VIII. Incidencia para NIC2-3, de 25 a 30 años



Fuente: Referencia 2.

El pico de incidencia de cáncer cervical invasivo se observa casi 25 a 30 años luego del pico de incidencia de NIC 2/3.

Fuente: Franco Romani, (2014).

Cáncer cervical localizado (CCL) a cáncer cervical regional (CCR) y distante (CCD):

Franco Romani, (2014). dice que, no hay estudios diseñados que proporcionen datos sobre la historia natural de esta progresión. Datos proyectan un riesgo de progresión anual de 10% de Cáncer cervical localizado (CCL) a cáncer regional (CCR) y de 30% de riesgo de progresión de CCR a cáncer cervical distal o (CCD).

Estructura del virus

Según, Oscar D., (2013) los virus del Papiloma Humano son virus de doble cadena de ADN, que pertenece a la familia *Papillomaviridae*, contienen una afinidad grande por las células de la piel y membranas mucosas. El genoma viral varía entre los diferentes tipos del virus, pero se acepta que contiene acerca de 8.000 pb, la familia *papillomaviridae* contiene 49 géneros y más de 300 tipos individuales.

Alison A., (2017) comenta que, la familia de los *Papillomaviridae*, es un grupo no pequeño de virus envuelto con genomas circulares de doble cadena ADN o ácido desoxirribonucleico., que codifican cuatro proteínas del núcleo conservado: E1-E2 que son los factores de replicación y L1 - L2 que son proteínas de la capsida. Además de tener una proteínas accesorias que son las: E4, E5, E6 y E7 que son proteínas que modulan el ambiente celular para que sea más propicio para la replicación viral y son importantes para la evasión inmune.

El genoma puede dividirse en regiones:

- La región temprana que codifica las proteínas E1, E2, E4, E5, E6 y E7.
- La región tardía que codifica las proteínas estructurales L1 y L2.

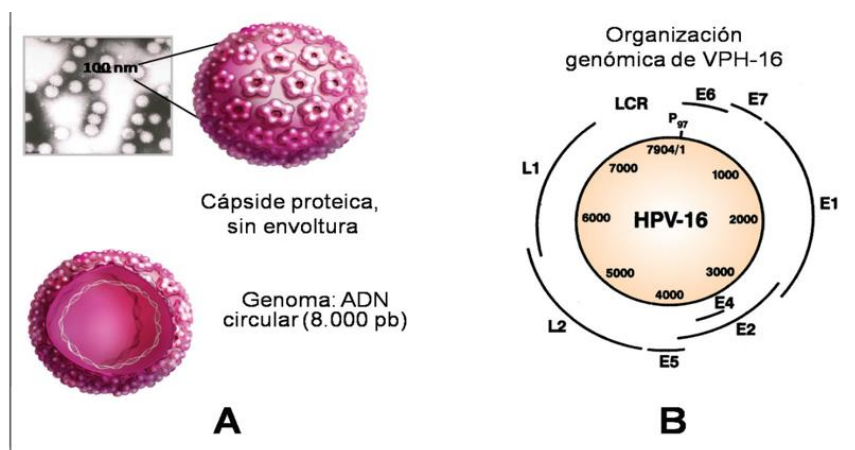
Según, García moreno et al., (2015). El virus del genoma es dividido en una región que no codifica ninguna proteína o región larga de control o LCR (Long control región) por su siglas en inglés y otra región que son los genes codificantes de las proteínas tempranas que van de (E1 a E8), y una última región en donde se encuentra los genes de las proteínas tardías L1 y L2. En el caso de la transcripción y replicación del genoma viral, las secuencias reguladoras necesarias para que ocurran estos dos procesos se ubican en una región llamada región regulatoria corriente arriba o URR (Upstream Regulatory Region) no codificante. Por otro lado las proteínas que van de E1 a E8 actúan como onco-proteínas capaces de inactivar a p53 y pRb, desencadenando la proliferación descontrolada de células.

Según, Guadalupe Zaldívar, et al., (2012), La infección por el virus Papiloma Humano, requiere que las partículas virales accedan a la capa basal del epitelio y penetren a las células basales en la división. Previo a que los virus Papiloma Humano, establezcan su infección tiene que experimentan un complicado proceso para unirse y entrar a las células del huésped, es

controversial pero se cree que son los proteoglicanos tipo heparán sulfato (HSPGs) por sus siglas en inglés, que funcionan como los receptores iniciales.

Guadalupe Zaldívar, et al., (2012), menciona que se ha observado que de todos los receptores iniciales de todos los virus Papiloma Humano secuenciales, que contiene en su extremo un amino terminal, de una secuencia de consenso que es escindido por furina, una pro-proteína convertasa, y la escisión por furina se supone es necesaria para la unión y entrada del virus a la célula, ya que esto provoca un cambio conformacional de la cápside viral seguido de la liberación de los proteoglicanos tipo heparán sulfato (HSPGs), para la posterior asociación con un receptor secundario, que es una integrina.

Imagen IX. Viriones del Virus Papiloma Humano



Fuente: María A. Picconi, (2013), La anterior figura A: Partículas de virus papiloma humano. La microfotografía muestra los viriones del virus papiloma (coloración negativa, aumento 160 000 x). En los esquemas puede observarse con detalle la morfología esférica de la partícula de VPH con sus capsómeros y el ADN en el interior. B: Representación esquemática del genoma de HPV 16. Se indican los genes tempranos (E), tardíos (L) y la región .

Patogénesis del virus

Ciclo del virus.

Según, Alison A., (2017). Los virus Papiloma Humano, infectan sitios cutáneos y mucosos y toman en cuenta la ventaja del proceso altamente organizado de renovación de tejidos del epitelio escamoso estratificado.

Según, Alison A., (2017). El proceso es determinado por el propio mecanismo que tiene una célula en su proceso de diferenciación, sin embargo la conformación viral se da únicamente en el extracto espinoso y el epitelio granulosa del epitelio escamoso; las células que conforman estas capas dependen de una reserva celular localizada en la capa basal, en donde existe una división celular constaté. La infección de dichas células por los virus Papiloma Humano, desencadena una respuesta en cascada de genes virales produciéndose de (20 a 100) copias extra cromosómicas del ADN, por cada célula y a su vez manteniéndose esta cantidad a través del curso de la infección en las células de la capa basal.

Según, Oscar D., (2013) el ADN viral, se mantiene separado del ADN del huésped como un episoma, si ocurre la tolerancia por parte del sistema inmunitario, se favorece la permanencia del virus que desencadena una infección crónica, luego de interactuar con las proteínas P53 y PRb, se integra el material genético viral en las células infectadas.

Según menciona, Erique A. et al.,(2014)la retención de células tipo queratinocíticas que son diferenciadoras, es un estado competente de la síntesis del ADN; que este viene siendo la llave maestra del ciclo vital del virus Papiloma Humano.

Alison A., (2017) dice que, el virus infecta las células inferiores de la capa basal de epitelio, a través de un micro abrasión y establece una infección persistente a largo plazo dentro de estas

células, cuando estas células infectadas se diferencian y suben hacia la superficie del epitelio inducen un alto nivel de replicación viral y expresión genética.

Esperanza Trujillo, et al., (2017) sugiere que, las líneas celulares de queratinocitos cervicales establecidas a partir de lesiones precursoras de bajo grado, se han podido observar que los genomas del virus Papiloma Humano, se mantienen en 100 copias en la capa basal, y es donde va ocurrir la integración viral.

Según menciona, Enrique A. et al., (2014) se desconoce la conducción de la inestabilidad del ciclo viral, sin embargo múltiples estudios recientes han demostrado que los mecanismos de reparación del ADN, celular juegan un papel importante en la síntesis del genoma del Papilomavirus.

Oncogénesis del virus.

Según menciona, Enrique A. et al., (2014) el oncogenismo viral humano, es necesarios pero no suficientes para el desarrollo del cáncer, por lo que la incidencia del cáncer es mucho menor que la prevalencia del virus en poblaciones humanas, además los canceres virales aparecen en el contexto de infecciones persistentes y ocurren años o décadas después de la infección aguda, y no menos importante el sistema inmune desempeña un papel nocivo-protector con algunos canceres por virus asociados que aumentan con la inmunosupresión y otros que aparecen en el contexto de inflamación crónica.

Menciona, Megan Spurgeon, et al., (2017) que previamente se ha desarrollado experimentos con ratones transgénicos, que expresan el virus Papiloma Humano de tipo de alto riesgo (16) y los oncogenes (E6 y E7), donde en estos ratones el promotor de queratina 14, por sus siglas :(K14), que dirige la expresión de estos oncogenes virales del virus Papiloma Humano, en la

capa de células basales del epitelio escamoso estratificado, que es el sitio natural de la infección del Papilomavirus.

Según menciona, Enrique A., et al., (2014) menciona que, como parte de su estrategia de replicación y de invasión inmune, el cáncer se caracteriza por la activación de oncovirus humanos, de manera que muchas de las estrategias moleculares de estos es mediante la maximización de la replicación y la persistencia viral que implica el secuestro de la señalización de la maquinaria de la célula anfitriona.

García moreno et al., (2015) dice que, en el caso de los episomas los cuales se encuentran regulando de manera precisa y en donde sus proteínas son difícilmente localizables, la expresión de los oncogenes E6 y E7 es mínima, en cambio, en células especializadas del epitelio vaginal (queratinocito), el número de copias se puede aumentar, así como también la expresión de los genes tempranos E6 y E7 y de los genes tardíos L1 y L2.

Menciona, Megan Spurgeon, et al., (2017) que los ensayos en vivo en ratones, han sido utilizados para mostrar como los oncogenes relacionados al virus Papiloma Humano tipo (E6 y E7), y los cofactores celulares contribuyen a la carcinogénesis asociada con el virus Papiloma Humano en diversos sitios anatómicos, incluyendo el cérvix.

Según menciona, Enrique A. et al., (2014) las proteínas del virus del Papiloma Humano (E6-E7) de alto riesgo, conducen mediante un proceso induciendo así a la inestabilidad y la mutación del genoma, para esto el (E6) ha sido relacionado con la inactivación del p53 y el (E7) con la inducción de la inestabilidad genómica que es una consecuencia de la desregulación de múltiples vías celulares.

Esperanza Trujillo, et al., (2017) comenta que, el genoma viral integrado, del cual son transcritos los genes tempranos E6 y E7, ha sido detectado en el 90% de las cánceres cervicales.

Según menciona, Enrique A., et al., (2014) según los mecanismos de la carcinogénesis del virus Papiloma Humano, las proteínas alfa de alto riesgo de este virus, llámese (E7) apuntan a la degradación de la proteína del retinoblastoma o por sus siglas en inglés (pRB), para la degradación proteosomal, esto causa la entrada de la fase (S) aberrante y persistente, de tal modo sustentando la señalización proliferativa. La degradación del pRB, embota la respuesta oncogénica inducida por la senescencia que es accionada por la expresión del E7 y es señalizada por los (CDK4/CDK6) inhibidores de P16, por lo que la degradación del pRB, también sirve para evadir los supresores de crecimiento.

Según menciona, Enrique A. et al., (2014) dice que la degradación del pRB, y la entrada incontrolada de la fase “s” conduce a la activación del supresor de tumores llamado (p53) que acciona a la apoptosis, y para resistir la muerte celular las proteínas (E6), del virus del Papiloma Humano, degradan el (p53) que está asociado además con la ubiquitina celular ligasa o por sus siglas en inglés (UBE3A) y adicionalmente, las proteínas (E6) estimulan la expresión y actividad de telomerasas, permitiendo así la inmortalidad replicativa.

Esperanza Trujillo, et al., (2017) sugiere que, en la línea celular derivada de una lesión de bajo grado, que en fases tempranas tiene 100 copias y que en fases tardías presenta el genoma de virus papiloma humano integrado, se ha llegado a demostrar que el promotor homólogo de los episomas virus papiloma humano tipo16, puede inhibir parcialmente la expresión del ADN integrado.

Menciona, Megan Spurgeon, et al., (2017) sugiere que la expresión de los oncogenes tipo (E6 y E7) en el epitelio cervical es esencial, pero no así suficiente para causar cáncer de cérvix, se requiere de una entrega de estradiol o (β -estradiol) exógeno y la expresión del receptor ($ER\alpha$),

para el inicio, mantenimiento y progresión de la enfermedad, además se ha descrito, que los fibroblastos asociados al cáncer cervical, median su señalización dependiente de estrógeno.

Según menciona, Enrique A., et al., (2014) los oncovirus, han sido capaces de desarrollar poderosos programas antiapoptosis y antiproliferativos, que pueden inducir directamente a los sellos del cáncer en la célula infectada.

Según, Alison A., (2017) la estrategia del virus Papiloma Humano de infectar células, que se renuevan a sí mismas, asegura que coexista la persistencia viral a largo plazo, mientras que restricciones a altos niveles de proteínas virales, que distinguen las lesiones de las capas están ayudando a escapar el virus mediado por el sistema inmune.

Menciona, Megan Spurgeon, et al., (2017) las interacciones del estroma epitelial, median los efectos del estrógeno en la morfogénesis femenina del aparato reproductor y el ER α estromal, facilita los efectos proliferativos del estrógeno en el epitelio adyacente.

Esperanza Trujillo, et al., (2017) puede existir por periodos prologados células con ADN virus Papiloma Humano tipo (16), integrado sin ejercer una ventaja de crecimiento de una población policlonal hasta que se inicia la perdida episomal.

Se considera que la infección por virus Papiloma Humano, es mediante el acceso a las células basales del epitelio que expone a la membrana basal. Siendo esta táctica el mecanismo por el cual las células del epitelio se renuevan y promueven la proliferación celular, como parte del proceso de cicatrización del epitelio., tomando ventaja para el proceso de establecimiento de la infección viral.

Según indica, Alison A., (2017) la cápside viral interactúa inicialmente, con el proteoglicano heparán sulfato en la membrana basal, e induce un cambio conformacional que permite que el virus se una a un receptor secundario (no conocido) en la superficie de los queratinocitos, en la

membrana basal. El virus se introduce en la célula por endocitosis y es transportado por las vías endósomes de la red del aparato de Golgi.

En el proceso de transporte endosomal, donde el virus sin recubrimiento es un cromosoma viral pequeño de complejo L2, que entra en el núcleo encerrado de una vesícula de la membrana, la cual debe sufrir mitosis y ruptura para que complejos genómicos como E7, E6, L1 y L2 ingresen al núcleo.

Imagen X. Determinantes en la transmisión y patogénesis del Virus del Papiloma H.

Determinants of HPV Transmission and Pathogenesis

- **Population prevalence** (indicator of disease burden and the probability of encountering an infected partner)
- **Duration of infectivity** (host susceptibility and immunological status)
- **Patterns of sexual contacts** (sexual behavior)
- **Pathogenicity** (viral factors: benign vs oncogenic pathogenic or infective variants- strongly interacting with L1 cell surface, oncogenic E6/E7)

Fuente: Alok Chandra B, et al., (2018).

Menciona, Megan Spurgeon, et al., (2017) el microambiente del tumor dirige la biología del cáncer, puesto que la comunicación bidireccional entre las células epiteliales del cérvix y el microambiente del tumor afecta a la iniciación de este, la progresión neoplásica, la metástasis y sus eventual respuesta terapéutica.

Según menciona, Erique A., et al., (2014) cuando el virus del Papiloma Humano supera la capacidad del huésped para mantener la homeostasis desencadena cambios celulares que en última instancia conducen al cáncer, los mecanismos subyacentes incluyen lo siguiente:

La mímica de señalización: los virus codifican proteínas que pueden subvertir de manera dominante los mecanismos de anfitrión-señalización que regulan el crecimiento y supervivencia de la célula.

Los efectos del daño en el ADN, responsable de reconocer los genomas virales replicaciones intermediadas por el huésped que conduce a la inducción de este daño del ADN en las células, que es necesario para la replicación de los oncovirus como consecuencia las células del huésped adquieren una inestabilidad genética, que aumenta su tasa de mutaciones y acelera la adquisición de alteraciones cromosómicas oncogénicas en el huésped.

Respuestas inflamatorias crónicas de la infección viral persistente: la inflamación impulsa la generación de especies de oxígeno reactivo o por sus siglas en inglés (ROS), que va a promover la adquisición de mutaciones

Genes implicados en la respuesta inflamatoria.

Según, Rossana Ruiz, et al., (2017) la susceptibilidad genética es menor del 1% de los cánceres cervicales. Las mujeres con un pariente biológico en primer grado con cáncer de cérvix, tienen un riesgo relativo de 2 veces de desarrollar un tumor.

Menciona, Megan Spurgeon, et al., (2017) comenta que, se identificó mediante firmas moleculares, que los genes asociados con la mayor implicación regulatoria en el estroma cervical son: (E6/E7+E2) que les hace los primeros factores paracrinos candidatos, en la comunicación estroma-epitelial. Así se ha encontrado mediante estudios en ratas, que los oncogenes del virus Papiloma Humano, indujeron la expresión de genes pro-inflamatorios en los compartimientos epiteliales y estromal del cérvix, sin embargo, el estrógeno parecía funcionar sinérgicamente con

la expresión epitelial del oncogén del virus Papiloma Humano, así realizar la expresión del gen pro-inflamatorio.

Las actividades de los oncogenes multifuncionales del virus Papiloma Humano no son suficientes para la carcinogénesis cervical, pero se identificó el estrógeno como un co-carcinógeno que funciona a través de la señalización del estroma.

Según, Rossana Ruiz, et al., (2017) el gen CASP8, conocido como (FLICE O MCH5), tiene un polimorfismo en la región promotora que se ha asociado con un menor riesgo de cáncer cervical.

Menciona, Megan Spurgeon, et al., (2017) concluye que los resultados de estudios definen que mecanismos potencialmente importantes, mencionan que a través de los epitelios infectados por el virus Papiloma Humano y el mismo microambiente del tumor son los que cooperan durante el desarrollo del cáncer cervical. Así también se encontró que las células epiteliales infectadas por virus Papiloma Humano podrían utilizar exo-somas para alterar la expresión genética en el micro-ambiente.

Según, Rossana Ruiz, et al., (2017) menciona que, las modificaciones epigenéticas también pueden estar implicadas en el cáncer cervical. La metilación es el mejor entendido y probablemente el mecanismo más común del modelado epi-genético del ADN, en el cáncer. Los patrones aberrantes de metilación del ADN se han asociado con el desarrollo del cáncer de cuello uterino y pueden albergar pistas importantes para el desarrollo del tratamiento.

Menciona, Megan Spurgeon, et al., (2017) menciona que los cambios en el estroma de ratones infectados con virus Papiloma Humano, pueden deberse a dos hipótesis a continuación presentadas:

Los oncogenes del virus Papiloma Humano, pueden alterar el repertorio epitelial de la secreción *in vivo*, como lo hacen los queratinocitos cultivados, llevando a cambios estromales.

Los cambios en el número y/o contenido de las vesículas extracelulares segregadas por las células epiteliales del virus Papiloma Humano positivo, y entregadas a las células estromales, pudieron alterar la expresión del gen estromal.

Según, Rossana Ruiz, et al., (2017) los cambios genéticos en varias clases de genes se han relacionado con el cáncer cervical. Los factores de necrosis tumoral por sus siglas y tipos: TNFa8, TNFa-572, TNFa-857, TNFa-863 y TNF G-308A, se han asociado con una mayor incidencia de cáncer de cuello uterino. Polimorfismos en otro gen implicado en la apoptosis y la reparación de genes, Tp53, se han asociado con un aumento de la tasa de infección por virus Papiloma Humano, progresando a cáncer de cuello uterino.

Antígeno leucocitario Humano (HLA) e infección por virus Papiloma Humano

Según, García moreno et al., (2015) ciertos polimorfismos del sistema HLA, se han visto asociados como factores de riesgo o de protección para el desarrollo de cáncer de cérvix, se encontró que una asociación, como se expresa el antígeno leucocitario humano HLA de clase I, de una manera anormal en los tejidos normales, pueden favorecer las lesiones tanto benignas como malignas, para desarrollar cáncer de cérvix.

Según, Rossana Ruiz, et al., (2017) los genes del antígeno leucocitario humano (HLA) están implicados de diversas maneras, algunas anomalías de los genes antígeno leucocitario humano, se asocian con un mayor riesgo de infección por virus Papiloma Humano, y progresan al cáncer, otros con un efecto protector. El Receptor de Quimiocina-2 (CCR2) por sus siglas, de genes en el cromosoma 3p21 y el Fas gen en el cromosoma 10q24, también pueden influir en la

susceptibilidad genética al cáncer cervical, mediante la interrupción de la respuesta inmunológica al virus Papiloma Humano.

Mecanismos propuestos relacionados con HLA I.

Según, García moreno et al., (2015) propuso una serie de mecanismos en relación con el Antígeno Leucocitario Humano, los siguientes son:

- Alteraciones genéticas (mutaciones o arreglos) de los genes TAP y la micro-globulina $\beta 2$.
- Alteración de potenciadores, debido a que se afecta la unión de factores de transcripción.
- Metilación y glicosilación del Antígeno Leucocitario Humano I o por sus siglas: (HLA-I) interfieren con su expresión del HLA-I por oncogenes, por la infección con el virus Papiloma Humano.
- La hiper-metilación epi-genética del ADN o des-acetilación de histonas de tumores malignos, originando níveles bajos o la pérdida total de moléculas como HLA-I.

Alteraciones moleculares del Sistema Mayor de Histocompatibilidad II (MHC-II)

Según, García moreno et al., (2015) los queratinocitos no expresan moléculas del MHC-II, en contraste como lo hacen las células profesionales presentadoras de antígeno que son las (células de Langerhans y las células dendríticas). Existen reportes en los que se ha mostrado la expresión transitoria de estas moléculas en la superficie de queratinocitos derivados de lesiones malignas asociadas a virus Papiloma Humano tipo 22, así los queratinocitos infectados podrían adquirir la capacidad de presentar antígenos a las células linfocíticas (T) cooperadoras o (T CD4+) por sus siglas en inglés, que infiltran la lesión.

Según, Susana del Toro, (2014) los queratinocitos trans-afectados con la proteína E5 del virus del Papiloma Humano tipo 16, han mostrado que tienen una acidificación reducida en los compartimentos endocíticos (donde se lleva a cabo la degradación proteolítica de antígenos exógenos), lo que resulta en una pobre generación de epítomos antigénicos, con la consecuente alteración en la formación de complejos maduros del Sistema Mayor de Histocompatibilidad II (MHC-II).

Según, Susana del Toro, (2014) la pobre acidificación en los endosomas, también previene la degradación de la cadena invariante o por sus siglas (Ii), una chaperona importante en la maduración de los complejos Mayores de Histocompatibilidad II, por sus siglas (MHC-II), que es digerida por proteasas que funcionan solo a pH ácido, lo cual conduce a la inhibición de la expresión de moléculas del MHC-II en la superficie celular, y esto llega a permitir a las células infectadas escapar al reconocimiento inmune del hospedero y consecuentemente favorecer el establecimiento y la persistencia del virus del Papiloma Humano.

Defectos en moléculas del Sistema Mayor de Histocompatibilidad I (MHC-I) en el epitelio cervical

Susana del Toro, (2014) menciona que, ha observado una pérdida parcial o completa en la expresión de moléculas del MHC-I, donde una expresión reducida fue vista hasta en un (70 %) de los casos (con pérdida de una región mono-mórfica o incluso pérdida de un alelo específico).

Susana del Toro, (2014) la ausencia de moléculas del MHC-I en el cáncer de cérvix, ha sido explicada a través de diferentes mecanismos que incluyen alteraciones en la maquinaria de procesamiento y ensamblaje de los complejos maduros MHC-I.

El cáncer de cérvix, se encuentra bajo un grado de vigilancia inmune, en el que al menos la respuesta inmune mediada por linfocitos T cito-tóxicos no sería entonces la más efectiva para aquellos casos en los cuales las células tumorales han dejado de expresar moléculas de histocompatibilidad clase I.

El cáncer de cérvix y la lisis efectuada por células asesinas naturales (NK)

Los mecanismos que regulan su actividad, la cual está bajo un fino control de señales generadas desde receptores de inhibición y de activación, que en conjunto, dictarán el destino de las células asesinas naturales, por sus siglas en inglés natural killers (NK), en la citotoxicidad natural contra las células infectadas por virus o células transformadas.

Según, Susana del Toro (2014) las células NK, pueden ser eficientemente activadas tras reconocer células tumorales o infectadas por virus y que previamente hayan sido recubiertas por anticuerpos. Este reconocimiento efectuado por CD16 (receptor de baja afinidad para la porción Fc de la IgG1 e IgG3) dará como resultado la destrucción de la célula infectada a través de un mecanismo conocido como citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC por sus siglas en inglés antibody-dependent cell cytotoxicity).

Según, Susana del Toro, (2014) la ADCC es una vía potencialmente importante para el reconocimiento inmune de tumores infectados por virus. Sin embargo, también se ha demostrado la función de las células asesinas naturales o NK por sus siglas en inglés: natural killers, también depende en gran medida de una nueva familia de receptores denominados receptores cito-tóxicos naturales o NCR (por sus siglas en inglés: natural cytotoxicity receptors). Esta familia incluye tres miembros: NKp30, NKp46 y NKp44; los dos primeros se expresan de manera constitutiva en células NK; el último solo en células activadas.

De manera interesante, se ha visto que las células NK, de pacientes con cáncer muestran un fenotipo de expresión disminuido de los receptores cito-tóxicos naturales.

Según, Susana del Toro,(2014) las células NK, de pacientes con lesiones pre-malignas del cérvix o con cáncer, muestran defectos en la expresión de componentes involucrados en vías de señalización. Tal ha sido el caso de defectos observados en la expresión de la cadena zeta, lo cual podría tener implicación biológica, debido a que al menos en el caso de NKp30 y NKp46, estos receptores se asocian con esa cadena para transmitir la señal generada desde el medio extracelular hacia el interior de la célula, en un mecanismo similar a como lo hace el receptor de células T, por sus siglas en inglés TCR, en los linfocitos T.

Integración de virus Papiloma Humano

Según público, Guadalupe Zaldívar, et al., (2012) la integración viral al genoma de la célula huésped, ocurre corriente abajo de la expresión de los genes temprano E6 y E7, que son frecuentemente en la región E1 y E2; esta interrupción provoca la pérdida del control negativo de la expresión del oncogén por la expresión de la proteína reguladora del gen regulador viral E2. Los transcritos derivados del virus integrado son más estables que los derivados del ADN viral del episoma y la integración del virus Papiloma Humano tipo (16) ha sido asociada con una ventaja del crecimiento selectivo en las células afectadas.

Esperanza T. et al., (2017) menciona que, la integración que va corriente arriba, causa la pérdida o ruptura del gen E2, mientras se retiene un fragmento variable del genoma viral que incluye los genes E6 Y E7, que van a adquirir una ventaja de crecimiento sobre aquellas que solo tienen ADN viral en estado episomal y tienen mayor inestabilidad genómica.

Según propuso, Alison A., (2017) la transcripción se produce en tres olas que son dependientes en el estado de diferenciación celular del huésped. La transcripción es iniciada desde promotores tempranos situados en la región arriba de la codificación temprana y termina en el sitio de poliadenilación temprana. La transcripción intermedia se origina desde los promotores tardíos y transcribe altos niveles de proteínas replicadas (E1-E2), pero termina en el sitio promotor temprano.

La transcripción tardía utiliza el promotorio tardío y es el último sitio de poliadenilación y da como resultado altos niveles de expresión de las proteínas L1-L2. Según, Alison A. (2017).

Guadalupe Zaldívar, et al., (2012) público que se ha llegado a proponer que la identificación de formas integradas del virus del Papiloma Humano, podría ser un bio-marcador útil para la enfermedad progresiva. Pero hay varios problemas con esta propuesta, primero porque la identificación del pequeño número de formas integradas sobre una base de formas episomales, es un reto técnico cuando solo están disponibles células exfoliadas para el análisis. Segundo, si los genomas integrados están transcripcionalmente silientes, o si se obtiene poco tiempo después de la integración, entonces su utilidad puede ser limitada. Aunque las formas integradas se detectan en más del 40% de las mujeres con neoplasia intra-epitelial cervical o por sus siglas (NIC 3), la transcripción activa de las formas integradas se han reportado en un 15% de las pacientes.

Por lo que la detección de la transcripción derivados de virus integrados nos proporciona una información más útil.

Clasificación de la infección por virus Papiloma Humano

Tania de la c.et al., (2017) menciona que, la infección se puede clasificar en: latente, subclínica, clínica. La infección latente es caracterizada por infección de virus Papiloma Humano

en las células o tejidos que son aparentemente normales y sin ninguna manifestación de la enfermedad.

La infección subclínica, se manifiesta por cambios de tumores visibles y es en esta etapa donde podemos encontrar gran cantidad de tejidos positivos para el virus Papiloma Humano.

La infección clínica, se manifiesta por aparición de tumores visibles, y es en esta etapa donde podemos encontrar, viables y con capacidad de infectar otros tejidos.

Susceptibilidad genética al virus Papiloma Humano

Según, Alison A., (2017) comenta que, la importancia del sistema inmune en controlar la infección del virus Papiloma Humano, es muy evidente en individuos con inmunodeficiencias específicas como, los individuos con Epstein Barr, y otros síndromes, que son altamente susceptibles a la infección patológica del virus del Papiloma Humano, o por los tipos virales que son a menudo auto-limitados o asintomáticos en individuos normales.

Según, Alison A., (2017) dice que, los individuos con la anemia de Fanconi o por sus siglas en inglés (FA), tienen defectos en la reparación del ADN y son altamente susceptibles a las infecciones y a los carcinomas del virus Papiloma Humano, en los sitios asociados generalmente a los tipos oncogénicos del Papiloma Humano.

Los oncogenes (E6 y E7) manipulan muchas vías celulares para inducir un ambiente que apoya el ciclo de vida viral, pero la inactivación de los puntos de control cruciales del ciclo celular conduce a la inestabilidad genética, la acumulación de mutaciones en genes celulares y la mala progresión.

Alison A., (2017). Menciona que, no hay mutaciones encontradas constantemente en todos los cánceres virus Papiloma Humano asociados, pero hay mutaciones frecuentes, en el gen (PI3 K),

así como en la tirosina del receptor Cinasa y los genes relacionados con la diferenciación de los queratinocitos y la respuesta inmune.

Curso de la infección por virus Papiloma Humano y desarrollo de la respuesta inmunitaria

Luego de la infección inicial solo la mitad de las mujeres desarrollan anticuerpos contra el VPH detectables los cuales no son protectores. Los virus Papiloma Humano, infectan el epitelio cervical sin entrar a la circulación, por lo que las partículas no se exponen eficazmente en el sistema inmune (Jairo R. 2012).

Según, Alison A., (2017) menciona que una hipótesis es que los oncogenes virus Papiloma Humano, han evolucionado para evadir el sistema inmunológico intrínseco, y que son estas propiedades las que promueven inadvertidamente el oncogenismo .

Milton S., (2014) dice que las infecciones genitales por el virus Papiloma Humano, son la causa más común de enfermedades de transmisión sexual en mujeres y se estima que el 10% de la población tiene una infección activa por virus Papiloma Humano y el 4% tiene anomalías citológicas, incluso la mayoría de las infecciones por virus Papiloma Humano, en el cérvix son asintomáticas y más del 90% de las infecciones detectadas se depuran a los 2 años.

Según menciona (Milton S.,2014) sólo el (50-60%) de las mujeres desarrollan anticuerpos séricos contra el virus Papiloma Humano después de la infección natural, el riesgo de infección a lo largo de la vida para hombres y mujeres sexualmente activos es por lo menos del 50- 70%.

Según, Susana del Toro, (2014) en el desarrollo del cáncer de cérvix se ha reportado que con respecto a la naturaleza infecciosa, existe un número sorprendente de mujeres que no

desarrollan una respuesta inmune efectiva para erradicar la infección por virus Papiloma Humano.

Los hallazgos anteriores indican que la infección por el virus Papiloma Humano o el proceso de transformación maligna inhiben de algún modo la capacidad del sistema inmune para generar una respuesta efectiva.

¿Por qué el sistema inmune ignora o al menos muestra fallas para detectar la infección por VPH? según, Susana del Toro, (2014) en la actualidad, ya se sabe que el el virus Papiloma Humano, emplea una variedad de estrategias para evadir o subvertir la vigilancia inmune, lo cual será crítico para definir si ocurre o no la persistencia viral y por consiguiente el riesgo de progresión a cáncer. Indudablemente el entendimiento del equilibrio entre factores virales e inmunológicos proporcionará información determinante que deberá tomarse en cuenta en la planeación estratégica de vacunas inmuno-profilácticas y terapéuticas contra cáncer de cérvix que va estar asociado a infección por el virus Papiloma Humano.

Patogenia del virus Papiloma Humano en el tracto genital: infecciones transitorias vs. Persistentes

Dice, Milton S., (2014) que la infección por virus Papilomas Humanos oncogénicos se asoció en varones significativamente, con tener un alto número de parejas sexuales femeninas durante toda su vida y el número de varones con parejas sexuales anales (con al menos tres parejas masculinas, frente a no tener parejas recientes). El aclaramiento de la infección por virus

Papiloma Humano oncogénico, se redujo en varones con un alto número de parejas femeninas durante su vida (de al menos 50 parejas femeninas frente a no más de una pareja).

Imagen XI. Modelo de la Historia Natural del Virus Papiloma Humano



Fig. 3.- **Historia natural de la infección por HPV en el cuello uterino.** (Adaptado de Schiffman M y col²⁰)

Fuente: María A. Picconi, (2013)-

La anterior figura, esquematiza el modelo actual de la historia natural de la infección por virus Papiloma Humano y el cáncer de cérvix. La mujer adquiere la infección a través de relaciones sexuales con parejas infectadas, por lo que la frecuencia de esta infección presenta un pico en la edad de inicio de la actividad sexual (15-25 años). Más del 80% de estas infecciones (aun las producidas por los virus Papiloma Humano de alto riesgo, con o sin anomalías citológicas), son transitorias, es decir que son controladas por el sistema inmune y se hacen indetectables en aproximadamente 1-2 años. Durante la infección productiva, en las células cervicales pueden observarse cambios morfológicos benignos inducidos por el virus, que se asocian con neoplasia intra-epitelial cervical tipo I (CINI).

Según explica, María A. Picconi, (2013) existe un grupo minoritario (menos del 20%, aunque numéricamente importante dada la alta circulación viral) de infecciones producidas

por tipos de virus Papiloma Humano de alto riesgo que persisten; éstas son las infecciones que concentran el foco de la atención, ya que tienen una mayor probabilidad de avanzar a neoplasia intra-epitelial cervical tipo 2/3 (CIN2/3) por sus siglas.

María A. Picconi, (2013) dice que, se estima que el tiempo necesario para progresar a la malignidad, en caso de permanecer sin tratamiento, es de varios años. El pico de incidencia de las lesiones precancerosas ocurre aproximadamente a los 30-40 años y el del cáncer de cérvix, cerca de una década después. Por esta razón, los programas de tamizaje están dirigidos a mujeres a partir de los 25-30 años, con el fin de identificar aquellas portadoras de lesiones precursoras.

Las células de Langerhans sufren alteraciones en el epitelio infectado por virus Papiloma Humano

Susana del Toro, (2014) dice que, las infecciones por virus Papiloma Humano que, el ataque viral exclusivamente intra-epiteliales debe ser iniciado por las células presentadoras de antígeno (APC): por sus siglas en inglés, en el epitelio escamoso. Estas células centinela (incluyendo células epiteliales, células de Langerhans y células dendríticas) continuamente “registran” el microambiente y coordinan con otros efectores innatos (monocitos, macrófagos, leucocitos polimorfonucleares y células NK, donde la protección a la mucosa del epitelio, dentro del epitelio escamoso del cérvix, las células de Langerhans son el tipo celular primario responsable del reconocimiento, el procesamiento y la presentación antigénica, lo cual hace que estas células sean de importancia clave en la defensa inmune local, pues una vez activadas, procesan al antígeno y migran a los ganglios linfáticos más cercanos para presentar antígenos “F” a los linfocitos T CD4+; una vez que esto ocurre, los linfocitos T ya diferenciados en células efectoras

serán capaces de activar a su vez a los linfocitos T CD8+, responsables de llevar a cabo la destrucción de los queratinocitos infectados.

Susana del Toro, (2014) comenta que, la sola infección por virus Papiloma Humano, ha mostrado que disminuye el número de células de Langerhans cervicales, en parte, porque las señales de daño requeridas para dar inicio a la migración de células presentadoras de antígeno se encuentran ausentes en el epitelio escamoso asociado a la infección por virus Papiloma Humano, debido precisamente a la ausencia de muerte. Esta disminución es todavía más pronunciada en aquellos casos que han progresado a neoplasia intra-epitelial, no existe evidencia que apoye una replicación competente del virus Papiloma Humano en células de Langerhans por lo que una disminución en el número de estas, podría llevarse a cabo de manera indirecta a través de los efectos mediados por queratinocitos infectados

Susana del Toro, (2014) dice que en el caso particular de los virus Papiloma Humano tipo (16), se ha propuesto que la proteína E6 reduce el número de células de Langerhans dentro de la epidermis, mediante la disminución de E-caderina en la superficie de queratinocitos infectados. La E-caderina juega un papel importante en la retención de células de Langerhans en la epidermis; es, pues, a través de esta vía es que los queratinocitos infectados por los virus Papiloma Humano tipo (16), limitan la presentación de antígenos virales por parte de las células de Langerhans, previniendo el inicio de una respuesta inmune mediada por células T y, en consecuencia, promoviendo la persistencia viral.

Según, Susana del Toro,(2014) el microambiente inmune, es el arreglo de moléculas expresadas en la superficie de las células de Langerhans, las cuales constitutivamente expresan una batería de moléculas co-estimuladoras como B7, incluso estudios han demostrado un fenotipo co-estimulador tipo(CD11a, CD50, CD54 y CD86) muy restringido en las células de

Langerhans presentes en muestras de lesiones intra-epiteliales, indicativo de una limitada respuesta inmune en el epitelio cervical dañado.

Susana del Toro, (2014) menciona que, el fenotipo de las células de Langerhans en neoplasias cervicales surge como solo una limitada activación inmune en estas lesiones intra-epiteliales y que a su vez también se ha reportado que existen alteraciones en la expresión de otros importantes marcadores, como las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, por sus siglas en inglés) clase I (MHC-I) y clase II (MHCII), las cuales son primordiales para llevar a cabo una presentación eficiente de antígenos a los linfocitos T.

Duración de la infección por virus Papiloma Humano tipo 16 y virus Papiloma Humano tipo 18, en ausencia de neoplasia intra-epitelial cervical.

Esto se refiere a la misma duración de la infección por el virus papiloma humano, en cuanto a la persistencia de esta infección por cualquier tipo específico del virus hasta que este progrese a neoplasia intra-epitelial cervical o por sus siglas (NIC).

(Franco Romani, 2014) según menciona, el estudio de mayor seguimiento que existe, la duración media de infección por virus Papiloma Humano tipo 16 y virus Papiloma Humano tipo 18 es de (1,2 años) y para el caso de la infección incidente por, virus Papiloma Humano tipo 16 y virus Papiloma Humano tipo 18 es de la duración estimada es de (0,7 años).

Existencia y duración de la inmunidad adquirida luego de la infección por virus Papiloma Humano.

Según, Franco Romani, (2014) se han reportado existencia de anticuerpos elevados, seguido a la infección por un tipo específico de virus Papiloma Humano, sin embargo el grado y duración de subsecuente inmunidad adquirida a la infección por virus Papiloma Humano es desconocido. Esto hace posible que la infección natural del virus Papiloma Humano, pueda conferir cierto grado de inmunidad, aunque no existe información para brindar una estimación de la duración, una revisión sobre construcción de un modelo de historia natural propone un periodo de protección de 10 años luego de la infección por virus Papiloma Humano.

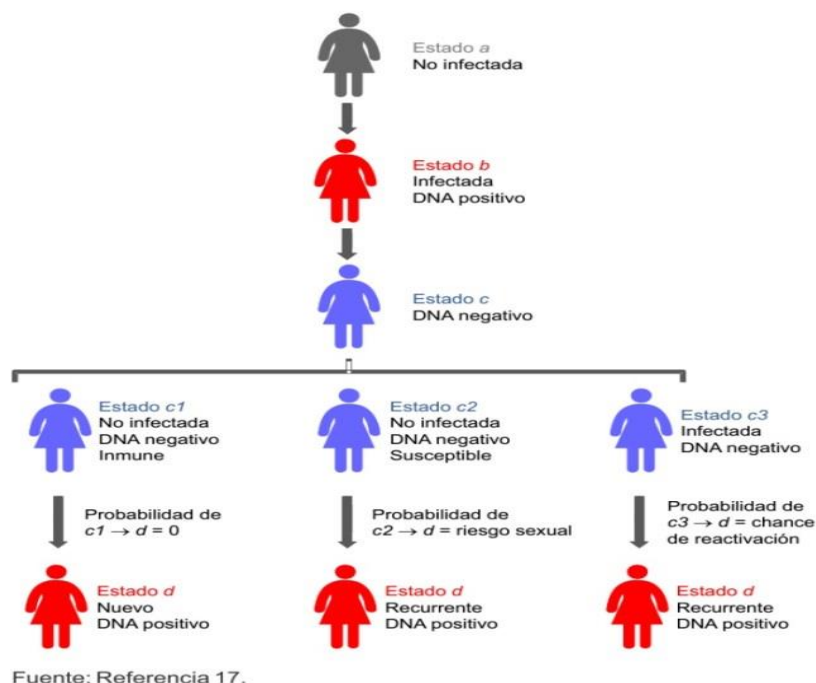
Estados de la infección por el virus.

Según, Wilson M. Agüero, (2013) la infección por el VPH, puede ser subclínica o producir lesiones benignas como condilomas (verrugas anales) o condilomas planos cervicales o displasia de bajo grado en el cuello uterino, ano, vulva, vagina o pene.

Franco Romani, (2014) dice que, considerando en un estudio de estado positivo de ADN por virus Papiloma Humano (VPH), tras la detección de células cervicales exfoliadas en una mujer ADN-VPH positiva, es considerada como :“VPH-infectada” y ADN-VPH negativo cuando es :“VPH-no infectada”.

Imagen XII. Estados de transición del ADN del virus

FIGURA 5. Estados de transición de DNA de PVH en estudios de historia natural.



Fuente: Franco Romani, (2014).

En anterior figura se muestra un modelo para el tipo virus Papiloma Humano o por sus siglas (VPH), tipo 16 y presenta una mujer en estado (a), no infectada por virus Papiloma Humano y que no tiene actividad sexual previa. La transición al estado (b) y (VPH 16 y ácido desoxirribonucleico o (ADN) positivo) es determinada por el riesgo sexual de exposición al virus Papiloma Humano. La transición al estado (a) al (b), es común y es dependiente del inicio de relaciones coitales, la probabilidad acumulada de transición es mayor al 30%, después de los 24 meses de la primera exposición sexual. Se ha sugerido que el 90% de las mujeres, tienen la transición del estado (b) al (c) y (VPH16 ADN negativo) a los dos años, de la detección inicial de ADN de VPH. Estas detecciones son detectadas como infecciones “incidentes” y “aclaradas” del virus Papiloma Humano.

Con respecto a la imagen anterior plantea, Franco Romani, (2014) una mujer en estado (c): (VPH16 -ADN negativo) se le considera como que ha aclarado una infección de virus, del estado (c) se puede plantear tres estados independientes:

(c1): que representa una mujer con infección previa, pero que ha completado el aclaramiento de virus Papiloma Humano (VPH) y por tanto, que no es infectada por VPH y es inmune a la reinfección.

(c2): que representa una mujer no infectada luego de la infección previa, pero que permanece susceptible a la reinfección.

(c3): que representa una mujer VPH infectada, con pruebas de ADN-VPH negativas que es inmune a la reinfección.

Franco Romani, (2014) cometa basándose en la imagen previa que, la probabilidad esperada de transición del estado (c1) al (d), podría ser cero bajo el supuesto de inmunidad natural, pero la transición del estado (c2) al (d), podría estar en la función de nuevas exposiciones sexuales y debería ser igual a la probabilidad de transición del estado (a) al (b) bajo las mismas condiciones de riesgo sexual, la transición del estado (c3) a (d), de ADN negativo a ADN positivo en una mujer infectada que podría estar en función de disparadores no conocidos de reactivación, compromiso de la memoria inmune y auto-inoculación del epitelio de sitios distales.

Según, Wilson M. Agüero, (2013) comenta que, la mayoría de infecciones son auto limitadas, siendo la regla de desaparición de las lesiones y la infección entre (6-12 meses) sin embargo, la infección persistente y de ser asociada a un virus de alto riesgo, existe la probabilidad de propensión a displasia y eventualmente a cáncer de cérvix invasivo.

Según, Wilson M. Agüero, (2013) dice que, la mayoría de infecciones por los serotipos de virus Papiloma Humano de alto riesgo son auto limitadas, aunque algunas verrugas persisten por años, y esta persistencia es más frecuente en pacientes con deficiencias de la inmunidad celular.

Factores de riesgo de cáncer de cuello uterino.

Según, Dalgy Rodríguez González, et al., (2014) dice que, los factores que se asocian a la infección viral y que pueden determinar la evolución hacia lesiones intra-epiteliales y cáncer están relacionados en gran medida con el comportamiento sexual, estos podrían ser:

- La edad al primer coito antes de los 20 años y especialmente antes de los 18 años, dada la vulnerabilidad del epitelio cervical en esas edades.
- Las infecciones de transmisión sexual, como la producida por el virus del herpes simple genital tipo 2, por sus siglas (HSG-2), este puede actuar de manera sinérgica en la acción oncogénica del virus papiloma humano. (Otras infecciones han sido consideradas como las producidas por (*Chlamydia trachomatis* y *Trichomona*).
- La promiscuidad sexual de al menos un miembro de la pareja es otro de los factores a considerar, sobre todo cuando no se tiene en cuenta el uso de anticonceptivos de barrera como el condón.
- El papel del varón de riesgo en la transmisión de la infección se atribuye en gran medida al semen. Su fisiopatología está determinada porque al producirse la eyaculación dentro de la vagina, los espermatozoides contenidos en el semen, ascienden a través del canal endo-cervical y una elevada cantidad de ellos se deposita en los pliegues mucosos de las glándulas cervicales cercanas a la unión escamocolumnar, lugar donde se desarrolla el mayor número de neoplasias. Además,

el plasma seminal contiene componentes inmunosupresores que afectan las funciones de diferentes células del sistema inmune y este efecto local puede constituir un factor que contribuya al desarrollo de neoplasias.

- La multiparidad es otro de los elementos a considerar, porque durante el embarazo se produce una depresión inmunológica de los folatos en la sangre, elementos que se han asociado a un incremento de lesiones intra-epiteliales mientras más embarazos tenga la mujer.
- En relación con el hábito de fumar, desde hace más 30 años se consideró la teoría que el humo del cigarrillo, al estar íntimamente asociado a la aparición del cáncer espino-celular del pulmón y de laringe, podría también relacionarse con el cáncer de cuello uterino del mismo tipo histológico. En la actualidad, el hábito de fumar se relaciona con la aparición de lesiones precursoras y de cáncer cervical.
- El estado nutricional puede influir en la progresión de la infección por virus Papiloma Humano y algunos factores dietéticos pudieran relacionarse con la carcinogénesis.
- La reducción de los antioxidantes en la dieta ha sido considerada como influyente en la infección. En la medida que la ingestión de alimentos con alto contenido en vitamina A, y especialmente en retinol, se asoció con la reducción de desgarros del epitelio que pueden producirse durante el parto y por sus propiedades antioxidantes parece que reducen el riesgo de infección.
- Los folatos, la vitamina B6, la vitamina B12 y la metionina pueden ejercer algún efecto en la prevención del cáncer de cuello uterino
- Los factores hormonales pueden actuar como cofactores y existen reportes controversiales sobre el uso de anticonceptivos hormonales por más de cinco años, en

algunas investigaciones se señala un incremento del riesgo de cáncer de cérvix en mujeres portadoras de virus Papiloma Humano y que si existe una lesión intra-epitelial, puede progresar más rápidamente a cáncer invasor.

- La susceptibilidad genética a la infección por el virus Papiloma Humano, determina un riesgo individual de desarrollar el Cáncer cervical y resulta importante la respuesta inmunológica del organismo, pues actúa como un potente mecanismo de resistencia al desarrollo de tumores.
- Las infecciones virales son frecuentes en pacientes con deficiencias en el sistema inmunológico que se manifiesta con linfopenia y alteración de la relación entre los linfocitos B y T y la quimio-taxis de los neutrófilos está disminuida. Estas alteraciones inducen trastornos en la sucesión de los pasos necesarios para que las respuestas inmune celular y humoral sean efectivas. Como ejemplo irrefutable se ha demostrado en pacientes infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se manifiesta un incremento de lesiones pre-malignas y malignas.

Imagen XIII. Factores que influyen a la búsqueda del tamizaje

TABLA 2. Factores que influyen a la participación de la mujer en la búsqueda de tamizaje del cáncer cervical.

Factores	Principales resultados
Conocimiento	Varios estudios reportan en forma consistente que contribuye a la participación de tamizaje por Pap
Nivel socioeconómico	Bajo nivel socioeconómico está asociado con mayor incidencia de cáncer cervical, menor cobertura del Pap e inadecuado seguimiento. Mujeres mayores de 50 años con mayor nivel educativo se encuentran más actualizadas con respecto a los servicios de tamizaje.
Cuidado de la salud, acceso a servicios de salud	No contar con seguro de salud esta asociado con no contar con Pap reciente. Aseguramiento universal parece contribuir a la reducción de diferencias producidas por el nivel socioeconómico.
Edad	Mujeres jóvenes de 19 a 26 años exhiben mayor conocimiento y mayor participación en prácticas preventivas que mujeres de 40 a 70 años.
Estado marital	Participación es mayor en mujeres casadas
Historia de infección cervical, historia familiar	Mayor prevalencia de tener Pap en mujeres con historia personal o familiar de cáncer.
Estilos de vida	Fumadoras y obesas presentan menor adherencia a tamizaje de Pap

Fuente: Franco Romani, (2014).

La anterior imagen muestra factores que influyen a la participación de mujeres en programas de tamizaje de cáncer cervical, lo cual influye directamente en la participación de la historia natural de la enfermedad.

La prevalencia de inicio de relaciones sexuales e infección por virus Papiloma Humano, alcanza la edad de (20-25) años y es el resultado de la infección y aclaramiento del virus en los años siguientes a la edad promedio de inicio de la primera relación sexual en la población.

Tabla 3

Distribución de mujeres según edad e infección

Revista Cubana de Ginecología y Obstetricia 2014;40(2):218-232

Tabla 1. Distribución de mujeres según edad e infección actual por el virus de papiloma humano

Grupos de edad (años)	Infección por papiloma virus				Total	
	No		Sí		No.	%
	No.	%	No.	%		
40 - 44	49	29,7	54	30,5	103	30,1
45 - 49	43	26,1	67	37,9	110	32,2
50 - 54	25	15,2	29	16,4	54	15,8
55 - 59	48	29,1	27	15,3	75	21,9
Total	165	100,0	177	100,0	342	100,0
Media ± desviación estándar	47,6 ± 5,421		49,2 ± 6,129		48,3 ± 5,819	

$t = 2,451; p = 0,015$

Fuente: Dalgy Rodríguez González, et al., (2014).

De la anterior imagen: En la tabla 1; puede observarse la distribución por edad de las mujeres estudiadas en el grupo sin infección por virus Papiloma Humano (VPH), las mayores frecuencias se encontraron en las edades extremas, es decir, (29,7 %) de ellas corresponden al grupo de 40 a 44 años y (29,1%) a aquellas entre 55 y 59 años.

Mientras que en el grupo con infección por virus Papiloma Humano, la edad más frecuente estuvo entre 45 y 49 años. Estas diferencias también están representadas por la media de la edad, que es menor en el grupo sin infección, en correspondencia con ello se encontraron diferencias significativas en la edad promedio de estos dos grupos de mujeres. Tomado de, Dalgy Rodríguez González, et al., (2014).

Menciona, Megan Spurgeon, et al., (2017) a pesar del fuerte vínculo citológico entre el virus Papiloma Humano y el cáncer de cérvix, la infección persistente no es suficiente para el desarrollo de cáncer de cérvix y por tanto otros factores como el estrógeno, se han detectado

niveles altos circulantes en mujeres con lesiones y cáncer virus Papiloma Humano positivo(VPH+).

A modo grueso de prevención, mejorando los índices de pobreza junto con los estándares de vida, implementando la educación a nivel universal, incrementando o invirtiendo más en programas de educación de estilos de vida saludables y prevención de enfermedades sexuales más métodos de planificación seguros, se llevara a un gran impacto médico, social y económico especialmente en algunos países de escasos recursos, con una mejoría en el impacto de disminución de la morbilidad y mortalidad no solo para cáncer de cérvix sino también otras patologías que afectan.

Según, Dalgy Rodríguez González, et al., (2014) la edad de aparición de la menopausia tiene gran importancia, pues en muchas ocasiones los síntomas que se describen en este período se exacerban cuando se producen algunas afecciones de importancia, como el cáncer de mama, las enfermedades cardiovasculares, la infección por virus Papiloma Humano, entre otras, tienen relación con ella, como ya se señaló. La mayoría de los autores coinciden en que existen variaciones entre el rango de edad de ocurrencia de la menopausia.

Menciona, Megan Spurgeon, et al., (2017) según estudios a largo plazo comenta que el uso de anti-estrógenos a largo plazo, se correlacionan a un menor riesgo de neoplasia intra-cervical, ya que este contribuye a la carcinogénesis a través del estroma subyacente.

Relación de la respuesta inmune y alimentación en cáncer

García Moreno, et al., (2015) menciona que, se han realizado estudios que indican el curso de los alimentos y la posible interferencia con el desarrollo tumoral, los estudios demuestran el posible consumo de alimentos enriquecidos con prebióticos y fibra dietética, no existe suficientes

datos acerca de posibles efectos que pudieran tener este tipo de microorganismos específicamente contra el cáncer de cérvix.

García moreno et al.,(2015) dice que, otro componente obtenido de la dieta casi diaria son los antioxidantes, el mecanismo de este es atenuar la formación de radicales libres, lo que implica en la prevención de enfermedades como el cáncer, los antioxidantes se pueden encontrar en frutas, vegetales obtenidos en forma de vitamina E, C, carotenos y poli-fenoles, además se ha implicado los radicales libres con importantes mutaciones del ADN, alterando la traducción proteica y por ende participando en el desarrollo de neoplasias.

Menciona, García moreno et al., (2015) existen diversos estudios toxicológicos, que señalan que el exceso de sustancias como: nitritos y nitratos, aminas heterocíclicas, hidrocarburos policíclicos, alfa-toxinas, etc. Estas condicionan participan en el deterioro celular, incluso a enfermedades como la obesidad, incrementa notablemente el riesgo de desarrollar algún tipo de cáncer.

Según, García moreno et al., (2015) por otro lado la metilación del ADN, se ha visto involucrada en procesos carcinogénicos a través de la inactivación génica la cual puede ser mediada por factores fisiológicos y ambientales (como la alimentación). También existe otros componentes presentes en los alimentos que influyen en la metilación de ADN pudiendo prevenir el desarrollo de cáncer de cérvix, como lo son: (el Folato, vitamina por su tipo :(B6, B12) y la metionina).

Según, García moreno et al., (2015) menciona que los componentes de los alimentos en relación a la alimentación-cáncer están mediados por diversos mecanismos mencionados a continuación:

- Acción antioxidante.

- Reparación del ácido desoxirribonucleico.
- Inhibición o activación de vías de señalización intracelular y extracelular.
- Estimulación y regulación de hormonas y factores de crecimiento.
- Componentes que influyen a nivel de la cromatina y la fragmentación de genes.
- Componentes que influyen el sistema inmune.

Factores que disminuyen riesgo de trasmisión y prevalencia del virus Papiloma Humano.

Según menciona, Alejandro Alfaro Castro, et al., (2013) los factores que disminuyen el riesgo de transmisión del virus del Papiloma Humano, son los siguientes mencionados a continuación:

- Circuncisión masculina
- Uso de preservativo o condón en Sexo masculino.
- Vacunación
- Nivel socioeconómico mayor.
- Etnia negra, se cree que inician relaciones sexuales a edades más tardías.
- Co-infección con *Clamidia trachomatis* ya que causa reacciones inmunológicas que aumentan el aclaramiento o por su tratamiento con azitromicina que puede eliminar otras enfermedades.

Detección virus Papiloma Humano

Según menciona, María A. Picconi, (2013) la detección del virus Papiloma Humano, mediante técnicas de biología molecular en la patología cervical es , debido a que el virus del Papiloma Humano, no puede ser propagado en los cultivos celulares convencionales,

entonces las pruebas para su estudio se fundamentan en la biología molecular, enfocando la detección de los ácidos nucleicos virales.

Menciona, María A. Picconi, (2013) que existe una amplia variedad de formatos, incluidos aquellos que se basan en la detección del ADN y ácido ribonucleico mensajero (ARNm) por sus siglas, los que detectan grupos de virus Papiloma Humano de alto riesgo o (VPH-AR) y los que identifican tipos virales específicos de cada virus del Papiloma Humano.

Menciona, María A. Picconi, (2013) que la gran mayoría emplea en alguno de sus pasos la técnica o método, de la reacción en cadena de la polimerasa o por sus siglas en inglés(PCR), tanto convencional como en tiempo real y/o la hibridación de ácidos nucleicos, incluso más recientemente se desarrollaron pruebas que detectan la sobreexpresión de las onco-proteínas tipo (E6 y E7) de algunos virus Papiloma Humano de alto riesgo.

Importancia de la validación clínica

Según, María A. Picconi,(2013) lamentablemente la mayoría de las pruebas de virus Papiloma Humano disponibles en la actualidad tienen elevada sensibilidad analítica y, consecuentemente, cuando se los usa para el control de pacientes pueden generar una cantidad de positivos sin algún significado clínico, originando eventualmente colposcopias, biopsias y tratamientos innecesarios, que en su conjunto pueden dañar física y psico-emocionalmente a las pacientes, invirtiendo el efecto positivo deseado de la acción médica.

Indicaciones para la aplicación de las pruebas de virus Papiloma Humano en la práctica clínica

Según menciona, María A. Picconi, (2013) el esclarecimiento de citologías atípicas de significado indeterminado o por sus siglas en inglés (ASCUS) además, existe evidencia consistente que indica que las pruebas de virus Papiloma Humano son más seguras que la repetición de la citología para los casos de mujeres que tuvieron resultado de citologías atípicas de significado indeterminado algunas de ellas son mencionadas a continuación:

- El caso de seguimiento de mujeres con resultados citológicos anormales, que resultaron negativas a la colposcopia/ biopsia inicial: donde las pruebas de virus Papiloma Humano, en especial las que permiten geno-tipificar el virus Papiloma Humano de tipo (16 y 18) o detectar ácido ribonucleico de tipo mensajero, por sus siglas (ARNm) pueden ayudar a identificar mujeres en mayor riesgo de desarrollar lesiones graves.
- El caso de control post-tratamiento de lesiones con neoplasia intra-epitelial cervical tipo 2 o por sus siglas (CIN2) o casos más graves como (CIN2+) ,los datos actuales indican que las pruebas de virus Papiloma Humano, son capaces de detectar la enfermedad residual o recurrencia más rápidamente, con mayor sensibilidad y similar especificidad que el seguimiento citológico.
- El caso del tamizaje primario, en mujeres a partir de los 30 años para detectar lesiones precursoras de cáncer de cérvix: según las pruebas de virus Papiloma Humano, ofrecen numerosas ventajas cuando se las compara con el tamizaje citológico; entre ellas son pruebas sensibles, altamente reproducibles y objetivas (con mínima

influencia del operador), en particular el elevado valor predictivo negativo de estas pruebas (cerca al 100%).

Antecedentes paraclínicos de las vacunas actuales

Según, Wilson M. Agüero, (2013) los trabajos pioneros en vacunología datan de la década de los ochentas, donde la presencia subsecuente de anticuerpos neutralizantes fue suficiente y necesaria para la protección contra la infección viral, esto fue suficiente para deducir que las vacunas contra el virus Papiloma Humano podría ser efectivas induciendo la formación de anticuerpos neutralizantes y que podría requerirse de la presentación de epítopes de conformación “neutralizante” para proveer la protección. La conformación neutralizante se podría referir a la complementariedad conocida del antígeno- anticuerpo.

Avances en el desarrollo de vacunas profilácticas contra el virus Papiloma Humano.

Según, Milton S., (2014) la estructura de las partículas del virus papiloma Humano, es el componente clave de las vacunas profilácticas, por medio de epítosos repetitivos, que en el sistema inmune inducen la respuesta de anticuerpos muy potentes y protectores que pueden reducir o eliminar las necesidades de dosis de refuerzo

Según, Wilson M. Agüero, (2013) si bien, las vacunas basadas en viriones inactivados o atenuados como habían probado ser muy efectivas contra otros virus, como son las de Polio y Sarampión, esta estrategia no es exitosa en el caso de las vacunas contra el virus Papiloma Humano, por dos razones mencionadas a continuación:

- La dificultad de propagar el virus en cultivos celulares, lo que reduce la eficacia de la producción de vacunas a gran escala.
- En segundo lugar, los genomas del virus papiloma Humano contienen oncogenes.

Según, Milton S., (2014) los programas bien organizados de tamizaje, regulación y de tratamiento de lesiones precancerosas han sido muy eficaces en la prevención del cáncer de cuello uterino, pero han tenido menos impacto en el adenocarcinoma de endo-cérvix.

Según Milton S., (2014) ensayos clínicos están en curso, probando las versiones mejoradas de las vacunas de primera generación y de segunda generación, que podrían producir una mayor protección a menor costo y microbicidas que podrían ser usados tópicamente para prevenir la infección por el virus Papiloma Humano y otras enfermedades de transmisión sexual.

Según Milton S., (2014) la mayor dificultad en la investigación de vacunas profilácticas contra virus Papiloma Humano, ha sido la imposibilidad de reproducir el proceso de crecimiento epitelial y diferenciación en cultivos celulares, por lo que la replicación del virus in vitro no es posible, una vacuna virus Papiloma Humano atenuada, que contiene ácido desoxirribonucleico oncógeno, supondría demasiado riesgo para su aplicación en humanos. Por tanto, en la prevención primaria frente a virus Papiloma Humano, se utilizan vacunas constituidas por subunidades virales sintetizadas mediante ingeniería genética.

Según, Vásquez et al., (2017) actualmente, en el mercado existen tres vacunas aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos o por sus siglas en inglés: (F.D.A.), para la prevención primaria frente al virus Papiloma Humano.

Según Milton S., (2014) las actuales vacunas anti virus Papiloma Humano, están basadas en virus como partículas o por sus nombre en inglés (virus-like-particles, VLPS), se basan en pentámeros auto ensamblados espontáneamente, de la proteína mayor de cápside (L1).

Vacuna Bivalente

Milton S., (2014) menciona que, está dirigida contra los virus Papiloma Humano de alto riesgo tipo 16 y 18, construida a base de una línea de insecto infectada de un vector de *baculovirus* llamado, *Trichoplusiani* y que contiene como adyuvante al ASO4 por el significado de sus siglas:(hidróxido de aluminio) y el lípido A- monofosforilado, que tiene la facultad de iniciar la respuesta inmune específica mediante el receptor 4 tipo Toll, esta vacuna ha demostrado gran eficacia contra las infecciones persistentes y lesiones de alto grado. Esta vacuna representa un 92,2% de eficacia contra lesiones intra-epiteliales que sean mayores o igual grado de Neoplasia intra-cervical tipo 3 o por sus siglas:(NIC3).

Según, Aimeé R. et al, (2015) sugiere que dos dosis de la vacuna bivalente, en adolescentes seis a doce meses evocan la respuesta inmune comparable a la de tres dosis en mujeres adultas por lo que la eficacia ha sido demostrada.

Paula G. el al., (2015) sugiere que es la vacuna con más aprobación a nivel mundial, que confiere protección casi completa contra la infección y enfermedad causada por los tipos virus Papiloma Humano tipo (16 y 18) en mujeres no vacunadas previamente. Además esta vacuna bivalente confiere protección contra los virus Papiloma Humano tipo (16 y 18) que provocan infecciones en la región oral y anal.

Vacuna Tetraivalente.

Según Milton S., (2014) dice que, fue recomendada en el 2006 por la Administración de Drogas y Alimentos o (FDA) por sus siglas en inglés, su uso tanto para hombres como para mujeres y para que sea eficaz debe ser aplicada como todas las vacunas de su tipo antes del inicio de la primera relación sexual, además está dirigida contra los genotipos virus Papiloma Humano

tipo (16 y 18) y dos de los virus Papiloma Humano, bajo grado (6 y 11). Esta vacuna es producida por un sistema de levadura *Saccharomyces cerevisiae* y tiene como ayudante al AAHS que por sus siglas es (sulfato de hidroxifosfato de aluminio amorfo). Según estudios de esta vacuna la eficacia fue de 100% para Neoplasia intra-cervical tipo 2 o (NIC2) y adenocarcinoma in situ o (AIS), relacionado con los genotipos 16 -18 y 96,8% para neoplasia intra-cervical tipo 3 o (NIC3).

Paula G. et al., (2015) menciona que según el estudio realizado en Guanacaste, Costa Rica, en el 2004, llamado estudio Trial o por sus siglas (CVT), en mujeres entre los 18 y 35 años, la vacuna confiere protección contra los tipos virus Papiloma Humano tipo (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58), y es altamente eficaz contra las infecciones persistentes del Virus Papiloma Humano tipo (16 y 18) y la neoplasia intra-epitelial cervical tipo 2 o (CIN2), entre las mujeres no expuestas al Virus Papiloma Humano tipo (16 y 18) al momento de la vacunación inicial, y tiene protección cruzada parcial observada contra Virus Papiloma Humano tipo (31, 33 y 45).

Vacuna Nonavalente

Según, Liliana A. et al., (2016) recientemente aprobada por la federación de Drogas y Alimentos o (FDA) por sus siglas en inglés, en hombres y mujeres dirigida contra los genotipos de los virus Papiloma Humano de bajo riesgo tipo (6 -11) y virus Papiloma Humano de alto riesgo tipo (16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58), siendo los ultimo responsables del 90% de los cáncer de cérvix, vulva, vagina y ano. Es esta vacuna es una versión mejorada de la tetravalente, adicionando que protege contra los genotipos del virus Papiloma Humano de alto riesgo tipo (31, 33, 45, 52 y 58) que son causales del 20% de los cáncer de cérvix, a modo grueso

adicionalmente protege contra las verrugas genitales causadas por virus Papiloma Humano de tipo (6 y 11).

Según, Vásquez et al., (2017) se han realizado a nivel mundial estudios en fase III de seguridad, en donde ya a finales del 2013, más de 144 millones de dosis de vacunas tetravalente, y 41 millones de dosis de la bivalente han sido distribuidas a nivel mundial.

Según, Aimeé R. et al, (2015) sugiere que el análisis de registro de datos de mujeres que fueron clasificadas por el número total de dosis recibidas, sufren perjuicios entre estos grupos, se ha divulgado que los beneficios de menos de tres dosis fueron menos, en la primera vacunación antes de la iniciación sexual que los completamente vacunados. Por tanto los destinatarios que recibieron de una a tres dosis pueden ser más propensos a albergar infecciones frecuentes por la pérdida de la transcripción. Conocido como “fracaso de la vacuna”.

Según, Aimeé R. et al, (2015) se necesita la implementación de estudios que daten que una dosis profiláctica de cualquier vacuna contra los genotipos de virus Papiloma Humano, puede ser tan útil como tres dosis de la misma vacuna en naciones o países pobres; puede llevar a una mejoría costo-efectiva en el sistema de salud, además de la disminución del sufrimiento y mortalidad por cáncer de cuello uterino, además elimina los costos en la atención oncológica.

Según, Milton S., (2014) indica que la vacuna contra el virus Papiloma Humano, genera una respuesta inmunológica específica, a base de anticuerpos neutralizantes de las proteínas de la cápside viral, tras la administración de la vacuna contra el virus Papiloma Humano de tipo 16 se obtuvieron resultados de hasta un 99,7% de seroconversión, con títulos de sesenta a cien veces mayores que los producidos por la infección natural.

Inmunogenicidad

Según, Wilson M. Agüero, (2013) las vacunas anti virus Papiloma Humano, inducen una respuesta de anticuerpos en mujeres jóvenes, con virtualmente el 100% de seroconversión contra los tipos virus Papiloma Humano presentes en cada vacuna, el pico de anticuerpos suele verse al mes de la 3ª dosis, seguido por un descanso en dos logaritmos seguidos en los siguientes dos años. Ambas vacunas son altamente inmunogénicas con respuestas inmunes más altas observadas en jóvenes de entre 9 a 15 años.

Según, Milton S., (2014) indica que los títulos de anticuerpos de virus Papiloma Humano tipo 16, producidos son más altos que los encontrados después de una infección natural: estos títulos se mantienen más altos durante al menos 8,4 años para la vacuna bivalente, con 100% de seropositividad mantenida y al menos 5 años para la vacuna tetravalente con 98,8% seropositividad mantenida. Se observó una respuesta anamnésica tras la administración de una cuarta dosis a los 5 años para la vacuna tetravalente y después de 7 años para la vacuna bivalente.

Según, Milton S., (2014) dice que la vacunación contra el virus Papiloma Humano, conferirá protección contra los tipos oncogénicos dominantes, en referencia con los tipos oncogénicos menos prevalentes, este virus muestra una baja incidencia de cambio genómico.

Paula G. et al., (2015) sugiere que según el estudio realizado en Guanacaste, Costa Rica en el 2004 con la vacuna bivalente, los niveles de anticuerpos obtenidos después de dos dosis, entre (0-6 meses) de la vacuna contra el virus del Papiloma son altos y ligeramente inferiores a los observados tras tres dosis, además los de una dosis de la vacuna fueron inferiores a las de tres dosis y dos, pero superior a la infección natural pero se mantuvieron estable por 4 años.

Protección cruzada

Karen Acuña R., et al (2016) la respuesta inmune generada, tras la administración de la vacuna contra VPH inicia con la aplicación intramuscular de los VPH L1 a “virus como partículas” o por sus siglas en inglés (VLPs), una vez en el tejido muscular esas partículas son rápidamente reconocidas por las APCs estromales y las células de Langerhans musculares, para posteriormente a través de los canales linfáticos acceder a los ganglios linfáticos regionales, sitio donde tiene lugar la activación de las células B y su posterior diferenciación hacia células plasmáticas o bien hacia anticuerpos. Esta forma de administración introduce el primer cambio y de los más importantes en el ciclo de vida del VPH, el cual de forma natural se limita a la infección intraepitelial.

Según, Wilson M. Agüero, (2013) existe varias razones para pensar que los anticuerpos neutralizantes son los efectores primarios, quizá exclusivos de las vacunas a VLPs porque, en muchas vacunas antivirales este tipo de anticuerpos son los efectores de las defensas y porque se verifico una transferencia pasiva en animales de experimentación sometidos a vacunas antivirales experimentales y por último, es poco probable que la citotoxicidad mediada por células tenga un rol en la protección contra el virus Papiloma Humano, ya que se sabe por fisiopatología y virología molecular que los virones del Papilomavirus son icosaédricos, desnudos y de ensamblaje nuclear, por ende la proteína L1 no se despliega en la superficie celular, en contraste con otros virus.

Karen Acuña R., et al (2016) al ser los VLPs moléculas altamente inmunogénicas tienen la capacidad de activar el sistema inmune innato y adaptativo, en ratones por ejemplo se ha demostrado que logran unirse a células dendríticas mieloides, a través de la señal mediada por receptores de células T, dependientes de la vía MYD88, la cual es esencial para la activación de

las células B y la generación de anticuerpos. En humanos se supone que existe una vía similar, en la cual la generación de anticuerpos, depende de la activación de las células T. La respuesta T es iniciada por la APCs que presenta un epitopo, en este caso derivado del VLP, a través del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II (MHC II), que permite la diferenciación hacia Th2, las cuales liberan entre otras la IL-4 e IL-10, que culminaran con la activación de las células B.

Según, Milton S.,(2014) sugiere que sí, el tipo de virus Papiloma Humano, que produce la primera infección desencadena una respuesta inmunológica que protege contra infecciones por otros tipos de virus Papiloma Humano, se produciría una competencia por el huésped. Además, las pacientes co-infectadas por varios tipo de virus Papiloma humano, estas tienen más probabilidades de eliminar una infección por el virus Papiloma Humano tipo 16, que las pacientes que sólo están infectadas por el virus Papiloma Humano tipo 16.

Karen Acuña R., et al (2016) la efectividad con la que se activa la respuesta T es variable, por ejemplo va a depender del haplotipo específico de MHC que cada individuo posee, de la cantidad y vía de administración del inmunógeno, y además dependerá de las moléculas coestimuladoras y citoquinas pro-inflamatorias que estén implicadas en la generación de la respuesta T. En relación a este último punto es que se ha trabajado en la producción de vacunas con adyuvantes, en su mayoría derivados de sales de Aluminio 18. Los adyuvantes son moléculas capaces de aumentar o modular la inmuno-genicidad intrínseca del antígeno. La respuesta T consta de tres señales, la primera dada por la activación del receptor de la célula T, la segunda deriva de las moléculas co-estimuladoras y la tercera señal viene dada por las citoquinas pro-inflamatorias liberadas por las APCs, de forma natural en la infección por VPH la tercera deriva de los receptores tipo Toll, mientras que en sujetos vacunados esta señal es generada por los adyuvantes

agregados a la vacuna. Entonces, parte de lo que también explica la mayor efectividad de la respuesta inmune generada por la vacuna versus la producida por la infección natural, viene dada por la adición de adyuvantes a las formulaciones en que se comercializan las vacunas.

Según, Wilson M. Agüero, (2013) la vacuna tetravalente y la vacuna bivalente, son administradas vía intramuscular, y por esta vía no inducen grandes cantidades de inmunoglobulina tipo A o por sus siglas (IgA) secretoria, la cual es el tipo principal de anticuerpos que media las defensas de las membranas mucosas, como la vagina. Afortunadamente las secreciones del mucus cervical contienen grandes cantidades de inmunoglobulina tipo G, o por sus siglas (IgG), las cuales en su mayoría son trasudados desde el suero, la protección es el resultado de la exudación directa de anticuerpos séricos en la puerta de entrada a la mucosa vaginal, especialmente a nivel de los queratinocitos basales, que se sabe que son el sitio de acumulación y latencia del virus.

Según, Wilson M. Agüero, (2013) menciona que, se conoce el proceso de entrada a los queratinocitos, y este es precedido por la unión del virus a la membrana basal del epitelio, se precisa de un traumatismo como las relaciones sexuales y la consecuente exposición del queratinocito a las partículas infectadas del virus. Este proceso lleva habitualmente unas horas, lo que permite una ventana temporal para la acción neutralizante de los anticuerpos anti (L1).

Karen Acuña R., et al (2016) otra de las ventajas asociadas a la vacunación con VLPs corresponde a la generalización no sólo de anticuerpos específicos contra alguno de los serotipos incluidos en la vacuna (6, 11, 16 y 18), ya que tras la administración de los VLPs se ha demostrado la existencia de protección cruzada contra otros serotipos, aunque no se encuentren incluidos en la vacuna. En relación a este fenómeno se ha logrado determinar que los VLPs al ser moléculas tan complejas, contienen múltiples epitopos y demás determinantes antigénicos, que

activan diferentes respuestas T dependientes que culminan con la producción de diferentes anticuerpos, algunos de ellos inmuno-dominantes o tipo específicos, y otros que corresponden a subpoblaciones de anticuerpos compartidos por otros serotipos de VPH.

Paula G. et al., (2015) sugiere que el impacto de la vacuna disminuye con el aumento de la vacunación, la vacunación induce una potencial protección parcial de neutralización cruzada en sueros de individuos vacunados y los niveles modestos de anticuerpos generados por la vacuna tienen o protegen parcialmente contra la re-infección por el virus Papiloma Humano, y la vacunación en mujeres adultas jóvenes disminuye el número de mujeres, que requieren tratamiento para la enfermedad asociada al virus Papiloma Humano en los primeros años posteriores a la vacunación.

Según, Wilson M. Agüero, (2013) las vacunas ofrecen alta protección contra la enfermedad, pero la vacuna tetravalente ofrece predominantemente una respuesta Th2 y la bivalente una respuesta Th1.

Avances en la vacunación terapéutica contra el Virus del Papiloma Humano

Según, Liliana A. et al, (2016.) a pesar de la efectividad de las vacunas profilácticas estas no tienen actividad contra infecciones ya establecidas. Esta es la principal razón por la que en los últimos años se han venido desarrollando vacunas terapéuticas contra el virus Papiloma humano utilizando las onco-proteínas (E6 y E7) como los principales blancos, ya que son los más oncogénicos y son esenciales para el mantenimiento del tumor.

Según menciona Liliana A. et al., (2016) la generación de anticuerpos neutralizantes constituye la mayor desventaja e incluso la probabilidad que exista una inmunidad previa contra

el vector utilizado; también existe el riesgo inherente que implica el uso de estos microorganismos atenuados como vectores sobre todo en pacientes inmunocomprometidos.

Paula G. et al., (2015) sugiere que según el estudio realizado en Guanacaste, Costa Rica, concluyó que menos de tres dosis de la vacuna protegen así como la serie completa de tres dosis durante 4 años.

Según, Wilson M. Agüero, (2013) los esfuerzos en la actualidad se enfocan en las vacunas terapéuticas, pues debido a que las infecciones persistentes preexistentes por el virus Papiloma Humano son comunes, y las vacunas preventivas no son efectivas en las personas con esta condición.

Según comenta, Emily A. (2017), la mayoría de VPH 16, son los que continúan contribuyendo la mayoría de cánceres cervicales en las mujeres para toda su vida, el genotipo VPH16, es el más importante del VPH, para prevenir independientemente de la edad de la vacunación.

Según comenta, Emily A. (2017) en todas las hipótesis de la vacunación contra el VPH, se encontró que el impacto clínico de la vacunación contra el VPH, disminuyó a medida que aumentó la edad de vacunación, con beneficios observados de 10-15 años después de la vacunación.

Respuesta inmune inducida con esquema de dos dosis, de la vacuna contra el VPH.

Karen Acuña R., et al (2016) para el análisis de los determinantes que pueden influir en la activación y la memoria de la respuesta inmune, como la edad y el número de dosis, estudios iniciales en ratones demostraron que una sola dosis de la vacuna contra el VPH 16 fue capaz de inducir niveles elevados de IFN γ , sin embargo, tres dosis los elevaron incluso hasta seis veces

más. Respecto a los niveles de IL-4 se detectaron solamente en los que se aplicaron tres dosis, otro determinante que influye en el desarrollo de una respuesta inmune efectiva tras la aplicación de tan sólo dos dosis de la vacuna corresponde al tiempo que transcurre tras la primera y la segunda aplicación, ya que la respuesta inmune de las células B de memoria provocada por la primera dosis requiere al menos 4-6 meses para madurar y diferenciarse, se puede deducir que al considerar la aplicación de este nuevo esquema se requiere un mínimo de separación entre las dosis para conseguir la respuesta inmune deseada y el beneficio a largo plazo.

Edad de adquisición del virus Papiloma Humano y vacunación

Según, Emily A. (2017) se ha propuesto el uso ampliado de vacunas contra el virus Papiloma Humano para incluir a los grupos de edad avanzada, pero se desconoce la prevención del cáncer en estos casos, sin embargo se sabe que los genotipos del virus Papiloma Humano, dirigidos por las vacunas de primera generación (16 y 18), contribuyen a una menor proporción de los cánceres que se desarrollan a los 50 años de edad, lo que resulta como un beneficio clínico máximo de vacunar a las mujeres mayores.

Según, Emily A. (2017), el número de infecciones adquiridas por el virus Papiloma Humano, en mujeres no vacunadas o en ausencia de prevención primaria o secundaria se proyecta que entre todos los cánceres cervicales el 50% y el 70% de las mujeres adquirieron su infección causal por el virus Papiloma Humano en edades de 20-30 años. Y que solo el 10% adquirió su infección después de los 40 años de edad.

Según comenta, Emily A. (2017), se demostró que en edades de los 35-45 años, el 78% -89% de los cánceres atribuibles a las infecciones por el virus Papiloma Humano tipo (16 y 18) ya habrían sido adquiridos respectivamente y por tanto no prevenibles con vacunas.

Imagen XIV. Edad de adquisición del virus Papiloma Humano

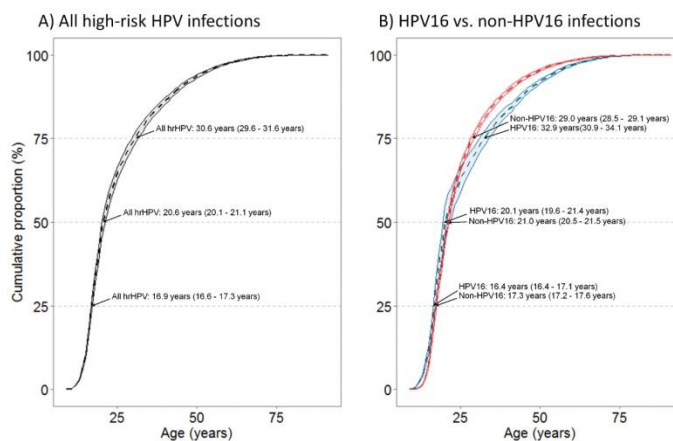


Figure 2. Cumulative proportion of the age of acquisition of causal HPV infection for (A) all high-risk HPV infections, and (B) HPV16 infections compared to non-HPV16 infections. Dotted line reflects mean across good-fitting parameter sets; shaded area reflect the upper and lower quintiles across the 50 "good-fitting" natural history parameter sets. Abbreviation: HPV, human papillomavirus.

Fuente: Emily A. (2017).

La anterior imagen explica la proporción acumulativa de la edad de la adquisición de la infección causal por el virus Papiloma Humano, para todas las infecciones de alto riesgo (a) y las infecciones por el virus Papiloma Humano tipo 16 (b). La línea punteada refleja la media a través de conjuntos de parámetros bien ajustados, el área sombreada refleja los quintiles superiores e inferiores a través de parámetros de historia natural.

Según comenta, Emily A. (2017) para las mujeres vacunadas contra las infecciones de VPH 16/18, a la edad de 12 años, las reducciones específicas por edad de la incidencia del cáncer alcanzaron en máximo de edades entre los (25-29 años) y cayeron al 36%, en edades de 75 años. Además se proyectó que el impacto de la vacunación específico, sobre la incidencia del cáncer cervical se observó hasta 10-15 años después del inicio de la vacuna, como en el caso de la nonavalente de segunda generación, que tiene mayor beneficio sobre todos los escenarios.

Efectividad y seguridad de las vacunas en la prevención de la infección por el virus Papiloma Humano.

Según, José Tuells,(2016) las vacunas salvan millones de vidas cada año y constituyen una de las más seguras y efectivas intervenciones en salud pública, proporcionando beneficios sobre el control y la prevención de enfermedades, así como sociales y económicos. Estos beneficios se han ido consolidando desde la creación del Programa Ampliado de Inmunización por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1974 hasta la reciente elaboración del Plan Global de Acción en Vacunas (GVAP) para el 2011-2020.

Según Boris Julián P., (2016) sugiere que de las primeras vacunas comercializadas (la vacuna tetravalente contra el virus Papiloma Humano tipo 6/11/16/18 y la vacuna bivalente, virus Papiloma Humano 16/18, respectivamente ofrecen una efectividad estimada para la prevención de la Neoplasia Intra-epitelial o por sus siglas (NIE) grado 2 y 3 relacionadas con subtipos 16 y 18 que oscila entre el 90,4% hasta el 98%, mientras que la eficacia global de la vacuna contra la aparición de la Neoplasia Intra-epitelial (NIE) varía entre el 89,2% y el 100% respectivamente.

Según, José Tuells,(2016) no existe una vacuna efectiva al 100%, ni todas lo son por igual. La efectividad expresa el comportamiento de una vacuna sobre el terreno y depende de la capacidad inmunitaria del receptor, del tipo de vacuna (atenuada, inactivada, toxoide, etc.), de su disponibilidad, tolerabilidad y estabilidad, o del adecuado cumplimiento de las dosis pautadas en el calendario. Se evalúa mediante estudios epidemiológicos observacionales y está relacionada con la cobertura vacunal alcanzada y la capacidad de producir inmunidad.

Según, Boris Julián P., (2016) comenta que, las dos vacunas sugieren efectividad en la prevención de condilomas, adenocarcinoma in situ, neoplasia intra-epitelial vaginal, neoplasia intra-epitelial anal, asociados con subtipos oncogénicos de virus Papiloma Humano, aunque subsiste la controversia frente al periodo de efectividad real en la prevención de la Neoplasia Intra-epitelial (NIE) grado 2 y 3, así como de cáncer de cérvix, lo cual indicaría que ambas vacunas se encuentran por debajo del umbral necesario para la prevención de cáncer de cérvix, el cual ha sido estimado en 15 años (con al menos 90% de eficacia demostrada contra el virus Papiloma Humano tipo 16, para que se considere una estrategia costo-efectiva).

Según, José Tuells,(2016) para tomar decisiones y evaluar la efectividad hay que considerar más elementos. La OMS ha adaptado la metodología GRADE por sus siglas en inglés, (Grading of Recommendations Assessment, Development, Evaluation), para clasificar la evidencia de forma transparente considerando el balance de los beneficios, los riesgos, los inconvenientes y los costes. Como resultado se obtiene una escala basada en la calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación, que orienta la necesidad o no de aplicar una vacuna en una población determinada. Aunque no se prodigan, pueden encontrarse ejemplos de este tipo de evaluaciones en los Estados Unidos, realizadas para las vacunas contra el meningococo B, el virus del Papiloma Humano (VPH) 9-valente y el neumococo en inmunodeprimidos o en mayores de 65 años.

Según, Boris Julián P., (2016) otros informes sugieren, una duración del efecto protector de hasta treinta años o la necesidad de refuerzos periódicos, la duración de la protección es inferior a treinta años y la efectividad es del 70%, su costo-efectividad sería nulo.

Según, Wilson M. Agüero, (2013) sugiere que la eficacia contra la protección de la infección persistente del Papiloma Humano tipo 16 y 18, después de 4 años fue de (90,5%).

Según, Boris Julián P., (2016) por otra parte, la utilización de las Neoplasias intra-epiteliales (NIE) grado 2, puede no ser el mejor marcador para definir la efectividad de las vacunas, pues un alto porcentaje de estas lesiones resuelven espontáneamente, independientemente de la vacunación (en mujeres entre 13 y 24 años, 38% antes de un año, 63% después de dos años, 68% después de tres años) y es además un diagnóstico histopatológico que no ofrece la mejor reproducibilidad diagnóstica tanto por errores en la obtención de las muestras, como por la alta variabilidad entre observadores.

Según, Boris Julián P., (2016). Diversos estudios sugieren un adecuado perfil de seguridad de las vacunas comercializadas en la actualidad, tanto para la vacuna tetravalente como para la bivalente en la mayoría de mujeres de diversos rangos de edad y hasta los 72 años.

Según Boris Julián P. (2016) el Sistema de Reporte de Eventos Adversos por Vacunas o Vaccine Adverse Events Reporting System, (VAERS) por sus siglas en inglés, tras 18 meses de la comercialización de la vacuna tetravalente en Estados Unidos, registró algunos efectos colaterales como:

- Síncope (8,2 casos por 100.000 dosis distribuidas).
- Trombo-embolismo venoso (0,2 casos por 100.000 dosis).
- Informes que incluyen desde reacciones alérgicas
- Pancreatitis
- Síndrome de Guillain-Barré (3,4 casos por 100.000 dosis).
- Síndrome ASIA (síndrome autoinmune/ inflamatorio inducido por adyuvante)
- Disautonomía, actualmente en investigación.

Vacunas contra el virus Papiloma Humano, costo-efectividad y salud pública

Boris Julián P., (2016) indica que, la infección por virus Papiloma Humano, está relacionada con otras formas relativamente raras de cáncer como son: vagina, vulva, pene (entre 40-60%, relacionados con infección por virus Papiloma Humano), ano (80% relacionado con la infección por virus Papiloma Humano), algunos tipos de cáncer de cabeza y cuello, así como en la aparición de verrugas ano genitales, neoplasias de bajo grado y Papilomatosis respiratoria recurrente. En este sentido, la vacuna puede contribuir en la prevención de otras formas de cáncer y las evidencias sugeridas de protección cruzada frente a distintos subtipos respaldarían esta indicación.

Según, Wilson M. Agüero, (2013) sugiere que, la duración de la protección de la vacuna bivalente es de (8,5 años) y la vacuna tetravalente es de (5 años), se identificó un efecto “plateau” o efecto meseta, después de dos años tras la aplicación de las vacunas.

Según, Boris Julián P., (2016) un informe, sugiere que cuatro años después de la introducción de la vacuna tetravalente, se registran evidencias que respaldan una disminución en la prevalencia de infección por subtipos de virus Papiloma Humano relacionados con la vacuna, incluso entre mujeres jóvenes no vacunadas.

Según, Boris Julián P., (2016) tanto para la vacuna tetravalente, como para la vacuna bivalente, los datos recabados hasta el momento señalan que el principal propósito de la vacunación y la prevención del cáncer de cuello uterino, se puede alcanzar con mayor eficacia por medio de los programas de cribado mediante la citología cervico-uterina y con la vacunación como una opción en países con dificultades en el acceso a la citología cervico-

uterina. La estrategia de prevención secundaria mediante cribado es más costo-efectiva que la aplicación de la vacuna y que el cribado más la inmunización.

Según, Gloria Cordeiro V, (2014) dice que, la evaluación de costo-efectividad de las vacunas para el virus Papiloma Humano depende al tiempo de dos factores fundamentales; la sensibilidad y la cobertura de la citología cérvico-uterina , a menor sensibilidad de la prueba de cribado y menor cobertura, mayor costo-efectividad de la vacunación, de lo cual se puede deducir que si se optimizan la calidad de la prueba de cribado y las estrategias de cobertura para garantizar el acceso oportuno de las mujeres a la citología cérvico-uterina y se incrementa la costó-efectividad de esta última respecto de la estrategia de vacunación.

Según, Wilson M. Agüero, (2013) las vacunas actualmente son muy caras y no llegan a cubrir algunos de los tipos de virus Papiloma Humano de alto riesgo, por ende los esfuerzos en la actualidad, se enfocan en las vacunas de segunda generación, que pueden prevenir la infección y simplificar la logística mediante un espectro mayor de virus Papiloma Humano de alto riesgo y/o reducción de los costos finales.

Según, Boris Julián P., (2016) la vacunación contra virus Papiloma Humano, puede ser una alternativa viable para la prevención del cáncer de cérvix en los países y los precios de cada vacuna deberían disminuir entre un 32% a un 36% para convertir la vacunación en una estrategia costo-efectiva en el contexto local.

Según dice, Gloria Cordeiro V.,(2014) en las mujeres mayores de 25 años se han confirmado la elevada eficacia preventiva de la vacuna, sin embargo no se recomienda la vacunación sistemática ya que no resulta costo – efectiva.

Según dice, Boris Julián P., (2016) un informe en Australia afirma que, las mujeres inmunizadas deben seguir realizando su citología cérvico-uterina de manera periódica, no son

costo-efectivos los programas de vacunación contra virus del Papiloma Humano, particularmente en países donde la citología cérvico-uterina y la cirugía han disminuido las tasas de mortalidad por cáncer de cérvix.

En diversos países se ha incluido la prueba de ADN, en la detección de virus del Papiloma Humano en los planes, y sugiere que la tamización con prueba de ADN, en los virus del Papiloma Humano, es una herramienta costo-efectiva, particularmente si se optimizan niveles de cobertura y tasas de seguimiento. Según, Boris Julián P., (2016).

Leslie Walwyn, et al., (2015) en un estudio de un modelo se estimó que si una cohorte de 4100 niñas de 10 años de edad recibía la vacuna contra el VPH, se evitarían 69 casos de cáncer cervicouterino y 51 muertes durante toda la vida (sin aplicar la tasa de descuento). Aplicando un descuento del 3% por año, equivaldría a 16 casos, 7 muerte. El costo del programa por mujer plenamente inmunizada sería de US\$ 63. El costo total descontado de la introducción de la vacuna contra el VPH en una cohorte de niñas sería de US\$ 214.018. Si no recibieran la vacuna, los costos de tratamiento serían de US\$ 233.888. Si se vacunaran, los costos de tratamiento disminuirían a US\$ 89.876. Esta situación representaría un ahorro de US\$ 144.413. Los costos netos de introducción de la vacuna (costos del programa de vacunación menos los posibles ahorros de los costos de tratamiento) ascenderían a US\$ 69.605. De la cantidad ahorrada si se introdujera la vacuna, US\$ 91.502 corresponderían al ahorro en el tratamiento de cáncer local y US\$ 52.911 corresponderían al ahorro en el tratamiento de cáncer regional.

Leslie Walwyn, et al., (2015) la razón de costo-efectividad incremental en cualquiera de los escenarios es inferior al producto interno bruto y, por consiguiente, la introducción de la vacuna contra el VPH se consideraría una intervención de salud sumamente costo-efectiva.

Según, Boris Julián P., (2016) comenta que, un estudio sugieren que la citología cérvico-uterina, sigue siendo la estrategia más costo-efectiva, seguida por la prueba de detección del virus Papiloma Humano mediante ADN, en combinación con la citología cérvico-uterina, trianual. Se afirma que la combinación de citología cérvico-uterina trianual asociada a vacunación puede ser costo-efectiva si se reducen a gran escala los costos por vacunación.

Según, Boris Julián P., (2016) sugiere que, otro informe sobre costo-efectividad en Tailandia concluye que los costos de la vacuna por dosis aplicada en preadolescentes deben disminuir para que esta estrategia, sumada a la citología cérvico-uterina, realizada al menos cinco veces en el curso de la vida, sea costo-efectiva. Sugiere también que si la vacunación no es factible, la prueba de ácido desoxirribonucleico del Virus del Papiloma Humano, es eficiente.

Co-administración

Según, Wilson M. Agüero, (2013) junto a la vacuna cuadrivalente anti-poliomielitis (DTP) por sus siglas en inglés, en un estudio comparativo con la administración por separado de la vacuna anti virus Papiloma Humano tipo (bivalente y cuadrivalente), fueron seguras y generaron respuestas a cada uno de los antígenos, tanto para la administración conjunta como separada.

Según, Wilson M. Agüero, (2013) un estudio la vacuna cuadrivalente, se considera segura e inmuno-génica con la vacuna antimeningocócica y anti-hepatitis tipo (B y A). Además fue valorada en pacientes de edad de (7-12 años), con infección por el virus de la Inmunodeficiencia Adquirida o por sus siglas (VIH), y hombres infectados con este, el perfil de seguridad fue similar al placebo en los pacientes.

Consentimiento informado y vacunación

Existe una controversia en torno a la eficacia a largo plazo de la vacuna cuadrivalente en la prevención de la neoplasia intra-epitelial y el cáncer anal.

Según, Boris Julián P.,(2016) las inconsistencias de algunos estudios (como la afirmación prematura sobre la relación, entre disminución de la prevalencia de la infección por virus Papiloma Humano) y la aplicación de una dosis de vacuna tetravalente, atribuyendo a la aplicación de la vacuna un resultado que puede deberse a cambios en el comportamiento sexual, los conflictos de interés que dificultan la regulación de ensayos clínicos en países como Costa Rica, y las acusaciones por la violación de los códigos de publicidad de salud en Francia, donde se ofrecía una propaganda no ajustada a la mejor evidencia científica disponible en el momento, han contribuido en la resistencia de algunos sectores frente a la vacunación contra el virus Papiloma Humano.

Según dice, Boris Julián P., (2016) afirma que, algunos aspectos fundamentales que se deben considerar para la vacuna contra el virus del Papiloma Humano son:

- Naturaleza de la infección por el virus del Papiloma Humano (medio de transmisión, tipos de virus del Papiloma Humano, etc.).
- Relación entre la infección por virus del Papiloma Humano, la aparición de lesiones precancerosas y cáncer de cuello uterino (como factor necesario, más no suficiente).
- Cofactores asociados a la infección por virus del Papiloma Humano, en la génesis del cáncer de cérvix.
- Relación de la infección por virus del Papiloma Humano y la aparición de otro tipo de condiciones como entre ellas puede ser: (verrugas, condilomas, cáncer de ano, garganta, pene, etc.).

Esquema de vacunación

Según, Milton S., (2014) la edad de vacunación según Organización Mundial de la salud (OMS) por sus siglas, recomienda el inicio de la vacunación a la edad de los 11-12 años, se han planteado diferentes rangos alrededor de esta edad dependiendo del aspecto económico, y con base en colegios de diferentes países; se ha recomendado la vacunación a varones, pero los programas de vacunación solo lo han realizado a niñas. En la actualidad 66 países aplican la vacuna a través de sus programas de vacunación, pero no todos con gratuidad.

Indicaciones de la vacunación.

Según, Wilson M. Agüero, (2013) menciona que, las indicaciones actuales de vacunación son las siguientes a mencionar:

- Mujeres jóvenes, en el 2016 la vacuna tetravalente fue aprobada para la aplicación en pacientes de edades de los (9-26 años), para prevenir las infecciones o lesiones genitales externas ocasionadas por el virus Papiloma Humano tipo (11, 16 y 18) y cáncer de cérvix. En el año 2009, fue aprobada la vacuna bivalente, para prevenir el carcinoma cervical relacionado con el virus Papiloma Humano tipo (16-18), en mujeres de edades de (9-25 años). En algunos países las vacunas son indicadas hasta los 45 años de edad.

El blanco en esta vacunación son las edades de (11-12 años), donde se asume que aún no ha iniciado o habido actividad sexual y se tiene una alta respuesta inmuno-génica a las vacunas.

- En varones jóvenes solo la vacuna tetravalente fue aprobada en el año 2009, con base a estudios de seguridad y efectividad se obtuvieron resultados de hasta (98%), de protección

para los tipos virales y relacionados a verrugas genitales, fue aprobada en edades de (9-26 años).

- Mujeres mayores, en países como Australia las vacunas han sido aprobadas para mujeres de hasta (45 años de edad).

Papel de la inmunidad natural en la infección por virus del Papiloma Humano.

Causas de no vacunación y contraindicaciones.

Según dice, Gloria Cordeiro V., (2014) la principal razón para la no vacunación según un estudio realizado fue el costo económico de la vacuna, una de cada dos mujeres encuestadas no se vacunaron por el precio de la misma.

Según dice, Gloria Cordeiro V., (2014) en un estudio la falta de información constituye la segunda causa de la no vacunación en un valor de (14,9%). Todas las participantes en una encuesta realizada fueron mujeres que acudieron previamente a la consulta de patología cervical, en la cual recibieron información sobre el Virus del Papiloma Humano y sus posibles consecuencias, así como explicaciones sobre sus patologías respectivas.

Según, Gloria Cordeiro V, (2014) se produce un fallo en la cadena de comunicación, y en la comprensión del paciente, ya que un 51,2% desconocía el tipo de lesión cervical que presentaba tras haber sido informada en una consulta previa.

Según, Gloria Cordeiro V, (2014) En otros datos comprobamos que una mayor educación sobre el virus del Papiloma Humano, aumentó la aceptabilidad de la vacuna habiéndose demostrado que un público informado, aceptará más probablemente la vacunación, y que los médicos y personal sanitario son las personas de mayor confianza para difundir esta evidencia.

Según, Gloria Cordeiro V, (2014) el miedo a las reacciones adversas constituye la razón de rechazo de la vacuna en el (7,5%) de los casos de un estudio, sin embargo el perfil de seguridad de la vacuna en mujeres de edad media es similar al de las mujeres menores de 24 años y los efectos secundarios más frecuentes son malestar, fatiga y dolor local en el punto de inyección. Éste último ha sido más frecuentemente descrito en el grupo de mujeres de entre 24 y 45 años

Según, Wilson M. Agüero, (2013) entre las precauciones y contraindicaciones, las vacunas no están contraindicadas en individuos inmuno-suprimidos, ya que son vacunas no infectantes. En cuanto al embarazo, no se ha demostrado efectos negativos, pero se sugiere no ser administradas hasta que tengan suficiente evidencia en cuanto a su perfil de seguridad.

Según Gloria Cordeiro V, (2014) los estudios apuntan a una menor rentabilidad de la vacuna a medida que aumenta la edad de la población, y ésta es la principal razón por la que la vacunación a mujeres mayores de 24 no forma parte de las prioridades en las recomendaciones de salud pública relacionadas con el VPH. Sin embargo, las mujeres sexualmente activas de todas las edades podrían optar al beneficio de la vacunación y poder tener esta opción como una herramienta más en la lucha contra la patología cervical.

Según, Gloria Cordeiro V, (2014) existe un desconocimiento sobre los aspectos importantes de la vacuna frente al cáncer de cérvix, en mujeres fuera de los programas de vacunación sistemática con patología cervical. Por otro lado la recomendación del médico de atención primaria o especialista ha demostrado ser a nivel internacional el motivo más influyente para la aceptación de la vacuna.

Capítulo IV: Conclusiones y recomendaciones

Objetivos específicos

Según el análisis recopilado que indica que la infección por el virus Papiloma Humano (VPH), se recopiló que suele producirse una vez iniciada la vida sexual, sin embargo, la gran mayoría de infecciones suele producirse de manera transitoria por mecanismo inmunológicos de la mujer, pero la regresión de la infección por virus Papiloma Humano, ha sido demostrada en el 80% casos, algunos virus Papiloma Humano, mantienen una infección persistente que progresa a cáncer de cérvix, actualmente se habla que el virus Papiloma Humano tiene un periodo de latencia de (10-15 años) desde el inicio de la displasia leve y su progresión al cáncer invasivo. Se ha demostrado que más de 100 genotipos del virus Papiloma Humano son causales diferentes de lesiones intra-epiteliales y 35 tipos del virus Papiloma Humano son relacionados con lesiones benignas y malignas en la región ano genital, siendo de estos 15 tipos de virus Papiloma Humano tipo (16-18), los que son relacionados íntimamente con la progresión a cáncer cervical están mas implicados cuando convergen algunos factores en la mujer, mientras que el virus Papiloma Humano tipo (18) está implicado en aproximadamente (20%) de los casos. El mecanismo por el cual el virus Papiloma Humano, se torna maligno, está asociado a la acción de las onco-proteínas (E6 Y E7), las cuales tienen la capacidad de transformación cuando son integradas a las células del epitelio cervical.

Actualmente se ha establecido que el principal factor causal de cáncer cérvico-uterino es la infección por virus Papiloma Humano y se ha identificado factores de riesgo que influirán en la adquisición de infección persistente por tipos onco-génicos de virus Papiloma Humano o factores que coexisten, que mediaran la progresión como: tabaquismo, polimorfismo del complejo mayor

de histocomoactbilidad o HLA o del gen 53, uso de anticonceptivos orales, paridad y otras ETS y déficits nutricionales.

Con respecto a la vacunación en este presente trabajo se logró llegar a la conclusión, que es de importancia conocer la distribución de los tipos de Virus del papiloma Humano, en los canceres asociados, para lograr estimar el impacto de las vacunas en los programas de tamizaje, y así conocer si se estaría produciendo un reemplazo potencial de los tipos 16,18 en poblaciones con programas universales de vacunación contra el virus del Papiloma Humano, se documentó que existe evidencia respaldada por organismos internacionales relacionados con las políticas de la salud, que sustentan la seguridad y la importancia de la vacunación en edades tempranas. La vacuna contra el virus del Papiloma Humano, demostró no tener ventajas en cuanto a costo, y además de no generar protección cruzada contra todos los virus del Papiloma Humano, además de la falta de efectividad en individuos previamente infectados con el virus del Papiloma Humano. Pero han demostrado ser promisorias en la regresión de lesiones asociadas a esta infección viral, convirtiéndose en una terapia complementaria, en los tratamientos oncológicos actuales. Las mujeres menores de 30 años presentaron más riesgo de infección por al menos un genotipo de alto riesgo no incluido en las vacunas actuales. Se concluyó que se ha identificado actualmente un efecto de protección cruzada de ambas vacunas frente a infecciones y lesiones pre-malignas causadas por genotipos no incluidos en ellas, además la mayor protección cruzada es causada por la vacuna bivalente para los genotipos (31 y 45).

Según información obtenida, data que las mujeres más jóvenes podrían tener una falta de información y por ello una falsa sensación de protección tras la vacuna. Además este hecho unido a la falta de uso del preservativo podría ser un factor de riesgo más grande a la adquisición de tipos de virus del Papiloma Humano, no incluidos en las vacunas actuales.

Recomendaciones:

El conocimiento de la historia natural de una enfermedad permite desarrollar estrategias racionales para evitar su progresión natural, es necesario un avance en el desarrollo tecnológico y hacer nuevos descubrimientos para que influyan en la historia natural y así hacer las mejores intervenciones en la prevención del cáncer cervical, por tanto, implementar políticas sostenibles de salud, además de destacar la importancia de información con respecto a algunos parámetros epidemiológicos de la historia natural de la infección por el virus del Papiloma Humano, se requiere la implementación de un desarrollo de mensajes educativos y las políticas necesarias que aseguren una amplia disseminación de las intervenciones de promoción y prevención de cáncer cervical.

Además, que la historia natural del virus del Papiloma Humano, y su relación con el cáncer de cérvix como se dato, incluye grandes períodos de transición desde estadios precancerosos hasta cáncer, lo que lleva a la implementación de las técnicas de detección mediante la citología cervical y detección de virus del Papiloma Humano, para así dar un manejo de un tratamiento oportuno.

Se recomienda un manejo personalizado clínico y terapéutico, que anticipan la existencia de co-factores basados en la historia clínica, número de parejas sexuales, ciclos anovulatorios, paridad, nutrición, hábitos etílicos, genética, inmunidad etc. Además hacer énfasis en infecciones ginecológicas, para la evaluación del ecosistema vaginal.

En cuanto a las vacunas, han demostrado su eficacia en relación a la prevención del cáncer por la infección del virus del Papiloma Humano, pero es necesario hacer nuevos estudios que permitan dar a conocer la evaluación de las actuales acciones en salud pública, además se

recomienda una valoración de las estrategias actuales de tamización y la tolerancia satisfactoria de la vacuna en la población femenina, se sabe que los conocimientos de la población sobre el cáncer de cérvix, factores asociados y adquisición del virus Papiloma Humano, son exageradamente limitados en el personal médico y la población general. Por lo que se recomienda hacer campañas de educación sobre el virus del Papiloma Humano y cáncer de cérvix, como método para informar individualmente en cada familia y llegar a la niña/ adolescente, siendo así una estrategia para aumentar la aceptación de la vacuna en la población joven, y mantener la vigilancia de cerca.

Es importante fortalecer la prevención y el control de la prevención del cáncer de cérvix, con la introducción de la vacuna en el esquema nacional de vacunación, pero además se debe hacer una mejora en la cobertura, calidad del tamizaje, servicios diagnósticos, tratamiento, monitoreo y control. Y ha modo grueso y no menos importante la capacitación al personal de salud con el fin de obtener mejoras en los resultados de desarrollo de programas.

En un país aún queda una población a riesgo inmediato, se requiere tomar acciones intensivas he inmediatas para llegar a ellas con la prevención secundaria, una infraestructura y el mencionado sistema de tamizaje como una herramienta de apoyo.

Referencias Bibliográficas

Trujillo de la C. (2017). Prevalencia del virus del papiloma humano en mujeres con citología negativa. *Revista Cubana de Ginecología y Obstetricia*.

Nicole Caro Porras.(2017). Análisis epidemiológico de mujeres con carcinoma epidermoide de cérvix, 2007-2015. *Acta medica Costarricense. Vol. 59 (1)*.

Vásquez Bonilla, Rótela Fish Verónica, Ortiz Martínez Yeimer. (2017).Virus del Papiloma Humano: Revisión de la literatura. *CIMEL,Vol22(1),pág. 72*.

Romani Franco. (2014). Historia natural de la infección por Papilomavirus Humano (PVH) y cáncer cervical. *Revista Peruana de Epidemiologia. Vol. 18(1)*.

Esperanza Trujillo, Ricardo Sánchez, María Mercedes B. (2017). Integración, carga viral y niveles de ARN mensajero de E2 de VPH 16 en la progresión de lesiones intraepiteliales cervicales. *Acta Biológica Colombiana . Vol. 23(1), pp. 80-87*.

Ian H. Frazer.(2014). Development and implementation of Papillomavirus Prophylactic Vaccines. *The journal of immunology*.

Alok Chandra B. (2017). Therapeutic Startegies from Human Papillomavirus infection and associated cancers. *Frontiers in Bioscience*.

Jairo Reynales L.(2012).Infección por virus Papiloma Humano y Cancer de Cuello Uterino. *Medicina (Bogotá)Vol 34(99)*.

Enrique A. Merci, Mark A. Feitelson y Karl Munger. (2014). Human Viral Oncogenesis; A Cáncer Analysis. *Cell Host & Microbe*.

María Paz Z., Ana F., Marina A., Asunción A., Yolanda M., Sonia O., Aurora O, Carmen R., Raquel S., Blanca T. y Miguel S. (2015).Prevalencia de Genotipos del virus del Papiloma

Humano de alto riesgo no vacunables dentro del programa de Detección Precoz del Cáncer de Cérvix en Cantabria. *El Sevier*. Vol. 48(6), pp. 347-355.

Oscar Durán S.(2013).VPH y Cáncer de Cérvix. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*. LXX (607), pp. 417-421.

Claudia A., Ernesto C., Juan M., Gabriel B., Christian G., Javier V. y Adriana D. (2012). Actualización de la estatificación de Cáncer de cuello uterino. *Revista Argentina de Radiología*. Vol. 76(2), pp. 169-171.

María Alejandra Picconi. (2013). Detección de Virus Humano en la Prevención de Cáncer Cérvico-Uterino. *Laboratorio Nacional y Regional de Referencias de Virus Papiloma Humano para las Américas*. Vol. 73(6), pp. 586-594.

Milton Soria H. (2014).Vacunas contra el Papiloma virus Humano. *Educación Médica Continua*. Vol.53 (2), pp. 105-14.

Liliana A. Morales. (2016). Avances en el desarrollo de nuevas Vacunas Profilácticas y Terapéuticas contra el virus Papiloma Humano. *Revista de la Universidad Nacional Santander*. Vol. 48(3), pp. 382-389.

Aimée R. (2015). The case for conducting a Randomized clinical Trial to Assess the Efficacy of a single dose of Prophylactic HVP vaccines Among Adolescents. *Oxford university Press*. Vol. 107(3) pp. 2-4.

García Moreno. (2015). Relación de la respuesta inmune en la infección por el VPH para el desarrollo del cáncer cérvico-uterino. *Revista Medico Científica*. Vol. 28(2), pp 14-22.

Alison A.A (2017). Oncogenic Human Papillomaviruses. *Phil. Trans. R. soc B*. 372: 20160273.

Víctor Manuel Vargas Hernández. (2017). La Asociación de la Microbiota, virus del Papiloma Humano y Cáncer cervicouterino. *Revista Hospital Juan México*. Vol. 85(1), pp. 6-8.

Susana del Toro. (2015). Mecanismo de Escape de la Respuesta Inmune innata en Cáncer Cérvico-uterino asociado VPH. *Revista institucional Mex seguro Supl*.

Karen Acuña R., et al.,(2016). Vacuna contra virus del Papiloma Humano: Análisis de esquemas de dos dosificaciones. *Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR – HSJD*. Vol. 6, (3).

Dagly Rodríguez G. (2014). Infección por el virus Papiloma Humano en mujeres de la edad media y factores de asociados. *Revista Cubana de ginecología y Obstetricia*. Vol. 40(2), pp. 218-232.

Emily A. B. (2017). Age of acquiring Causal Human Papillomavirus (HVP) infections: Leveraging Simulation Models to Explore the Natural History of HVP- induced cervical Cancer. *Clinical Infections Diseases*.

Alonso de Ruiz, et al., (2005), Cáncer cervico-uterino, Diagnostico, Prevención y Control. *Editorial Panamericana*.

Guadalupe Zaldivar L. (2012). Cáncer Cérvico-uterino y virus de Papiloma Humano. *Revista Chilena de obstetricia y Ginecología*. Vol. 77(4), pp. 315-321.

Boris Julián P. (2016). La vacuna contra el Virus del Papiloma Humano: estado de la cuestión, principio de Proporcionalidad y consentimiento Informado. *Acta Bioethica*. Vol-22(22), pp. 251-161.

Gloria Cordeiro V. (2014). ¿Por qué no se vacunan nuestras pacientes? Motivos por los cuales las pacientes, fuera de los programas de vacunación sistemática, con la infección por el

virus Papiloma Humano, deciden decir no a la vacuna. *Revista chilena de Ginecología y Obstetricia*. Vol. 79(5). pp. 390-395.

Megan E. S. (2017). Human Papillomavirus oncogenes reprogram the cervical cancer Microenvironment independently of and synergistically with estrogen. *PNAS*.

García M. (2015). Relación de la respuesta inmune en la infección por VPH para el desarrollo de cáncer cérvico-uterino. *Revista Medico Científica*. Vol. 28(2) pp. 14-20.

Wo Vásquez Bonilla.(2017).Virus del Papiloma Humano Revisión de la Literatura. *FELSOCEM Latinoamérica*. Vol. 22(1), pp. 72-76.

María Angélica A.(2012). Cáncer de cuello uterino: un problema social. *Revista cubana de enfermería*. Vol. 28(1), pp. 63-73

Rossana Ruiz (2017). Características clínico médicas y sobrevida en mujeres jóvenes con cáncer cervical, análisis retrospectivo del instituto nacional de enfermedades neoplásicas. *Revista expositora de Salud Pública*. Vol.34 (2), pp. 218-27.

Wilson M.E. (2013).Vacunación contra el Virus Papiloma Humano. *Revista Pediátrica (Asunción)*. Vol. 4 (2), pp. 167-174.

José Tuells, et al.,(2016), Controversias sobre vacunas en España, una oportunidad para la vacunología social. *El sevier España*. Vol.30 (1), pp.1-3.

Alison A. McBride (2017). The role of integration in oncogenic progression of HPV-Associated Cancers. *PLOS Pathogens*.

Organización Panamericana de la salud, Organización Mundial de la Salud (2014). Prevención y Control Integral del cáncer cérvico-uterino: un futuro más saludable para las niñas y mujeres.

Ileana Quirós Rojas. (2014). El programa de Prevención de cáncer de Cérvix en Costa Rica.

Dariam C.R. (2013). Lesiones Neoplásicas de Cuello uterino en Mujeres en la Universidad de Colombia, *Hacia la promoción de la salud*. Vol. 18(1), pp. 13-25.

Francisco J. Ochoa C. (2015). Infección por el virus del Papiloma Humano en mujeres y su prevención. *Gaceta Mexicana de Oncología*. Vol. 14(3), pp. 157-163.

Arturo R. Arévalo. (2017). El cáncer de cuello Uterino. *Revista médica La Paz*. Vol. 23(2), pp. 45-54.

Leslie Walwyn, et al., (2015). Análisis de la costó-efectividad de la vacunación contra el virus del Papiloma Humano en Belice *El sevier*.

Francisco J. Ochoa C. (2014). Virus del Papiloma Humano: Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una Vacuna. Parte I/III. *Gaceta Mexicana de oncología*. Vol.13 (5), pp. 308-315.

John O. Schorge. (2009). Williams Ginecología. Dallas Texas U.S.A.: Mc Graw Hill.

Bruce A. Chabner. (2008) Harrison Manual de Oncología. México: McGraw-hill.

Cesar Lacrúz P. Citología Ginecológica del Papanicolaou a Bethesda. México: Editorial Computense.