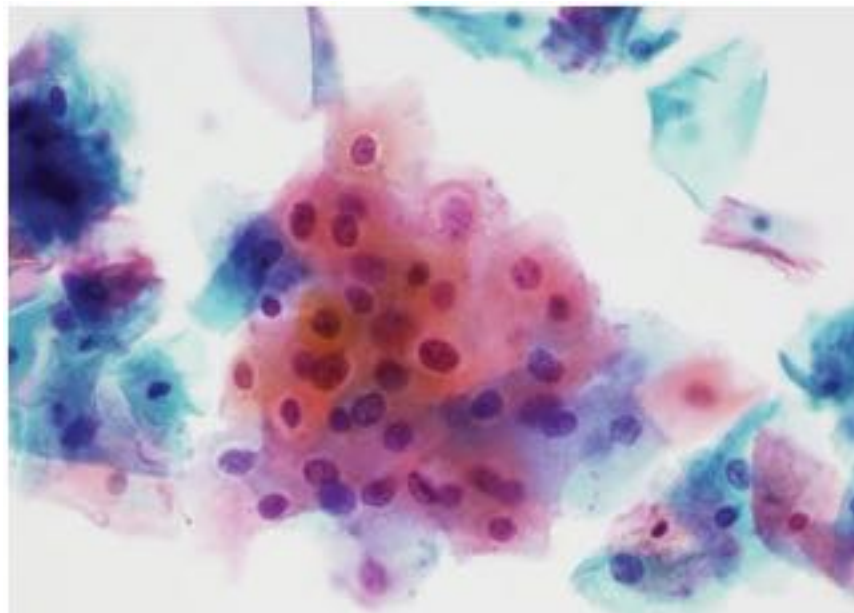


# Revista de ENFERMEDADES DEL TRACTO GENITAL INFERIOR

## 2022

PARA COLPOSCOPISTAS



- **ASC-US: Aspectos epidemiológicos, carcinogénicos, citopatológicos y terapéuticos**
- **Genotipos de virus de papiloma humano de alto riesgo oncogénico prevalentes en México**
- **Coinfección de virus de inmunodeficiencia humana y virus del papiloma humano en lesiones de del cuello de útero**
- **Factor nutricional en el desarrollo, prevención y tratamiento de neoplasia intraepitelial cervical y cáncer de cuello de útero**
- **La dieta y nutrición en el desarrollo de cáncer del cuello de útero**
- **Relación cervicovaginitis-CaCu en mujeres, un problema de salud pública**
- **Tratamiento de la condilomatosis en el tracto genital inferior: actualización**
- **Vacunas en patología del tracto genital inferior**

# NUTRICIÓN Y DIABETES GESTACIONAL



Las mujeres mexicanas presentan mayor riesgo de de padecer diabetes gestacional (DG) por pertenecer a un grupo étnico de alto riesgo.

En México de 8.7 a 17.7% de las mujeres presentan DG

La intervención temprana de manera multidisciplinaria (Ginecólogo-Nutriólogo) logra la euglucemia materna junto con un peso neonatal óptimo

1. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el embarazo. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 05/11/2016.  
2. Parretti S, Caroli A, Tortone E. Nutrition and Metabolic Adaptations in Physiological and Complicated Pregnancy. *Focus on Obesity and Gestational Diabetes: Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Nov 30;11:611929. doi: 10.3389/fendo.2020.611929. PMID: 33424735. PMCID: PMC7793966.  
3. Yamamoto JM, Keleifi JE, Balcells M, Garcia-Patterson A, Hader E, Soia J, et al. Gestational diabetes mellitus and diet: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials examining the impact of modified dietary interventions on maternal glucose control and neonatal birth weight. *Diabetes Care* (2018) 41(7):1345-61. doi:10.2337/dci18-0102



CALLE DURANGO 33 ESQ. FRONTERA COL ROMA NORTE, C.P. 06700  
ALCALDÍA CUAUHTÉMOC, CIUDAD DE MÉXICO,  
Teléfono 5550885432 [www.nutriclinic.com](http://www.nutriclinic.com)



[www.nutriclinic.com](http://www.nutriclinic.com)

- Consultas de nutrición especializada
- Estudios de bioimpedancia
- Estudios para el cuidado de la diabetes, hipertensión arterial y enfermedad renal
- Nuestros servicios son sin costo (aplica restricciones)
- Farmacia de especialidades

Expertos en  
Nutrición Clínica  
Especializada

Calle Durango esq. Frontera #33 colonia Roma,  
Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México.  
Tel: 55 5088 5432 y 55 5122 7646



Vive lo más tranquila con el VPH, haciendo a VIRLOMA parte de tu vida cotidiana.



PROXIMAMENTE  
DE VENTA EN:



Fácil administración con sabor a cítricos.



# REVISTA DE ENFERMEDADES DEL TRACTO GENITAL INFERIOR

Volumen 15, número 1, Enero - Junio 2022

## FUNDADOR Y EDITOR EN JEFE

Acad. Dr. Víctor Manuel Vargas Hernández

## COMITÉ EDITORIAL NACIONAL

Dra. Isabel Alvarado Cabrera Anatomopatóloga	Dr. José Antonio Moreno Sánchez Ginecólogo Colposcopista
Dra. Selene Sam Soto Ginecóloga Colposcopista	Dr. Sergio Bruno Muñoz Cortés Ginecólogo Oncólogo
Dra. María de los Ángeles Madrigal de la Campa Ginecóloga Colposcopista	Dr. Alejandro Ortiz de la Peña y Carranza Ginecólogo Colposcopista
Acad. Dr. Gustavo Acosta Altamirano Inmunólogo	Dr. Serafín Romero Hernández Ginecólogo Colposcopista
Dr. Germán Barrientos Vargas Ginecólogo Colposcopista	Dr. Santos Regino Uscanga Sánchez Ginecólogo Oncólogo
Dr. Jean René Clemenceau Valdivia Cirujano Oncólogo	Dr. Víctor Manuel Vargas Aguilar Ginecólogo Oncólogo
Acad. Dr. José de Jesús Curiel Valdés Anatomopatólogo	Dr. Alfonso Jorge Ojeda Ortiz Cirujano Oncólogo
Dr. Guillermo Sidney Herbert Núñez Ginecólogo Oncólogo	Acad. Dr. Clemente Alejandro Moreno Collado Dermatólogo
Dr. José Luis López Velázquez Ginecólogo Colposcopista	Dra. Ivonne Arellano Mendoza Dermatóloga
	Dr. Óscar Augusto Trejo Solórzano Ginecología y Obstetricia Colposcopia

## COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

Dra. Monserrat Cararach Tur (Barcelona, España)	Dr. Joel M. Palefsky (San Francisco, Estados Unidos)
Dr. Jacob Bornstein (Israel)	Dr. Carlos Humberto Pérez Moreno (Colombia)
Dr. Enrique F. Copolillo (Buenos Aires, Argentina)	Dr. Mario Petri (Italia)
Dra. María Eulalia Fernández Montoli (Barcelona, España)	Dra. Christine Bergeron (París, Francia)
Dr. Silvio Tatti (Buenos Aires, Argentina)	

## PRODUCCIÓN EDITORIAL

Mtra. Adriana Salazar Juárez  
Editora Adjunta  
Ma. Luisa Santillán  
Cuidado Editorial  
Héctor Dorantes  
Diseño Editorial

La Revista de Enfermedades del Tracto Genital Inferior. Para suscripciones deben comunicarse o dirigirse al editor de la Revista Acad. Dr. Víctor Manuel Vargas Hernández; al correo electrónico: [vvargashernandez@yahoo.com.mx](mailto:vvargashernandez@yahoo.com.mx). La Revista de Enfermedades del Tracto Genital Inferior se encuentra indizada en internet con derechos reservados conforme a la ley. Certificado de Licitud de Título (en trámite). Certificado de Licitud de Contenido (en trámite). Registro de Reserva de Derecho de Autor Núm. 04-2011-070613001200-102. Publicación periódica con ISSN 1870-7238. Los derechos de reproducción del contenido y las características gráficas de la presente edición (inclusive por medios electrónicos) están reservados de acuerdo a la Ley en los países signatarios de las Convenciones Panamericanas e Internacional de Derechos de Autor; Índice Mexicano de Revistas Biomédicas (IMBIOMED) [www.imbiomed.com.mx](http://www.imbiomed.com.mx).

La Revista de Enfermedades del Tracto Genital Inferior, después de una década de publicación, ha cambiado, para ser una revista independiente, que está abierta para la difusión de trabajos de investigación, casos clínicos, artículos de revisión, tanto den idioma español o inglés; conformada con un nuevo consejo editorial de profesores nacionales e internacional, con amplia experiencia; sea propuesto para los autores de los trabajos que envíen los siguientes puntos:

# REVISTA DE ENFERMEDADES DEL TRACTO GENITAL INFERIOR

## CONTENIDO

<b>Editorial. Las pruebas de VPH parciales y ampliadas en la infección persistente</b>	<b>6</b>
Acad. Dr. Víctor Manuel Vargas Hernández	
<b>ASC-US: Aspectos epidemiológicos, carcinogénicos, citopatológicos y terapéuticos</b>	<b>8</b>
Víctor Manuel Vargas Hernández, Víctor Manuel Vargas Aguilar, Selene Sam Soto, Sergio Bruno Muñoz Cortés	
<b>Genotipos de virus de papiloma humano de alto riesgo oncogénico prevalentes en México</b>	<b>18</b>
Mariana Genoveva Hernández Espinoza, Kathy Flores Barrios, Víctor Manuel Vargas Hernández	
<b>Coinfección de virus de inmunodeficiencia humana y virus del papiloma humano en lesiones del cuello de útero</b>	<b>24</b>
Erick Rubén Tapia González, Teresita de Jesús Cabrera López, Gustavo Acosta Altamirano	
<b>Factor nutricional en el desarrollo, prevención y tratamiento de neoplasia intraepitelial cervical y cáncer de cuello de útero</b>	<b>29</b>
María José López Guerrero, Víctor Manuel Vargas Hernández	
<b>La dieta y nutrición en el desarrollo de cáncer del cuello de útero</b>	<b>33</b>
Víctor Manuel Vargas Hernández, Víctor Manuel Vargas Aguilar, Kathy Flores Barrios, Alejandro Ortiz de la Peña y Carranza	
<b>Relación cervicovaginitis-CaCu en mujeres, un problema de salud pública</b>	<b>42</b>
Eduardo Apolicán Juárez, Analí Wong Gutiérrez, Kathy Flores Barrios, Germán Barrientos Vargas	
<b>Tratamiento de la condilomatosis en el tracto genital inferior: actualización</b>	<b>51</b>
Vanía Stephanie Ávalos Arellano, Janeth Márquez Acosta, Guillermo Sidney Herbert Núñez	
<b>Vacunas en patología del tracto genital inferior</b>	<b>58</b>
Raúl Alonso Martínez Ayala, José Antonio Moreno Sánchez, Víctor Manuel Vargas Hernández	

ORIGINALIDAD para garantizar que el trabajo de investigación sea original, no infringe, viole o malversa ningún derecho de autor u otros derechos de propiedad intelectual, o cualquier otro derecho de propiedad, contrato u otro derecho o interés de cualquier tercero; que no esté publicado su investigación, ni se envíe para publicación en otro lugar mientras esté siendo considerado por esta revista.

RESPONSABILIDAD DEL AUTOR (ES): Cada autor garantiza que ha participado lo suficiente en el contenido intelectual, análisis de datos, si corresponde, y redacción para asumir la responsabilidad del mismo. Cada autor garantiza que su investigación no contiene declaraciones difamatorias o ilegales y no infringe ni viola los derechos de publicidad o privacidad de terceros, o calumnia de terceros, no viole ningún otro derecho personal o de propiedad de otros. Cada autor garantiza que su investigación no contiene ningún material fraudulento, plagiado o atribuido incorrectamente. Cada autor garantiza que todas las declaraciones contenidas en el Trabajo que pretenden ser hechos son verdaderas.

## Las pruebas de VPH parciales y ampliadas en la infección persistente

En varios estudios de mujeres positivas al virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-ar), con genotipos específicos persistentes, se ha visto que tienen mayor riesgo de cáncer de cuello uterino. La mayoría de las pruebas de VPH-ar reportan múltiples genotipos en un solo resultado, afectando el riesgo de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL) o una lesión mayor (HSIL+), un genotipo de VPH-31 causa también esta lesión

Las pruebas de VPH-ar reportan más de un genotipo o identifican un solo genotipo de VPH-ar y se considera una infección incidente o que se encuentra una vez; cuando se repite la prueba y es positiva para el mismo genotipo de VPH-ar, la infección es persistente, concepto que significa la detección del mismo genotipo de VPH-ar en una prueba repetida en cuatro a seis meses después de la primera prueba, independientemente si tiene pruebas negativas entre dos pruebas positivas; otros, definen la persistencia como el mismo genotipo de VPH-ar, que aparece en intervalos de un año.

El manejo de una prueba de VPH positiva en la detección de HSIL indica que algunos genotipos de VPH tienen mayor riesgo de enfermedad HSIL+ o neoplasia intraepitelial cervical grado 3 o lesión mayor (NIC-3+) que otros genotipos; indicando que el tiempo desde la infección hasta la transformación oncogénica es más rápido para algunos genotipos de VPH que para otros; las pruebas de VPH-ar, que no informan qué genotipos tienen el mayor riesgo de NIC-3+, difi-

cultan reconocer el mayor riesgo que conllevan los genotipos comunes; el VPH-16 causa 60% del cáncer de cuello de útero, pero se asocia con 20% de citologías negativas a neoplasia o malignidad (NILM) o a células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) y a diagnósticos citológicos de lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL), se pasan por alto 80% de lesiones sin detección temprana asociadas con genotipos distintos a VPH-16; las probabilidades previas a la prueba para NIC-3+, crean una variedad de escenarios; positividad del VPH, genotipificación de VPH, resultados de la citología y seguimiento histopatológico subsiguiente durante al menos cinco años. Existen dos categorías de resultados importantes: el riesgo inmediato de NIC-3+ después del resultado de una prueba y el riesgo de desarrollar NIC-3+ en cinco años después del mismo resultado de la prueba, sin intervención durante ese tiempo. Los umbrales de riesgo actuales para tomar acción son de 4% para un riesgo inmediato de NIC-3+ después del resultado de la prueba; ejemplo, si el riesgo de NIC-3+ es menor de 4%, se regresa a vigilancia activa en un intervalo menor que el intervalo de detección regular de cinco años; pero, si el riesgo inmediato de NIC-3+ es igual o mayor de 4% se envía a colposcopia; sin embargo, debe existir un equilibrio entre los daños por la colposcopia innecesaria o pruebas de seguimiento adicionales; lo ideal sería realizar el mínimo número de pruebas repetidas y colposcopias innecesarias; con el genotipado del VPH, donde cada uno de los ocho genotipos de VPH-ar tiene un riesgo superior a 4% para

una NIC-3+ y requiere colposcopia inmediata; en los genotipos de VPH-16 y 18, el riesgo de NIC 3+ es superior a 4%, similar a los genotipos de VPH-31, 33, 39, 45 y 52, si agregamos la prueba secundaria después del genotipado, el riesgo de NIC-3+ Tsu es alto o bajo, por ejemplo utilizando la citología como una prueba de clasificación secundaria. La prueba de VPH-ar, primario con VPH-31 positivo y un resultado NILM, el riesgo inmediato de NIC-3+, está por encima del umbral de la colposcopia, como la infección por VPH-16 y la necesidad de colposcopia; VPH-33, positiva, tiene un riesgo inmediato de NIC-3+ superior a 4% y con resultado en la citología de apoyo o triaje con NILM, su riesgo baja del 4%, y puede ser seguida de manera segura con vigilancia a corto plazo; esto proporciona un equilibrio entre los beneficios de la determinación del genotipo del VPH con una prueba de clasificación secundaria, como la citología.

Si después de su primera prueba de VPH-ar, positiva a VPH-33, y la prueba de apoyo dio un resultado en la citología NILM, se repite la prueba de VPH primaria de en 1 año y si esta sigue siendo positivo para VPH-33, su riesgo inmediato de NIC 3+ es el doble del riesgo inicial, e indica colposcopia inmediata independientemente del reporte de la citología de apoyo. La persistencia del mismo genotipo de VPH-ar, puede duplicar o triplicar el riesgo de NIC-3+ con el tiempo y dar un riesgo inmediato de NIC-3+ superior a 4 % en solo un 1 de seguimiento, según el genotipo de VPH-ar; lo importante es saber el genotipo y su persistencia causa prácticamente todos los CaCu.

El seguimiento de la persistencia se realiza con genotipado extendido que el parcial; el genotipo de VPH-ar, puede seguir persistiendo en una mujer en el tiempo, que es dependiente de las pruebas de VPH-ar, primarias, aprobadas después de la citología de apoyo triaje de citología.

Las mujeres persistentemente positivas para el VPH-16 están definitivamente en alto riesgo y se debe realizar biopsia dirigida por colposcopia para la detección temprana de CaCu y si es persistentemente a VPH-

31 positivo, solo algunas pruebas proporcionan esta información.

Cuando los reportes del pool de los otros 12 VPH-ar, no VPH-16 o 18, y siguen positivos persistentemente, se desconoce si esta infectada con diferentes genotipos con el tiempo, o el mismo tipo, o alguna combinación de ambos, especialmente si cambian sus parejas están.

El uso de la persistencia del mismo genotipo para identificar genotipos de VPH-ar, no VPH-16 o 18, los beneficios son cuándo se produce la persistencia de genotipos y cuándo se negativizan con el genotipo identificado o si la prueba muestra que a pesar de ser VPH-ar, positiva repetidamente, es positiva para diferentes genotipos, continua con la prueba de VPH primaria con o sin citología de apoyo, según el genotipo de VPH y su riesgo inmediato de NIC-3+; ejemplo, si tiene una infección por VPH-31, clasificada con citología de NILM, y sin hallazgos colposcópicos se repite la prueba de VPH-ar, en un año; si no existe infección por VPH-31, continua en tamizaje de rutina en 5 años; ahora que se curó de la infección por VPH-31, da VPH-56 positivo, con citología NILM de apoyo y sin lesión en la biopsia dirigida colposcópica, su intervalo de seguimiento es tres años, tiene beneficios estas estrategias de evaluación.



Acad. Dr. Víctor Manuel  
Vargas Hernández

Editor

La mejor atención para las mujeres es usar pruebas de VPH primarias aprobadas con tantos genotipos como sea posible y aprender a utilizar las estrategias de manejo basadas en riesgos para la positividad incidente y persistente del tipo de VPH; si no es posible realizar la identificación de genotipos de VPH que al menos que se haga la prueba, ayuda a reducir el riesgo de VPH-ar; comprender mejor el papel de la persistencia del VPH-ar, específico para determinar el riesgo de CaCu en mujeres con resultados positivos para el VPH, independientemente del genotipo del VPH, y por qué es tan importante realizar un seguimiento de la persistencia del mismo genotipo para VPH-ar, independientemente del VPH-16 o 18, incluyendo los VPH-31.

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

## ASC-US: Aspectos epidemiológicos, carcinogénicos, citopatológicos y terapéuticos

Víctor Manuel Vargas Hernández, Víctor Manuel Vargas Aguilar, Selene Sam Soto, Sergio Bruno Muñoz Cortés\*

## RESUMEN

Las células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), categoría descrita por el sistema Bethesda para reportes de citología cervical, son cambios anormales sugestivos de lesión intraepitelial escamosa (SIL), pero cualitativa y cuantitativamente de menor grado para un diagnóstico definitivo de SIL. Según la edad de la paciente y el riesgo estimado de lesiones neoplásicas subyacentes, el informe de ASC-US requiere seguimiento adicional con citologías repetidas y pruebas de VPH para su manejo. La importancia del correcto diagnóstico es útil porque es una entidad exclusivamente citológica, no histopatológica y existe alta frecuencia de regresión de ASC-US.

**Palabras clave:** citología, colposcopia, pruebas de VPH, lesión intraepitelial escamosa

## ABSTRACT

Atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US), a category described by the Bethesda system for cervical cytology reports, are abnormal changes suggestive of squamous intraepithelial lesion (SIL), but qualitatively and quantitatively of lesser degree for a definitive diagnosis of SIL. Depending on the patient's age and estimated risk of underlying neoplastic lesions, the ASC-US report requires additional

follow-up with repeat cytology and HPV testing for management. The importance of correct diagnosis is useful because it is an exclusively cytological entity, not histopathological, and there is a high frequency of regression of ASC-US.

**Key words:** cytology, colposcopy, HPV tests, squamous intraepithelial lesion

## ANTECEDENTES

Las células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US), término utilizado de las anomalías celulares por el sistema Bethesda, son cambios que sugieren lesiones intraepiteliales escamosas (SIL), pero no un diagnóstico definitivo de SIL;<sup>1</sup> de 10 a 20% tienen grados variables de lesiones precursoras distintivas al carcinoma de células escamosas (SCC) de cuello uterino.<sup>2,3</sup> La infección persistente por virus del papiloma humano de alto grado (VPH-ar) y el desarrollo de cáncer de cuello uterino (CaCu) se evita con la cobertura y los intervalos en la prevención primaria y secundaria mediante la vacunación contra el VPH y programas de tamizaje, además, el seguimiento y el tratamiento de las lesiones precursoras<sup>4</sup> y de CaCu ha reducido la incidencia y mortalidad a causa de éste.<sup>5,6</sup> En paí-

Vargas Hernández, Víctor Manuel, Vargas Aguilar, Víctor Manuel, Sam Soto, Selene y Muñoz Cortés, Sergio Bruno. ASC-US: Aspectos epidemiológicos, carcinogénicos, citopatológicos y terapéuticos. 2022, 15(1): 8-17

ses desarrollados, su incidencia se redujo a 7.4 por cada 100,000 y las muertes a 2.8 por cada 100,000 mujeres. Cuando el diagnóstico de CaCu se da en etapas tardías la tasa de mortalidad es 100%; las lesiones precancerosas son de crecimiento lento y su tamizaje y tratamiento, en países emergentes, elimina las muertes por CaCu.<sup>5,6</sup> Las tasas de incidencia y mortalidad por edad a nivel mundial varía de 13.1 (6.4 para América del Norte) por cada 100,000 mujeres-año, a (1.9 para América del Norte) por cada 100,000, respectivamente y es el cuarto cáncer más común en mujeres. Se ha relacionado con la deficiencia de alfa-1 antitripsina por predisposición genética, aún sin confirmarse.<sup>7</sup>

Los virus del papiloma humano de alto riesgo causan más de 90% del CaCu y de 50 a 73.8% son atribuidos a genotipos VPH-16 y 12, y 16.4% a VPH-18.<sup>7,8</sup> La prueba de tamizaje ha sido la citología o prueba de Papanicolaou (Pap) y recientemente con citología de base líquida (LBC) y biopsia dirigida por colposcopia,<sup>7,8-10</sup> otras pruebas incluyen la prueba de ADN o RNA de VPH-ar.

EL uso del Pap se remonta a finales de la década de 1940, no se ha utilizado por completo en países emergentes con recursos limitados por varias razones, alto costo y demora en la obtención de resultados; con tasas bajas de cobertura; en países emergentes va de 15 a 20%, incluso menores, o no existen.

La inspección visual del cuello de útero es una nueva forma de detección, con resultados inmediatos y tratamiento exitoso para la mayoría de las lesiones precancerosas identificadas.<sup>9</sup> El Pap cervical negativo se informa de acuerdo con el sistema Bethesda, como "negativa para lesión intraepitelial o malignidad" (Negativo / NILM). Las anomalías de células escamosas que pueden detectarse mediante citología cervical incluyen ASC-US, células escamosas atípicas: no se puede excluir un grado alto (ASC-H), lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL), sesión intraepitelial

escamosa de alto grado (HSIL) y carcinoma de células escamoso invasivo. Las anomalías de las células glandulares incluyen células glandulares atípicas (AGC), incluidas las células endocervicales y endometriales (que no se especifican de otra manera o favorecen a las neoplásicas), adenocarcinoma endocervical in situ (AIS) y adenocarcinoma. La comprensión de ASC-US y sus implicaciones y manejo diagnóstico de ASC-US.<sup>9,10</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

Las lesiones precancerosas de cuello uterino son de crecimiento lento y comunes entre los 35 y los 45 años, con mayor frecuencia en mujeres con virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) positivas, principalmente entre 25 y 35 años, la infección por VPH-ar persistente, durante años o décadas, hace que el pico real de CaCu sea después de los 50 años.<sup>9</sup>

La descripción de ASC-US fue descrita originalmente por Papanicolaou como patología atípica y es una nomenclatura citológica<sup>9</sup> que se informaron simplemente como normales, atípicos o sospechosos/malignos;<sup>9</sup> el ASC-US, representa una mezcla de células epiteliales escamosas en diferentes etapas de transición desde atipia de menor riesgo a lesiones precancerosas, incluso con regresión a la normalidad.<sup>9</sup>

La prevalencia de VPH-ar en pacientes con ASC-US es de 64 a 81%, y la incidencia de VPH-ar-16/18 es de 11.2 a 37%.<sup>9</sup> En mujeres con Pap anormales la prueba de VPH-ar es positiva en 94%.<sup>9</sup>

ASC-US es una categoría diagnóstica común que se considera un diagnóstico difícil entre SIL negativo y confirmada,<sup>9</sup> el seguimiento con pruebas adicionales identifican lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL) o de alto grado (HSIL), ASC-US/ASC-H conjunto que tiene un riesgo menor comparado con LSIL, equivalente a NIC-1 por histopatología y la HSIL (NIC-2/3).<sup>10</sup> La incidencia de ASC-US es baja, de 2.5 a 19.1%.<sup>9</sup>

\* Miembros Colegiados; Colegio Mexicano de Ginecólogos dedicados a la Colposcopia, A.C.

Correspondencia: Víctor Manuel Vargas Hernández. Correo electrónico: vvargashernandez@yahoo.com.mx

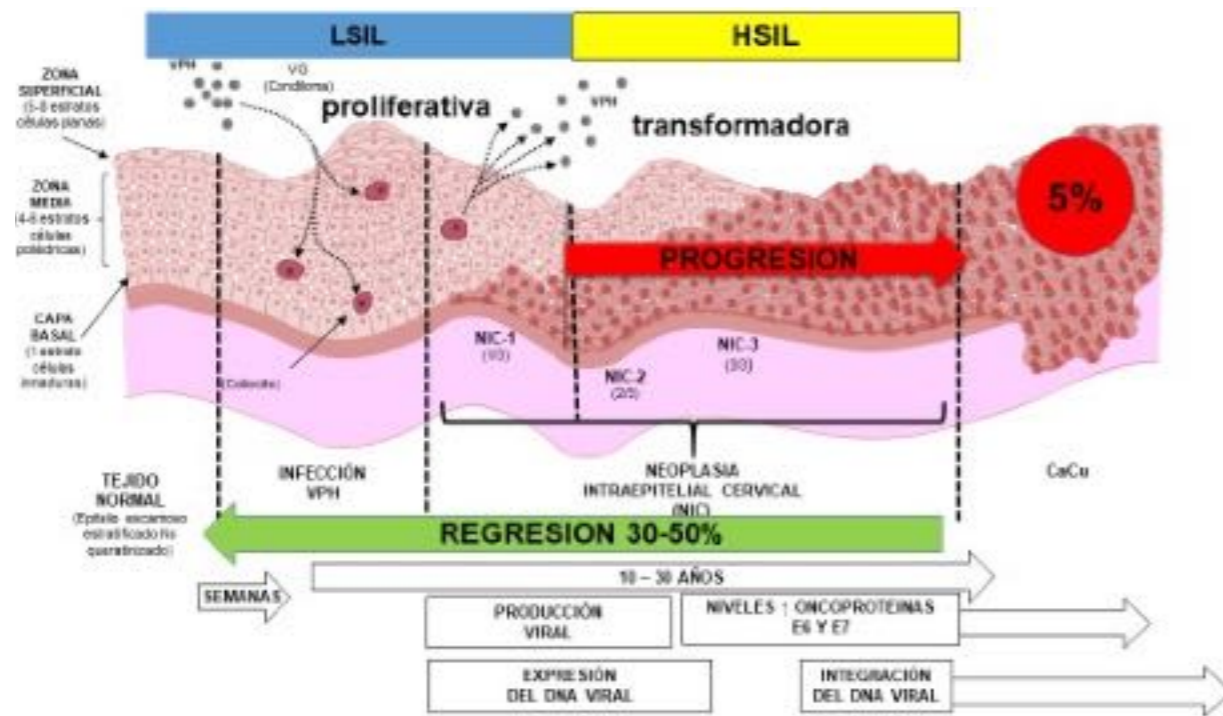
Vargas Hernández, Víctor Manuel, Vargas Aguilar, Víctor Manuel, Sam Soto, Selene y Muñoz Cortés, Sergio Bruno. ASC-US: Aspectos epidemiológicos, carcinogénicos, citopatológicos y terapéuticos. 2022, 15(1): 8-17

**ETIOPATOGENIA**

El CaCu se desarrolla a partir de lesiones precursoras causadas por la infección de VPH-ar persistente. Existen más de 200 genotipos de VPH y se han identificado 13 genotipos de VPH-ar que causan CaCu, los genotipos de VPH-16 y VPH-18 causan 70% del CaCu, y muchas mujeres infectadas por VIH. Las células escamosas atípicas que se observan en la citología cervical pueden estar relacionadas con la infección y neoplasia por VPH o son simplemente imitaciones citológicas causadas por inflamación, secado por aire, atrofia con degeneración y otros artefactos. El 50% de mujeres con células escamosas atípicas están infectadas con VPH-ar, mientras que las

otras mujeres no infectadas no tienen un mayor riesgo de CaCu.<sup>2</sup>

Las células escamosas atípicas están relacionadas con SIL subyacente asociadas con la infección por VPH; en la adquisición inicial de VPH-ar existe respuesta inflamatoria que desaparece en poco tiempo; la progresión a una infección persistente grave está asociada a cambios nucleares y citoplasmáticos por los VPH-16 y 18, y su producción de oncoproteínas o genes virales E6 y E7 codifican proteínas virales en las células escamosas infectadas que promueven la degradación de los genes supresores, de tumores, proteína 53 (p53) y proteína del retinoblastoma (pRb), resultando en la transformación maligna (figura 1).<sup>10</sup>



**Fig. 1.** Carcinogénesis: al adquirir la infección por VPH, este virus infecta a las células basales ocasionando una infección epigenética o la fase productiva de la enfermedad, que se puede identificar con la presencia de colicitos en la citología o clínicamente con la presencia de condilomas que forma un espectro de enfermedades como LSIL o NIC-1, la mayoría regresan a la normalidad (90%) en sólo dos años, únicamente un porcentaje pequeño de la infección por VPH persistente, que es el verdadero factor de riesgo; después se pasa a la fase transformadora, con el tiempo se desarrollan HSIL o NIC-2/3; aun éstas regresan en 30 a 50%; las oncoproteínas de VPH 6 y 7 bloquean a los genes supresores de tumores p53 y pRb, respectivamente, alterando el genoma, bloqueando la apoptosis, provocando la proliferación y desarrollando cáncer; es un evento raro que se presenta de 1 a 5%.

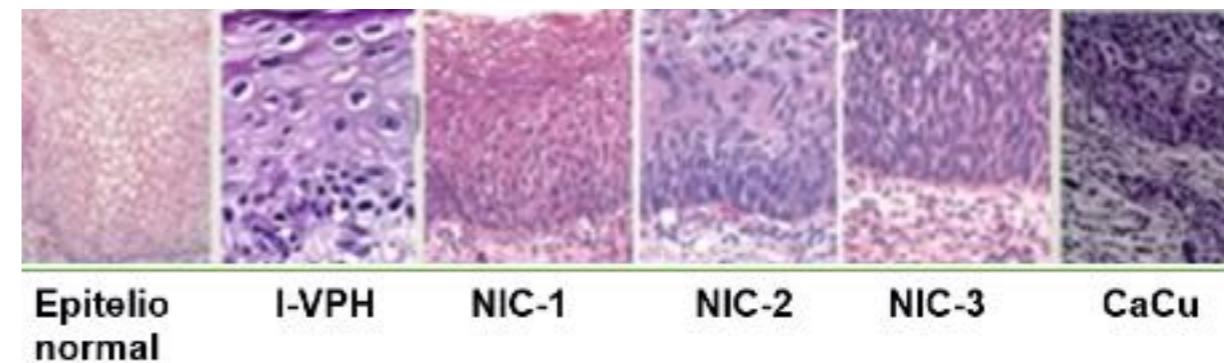
Vargas Hernández, Víctor Manuel, Vargas Aguilar, Víctor Manuel, Sam Soto, Selene y Muñoz Cortés, Sergio Bruno. ASC-US: Aspectos epidemiológicos, carcinogénicos, citopatológicos y terapéuticos. 2022, 15(1): 8-17

En Pap anormales, 74% persistió, 8% retrocedió y 18% progresó.<sup>9</sup> Por inmunohistoquímica (IHQ), la pérdida de proteínas de la cápside en ASC-US progresa a lesión precancerosa; la detección de genotipos de VPH-16 y 18 en ausencia de expresión de la cápside L1 del VPH empeora la lesión;<sup>10</sup> la positividad para VIH promueve la persistencia del VPH con mayor incidencia de ASC-US,<sup>9</sup> un recuento bajo de CD4 y un falta de tratamiento antirretroviral se relacionan con persistencia de la infección por VPH.<sup>9,10</sup>

**CITO-HISTOPATOLOGÍA**

La clasificación histológica conocida como neoplasias intraepiteliales cervicales 1, 2, 3 o NIC-1, 2 y 3 corresponde al número de capas de células epiteliales afectadas por atipia, que reemplaza la terminología de displasia leve, moderada y grave, respectivamente, y que ya no se utilizan (figura 2).

les o intermedias con núcleos agrandados de 2.5 a 3 veces el área de los de las células escamosas intermedias normales, relación núcleo-citoplasma ligeramente aumentado, mínima irregularidad e hiper cromatismo.<sup>1</sup> El citoplasma puede mostrar halo y paraqueratosis atípica, varía debido a diferencias en la preparación de portaobjetos y técnicas de tinción.<sup>9</sup> La distinción entre una verdadera lesión premaligna y una neoplásica se basa en el número, tipo y gravedad del cambio nuclear y citoplasmático. La ASC-US muestra mitosis, borrosidad de los bordes citoplasmáticos, binucleación y perlas corneales; otros incluyen células gigantes epiteliales escamosas y paraqueratosis,<sup>55</sup> la hiper cromasia y agrandamiento de nucléolos sugieren progresión de ASC-US a LSIL/NIC-1 (figura 3); en el diagnóstico diferencial de ASC-US podría representar diferentes patologías NILM, LSIL/NIC-1, HSIL/NIC-2+, e incluso CaCu o ser sólo imitador citológico causado por inflamación (cervicitis),



**Fig. 2.** NIC. Proceso de la carcinogénesis que inicia en el epitelio normal, la infección por VPH, el desarrollo de NIC-1 a NIC-3 y finalmente CaCu.

El sistema Bethesda modificado de clasificación citológica divide las células escamosas atípicas (ASC) en células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) y células escamosas atípicas de alto grado (ASC-H).<sup>9</sup> Los criterios morfológicos de ASC-US incluyen células que tienen la forma y tamaño de células escamosas superficia-

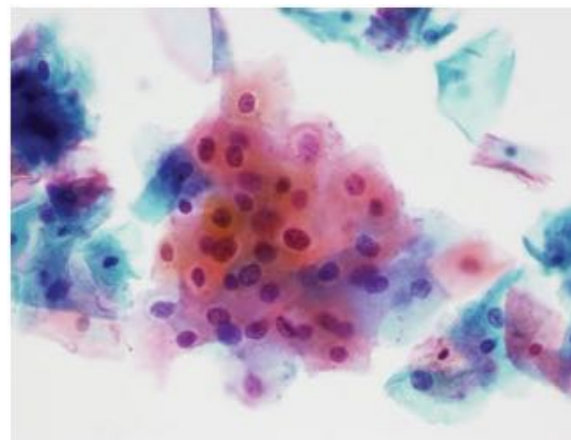
secado por aire, atrofia con degeneración y otros artefactos. La verdadera diferenciación se logra mejor con la prueba de VPH-ar, colposcopia y biopsia dirigida, particularmente en ASC-US persistente;<sup>9,10</sup> el diagnóstico histopatológico y tipo de VPH de las mujeres en seguimiento de Pap con ASC-US, se incrementa con la severidad de la lesión (tabla 1).

Vargas Hernández, Víctor Manuel, Vargas Aguilar, Víctor Manuel, Sam Soto, Selene y Muñoz Cortés, Sergio Bruno. ASC-US: Aspectos epidemiológicos, carcinogénicos, citopatológicos y terapéuticos. 2022, 15(1): 8-17

**TABLA 1.** Diagnóstico histopatológico de mujeres en seguimiento de Pap con ASC-US

Diagnóstico histopatológico	Genotipo VPH-16+	18/45+	Otro+	16+, 18/45+
Benigno	9.1%	7.4%	83.1%	0.4%
NIC-1	12.9%	8.1%	78.4%	0.5%
NIC-2	31.6%	7.4%	59.6%	1.5%
NIC-3	43.6%	3.8%	48.9%	3.8%
SCC	60.0%	20.0%	20.0%	0.0%
Total	14.7%	.6%	77.0%	0.7%

ASC US (células escamosas atípicas de significado indeterminado)  
 NIC (neoplasia intraepitelial cervical)  
 SCC (carcinoma de células escamosas)



**Fig. 3.** Células escamosas compatibles con ASC-US, tienen pérdida de la relación núcleo-citoplasma al aumentar de tamaño, comparadas con células escamosas sanas. Los núcleos son ligeramente más oscuros y tienen membranas nucleares irregulares o hiper cromasia.

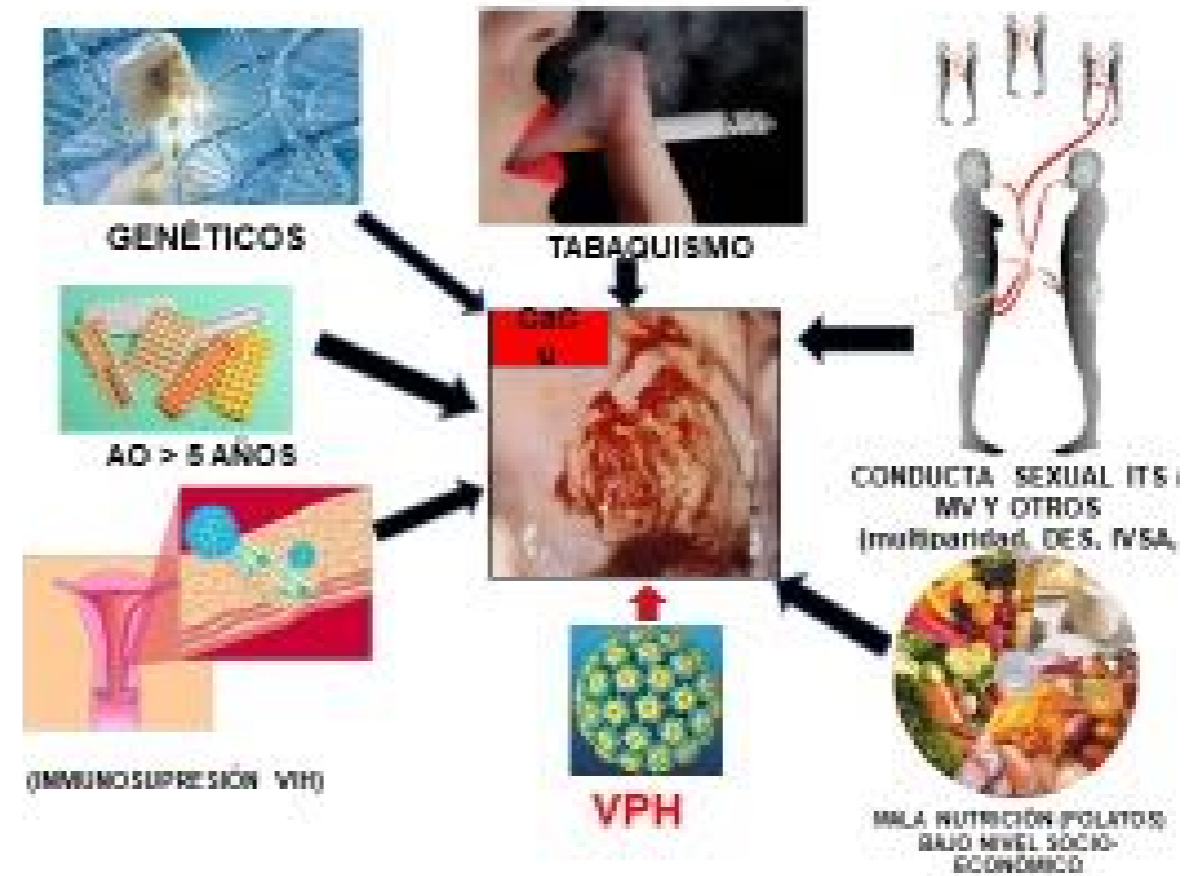
ASC-US no es un diagnóstico clínico, es un informe del Pap en mujeres asintomáticas y se identifica en la detección; puede presentarse con secreción vaginal sanguinolenta, acuosa, dolor lumbar o signos de infección del tracto urinario y se diagnosticada de manera oportuna. Durante el examen físico se evalúa la salud general de la paciente y signos relacionados con patologías que sean la base de los cambios citológicos de ASC-US.

El diagnóstico tardío o CaCu invasivo avanzado no tiene remedio.<sup>9</sup> Los factores de riesgo (FR) para CaCu incluyen inicio de vida sexual activa (IVSA) temprana, múltiples parejas sexuales e infecciones de transmisión sexual (ITS), incluidos el VPH-ar y VIH. Las mujeres que nunca se han realizado el Pap inicial presentaban una forma más grave de lesión precancerosa o CaCu. El tabaquismo prolongado e intenso también se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de cuello uterino (figura 4).

El examen de detección de CaCu, a partir de los 25 años en mujeres<sup>6</sup> con pruebas de tamizaje de detección a intervalos regulares y constante de mujeres para CaCu, reduce la incidencia y muertes por CaCu invasivo; en mujeres con VSA que presentan síntomas ginecológicos o perianales, incluyendo hemorragia vaginal anormal, flujo vaginal, disuria o picazón vaginal, se realiza la prueba de triaje.<sup>9</sup> En mujeres inmunocompetentes y asintomáticas se inician las pruebas de tamizaje a partir de los 25 años; en las de 30 años o mayores, donde la persistencia de VPH-ar significa problemas, se recomienda la prueba de VPH-ar primaria o la prueba conjunta (prueba de VPH-ar y Pap) cada cinco años, o la detección mediante citología sólo cada tres años<sup>9</sup> y

Vargas Hernández, Víctor Manuel, Vargas Aguilar, Víctor Manuel, Sam Soto, Selene y Muñoz Cortés, Sergio Bruno. ASC-US: Aspectos epidemiológicos, carcinogénicos, citopatológicos y terapéuticos. 2022, 15(1): 8-17

**Factores de riesgo para cáncer de cuello de útero**



**Fig. 4.** Factores de riesgo para cáncer de cuello de útero, el principal es la infección por VPH persistente, la predisposición genética, así como el tabaquismo, la inmunosupresión y actividades sexuales, como las múltiples parejas, multiparidad, hombre de alto riesgo polígamo y monógamo con diferentes parejas, las ITS, particularmente la clamidia, que afecta la microbiota vaginal (MV), exposición al dietilestilbestrol e inicio de la vida sexual activa, y mala nutrición con la deficiencia de folatos asociadas a un nivel socioeconómico bajo.

no se recomiendan para mujeres menores de 25 años porque la mayoría de las infecciones por VPH son transitorias o desaparecen, en mujeres mayores de 74 años se suspende el tamizaje si han tenido un programa de tamizaje adecuado negativo (tres Pap negativos o dos pruebas de VPH negativas en los últimos 10 años).

La prueba de triaje o apoyo incluye citología con Pap o LBC, inspección visual con ácido

acético (IVAA) más colposcopia, prueba de VPH-ar, o cualquier combinación recomendada regionalmente.<sup>9</sup> Las pruebas de clasificación permiten un resultado de ASC-US verdadero o de NILM, LSIL o HSIL. Inicialmente, se realiza un examen vaginal bimanual y con espéculo, y el Pap se realiza solo o junto con la prueba de VPH-ar (Co-testing); o la IVAA se realiza sola o en combinación con la prueba de VPH-ar, o Prueba de VPH-ar primaria. Se recomienda el Co-testing, porque las pruebas

Vargas Hernández, Víctor Manuel, Vargas Aguilar, Víctor Manuel, Sam Soto, Selene y Muñoz Cortés, Sergio Bruno. ASC-US: Aspectos epidemiológicos, carcinogénicos, citopatológicos y terapéuticos. 2022, 15(1): 8-17



Fig. 5. La inspección visual con ácido acético.

de VPH-ar son más sensibles que el Pap solo, es poco frecuente la aparición de CaCu en mujeres con pruebas de VPH-ar negativos/ Pap positivos.<sup>9,10</sup>

La inspección visual con ácido acético implica la aplicación de ácido acético diluido de 3 a 5% durante un minuto en el cuello de útero, la presencia de cambios aceto-blancos de las lesiones cervicales causado por la alta absorción de ácido acético por las células precancerosas ricas en proteínas<sup>10</sup> logra una buena visualización del cuello uterino después de la aplicación con una luz brillante con magnificación, se informan como IVAA negativo, IVAA positivo (figura 5) o con sospecha de cáncer; figura de VIA y VILI. Las biopsias de cuello uterino guiadas por colposcopia generalmente se realizan para IVAA positiva y sospechosa para pacientes con cáncer.<sup>9</sup>

### MANEJO DE ASC-US

Es un reto el manejo de la variabilidad en el diagnóstico de ASC-US, con posibilidad de

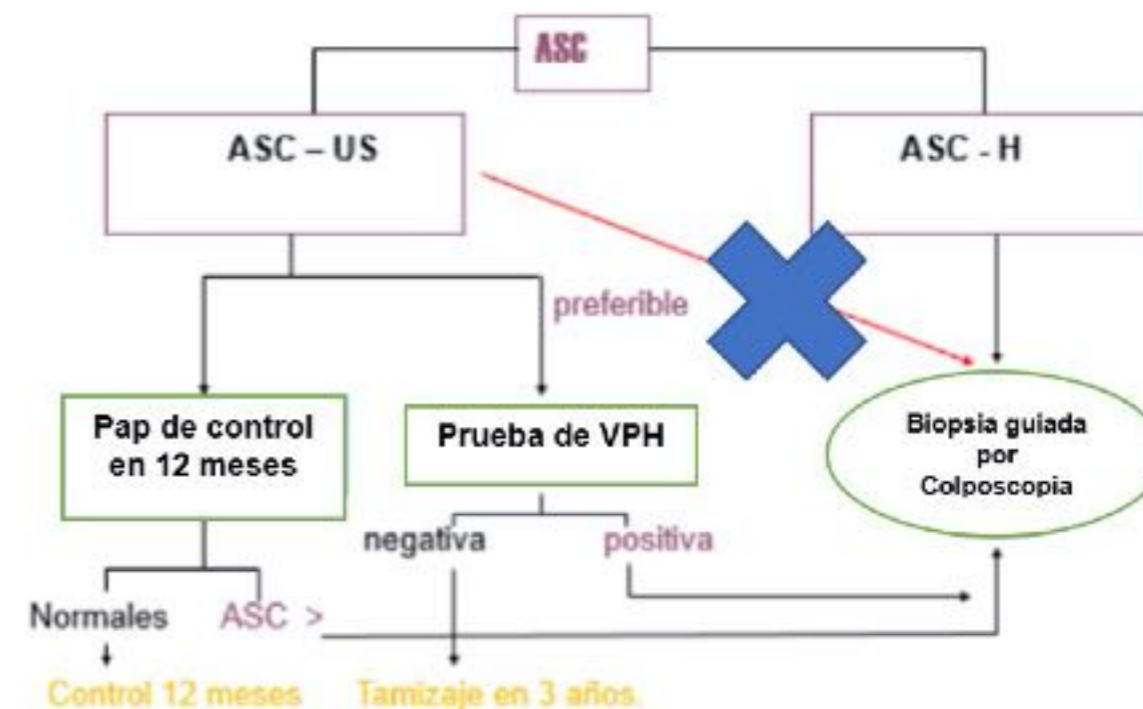
sobretratar y/o riesgo de progresión a lesiones precancerosas e incluso CaCu con tratamiento conservador, especialmente si no se realiza seguimiento estrecho, 68% de ASC-US retrocedió a la normalidad a los 24 meses, mientras que 7.13% progresó a una SIL mayor en el mismo periodo.<sup>9,10</sup> El manejo de ASC-US, como ASC, y ASC-H (figura 6).

El diagnóstico de ASC-US tiene importancia clínica cuando se asocia con una prueba de VPH-ar positivo, refleja o en Co-testing es alta la incidencia de ASC-US, éste remite o se vuelve negativo, y si persiste y progresa se volvería LSIL o HSIL. Los principales factores responsables de la persistencia no se comprenden completamente, sólo se sabe que la infección por VPH-ar persistente es más común en pacientes VIH positivas que negativas, lo que resulta en mayor incidencia de CaCu en pacientes VIH positivas.

Un reporte de ASC-US inicial no justifica un tratamiento adicional, excepto repetir el Pap solo o realizar IVAA, colposcopia o prueba de VPH cuando sea posible,<sup>11</sup> el ASC-US persistente, incluido el ASC-H, requiere una clasificación e intervención, incluida envió a colposcopia; se define la persistencia de ASC-US en Pap repetido a los 12 meses. Las pruebas de VPH-ar, antes de la colposcopia en mujeres con ASC-US persistente, proporcionaron una mejor sensibilidad diagnóstica en comparación con un diagnóstico de NIC-2+;<sup>11</sup> el riesgo de NIC-3+, por las pruebas actuales y antecedentes, aunque sean desconocidos, es factor para las recomendaciones de colposcopia, tratamiento o vigilancia.

En pacientes menores de 25 años con LSIL, ASC-US, prueba de VPH-ar-positivo o ASC-US sin prueba de VPH-ar, se prefiere repetir el Pap al año, y si el resultado es NILM/ASC-US/LSIL, se necesita otro Pap repetido en un año, después de eso, si el resultado es negativo pasa a tamizaje de rutina, basado en la edad. Si la prueba del VPH se realizó por primera vez para un paciente con ASC-US y es negativa, no se repite el Pap y pasa a tamizaje

Vargas Hernández, Víctor Manuel, Vargas Aguilar, Víctor Manuel, Sam Soto, Selene y Muñoz Cortés, Sergio Bruno. ASC-US: Aspectos epidemiológicos, carcinogénicos, citopatológicos y terapéuticos. 2022, 15(1): 8-17



ASC (Células escamosas atípicas)  
 VPH (Virus del papiloma humano)  
 ASC-H (Células escamosas atípicas donde no se puede descartar HSIL)

Fig. 6. Manejo de ASC-US, ASC-H. Seguimiento con Pap en 12 meses o prueba de VPH preferible, en ASC-H colposcopia.

de rutina basada en la edad. La colposcopia está indicada si el primer Pap repetido al año muestra HSIL/ASC-H/ AGC/AIS, o cuando el segundo Pap repetido al año muestra ASC-US o lesiones más graves (ASC-US+).<sup>9,10</sup>

Usar las estimaciones de riesgo de NIC-3+ (basadas en las pruebas de VPH y antecedentes), se puede diferir la colposcopia en pacientes si solo Pap con anomalías menores que indiquen infección por VPH, siempre que el riesgo de tener NIC-3+ sea bajo. En pacientes con prueba de VPH-ar, con anomalías en el Pap (LSIL/ASC-US) y que tiene antecedentes de pruebas de VPH de detección documentadas, se repiten las pruebas de VPH al año.<sup>11</sup>

Los tratamientos incluyen métodos de ablación y excisionales, sólo en HSIL, adenocarcinoma in situ.<sup>11,12</sup> Durante la crioterapia, se usa gas dióxido de carbono u óxido nitroso para congelar a una profundidad de 3 a 5 mm con guía colposcópica, provoca necrosis tisular y sus complicaciones son mínimas.<sup>12</sup> Un enfoque de visita única con tamizaje y tratamiento, especialmente en países emergentes.<sup>10-12</sup>

El manejo farmacológico<sup>12</sup> en ASC-US con diferentes fármacos, complementos nutritivos antioxidantes, ditriamino, betaglucano tóxico, las pruebas de VPH y Pap a los seis meses, 73% se negativizó sin efectos secundarios, los efectos de ácido poli-gamma-glutámico oral 1 a 1.5 g al día, la tasa de eliminación fue de 44% la

Vargas Hernández, Víctor Manuel, Vargas Aguilar, Víctor Manuel, Sam Soto, Selene y Muñoz Cortés, Sergio Bruno. ASC-US: Aspectos epidemiológicos, carcinogénicos, citopatológicos y terapéuticos. 2022, 15(1): 8-17

dosis oral diaria de betacarotenos en NIC-1 y 2, después de 12 meses de tratamiento, 60% de regresó a NIC-1; en NIC-3, el uso de celecoxib oral diario 400 mg es controvertido.<sup>11-12</sup>

Las complicaciones son por falta o seguimiento inadecuado o resultado del tratamiento; en general, no progresa a HSIL/NIC-2+ o CaCu invasivo, existe el riesgo de sobretratamiento de ASC-US/LSIL. Todas las formas de tratamiento conllevan un riesgo pequeño de complicaciones, desde dolor leve durante el procedimiento a hemorragia, dolor posoperatorio y flujo vaginal marrón; los procedimientos ablativos o excisionales en presencia de cervicitis, vaginosis bacteriana o tricomoniasis vaginal da lugar a una secreción vaginal intensa y maloliente. La recurrencia de la lesión indica mal tratamiento por escisión incompleta de la lesión o zona de transformación, aunque la presencia de VPH es un predictor más fuerte de falla terapéutica, la persistencia es mayor en mujeres VIH comparadas con inmunocompetentes.<sup>10-12</sup>

La mayoría de los diagnósticos de ASC-US tienen un buen pronóstico.<sup>10-12</sup> La eliminación de infección por VPH devuelve los tejidos cervicales a la normalidad, pero la progresión a HSIL/NIC-2+ se trata con crioterapia, LLETZ o cono, y el paciente tiene la posibilidad de una eliminación completa de por vida de la posibilidad de CaCu; se tratan ambulatoriamente y se les administran analgésicos orales leves, se les indica que eviten las relaciones sexuales durante cuatro a seis semanas y que usen condones cuando la abstinencia falla, no se coloquen tampones ni se duchen. En aquellas que desarrollen secreción maloliente o secreción vaginal persistente más allá de los 14 días se debe realizar una reevaluación y tratamiento. Cuando existan signos de infección posoperatoria, se hace cultivo, y la mujer se trata empíricamente con doxiciclina 100 mg por vía oral dos veces al día durante siete días y metronidazol 400 mg por vía oral tres veces al día durante siete días.

## DISCUSIÓN

El CaCu avanzado, ya sea en mujeres VIH positivas o negativas, tiene una mortalidad del 100% y las mujeres deben ser conscientes de la importancia de las pruebas de tamizaje para la detección a intervalos regulares y la disponibilidad de la vacuna contra el VPH. Las pacientes con ASC-US deben ser educadas y seguidas para que no se pierdan y luego desarrollen CaCu; los costos de la detección con prueba de VPH-ar y tratamiento del CaCu son altos, por lo que durante la prevención primaria y secundaria, con mejores resultados; incluida la modificación del estilo de vida, la demora del IVSA, reducción de parejas sexuales, uso de condones, circuncisión masculina y eliminar el tabaquismo.

La cobertura para las pruebas de tamizaje para la detección de CaCu en la mayoría de los países emergentes con recursos limitados todavía está por debajo del 35% de la población; se realizan pruebas de tamizaje de detección y seguimiento para detectar lesiones precancerosas cervicales, generalmente mediante Pap, IVAA con colposcopia, toma de biopsia y prueba de VPH-ar. Es posible realizar al menos una prueba de tamizaje para la detección de CaCu en cualquier país del mundo donde no se disponga de programas organizados de detección de CaCu. Priorizar e integrar las pruebas de VPH-ar ayuda a reducir el CaCu y su eliminación.<sup>10-12</sup>

El diagnóstico de ASC-US, hallazgo anormal que requiere una evaluación adicional a partir de los seis meses posteriores al resultado inicial, puede significar NILM o una lesión precancerosa verdadera, es un reto su manejo y su clasificación con pruebas moleculares e histopatología. La IVAA y tratamiento en el mismo día reduce la incidencia de CaCu; en pacientes con VIH se prioriza la IVAA simple y económica como procedimiento de detección y tratamiento con enfoque de visita única. La vacunación contra el VPH, a gran escala antes del IVSA, es la clave para la eliminación

Vargas Hernández, Víctor Manuel, Vargas Aguilar, Víctor Manuel, Sam Soto, Selene y Muñoz Cortés, Sergio Bruno. ASC-US: Aspectos epidemiológicos, carcinogénicos, citopatológicos y terapéuticos. 2022, 15(1): 8-17

del CaCu; la mayoría de las mujeres que recibirían un diagnóstico ASC-US son asintomáticas, es necesario involucrar a mujeres, crear conciencia y evaluar a todas las sexualmente activas, para detectar lesiones precursoras de CaCu. También es fundamental la interacción de la cultura, comportamiento y nivel socioeconómico y su relación con la incidencia de CaCu,<sup>2,3</sup> así como informar a pacientes y crear conciencia sobre los beneficios de la detección de CaCu y sus peligros. El diagnóstico y

el tratamiento de lesiones precancerosas de cuello uterino deben realizarse en colaboración con citopatólogos, ginecólogos oncólogos y manejos ablativos y excisionales. Se ha demostrado que la vacunación profiláctica contra el VPH en niñas de nueve a 15 años tiene una enorme disminución en las nuevas infecciones por VPH, por lo que se debe ampliar la cobertura mundialmente;<sup>10-12</sup> el informe de ASC-US requiere seguimiento adicional con citologías repetidas y pruebas de VPH para su manejo.

## REFERENCIAS

1. Molina-Pineda *et al.* (2020). High frequency of HPV genotypes 59,66,52,51,39 and 56 in women from Western Mexico. *BMC Infectious Diseases*, 20, 889.
2. Vargas Hernández VM, Vargas Aguilar. Eliminación del cáncer cervical. *Gineco FLASOG*. 15 de marzo 2020.
3. Vargas Hernández Víctor Manuel. Toward A Better Screening for Cervical Cancer. *Cytol Histol Int J*. 2020, 4(1): 000116.
4. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M, Ferlay J, Bray F. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. *Lancet Glob Health*. 2020 Feb;8(2):e191-e203.
5. Elizabeth T. H. Fontham, Andrew M. D. Wolf, Timothy R. Church, Ruth Etzioni, Christopher R. Flowers, Abbe Herzig, Carmen E. Guerra, Kevin C. Oeffinger, Ya-Chen Tina Shih, Louise C. Walter, Jane J. Kim, Kimberly S. Andrews, Carol E. DeSantis, Stacey A. Fedewa, Deana Manassaram-Baptiste, Debbie Saslow, Richard C. Wender, Robert A. Smith. Cervical cancer screening for individuals at average risk: 2020 guideline update from the American Cancer Society. *Ca Cancer J Clin*. 2020;0:1-26. <https://doi.org/10.3322/caac.21628>.
6. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2020;24: 102-131.
7. Zhou F, Chen Y, Strickland AL, Chen H, Zhang X. Prevalence of genotype-specific human papillomavirus in cytology specimens and cervical biopsies, and its implication in cervical cancer risk stratification: a retrospective study of 10647 cases. *J Cancer*. 2021; 12(23):7167-7176.
8. Fokom Domgue J, Futuh B, Ngalla C, Kakute P, Manjuh F, Manga S, Nulah K, Welty E, Schmeler K, Welty T. Feasibility of a community-based cervical cancer screening with "test and treat" strategy using self-sample for an HPV test: Experience from rural Cameroon, Africa. *Int J Cancer*. 2020 Jul 01;147(1):128-138.
9. Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W, Poitras N, Befano B, Locke A, Guido RS, Wiser AL, Gage JC, Katki HA, Wentzensen N, Castle PE, Schiffman M, Lorey TS. Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2020 Apr;24(2):132-143.
10. Víctor Manuel Vargas Hernández, Víctor Manuel Vargas Aguilar, Erik Efraín Sosa Durán, Ziah Abhoard Hasan. Prevención, detección, diagnóstico y tratamiento de las lesiones precursoras y cáncer del cuello uterino. *FLASOG*. 18 de enero 2021.
11. Ndifon CO, Al-Eyd G. Células escamosas atípicas de significado indeterminado. [Actualizado el 26 de diciembre de 2020]. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 enero.
12. Alrajjal A, Pansare V, Choudhury MSR, Khan MYA, Shidham VB. Squamous intraepithelial lesions (SIL: LSIL, HSIL, ASCUS, ASC-H, LSIL-H) of Uterine Cervix and Bethesda System. *Cytojournal*. 2021 Jul 17;18:16.

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Genotipos de virus de papiloma humano de alto riesgo oncogénico prevalentes en México

Mariana Genoveva Hernández Espinoza\*, Kathy Flores Barrios\*\*, Víctor Manuel Vargas Hernández\*\*\*

## RESUMEN

**ANTECEDENTES.** Los Virus de Papiloma Humano (VPH) con capacidad para infectar las mucosas del aparato genital se han clasificado en dos grupos, según el riesgo de producir cáncer de cuello uterino. Los genotipos incluidos en los VPH de alto riesgo son los siguientes: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82. Conocer la prevalencia de genotipos de VPH de alto riesgo en mujeres mexicanas es esencial para los programas de detección del cáncer de cuello uterino y para el desarrollo de programas de vacunación contra el VPH basados en la prevalencia específica. **OBJETIVO.** Revisión de estudios realizados en población mexicana, en donde se expone la prevalencia de los genotipos de alto riesgo oncogénico encontrados en diferentes regiones de México. **METODOLOGÍA.** Estudio retrospectivo, observacional, pormenorizado, selectivo y crítico que integra la información esencial en una perspectiva unitaria y de conjunto para poder conocer de manera rápida y objetiva la información actual en torno a los genotipos de VPH de alto riesgo oncogénicos reportados en México. **CONCLUSIÓN.** Existe mayor prevalencia de VPH 51 en el centro de México (Aguascalientes y ciudades vecinas en los estados de Jalisco y Zacatecas) y mayor prevalencia de VPH 16 en el occidente de

México (Aguascalientes, Colima, Guanajuato, Jalisco, Michoacán y Nayarit), así como en el noreste (Nuevo León y Tamaulipas) y centro-sur (Ciudad de México). De manera global, el genotipo de virus de papiloma humano de alto riesgo oncogénico con mayor prevalencia en México es VPH 16, seguido de VPH 31 y VPH 51.

**Palabras clave:** virus de papiloma humano, alto riesgo oncogénico, genotipos, México

## SUMMARY

**BACKGROUND.** Human Papilloma Viruses (HPV) with the capacity to infect the mucous membranes of the genital tract have been classified into two groups, according to the risk of producing cervical cancer. The genotypes included in high-risk HPV are the following: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 and 82. Knowing the prevalence of high-risk HPV genotypes in Mexican women is essential for cervical cancer screening programs and for the development of HPV vaccination programs based on specific prevalence. **OBJECTIVE.** Review of studies carried out in the Mexican population, where the prevalence of genotypes of high oncogenic risk found in

Hernández Espinoza, Mariana Genoveva; Flores Barrios, Kathy y Vargas Hernández, Víctor Manuel. Genotipos de virus de papiloma humano de alto riesgo oncogénico prevalentes en México. 2022, 15(1): 18-23

different regions of Mexico is exposed. **METHODOLOGY.** Retrospective, observational, detailed, selective and critical study that integrates the essential information in a unitary and overall perspective to be able to quickly and objectively know the current information on the genotypes of high-risk oncogenic HPV reported in Mexico. **CONCLUSION.** There is a higher prevalence of HPV 51 in central Mexico (Aguascalientes state and neighboring cities in the states of Jalisco and Zacatecas) and a higher prevalence of HPV 16 in western Mexico (Aguascalientes, Colima, Guanajuato, Jalisco, Michoacán and Nayarit) as well as northeast (Nuevo León and Tamaulipas states) and south-central (Mexico City). Overall, the genotype of human papillomavirus with the highest oncogenic risk in Mexico is HPV 16, followed by HPV 31 and HPV 51.

**Key words:** human papillomavirus, high oncogenic risk, genotypes, Mexico.

## ANTECEDENTES

El cáncer de cuello uterino es un problema de salud pública al constituir la segunda causa de muerte por neoplasia maligna en mujeres en edad reproductiva.

Estudios efectuados en esta década han comprobado la importancia de la prevención de infección de virus de papiloma humano (IVPH), la cual, al encontrarse persistente, es causal de lesiones premalignas a nivel cervical y posteriormente evolucionar a cáncer.

Según cifras publicadas por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en 2016 ocurrieron en el país 4,050 fallecimientos atribuibles al cáncer de cuello uterino (11 por día), lo que representó el 1.32% de todas las muertes femeninas que se presentaron en ese año, con una tasa de 11.4 decesos por cada 100 mil mujeres de 25 años o más. En ese mismo año, se presentaron 3,550 casos nuevos de cáncer de cuello uterino, 65% de los cuales se concentraron en un tercio del total de las entidades federativas mexicanas. El

grupo con mayor número de casos reportados se ubicó entre los 25 a 45 años.

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) estima que, en 2018, más de 72 mil mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de cuello uterino y casi 34 mil fallecieron por esta enfermedad en la región de las Américas. Es de destacar que la tasa de mortalidad es tres veces más alta en América y el Caribe que en Norteamérica.

El VPH se divide en dos clases: 1) oncogénico y 2) no oncogénico. La infección con virus oncogénico (o de alto riesgo) generalmente es un factor necesario, pero no suficiente para el desarrollo de neoplasia cervical escamosa.

El modelo actual de carcinogénesis cervical plantea que la IVPH da como resultado una infección transitoria o persistente.

Los VPH con capacidad para infectar las mucosas del aparato genital se han clasificado en dos grupos, según el riesgo de producir cáncer de cuello uterino. Los genotipos incluidos en los VPH de alto riesgo son los siguientes: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82.

Se considera que los genotipos 16 y 18 del VPH causan aproximadamente 70% de todos los casos de cáncer de cuello uterino, en todo el mundo, seguidos en orden de frecuencia por los genotipos 31, 33, 45, 52 y 58.

La prevalencia y la distribución genotípica de las IVPH varían mucho entre las poblaciones; por ejemplo, los genotipos 31 y 33 son más prevalentes en Europa y Estados Unidos, mientras que los genotipos 35 y 45 son más frecuentes en África y los genotipos 52 y 58 en Asia.

Conocer la prevalencia de genotipos de VPH alto riesgo en mujeres mexicanas es esencial no sólo para los programas de detección del cáncer de cuello uterino sino también para el desarrollo de programas de vacunación contra el VPH basados en la prevalencia específica.

\*Ginecología y Obstetricia, Hospital General León, Gto.; \*\*Coordinadora Académica COMEGIC;

\*\*\*Presidente del Colegio Mexicano de Ginecólogos Oncólogos.

Correspondencia: dra.marianahernandez@hotmail.com

Hernández Espinoza, Mariana Genoveva; Flores Barrios, Kathy y Vargas Hernández, Víctor Manuel.  
Genotipos de virus de papiloma humano de alto riesgo oncogénico prevalentes en México. 2022, 15(1): 18-23

El objetivo del presente artículo es efectuar una revisión de estudios realizados en población mexicana, en donde se expone la prevalencia de los genotipos de alto riesgo oncogénico encontrados en diferentes regiones de México.

## MATERIAL Y MÉTODOS

La metodología, al ser un artículo de revisión, es un estudio retrospectivo, observacional, pormenorizado, selectivo y crítico que integra la información esencial en una perspectiva unitaria y de conjunto para poder conocer de manera rápida y objetiva la información actual en torno a los genotipos de VPH de alto riesgo oncogénicos reportados en México. La búsqueda bibliográfica se centró en la identificación de artículos que informaban sobre la prevalencia de VPH de alto riesgo en México en los últimos cinco años; obteniéndose a través del motor de búsqueda PubMed que permite consultar principal y mayoritariamente los contenidos de la base de datos MEDLINE, así como la base de datos Embase.

## RESULTADOS

Se analizaron seis artículos, los cuales constaban en su mayoría de estudios transversales, con muestras de VPH obtenidas de diferentes regiones de México. Existe diferencia significativa tanto en el número de población en estudio, así como en el tipo de prueba realizada para la detección de VPH de alto riesgo. Sin embargo, se observa similitud en criterios de inclusión (mayores de 18 años de edad, sexualmente activas) y criterios de exclusión (embarazadas, antecedente de histerectomía, enfermedad crónica degenerativa), así como edad en rango dentro de lo estipulado para tamizaje de cáncer de cuello uterino en México, el cual es a partir de los 25 años y terminar, salvo situaciones especiales, a los 69 años.

Se documenta en el artículo de Hernández-Rosas *et al.*, la prevalencia de 24 genotipos de VPH (16 genotipos de VPH alto riesgo y 8 genotipos de VPH bajo riesgo), los cuales se ob-

tuvieron mediante PCR multiplex y ensayo basado en espectrometría de masas. Las muestras se obtuvieron de cuello uterino de 1,000 mujeres del estado de Sonora. Se observó en dicho estudio una prevalencia general del VPH de 27.2% (272/1000). De los genotipos analizados 199 (19,9%) mujeres presentaron genotipos de VPH alto riesgo (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 73, 82) y 73 mujeres (7.3%) genotipos VPH bajo riesgo (6, 11, 34, 42, 70, 81). En orden decreciente, los genotipos más frecuentes fueron 6 (8.5%), 31 (8.1%), 53 (4.4%), 16 (3.7%), 56 (3.7%) y 33 (3.7%). La mayor prevalencia de VPH de alto riesgo se encontró en mujeres de 46 a 50 años.

El estudio realizado por Campos *et al.*, evaluó la presencia de 37 genotipos de VPH tanto de alto como de bajo riesgo oncogénico, esto en 883 mujeres del centro de México (estado de Aguascalientes y ciudades vecinas en los estados de Jalisco y Zacatecas) quienes contaban con lesiones premalignas y cáncer de cuello uterino. La extracción de ADN se llevó a cabo utilizando AmpliLute Liquid Media Extraction Kit (Roche). Todas las muestras se analizaron primero mediante PCR convencional de ciclo único, las que resultaron positivas para el VPH con cualquiera de los conjuntos de cebadores se genotiparon. De las 883 muestras analizadas, 699 (79.2%) fueron positivas para al menos un genotipo de VPH. Se observó prevalencia inusualmente alta de VPH 51 en todos los grados de lesión (31.2% de lesiones de bajo grado, 47.1% de lesiones de alto grado y 49.5% de los casos de cáncer de cuello uterino) y también entre muestras de citología normal (4.20%, sólo superado por el VPH 16). El VPH 18 tuvo una prevalencia entre 5 y 10 veces menor que el VPH 51, particularmente entre los casos de cáncer de cuello uterino.

Debido al alto potencial para desarrollar lesiones premalignas tanto en cérvix como en cavidad oral, se realizó un estudio de prevalencia de IVPH en la cavidad bucal de una comunidad indígena del municipio de Siltepec, Chia-

Hernández Espinoza, Mariana Genoveva; Flores Barrios, Kathy y Vargas Hernández, Víctor Manuel.  
Genotipos de virus de papiloma humano de alto riesgo oncogénico prevalentes en México. 2022, 15(1): 18-23

pas. Garza-Ramos *et al.*, estudió 198 muestras orales de indígenas chiapanecos, 69.2% (137/198) mujeres y 30.8% (61 /198) hombres, con una edad media de 41.8 ± 15.3 años. Se realizó la detección de VPH mediante PCR. A través del análisis de secuenciación se evidenciaron 87.5% con VPH-13, 8.33% con VPH-16; y 4.17% con VPH-32, VPH-81 y VPH- 83 cada uno.

Con respecto al occidente de México, se estudió la prevalencia de genotipos de VPH en 3,000 muestras de cuello uterino, esto mediante COBAS 4800. El estudio realizado por Molina-Pineda *et al.*, incluye seis estados (Aguascalientes, Colima, Guanajuato, Jalisco, Michoacán y Nayarit). 2,636 mujeres (87.9%) resultaron negativas para el VPH y 364 mujeres (12.1%) dieron positivo en al menos un VPH de alto riesgo detectado por la prueba COBAS 4800. De los 3,000 pacientes incluidos en el análisis COBAS 4800, se seleccionaron al azar 300 muestras positivas para el VPH para ser genotipadas por Linear Array (LA). Los genotipos de VPH más frecuentes encontrados fueron VPH 16 (22.0%, n = 66), VPH 59 (18.0%, n = 54), VPH 66 (16.3%, n = 49), VPH 52 (15.3%, n = 46), VPH 51 (15.0%, n = 45), HPV 31 (14.3%, n = 43), VPH 39 (12.0%, n = 36) y HPV 56 (11.0%, n = 33).

Con respecto a las regiones norte y central de México, Luna-Aguirre *et al.* estudiaron un total de 724 muestras de mujeres (F) (70.8%) y hombres (M) (28.9%). Las muestras fueron obtenidas de las regiones genitales (cuello uterino, vulva y vagina en mujeres; uretral, pene, escroto e ingle en hombres); y se recogieron raspaduras y verrugas del ano. Además, se tomaron hisopos de lesiones laríngeas. Del total de muestras 241 (33%) provenían del noreste (NE) (Nuevo León y Tamaulipas) y 483 (66%) del centro-sur (SC) (Ciudad de México). Los pacientes se clasificaron como VPH negativos o VPH positivos y este último grupo se dividió en cuatro subgrupos: mujeres y hombres de la región NE (NE-F y NE-M, respectivamente) y mujeres y hombres de la región SC de México (SC-F y SC-M, respectivamente). De las 724

muestras de lesiones clínicamente evidentes, 92 (13%) fueron confirmadas como negativas para el VPH y 632 (87%) como positivas. De estos últimos, 71.2% (450/632) procedían de mujeres, 28.5% (180/632) de hombres y en 0.3% (2/632) no se proporcionó el género. La mayoría de las muestras positivas procedían de la región genital, casi 99% en ambos subgrupos femeninos y 90% (NE) y 82% (SC) en los subgrupos masculinos. En total, se detectaron 43 tipos virales diferentes, 20 de alto riesgo (AR) y 23 de bajo riesgo (BR).

La genotipificación mostró una prevalencia predominante de los tipos de VPH 16 (37%), 6 (13%), 59 (6%) y 11, 18 y 66 (5.4%) en NE-F; Tipos de VPH 6 (17%), 16 (15%), 11 (14.5%), 18 (12%) y 53 (6%) en SC-F; VPH tipos 16 (38%), 6 (21%), 11 (13%) y 59 y 31 (7.5%) en NE-M; y tipos de VPH 6 (25%), 11 (22%), 18 (17%) y 16 (11.5%) en SC-M.

En el estudio efectuado por Torres-Poveda *et al.*, se analizaron muestras de cuello uterino de 115,651 mujeres usuarias del programa de cribado del VPH y detección temprana del cáncer de cuello uterino reclutadas en 23 centros de atención del Instituto de Seguridad y Servicio Social para Trabajadores del Estado (ISSSTE) para detectar el VPH de alto riesgo. Se realizó el análisis automatizado de genotipado del VPH alto riesgo con la prueba Cobas 4800. Se describieron los resultados como positivo para VPH 16, positivo para VPH 18 y positivo para VPH-AR (alto riesgo) no 16/18. La prevalencia general de IVPH en la población femenina afiliada al ISSSTE en el año 2013 al año 2015 fue de 13%.

La prevalencia de una sola infección por VPH 16 fue de 1.3% y 2.2% con coinfección por otros VPH-AR. La prevalencia de infección única por VPH 18 fue del 0.54 % y del 0.9% con coinfección con otros VPH-AR. La prevalencia de infección única por HPV no 16/18 y con coinfección con HPV 16 o HPV 18 fue de 10 y 11%, respectivamente.

Hernández Espinoza, Mariana Genoveva; Flores Barrios, Kathy y Vargas Hernández, Víctor Manuel.  
Genotipos de virus de papiloma humano de alto riesgo oncogénico prevalentes en México. 2022, 15(1): 18-23

En otro estudio realizado por Campos-Romero *et al.*, en el cual se analiza la prevalencia de genotipos de alto riesgo en 60 mil 135 mujeres que acudieron a detección de cáncer de cuello uterino en 20 estados de México se observó que los genotipos más prevalentes fueron VPH 16 (4.13%), VPH 31 (4.12%) y VPH 51 (3.39%), mientras que el VPH 18 fue menos prevalente (1.70%). Se realizó la prueba PCR para la tipificación del VPH. En relación con la prevalencia y las regiones estudiadas, VPH 16 fue más prevalente en Sonora (5.70%) y Chihuahua (5.59%); mientras que la menor prevalencia se encontró en Puebla (3.17%) y Sinaloa (3.42%). También en dicho estudio se observó que el VPH 31 fue más prevalente en San Luis Potosí (6.07%) y Aguascalientes (5.20%); mientras que la menor prevalencia se observó en Quintana Roo (1.95%) y Sinaloa (3.01%). El VPH 51 fue más frecuente en Nayarit (4,78%) y Nuevo León (4,39%), en contraste, hubo menor prevalencia en Quintana Roo (2.43%) y Durango (2.45%). El VPH 52 fue más prevalente en Chihuahua (4.68%) y Veracruz (4.63%); en contraste en Sinaloa (2.84%), y Nuevo León (2.93%) se observaron las frecuencias más bajas. El VPH 18 fue más prevalente en Nayarit (2.85%) y Nuevo León (2.66%) que en Quintana Roo (0.97%) y Durango (1.15%) en los que fue menos prevalente. En Chihuahua (3.60%) y Nayarit (2.26%), el VPH 45 fue el más prevalente; mientras que en Quintana Roo (0.73%) y Durango (1.15%) fue menos prevalente.

## DISCUSIÓN

Al analizar los resultados de los estudios antes mencionados podemos concluir que existe evidente diversidad de la prevalencia en genotipos de virus de papiloma humano de alto riesgo oncogénico en las diferentes regiones de México, lo cual puede estar determinado por factores étnico geográficos. Se concluye que el genotipo de virus de papiloma humano de alto riesgo oncogénico con mayor prevalencia en México es VPH 16, seguido de VPH 31 y VPH 51. Lo cual no difiere con lo indicado en la literatura en donde se menciona que el

VPH 16 es el genotipo de alto riesgo más común y contribuye con 50-55% de los casos de cáncer de cuello uterino, lo que sugiere que este tipo viral tiene una ventaja biológica para la transmisión, persistencia y transformación. Respecto a las regiones en el centro de México (Aguascalientes y ciudades vecinas en los estados de Jalisco y Zacatecas) existe mayor prevalencia de VPH 51. En el occidente de México (Aguascalientes, Colima, Guanajuato, Jalisco, Michoacán y Nayarit), así como noroeste (Nuevo León y Tamaulipas) y centro-sur (Ciudad de México) se encontró mayor prevalencia de VPH 16. La prevalencia atípica del VPH 51 también ha sido evaluada por otros estudios, por ejemplo, Jácome-Galarza *et al.*, informan en un estudio de 159 mil 288 mujeres que el genotipo 59 es el más frecuente (39.28%), seguido de 51 (25%) y 45 (7.14%). De manera similar, otros estudios evidencian la prevalencia de VPH 51 por encima del segundo genotipo más frecuente mundialmente (VPH 18); tal como lo indica Argyri *et al.*, quien reporta al VPH 16 como el genotipo más frecuente seguido de VPH 58 y VPH 51. La detección de los genotipos del VPH puede variar ampliamente dependiendo sobre todo de la metodología utilizada y la cantidad biológica de la muestra, lo que puede explicar la diferente prevalencia encontrada debido a que los estudios reportados han utilizado una técnica distinta para la detección del genoma del VPH. Por lo anterior, se sugiere la existencia de variabilidad de la presencia del VPH en México, a partir de los estudios analizados, lo cual es importante debido a que se puede implementar un programa exitoso de diagnóstico temprano de cáncer de cuello uterino que permita reducir la mortalidad, todo esto con base en la distribución de los genotipos VPH de alto riesgo en las regiones del país, así como un impacto potencial en diseño de vacunas con genotipos prevalentes que no están cubiertas.

Hernández Espinoza, Mariana Genoveva; Flores Barrios, Kathy y Vargas Hernández, Víctor Manuel.  
Genotipos de virus de papiloma humano de alto riesgo oncogénico prevalentes en México. 2022, 15(1): 18-23

## REFERENCIAS

1. CENETEC. (2018). Prevención, detección, diagnóstico y tratamiento de lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino en primer y segundo nivel de atención. Guía de evidencias y recomendaciones: Guía de Práctica Clínica. 133. De Catalogo maestros de Guías de Práctica Clínica Base de datos.
2. Organización Panamericana de la Salud (2018). Cáncer Cervicouterino. 2020, de Organización Panamericana de la Salud. Sitio Web: [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5420:2018-cervical-cancer&itemid=3637&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5420:2018-cervical-cancer&itemid=3637&lang=es)
3. The American College of Obstetricians and Gynecologists. (2016). Tamizaje y prevención de cáncer cervical. Practice bulletin clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. 168, 20.
4. Rantshabengl, P. (2019). Prevalence of high-risk human papilloma virus in women with high-grade squamous cell intraepithelial lesions in Botswana using Abbot RealTime HPV assay. *PLOS ONE*, 12, 9.
5. Aleksioska, I. (2018). Prevalence of specific types of human papilloma virus in cervical intraepithelial lesions and cervical cancer in Macedonian women. *Med Arch*. p. 71.
6. Ochoa Carrillo, F. (2015). Infección por virus de papiloma humano en mujeres y su prevención. *Gaceta Mexicana de Oncología*, 14, 157-163.
7. De Sanjose, S *et al.* (2010) Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol*, 11, 7-11.
8. Hernández- Rosas, F *et al.* (2020) Prevalence and correlation of human papillomavirus genotypes with clinical factors in cervical smears from Mexican women. *Experimental Biology and Medicine*, 0, 1-9.
9. Campos, R., Malacara, A., Gutiérrez, E., Delgado, M., Torres, R., García, E., *et al.* (2019). Unusual prevalence of high-risk genotypes of human papillomavirus in a group of women with neoplastic lesions and cervical cancer from Central Mexico. *PLOS ONE*, 14, 4.
10. Garza-Ramos de la, M. *et al.* (2020). Prevalence of human papillomavirus in the oral cavity of an indigenous community from Southwest Mexico. *Infection, Genetics and Evolution*, 83.
11. Molina-Pineda *et al.* (2020). High frequency of HPV genotypes 59,66,52,51,39 and 56 in women from Western Mexico. *BMC Infectious Diseases*, 20, 889.
12. Luna-Aguirre *et al.* (2018). Prevalence of human papillomavirus types in North and Central regions of Mexico. *Epidemiology and Infection*, 146, 1724-1730.
13. Torres-Poveda *et al.* (2019). High risk HPV infection prevalence and associated cofactors: a population-based study in female ISSSTE beneficiaries attending the HPV screening an early detection of cervical cancer program. *BMC cancer*, 19, 1205.
14. Campos-Romero *et al.* (2019). The burden of 14hr-HPV genotypes in women attending routine cervical cancer screening in 20 states of Mexico: a cross-sectional study.
15. Torres, K., Cruz, A., & Madrid, V. (2014). Epidemiología del cáncer cervicouterino. *Gaceta Mexicana de Oncología*. 13, 4-17.
16. Jácome-Galarza, I., *et al.* (2017). Prevalence of Human Papillomavirus in Women from the State of Michoacán, Mexico, Showed High Frequency of Unusual Virus Genotypes. *Rev Invest Clin.*, 69, 5; 262-9.
17. Brancaccio, R., *et al.* (2018). Generation of a novel next-generation sequencing-based method for the isolation of new human papillomavirus types. *Virology*. 520, 1-10.

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Coinfección de virus de inmunodeficiencia humana y virus del papiloma humano en lesiones del cuello de útero

Erick Rubén Tapia González\*, Teresita de Jesús Cabrera López\*\*, Gustavo Acosta Altamirano\*\*\*

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN.** El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) continua su propagación global con al menos 40 millones de individuos infectados alrededor del mundo, de los cuales más de la mitad son mujeres. Por otra parte, el virus del papiloma humano (VPH) es la infección viral sexualmente transmisible más común en el ser humano y el principal agente etiológico del cáncer anogenital causante de cerca de 95% de todos los casos de cáncer de cuello uterino (CC). **MATERIAL Y MÉTODOS.** Se realizó una revisión sistémica de estudios basándose en una búsqueda dirigida en bases de datos de publicaciones médicas indexadas Pubmed, Medigraphics, Scielo y Conricyt, se buscó desde el año 2017 hasta el mes de mayo del 2021. **RESULTADOS.** Se obtuvieron ocho estudios analizados donde se observó una alta incidencia y prevalencia de coinfección de VIH y VPH asociado a lesiones intraepiteliales de alto grado. **CONCLUSIÓN.** Existe evidencia que sustenta que la infección de VPH es un factor de riesgo de dos a 12 veces mayor de riesgo de infección por VIH, de coinfección VIH/VPH asociada a lesiones intraepiteliales de alto grado, pese al tratamiento con terapia antirretroviral. Sin embargo, se necesitan estudios realizados en población mexicana o similar para asociar dicha información.

**Palabras clave:** HIV, VPH, cérvix uterino, displasia, lesión intraepitelial, lesión de alto grado, lesión de bajo grado, CD4, carga viral, terapia antirretroviral

## ABSTRACT

**INTRODUCTION.** The human immunodeficiency virus (HIV) continues its global spread with at least 40 million infected individuals around the world, of which more than half are women. On the other hand, the human papillomavirus (HPV) is the most common sexually transmitted viral infection in humans and the main etiological agent of anogenital cancer, causing about 95% of all cases of cervical cancer (CC). **MATERIAL AND METHODS.** A systemic review of studies was carried out based on a directed search in databases of indexed medical publications PUBMED, Medigraphics, SCIELO, CONRICYT, it was searched from the year 2017 to the month of May 2021. **RESULTS.** 8 analyzed studies were obtained where a high incidence and prevalence of coinfection of HIV and HPV associated with high-grade intraepithelial lesions was observed. **CONCLUSION.** there is evidence that supports that HPV infection is a risk factor of 2 to 12 times higher risk of HIV infection, HIV / HPV coinfection associated with high-grade

Tapia González, Erick Rubén; Cabrera López, Teresita de Jesús y Acosta Altamirano, Gustavo. Coinfección de virus de inmunodeficiencia humana y virus del papiloma humano en lesiones del cuello de útero. 2022, 15(1): 24-28

intraepithelial lesions, despite treatment with antiretroviral therapy. However, studies carried out in a Mexican or similar population are needed to associate this information.

**Key words:** HIV, HPV, uterine cervix, dysplasia, intraepithelial lesion, high-grade lesion, low-grade lesion, CD4, viral load, antiretroviral therapy

## INTRODUCCIÓN

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) continua su propagación global con al menos 40 millones de individuos infectados alrededor del mundo, de los cuales más de la mitad son mujeres. Por otra parte, el virus del papiloma humano (VPH) es la infección viral sexualmente transmisible más común en el ser humano y el principal agente etiológico del cáncer anogenital, causante de cerca de 95% de todos los casos de cáncer de cuello uterino (CC). Se han identificado más de 20 tipos de VPH, de los cuales aproximadamente 40 pueden infectar al ser humano por vía sexual, a través del contacto de lesiones infectadas. El VIH es un retrovirus de la familia de los lentivirus, dentro del núcleo viral se encuentran las proteínas p24, p7/p9, dos copias de ARN genómico viral y las enzimas proteasa, transcriptasa inversa e integrasa, que ayudan a mejorar su replicación viral; este virus afecta diferentes células de la respuesta inmunitaria, ya sea como consecuencia directa o indirecta de la infección por múltiples mecanismos que incluyen, entre otros, la inducción de apoptosis mediada por varias proteínas virales solubles, la muerte celular secundaria al estado de hiperactivación inmunológica inducido por esta infección, la formación de sincitios y el daño progresivo de los órganos linfoides primarios y secundarios. Es de esperarse, entonces, que mujeres VIH-positivas tengan predisposición a adquirir otra enfermedad de transmisión sexual, debido a que modifica su presentación clínica, curso, complicaciones y respuesta a los tratamientos convencionales, además de la inmunosupresión que produce, predisponiendo a las mujeres complicaciones ginecológicas.

Por otra parte, la organización del genoma del VPH consta de una región temprana E, una región tardía L y una región larga de control L.

Otras proteínas codificadas por los genes del virus son E1 y E2 que regulan la replicación del ADN viral, la propia expresión de los genes y las proteínas E6 y E7, las cuales inactivan el p53 supresores de tumores. El VPH se clasifica por su localización en cutáneo y mucoso o por su riesgo oncogénico en alto, medio o bajo grado. Se sabe que la infección por VIH está relacionada con la persistencia de infecciones por VPH con serotipos de alto riesgo y, por lo tanto, con lesiones cervicales graves, por lo que padecer VIH con serotipos de alto riesgo de VPH induce a padecer tipos de cáncer cervicales más invasivos. Cursar con ambas enfermedades ha demostrado que afecta la inmunidad de cierta manera, ya que el conteo de las células CD4 puede afectar la asociación entre VPH y VIH, pues en mujeres VIH positivas con severa inmunosupresión se observa una mayor proporción de casos positivos para algún tipo de VPH en comparación con aquellas pacientes que presentan conteos de células CD4 más altos. Un aspecto importante en las mujeres que presentan la coinfección de VIH con VPH es que la progresión de la infección por VIH está marcada por un decremento de las células CD4 incrementando la carga viral de VIH muy asociada a la persistencia de VPH y a las lesiones escamosas intraepiteliales (SIL).<sup>6</sup>

El CC ha sido estrechamente relacionado con la infección por el VPH. El CC es una neoplasia definitoria del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) y era la más frecuente en mujeres seropositivas, antes de la introducción del tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TAR); tras el TAR y la instauración de programas de cribado de CC se produjo una importante reducción en su incidencia.<sup>1</sup> La evidencia actual sugiere que la coinfección por VIH/VPH sucede en múltiples vías. Ambos virus infectan el área anogenital influenciada por factores de riesgo similares. Sin embargo, existe evidencia de interacción directa de la biología del VPH y el sistema inmunitario. El carcinoma cervicouterino invasivo es una enfermedad definitoria del SIDA que incrementa el riesgo de inmunosupresión. De forma similar, el riesgo de adquirir VPH, persistencia de la infección y la progresión de la enfermedad hacia una neoplasia intraepitelial (NIC) y cáncer se encuentra incrementada entre personas con algún rango de inmunodeficiencia, incluyendo

\*Ginecología y Obstetricia, médico adscrito a la UMAE #48 Hospital de Ginecopediatría del CMN de Bajío, León, Gto.; \*\*Adscrita a la Clínica Especializada Condesa Iztapalapa; \*\*\*Hospital de alta especialidad de Ixtapaluca. Correspondencia: af\_erickss@hotmail.com.

Tapia González, Erick Rubén; Cabrera López, Teresita de Jesús y Acosta Altamirano, Gustavo. Coinfección de virus de inmunodeficiencia humana y virus del papiloma humano en lesiones del cuello de útero. 2022, 15(1): 24-28

infección por VIH. Las intervenciones preventivas para VIH, como la circuncisión masculina y la TAR pueden reducir de forma directa e indirecta el riesgo de adquirir VPH o la progresión de la misma enfermedad. Sin embargo, es poco claro que la adquisición de VIH dependa del tipo de VPH, el número de tipos presentes y el tiempo desde la infección, ya sea una infección reciente o prevalente, se asocia claramente a la respuesta inmune de cada paciente.<sup>8</sup> Dentro de estas medidas preventivas encontramos la vacunación contra VPH, el uso de condón, la terapia preexposición.<sup>2</sup>

## MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó una revisión sistémica de estudios basándose en una búsqueda dirigida en bases de datos de publicaciones médicas indexadas Pubmed, Medigraphics, Scielo, Conricyt, se buscó desde el año 2017 (1 de enero de 2017) para identificar estudios, examinados y elegidos por ser de tipo retrospectivos, observacionales, transversales, cohortes, reportes de casos, revisiones sistemáticas y metaanálisis que investiguen la coinfección de VIH y VPH, incluyendo factores de riesgo biológicos e inmunológicos, la aparición de lesiones intraepiteliales, carcinoma cervicouterino, y el tratamiento descrito en algunos de ellos. Se eligieron ocho artículos con las siguientes palabras clave: HIV, VPH, cérvix uterino, displasia, lesión intraepitelial, lesión de alto grado, lesión de bajo grado, CD4, carga viral, terapia antirretroviral.

## RESULTADOS

Hidalgo-Tenorio, en 2018, realizó un estudio prospectivo-longitudinal con 95 mujeres de 43.7 años, de las cuales 11.6% tenían patología cervical (4.1% NIC 1, 2.2% NIC2/3, 1.1% cáncer de cérvix) y 49.4% infección por VPH genotipo oncogénico (AR). Durante 36 meses de seguimiento 14.8% adquirieron VPH-AR y 51.1% lo aclararon,  $p=0.007$ , ninguna presentó NIC 1, 2, 3 o CC. En el análisis multivariante encontraron como factores predictores de infección por VPH-AR: tabaquismo (RR: 1.55; IC 95% 0.99-2.42), número de parejas sexuales >3 (RR: 1.69; IC 95% 1.09-2.62) displasia cervical (RR: 1.83; IC 95% 1.26-2.67) y anal (RR: 1.55; IC 95%, 1.021-2.35).<sup>1</sup> Nuno-Gon-

zález *et al.*, en 2017 realizaron un estudio de cohorte retrospectivo de 965 pacientes diagnosticadas de VIH desde 1998 hasta 2012, analizaron factores demográficos y factores relacionados con el VPH. 333 consultaron al dermatólogo, de éstos, 52 pacientes presentaron condilomas (15.6%) y 43 verrugas (12.9), 8% tuvieron ambas afecciones. En total 28.5% de los pacientes tuvieron alguna lesión cutánea causada por VPH.<sup>2</sup> Sosso *et al.*, en 2020, realizaron un estudio comparativo con una muestra de 278 mujeres donde se realizó el genotipo de VPH por PCR, tamizaje para VIH, carga viral y cuantificación de CD4 por citometría de flujo. El resultado fue un rango de VPH de 38.4%, en pacientes positivas para VPH fue de 43.48%, detectando que existe un riesgo dos veces mayor favorecido por la inmunodeficiencia, por ende, en pacientes infectadas con VIH se debe mantener un monitoreo estrecho para prevenir la emergencia de CC.<sup>3</sup> Liebenberg *et al.*, en 2019, publicaron un estudio donde la asociación de VIH con infección prevalente de VPH fue detectada hasta en 73.8% de éstos hasta 51.9% se encontraron infectadas por un genotipo oncogénico. La prevalencia de VPH se asoció con un riesgo 2.5 veces mayor de adquirir VIH con un  $p=0.008$ , inclusive en mujeres con antecedente de vacunación preventiva contra VPH. Además, se observó que la incidencia de infección por VIH incrementó dramáticamente con la cantidad de coinfección entre el VPH, siendo más de cinco tipos el mayor riesgo con una  $p=0.001$ .<sup>4</sup> Lazcano-Ponce *et al.*, publicaron en 2018 un estudio donde se buscó un esquema de vacunación y tamizaje para prevenir la aparición de NIC superior a grado 2 en población de riesgo, incluidas mujeres VIH+, obteniendo como resultado que las personas vacunadas contra VPH y con tamizaje presentaron menor prevalencia e incidencia de infección por VPH y, por ende, menor frecuencia de lesiones anogenitales asociadas con VPH.<sup>5</sup> Sánchez-Hernández *et al.*, publicaron en 2017 un estudio donde investigaron a 40 pacientes VIH+ confirmadas a quienes se les tomaron muestras con citobrush para realizar PCR y determinar qué especies virales de VPH coexisten con el VIH, como resultado 26 pacientes positivas para VPH con reducción de conteo de células CD4 (65%) por lo que se asocia a una baja significativa de la

Tapia González, Erick Rubén; Cabrera López, Teresita de Jesús y Acosta Altamirano, Gustavo. Coinfección de virus de inmunodeficiencia humana y virus del papiloma humano en lesiones del cuello de útero. 2022, 15(1): 24-28

inmunidad celular.<sup>6</sup> Looker *et al.* publicaron en 2018 un metaanálisis donde realizaron dos revisiones, en la primera de 37 publicaciones la incidencia en mujeres presentó un riesgo relativo de 1.63 con un IC del 95%. La incidencia del VIH en presencia del VPH fue del doble con un  $RR=1.91$ .<sup>7</sup> Mibuya *et al.*, en 2020, realizaron un estudio en voluntarias (39 mujeres) en Mbeya, Tanzania, realizaron un estudio con citobrush cervical y muestra sanguínea registrando datos clínicos de VIH y VPH, así como el estatus de TAR. Las poblaciones de células T fueron caracterizadas usando citometría de flujo de multiparámetros pasado en la activación celular de marcadores HLA-DR, CD45RO y de correceptores VIH (CCR5, a4B7). Las células T cervicales y sanguíneas difirieron significativamente con alta frecuencia de células T expresando CD45RO, así como correceptor CCR5 en la mucosa cervical. El ratio de células T CD4/CD8 en sangre de mujeres VIH+ fue reflejada en la mucosa cervical y la coinfección de VPH fue asociada a niveles bajos de células T CD4 en la mucosa de mujeres VIH+ ( $p=0.04$ ). Adicionalmente, la infección VIH y VPH, especialmente la infección por VPH asociada a lesiones cervicales fue significativamente más alta relacionada a HLA-DR+ CD4 y CD8 en células T ( $p=0.05$ ).<sup>8</sup>

## DISCUSIÓN

El VPH es muy frecuente en pacientes infectados por el VIH y cada vez cobra más importancia por varios motivos: aumento de la incidencia, dificultad para el tratamiento en personas inmunosuprimidas y relación con el carcinoma epidermoide de mucosas.<sup>4</sup> Si unimos las verrugas y los condilomas, tenemos que más de 15% de nuestros pacientes tienen una manifestación cutánea por VPH. Existen varias teorías de la sinergia entre el VIH y el VPH. Una es la desregulación inmunitaria porque la inflamación crónica producida por el VIH facilita la infección por VPH. Otra es que el VIH regula directamente la transcripción del VPH, facilitando su supervivencia. Este virus es muy prevalente en los pacientes infectados por el VIH, su incidencia es mucho mayor que en la población general y su curación o mejoría no está relacionada con el TAR ni con las cifras de CD4. Inversamente, los que tienen VPH tienen más riesgo de VIH. En pacientes

con VIH el VPH puede aparecer con cualquier cifra de CD4 y producir una lesión maligna en cualquier momento; de hecho, no hay diferencias entre los pacientes que comenzaron antes el tratamiento y los que no. Con todos estos datos surge la cuestión de si la interacción entre VIH y VPH es epidemiológica, es decir, los pacientes con VIH tienen más VPH porque tienen muchas más prácticas de riesgo que los pacientes sin VIH y sin VPH o realmente existen interacciones biológicas, virus-hospedador, que afectan a los dos virus.<sup>2</sup> El CA es una enfermedad no definitiva de SIDA, muy prevalente en población VIH positiva versus población general;<sup>2,6</sup> en mujeres infectadas por el VIH se ha comunicado una incidencia variable entre 3.9 a 30 × 100.000 personas-año, cifras que se llegan a incrementar hasta 63.8 casos por 100.000 persona-año en aquellas con CC o CIN323. Publicaciones recientes realizadas sobre cohortes de pacientes infectados por el VIH en hombres que tienen sexo con hombres recogen el efecto protector del TAR frente a la aparición de lesiones precursoras y CA asociadas al VPH. En cuanto a la prevalencia de la infección por VPH en la mucosa anal de las mujeres, se encontró que hasta la mitad de ellas estaban infectadas por genotipos de alto riesgo, 2/5 por bajo riesgo y 1/3 por ambos genotipos. El genotipo VPH 16 fue el más frecuentemente aislado en mucosa anal, casi en una de cada cinco pacientes, y de los de bajo riesgo, fue el genotipo 6. Al analizar los posibles factores predictores de infección por genotipos oncogénicos de la mucosa anal se descubrió que los que se relacionaban de forma estadísticamente significativa fueron el tabaquismo, el número de parejas sexuales en toda su vida mayor a tres, la displasia cervical y la anal.<sup>1</sup> Cabe destacar que todas las pacientes diagnosticadas con VIH están recibiendo terapia retroviral, sin embargo, de acuerdo con los resultados obtenidos en los estudios se sugiere que las pacientes pueden padecer ambas enfermedades pese a la terapia antirretroviral.<sup>6</sup> En los estudios revisados también se observó que el estado del VIH se mantiene como una variable independiente en el riesgo elevado de adquirir una infección por VPH de alto riesgo oncogénico hasta 12 veces mayor en algunas revisiones. Cabe mencionar que en las revisiones realizadas la mayoría de los estudios se llevaron a cabo en poblaciones

Tapia González, Erick Rubén; Cabrera López, Teresita de Jesús y Acosta Altamirano, Gustavo. Coinfección de virus de inmunodeficiencia humana y virus del papiloma humano en lesiones del cuello de útero. 2022, 15(1): 24-28

con alta incidencia y prevalencia de VIH, por lo que para aplicarlo a la población mexicana se necesitan mayores estudios para poder correlacionar la información.<sup>3</sup>

### CONCLUSIÓN

Existe evidencia que sustenta que la infección de VPH es un factor de riesgo de dos a 12 veces mayor de riesgo de infección por VIH, de coinfección VIH/VPH asociada a lesiones intraepiteliales de alto grado, pese al tratamiento con terapia antirretroviral. Sin embargo, se necesitan estudios realizados en población mexicana o similar para asociar dicha información.

### REFERENCIAS

- Hidalgo-Tenorio, C., de Jesús, S. E., Esquivias, J. y Pasquau, J. (2018). High prevalence and incidence of HPV-related anal cancer precursor lesions in HIV-positive women in the late HAART era. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 36(9), 555-562. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2017.10.014>.
- Nuno-González, A., Losa García, J. E., López Estebanz, J. L. y Martín-Ríos, M. D. (2017). Dermatitis por virus de papiloma humano (VPH) en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): estudio retrospectivo de 965 pacientes durante 14 años. *Medicina Clínica*, 148(9), 401-404. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2016.12.034>.
- Sosso, S. M., Tchouaket, M. C. T., Fokam, J., Simo, R. K., Torimiro, J., Tiga, A., Lobe, E. E., Ambada, G., Nange, A., Semengue, E. N. J., Nka, A. D., Tala, V., Chenwi, C., Abba, A., Ka'e, A. C., Yagai, B., Colizzi, V. y Ndjolo, A. (2020). Human immunodeficiency virus is a driven factor of human papilloma virus among women: Evidence from a cross-sectional analysis in Yaoundé, Cameroon. *Virology Journal*, 17(1), 1-7. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01340-y>.
- Liebenberg, L. J. P., McKinnon, L. R., Yende-Zuma, N., Garrett, N., Baxter, C., Kharsany, A. B. M., Archary, D., Rositch, A., Samsunder, N., Mansoor, L. E., Passmore, J. A. S., Abdool Karim, S. S. y Abdool Karim, Q. (2019). HPV infection and the genital cytokine milieu in women at high risk of HIV acquisition. *Nature Communications*, 10(1), 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13089-2>.
- Lazcano-Ponce, E., Salmerón, J., González, A., Allen-Leigh, B., León-Maldonado, L., Magis, C., Aranda-Flores, C., Conde-González, C., Portillo-Romero, A. J., Yunes-Díaz, E., Rivera-Rivera, L., Vargas, G., Nyitray, A. G. y Giuliano, A. R. (2018). Prevention and control of neoplasms associated with HPV in high-risk groups in Mexico City: The Condesa Study. *Salud Pública de México*, 60(6), 703-712. <https://doi.org/10.21149/10034>.
- Sánchez Hernández, J., Gutiérrez Fernández, E., Cedillo Ramírez, L., T. A. (2017). VIH-VPH y su influencia en el conteo de células CD4. *Rev Latinoam Patol Clin Med Lab*, 64(1), 31-35. [www.medigraphic.com/patologiaclinica%0Awww.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.com/patologiaclinica%0Awww.medigraphic.org.mx).
- Looker, K. J., Rönn, M. M., Brock, P. M., Brisson, M., Drolet, M., Mayaud, P. y Boily, M. C. (2018). Evidence of synergistic relationships between HIV and Human Papillomavirus (HPV): systematic reviews and meta-analyses of longitudinal studies of HPV acquisition and clearance by HIV status, and of HIV acquisition by HPV status. *Journal of the International AIDS Society*, 21(6). <https://doi.org/10.1002/jia2.25110>.
- Mbuya, W., McHaro, R., Mhizde, J., Mnkai, J., Mahenge, A., Mwakatima, M., Mwalongo, W., Chiwerengo, N., Hölscher, M., Lennemann, T., Saathoff, E., Rwegoshora, F., Torres, L., Kroidl, A., Geldmacher, C., Held, K. y Chachage, M. (2020). Depletion and activation of mucosal CD4 T cells in HIV infected women with HPV-associated lesions of the cervix uteri. *PLoS ONE*, 15(10 October), 1-17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240154>.

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Factor nutricional en el desarrollo, prevención y tratamiento de neoplasia intraepitelial cervical y cáncer de cuello de útero

María José López Guerrero\*, Víctor Manuel Vargas Hernández\*\*

### RESUMEN

Las mujeres con dieta occidental tienen una mayor posibilidad de infección por VPH (IVPH), persistencia, neoplasia intraepitelial y cáncer de cuello uterino. La dieta mediterránea favorece la respuesta inmune óptima. Los principales factores preventivos son los alimentos con bajo índice glucémico, antioxidantes, vitaminas y sus derivados, polifenoles, probióticos, folatos y saponinas, que actúan a través de la inducción de apoptosis, modulación de la progresión del ciclo celular, inhibición de la angiogénesis y metástasis, inhibición de enzimas, cambio en la disponibilidad de sustratos y favorecimiento de la metilación adecuada del ADN.

En este artículo de revisión se concluye que la dieta mediterránea y el consumo de alimentos de bajo índice glucémico están indicados para prevenir la carcinogénesis cervical. Se recomiendan factores preventivos y reductivos como antioxidantes, vitaminas A, B, C, D y E, folatos, probióticos, polifenoles y tocotrienoles.

Puede mejorarse la prevención y tratamiento en las pacientes, sin embargo, se cuentan con limitaciones como inanición, falta de acceso a

una dieta mediterránea, poca disponibilidad en la naturaleza y alto costo de obtención de algunos nutrientes.

**Palabras clave:** nutrientes, papiloma, cáncer, antioxidantes, vitaminas, polifenoles, tocotrienoles, saponinas, prevención, tratamiento

### SUMMARY

Women with a Western diet have a higher chance of HPV infection (PHVI), persistence, intraepithelial neoplasia, and cervical cancer. The Mediterranean diet favors the optimal immune response. The main preventive factors are foods with a low glycemic index, antioxidants, vitamins and their derivatives, polyphenols, probiotics, folates and saponins, which act through the induction of apoptosis, modulation of cell cycle progression, inhibition of angiogenesis and metastasis, enzyme inhibition, change in the availability of substrates and favoring of adequate DNA methylation.

In this review article it is concluded that the Mediterranean diet, the consumption of foods with a low glycemic index are indicated to prevent cervical carcinogenesis. Preventive and reduc-

\*Ginecología y Obstetricia León, Gto.; \*\*Presidente del Colegio Mexicano de Ginecólogos Oncólogos.

Correspondencia: marijose.lopezg@gmail.com.

López Guerrero, María José y Vargas Hernández, Víctor Manuel. Factor nutricional en el desarrollo, prevención y tratamiento de neoplasia intraepitelial cervical y cáncer de cuello de útero. 2022, 15(1): 29-32

López Guerrero, María José y Vargas Hernández, Víctor Manuel. Factor nutricional en el desarrollo, prevención y tratamiento de neoplasia intraepitelial cervical y cáncer de cuello de útero. 2022, 15(1): 29-32

tive factors such as antioxidants, vitamins A, B, C, D and E, folates, probiotics, polyphenols and tocotrienols are recommended.

Prevention and treatment in patients can be improved, however, there are limitations such as starvation, lack of access to a Mediterranean diet, little availability in nature and high cost of obtaining some nutrients.

**Key words:** nutrients, papilloma, cancer, antioxidants, vitamins, polyphenols, tocotrienols, saponins, prevention, treatment

**ANTECEDENTES**

Mujeres con patrón dietético occidental, caracterizado por mayor ingesta de frituras y carnes rojas y con baja ingesta de aceite de oliva tienen mayores posibilidades de IVPH de alto riesgo.<sup>1</sup>

Los principales factores preventivos y reductivos de cáncer cervical son antioxidantes (vitaminas A, C, D y E). Mayor consumo de vegetales se asocia a reducción de 54% del riesgo de persistencia de VPH.<sup>2</sup>

Se recomienda la dieta mediterránea para una respuesta inmune óptima. La microbiota difiere en el CaCu, con incremento en la diversidad comparada con individuos sanos.

Los pre y probióticos modulan la microbiota e inducen un efecto preventivo y terapéutico contra el cáncer.<sup>3</sup>

La ingesta baja de folatos, vitamina B6, C y K fue asociada a riesgo de NIC 2.<sup>4</sup>

Se asocia el índice glucémico y el riesgo incrementado de NIC 1, el índice glucémico no fue asociado con NIC 2 y 3, y CaCu. El consumo de alimentos de bajo índice glucémico juega un rol en la prevención de carcinogénesis cervical.<sup>5</sup>

Cada vitamina tiene diferente efecto supresivo desde la IVPH.

La ingesta de vegetales y frutas puede suprimir el cáncer cervical.<sup>6</sup>

La metilación aberrante de ADN se ha observado en cáncer de cérvix. Los nutrientes pueden influenciar, inhibiendo enzimas o cambiando la disponibilidad de sustratos.

Micronutrientes como folato, colina, betaina y vitaminas B contribuyen a la metilación de ADN como metil donadores y cofactores.<sup>7</sup>

Los tocotrienoles, análogos de vitamina E tienen eficacia en prevención e inhibición de cáncer de cuello uterino, con actividad mediada por la inducción de apoptosis, modulación de la progresión del ciclo celular, inhibición de la angiogénesis y metástasis. Además, su combinación con fármacos quimioterapéuticos como celecoxib, gefinitib, gemcitabina, estatinas o componentes dietéticos como polifenoles y sésamina potencian su efecto.

Su escasez en la naturaleza y el costo de su extracción los limita y encarece.<sup>8</sup>

Los polifenoles, como el resveratrol y pterostilbeno, regulan a la baja la oncoproteína E6, activan la caspasa 3 y regulan al alza la proteína p53, los resultados apuntan a un mecanismo que involucra la activación de vías de apoptosis, y el restablecimiento de proteína p53 funcional.

El pterostilbeno muestra mayor eficacia que el resveratrol.

La dosis segura de resveratrol y pterostilbeno es de 5g/día y 250 mg/día, respectivamente.<sup>9</sup> Bajas concentraciones de la saponina Ginsenoside Rh2, extraída del Ginseng, inducen apoptosis de células cancerosas y condiciones de inanición.<sup>10</sup>

El objetivo del estudio es demostrar el papel de la nutrición en el riesgo para desarrollo de neoplasia intraepitelial y cáncer de cuello uterino (tabla 1), así como la aplicación de los alimentos y sus nutrientes en su prevención y tratamiento (figura 1).

**MATERIAL Y MÉTODO**

Tipo de estudio: artículo de revisión, retrospectivo, observacional y descriptivo.

**RESULTADOS**

La dieta occidental provee mayor riesgo para infección por virus del papiloma humano y su persistencia, por lo que es recomendable la dieta mediterránea. El consumo de alimentos de bajo índice glucémico previene la carcinogé-

nesis cervical. Se recomiendan factores preventivos y reductivos como antioxidantes, vitaminas A, B, C, D y E, folatos, probióticos, polifenoles, tocotrienoles, a través de mecanismos como la inducción de apoptosis, modulación de la progresión del ciclo celular, inhibición de la angiogénesis y metástasis, inhibición de enzimas, cambio en la disponibilidad de sustratos y favorecimiento de la metilación adecuada del ADN a través de la donación de grupo metil, a su vez en pacientes en condiciones de inanición se pueden emplear saponinas del Ginseng.

**Tabla 1.** Los efectos preventivos y reductivos de la ingesta dietética/nutricional en infección por VPH, NIC 1, 2 y 3, y cáncer cervical

Patología Cervical	Nutrientes preventivos/reductivos
Infección por VPH	Dieta mediterránea, papaya, vitamina C, vegetales, carotenoides, frutas.
NIC 1	Vitamina D, Vitamina A, retinol, carotenoides.
NIC 2	Nueces, legumbres, cebolla, vegetales.
NIC 2/3	Multivitaminas, folatos, vegetales, frutas, té verde, calcio.
NIC 3	Vitamina E, vegetales, carotenoides, frutas, licopenos.
Cáncer cervical	Carotenoides, frutas, tocoferol, sulforafano, té verde, flavonoides, polifenoles, ácidos grasos poliinsaturados, genisteína.



**Figura 1.** Mecanismos de acción de los nutrientes en células cancerosas.

López Guerrero, María José y Vargas Hernández, Víctor Manuel. Factor nutricional en el desarrollo, prevención y tratamiento de neoplasia intraepitelial cervical y cáncer de cuello de útero. 2022, 15(1): 29-32

## DISCUSIÓN

Dentro de los aspectos nuevos que proveen los artículos revisados se encuentra que es factible y recomendable el consumo de nutrientes en alimentos y suplementos tanto para la prevención como en el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical y el cáncer de cuello uterino, ya sea solos o en conjunto con quimioterapia. Los resultados de estos estudios se explican con las diferentes vías celulares y

moleculares mencionadas y esto significa que puede mejorarse el tratamiento y el pronóstico de las pacientes, sin embargo, se cuenta con limitaciones como periodos de inanición, falta de acceso a una dieta mediterránea, poca disponibilidad en la naturaleza y alto costo de obtención de nutrientes como los tocotrienoles, llevando como consecuencia para la investigación futura la limitante de no poder aplicarlos en grupos de pacientes con diferentes circunstancias económicas y geográficas.

## REFERENCIAS

1. Barchitta, M., Maugeri, A., Quattrocchi, A., Agrifoglio, O., Scalisi, A. y Agodi, A. The Association of Dietary Patterns with High-Risk Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: A Cross-Sectional Study in Italy. *MDPI Nutrients*. 2018. 10(469). 1-12.
2. Koshiyama, M. The Effects of the Dietary and Nutrient Intake on Gynecologic Cancers. *Healthcare*. 2019. 7(18). 2.
3. Medina Contreras, O., Luvián Morales, J., Valdez Palomares, F., Flores Cisneros, L., Sánchez López, M., Soto Lugo, J. y Castro Eguluz, Denisse. Immunonutrition in cervical cancer: immune response modulation by diet. *Revista de Investigación Clínica*. 2020. 72(4) 219-30.
4. Wang, Z., et al. Dietary nutrient intake related to higher grade cervical intraepithelial neoplasia risk: a Chinese population-based study. *Nutrition and metabolism*. 7(100). 2-14.
5. Sreeja SR, Seo SS y Kim M. Associations of Dietary Glycemic Index, Glycemic Load and Carbohydrate with de Risk of Cervical Intraepithelial Neoplasia and Cervical Cancer: A Case Control Study. *MDPI Nutrients*. 2020. 37(42). 13.
6. Ono, A. et al. The Preventive Effect of Dietary Antioxidants on Cervical Cancer Development. *MDPI Medicine*. 2020. 56, 8.
7. Mahmoud A, Ali M. Methyl Donor Micronutrients that Modify DNA Methylation and Cancer Outcome. *MDPI Nutrients*. 2019. 11, 608.
8. Sailo Bethsebie Laldusaki, Banik Kishore, Padmavathi Ganesan, Javadi Monisha, Bordoloi Devivasha, Kunnumakkara, Ajaikumar B. Tocotrienols: The Promising Analogues of Vitamin E for Cancer Therapeutics. *Pharmacological Research*. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.02.017>.
9. Chatterjee K, AlSharif D, Mazza C, Syar P, Al Sharif, Fata J. Resveratrol and Pterostilbene Exhibit Anticancer Properties Involving the Downregulation of HPV Oncoprotein E6 in Cervical Cancer Cells. *MDPI Nutrients*. 2018. 10, 243.
10. Wang J, et al. Ginsenoside Rh2 represses autophagy to promote cervical cancer cell apoptosis during starvation. *Chinese medicine*. (2020) 15, 118.

# La dieta y nutrición en el desarrollo de cáncer del cuello de útero

Víctor Manuel Vargas Hernández, Víctor Manuel Vargas Aguilar, Kathy Flores Barrios, Alejandro Ortiz de la Peña y Carranza\*

## RESUMEN

Se presentan 604,127 nuevos casos de cáncer de cuello uterino (CaCu) cada año, con 341 831 muertes ocupa el cuarto cáncer más común, con una incidencia de 13.1 por cada 100,000 mujeres mundialmente, lo cual varía de 2 a 75 por cada 100,000 mujeres y es la principal causa de muerte por cáncer en países emergentes; 6.5% de las mujeres lo desarrollaron antes de los 75 años. La contribución de la dieta en el riesgo de padecer cáncer en países desarrollados es mayor que en emergentes 20%. Comprender los efectos de la dieta y nutrición sobre el riesgo de padecer cáncer es importante para la salud pública, ya que contribuyen al 20-60% de cánceres mundialmente. La infección persistente por los genotipos del virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-ar); es necesario para el desarrollo, mantenimiento y progresión de la neoplasia intraepitelial cervical y Cáncer de cuello de útero. El 60% de las lesiones intraepiteliales escamosas preinvasivas remiten espontáneamente y la progresión a carcinoma de células escamosas (SCC) es poco común. Se necesitan cofactores que influyen en el riesgo de progresión de la infección por VPH-ar, persistente y el desarrollo de lesiones intraepiteliales escamosas. Las vitaminas antioxidantes actúan como eliminadores eficientes de radicales libres y oxidantes para prevenir el daño de los

radicales libres al ADN, si los radicales libres y oxidantes no son neutralizados por moléculas antioxidantes, procesos inflamatorios causados por la infección por VPH, provocan daños extensos en el ADN. Las vitaminas como la A, C y E inhiben la proliferación de células cancerosas, estabilizan la proteína p53, previenen daños al ADN, reducen la inmunosupresión. Las mujeres con menor consumo de verduras y frutas, y mayor carga viral tienen mayor riesgo de desarrollar lesiones precancerosas comparado con el menor consumo de verduras, frutas y menor carga viral; los mecanismos a través de los cuales la dieta y nutrición influyen en el desarrollo de cánceres no están claros. Se necesita más investigación para aclarar estos mecanismos

**Palabras clave:** vitaminas, verduras, frutas, VPH, NIC, cáncer de cuello de útero, progresión y regresión

## ABSTRACT

Cervical cancer presents 604,127 new cases with 341,831 deaths, it occupies the fourth most common cancer, with an incidence of 13.1 per 100,000 worldwide that varies from 2 to 75 per 100,000 and is the main cause of death from cancer in emerging countries ;

\* Miembros Colegiados; Colegio Mexicano de Ginecólogos dedicados a la Colposcopia, A.C.

Correspondencia: Víctor Manuel Vargas Hernández. Correo electrónico: vvargashernandez@yahoo.com.mx.

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Vargas Aguilar, Víctor Manuel; Flores Barrios, Kathy y Ortiz de la Peña y Carranza Alejandro. La dieta y nutrición en el desarrollo de cáncer del cuello de útero. 2022, 15(1): 33-41

6.5% developed it before the age of 75; the contribution of diet to your cancer risk in developed countries is greater than emerging 20%, Understanding the effects of diet and nutrition on your cancer risk is important for public health; contribute to 20-60% of cancers worldwide, Persistent infection by high-risk human papillomavirus genotypes HPV-hr; it is necessary for the development, maintenance and progression of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer, 60% of preinvasive squamous intraepithelial lesions regress spontaneously and progression to squamous cell carcinoma (SCC) is rare. Cofactors that influence the risk of progression of persistent HPV infection and development of squamous intraepithelial lesions are needed. Antioxidant vitamins act as efficient scavengers of free radicals and oxidants to prevent free radical damage to DNA, if antioxidant molecules, inflammatory processes caused by HPV infection lead to extensive DNA damage. Vitamins such as vitamin A, C and E, inhibit the proliferation of cancer cells, stabilize p53 protein, prevent DNA damage, and reduce immunosuppression]. Women with lower consumption of vegetables and fruits and higher viral load have a higher risk of developing precancerous lesions compared to those with lower consumption of vegetables, fruits and lower viral load; the mechanisms through which diet and nutrition influence the development of cancers are unclear. More research is needed to clarify these mechanisms.

**Key words:** vitamins, vegetables, fruits, HPV, CIN. cervical cancer, progression and regression

## ANTECEDENTES

Se presentan 604,127 nuevos casos de cáncer de cuello uterino (CaCu) cada año, con 341 831 muertes ocupa el cuarto cáncer más común, con una incidencia de 13.1 por cada 100,000 mujeres mundialmente y es la principal causa de muerte por cáncer en países emergentes; 6.5% lo desarrollaron antes de los 75 años.<sup>1</sup>

El CaCu se desarrolla a través de un proceso continuo, que se inicia desde el epitelio cervical normal después de la infección por el virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH-ar) y progresando a las neoplasias intraepitelial cervicales (NIC), antes de convertirse en carcinoma de células escamosas (SCC).

La infección por VPH-ar persistente es necesaria en la progresión a NIC, que se clasifica en tres grados, de 1 a 3, según el grado de anomalía epitelial y CaCu, los VPH-16 y 18 se asocian en  $\geq 70\%$  de casos de CaCu.<sup>2</sup> Las oncoproteínas y genes virales E6 y E7 de VPH-ar desempeñan un papel fundamental en la carcinogénesis.<sup>3</sup> La E6 induce la formación de un complejo con ubiquitina ligasa y p53, que resulta en la inhibición de la apoptosis mediada por p53 mientras que E7 tiene la capacidad de unirse a la proteína del retinoblastoma (Rb), inhibiendo las funciones del Rb, en la regulación del ciclo celular.<sup>3</sup>

El estrés oxidativo o deficiencia de antioxidantes se asocian con el CaCu, siendo responsables de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), causando daños en el ADN de las células cervicales, volviendo vulnerables a la infección por VPH-ar y desarrollando CaCu. Los antioxidantes dietéticos, como las vitaminas, en la prevención del cáncer, evitan el daño al ADN por los radicales libres y los oxidantes, mejoran el sistema inmunitario e inhiben el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF).<sup>4</sup>

## NUTRIENTES ANTIOXIDANTES INDIVIDUALES EN NIC Y CACU

### NUTRIENTES

#### VITAMINA A

Son grupo de retinoides solubles en grasa, incluidos los ésteres de retinol, retinal y retinilo.<sup>5</sup> El betacaroteno, denominado provitamina A, es transformado en vitamina A por el hígado, según las necesidades del organismo. Es el precursor más potente de la vitamina A, seguido del alfacaroteno, la betacriptoxantina y otros carotenoides.

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Vargas Aguilar, Víctor Manuel; Flores Barrios, Kathy y Ortiz de la Peña y Carranza Alejandro. La dieta y nutrición en el desarrollo de cáncer del cuello de útero. 2022, 15(1): 33-41

La deficiencia de vitamina A provoca estrés oxidativo, inhibiendo la función de reparación celular y causando daño celular, la vitamina A está o no relacionada de forma independiente con la infección por VPH; una cantidad adecuada ( $< 1448,155\mu\text{g}$ ) de vitamina A en la dieta ayudar a prevenir la infección por VPH, reduce 10% el riesgo de ésta; pero, la ingesta excesiva de vitamina A en la dieta ( $\geq 1448,155\mu\text{g}$ ) aumenta el riesgo de infección por VPH.

El retinol es necesario para la replicación de las células de la mucosa basal y la síntesis de bloques de proteínas, su deficiencia de retinol se asociada con mayor riesgo de desarrollar metaplasia escamosa e infección por VPH, un retinol sérico más bajo se asoció con mayor riesgo de desarrollar NIC-1 en comparación con niveles más altos del cuartil, razón de riesgo (OR) = 2, 3, los niveles séricos de retinol no se asociaron inversamente con el riesgo de CaCu, el retinol (vitamina A) inhibe los eventos tempranos (infección por VPH y desarrollo de NIC-1) de la carcinogénesis cervical.<sup>6,7</sup>

#### VITAMINA D

La vitamina D promueve la absorción de calcio en el intestino delgado y mantiene concentraciones séricas adecuadas de calcio y fosfato para permitir la mineralización normal de los huesos; también es necesaria para el crecimiento óseo y remodelación ósea por osteoblastos y osteoclastos,<sup>8</sup> tiene otras funciones, incluida la modulación del crecimiento celular, funciones neuromusculares e inmunitarias y reducción de la inflamación,<sup>10</sup> su actividad antiinflamatoria, aumenta la expresión génica de los receptores de insulina y/o proteínas relacionadas con la cascada de señalización de la insulina. Debido a sus actividades y efectos antiinflamatorios en relación con la mejora de la resistencia a la insulina, es útil para mejorar los síntomas clínicos y metabólicos en pacientes con infección por VPH.<sup>11</sup> El riesgo de NIC incidental se redujo con su ingesta, mujeres diagnosticadas con NIC-1 la regresión y estado metabólico,<sup>12</sup> después de 6 meses de uso mejoraron y esta remitió en comparación sin uso de vitamina D (84.6 frente a 53.8%,  $p =$

0.01), su ingesta condujo a la reducción de los niveles de insulina sérica en comparación sin vitamina D ( $-5.3 \pm 7.3$  vs.  $+2.4 \pm 5.9 \mu\text{UI/mL}$ ,  $p < 0.001$ ), su administración en óvulos vaginales de vitamina D (12 500 UI, tres noches a la semana, durante 6 semanas) tiene efectos anti-NIC 1; pero, no en NIC-2, los niveles de 25-hidroxi vitamina D en VPH positivo es más bajo que en VPH negativo (8,2891 frente a 11,4262 UI/mL, respectivamente),<sup>13</sup> es por la deficiencia de vitamina D que causa infección por VPH persistente y conduce al desarrollo de NIC.<sup>14</sup> Una ingesta elevada de vitamina D suprime la infección por VPH-ar persistente y previene el desarrollo de NIC-1.

#### CAROTENOIDE

Los carotenoides son pigmentos en plantas, algas y bacterias fotosintéticas que producen los colores amarillo, rojo y naranja brillantes que se ven en plantas, vegetales y frutas, existen más de 600 tipos diferentes de carotenoides. Algunos se convierten en vitamina A (por ejemplo, alfa caroteno, beta caroteno y beta criptoxantina) cuando se liberan en el cuerpo. La luteína, zeaxantina y el licopeno se encuentran entre los carotenoides más comunes.

En la historia natural de la infección por VPH,<sup>6,7</sup> comparando mujeres que persistentemente son VPH positivas con aquellas con infección por VPH transitorio, tuvieron mayor ingesta diaria de luteína/zeaxantina (296 frente a 249 $\mu\text{g}$ ;  $p = 0.03$ ) la ingesta de luteína se asoció con reducción 50 a 63% en el riesgo de persistencia del VPH la OR fue 2.4 (IC del 95 % = 1,1–5,2) en mujeres con ingesta dietética baja de carotenoides combinados (luteína + zeaxantina, alfacaroteno, betacarotenos, , criptoxantina y licopeno.<sup>6,7</sup>

Con respecto a la eliminación de una infección por VPH-ar, en los terciles más altos de licopeno trans y cis en comparación con los terciles más bajos, la OR fue 2.79 (IC del 95% = 1,17–6,66) y 2,92 (IC del 95 % = 1,17–6,66), respectivamente, los niveles circulantes más altos de trans-zeaxantina, trans-luteína/zeaxantina total, criptoxantina, trans-licopeno y cis-licopeno

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Vargas Aguilar, Víctor Manuel; Flores Barrios, Kathy y Ortiz de la Peña y Carranza Alejandro. La dieta y nutrición en el desarrollo de cáncer del cuello de útero. 2022, 15(1): 33-41

se asociaron con disminución significativa en el tiempo de eliminación de la infección por VPH de tipo específico, particularmente durante la etapa temprana de la infección ( $\leq 120$  días), los niveles séricos bajos de licopeno aumentan el riesgo de desarrollar NIC-3, los niveles medios a altos redujeron el riesgo de desarrollar NIC-3.<sup>6,7</sup> Los carotenoides pueden inhibir principalmente la infección por VPH y el licopeno inhibir el desarrollo de NIC-3.

### FOLATO

El folato (vitamina-9) juega un papel importante en los glóbulos rojos, la síntesis o reparación del ADN, metilación del ADN y proliferación celular;<sup>38</sup> un nivel alto de folato se asoció inversamente con la positividad para la infección por VPH-ar,<sup>38</sup> los niveles de folato, la infección por VPH-ar persistente disminuye y la eliminación del VPH aumenta como resultado de que el folato impida la integración celular del VPH.

El folato total mostró una asociación inversa, dosis-respuesta con lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL) y de alto grado (HSIL). Los niveles séricos de folato en LSIL ( $p < 0.01$ ) y HSIL ( $p < 0.01$ ) fueron bajos comparados con niveles altos, los polimorfismos en los genes relacionados con el metabolismo del folato modifican la asociación del folato dietético y circulante y la vitamina B-6 con NIC,<sup>15</sup> el folato puede inhibir la infección por VPH y varios grados de NIC.

### VITAMINA C

La vitamina C, también conocida como ácido ascórbico, tiene varias funciones importantes que ayudan a proteger y mantener la salud de las células, manteniendo la piel, vasos sanguíneos, huesos y cartílagos sanos, al mismo tiempo que ayuda a la cicatrización de heridas.<sup>15</sup> La deficiencia de vitamina C conduce al escorbuto, el riesgo de infección por VPH persistente se asoció con una ingesta baja de vitamina C (OR ajustada, 0,50; IC del 95 %, 0,27–0,92), la ingesta de vitamina C también se asoció significativamente con riesgo reducido de NIC a CaCu (OR = 0.58; IC del 95%:

0.44 –0.75;  $p < 0.001$ ),<sup>16</sup> un aumento en la ingesta de vitamina C de 50mg/día se relacionó con menor riesgo de NIC (OR = 0.92; IC 95 %: 0.89–0.94;  $p < 0.05$ ), lo que indica dependencia de la dosis. Los niveles de vitamina C en pacientes con CaCu fueron bajos comparado con los controles, el tratamiento con cisplatino (CDDP) y vitamina C mejoró la inducción de muerte celular por la sobreexpresión de p53 y la generación de peróxido de hidrógeno en células de cultivo (células SiHa de CaCu), reduciendo así la dosis de CDDP requerida para inducir la muerte celular en células cancerosas,<sup>17</sup> la vitamina C puede reducir la infección por VPH e inhibir el desarrollo de NIC y CaCu.

### VITAMINA E (TOCOFEROL)

La vitamina E (tocoferol) es un antioxidante liposoluble que detiene la producción de ROS que se produce cuando la grasa se oxida. La vitamina E puede ayudar a prevenir o retrasar la aparición de enfermedades crónicas asociadas con los radicales libres,<sup>18</sup> protege a las células del daño oxidativo al ADN y carcinogénesis, que previene el desarrollo tumoral.<sup>19</sup>

El tocoferol protege contra la persistencia del VPH no oncogénico, pero no contra la persistencia del VPH-ar, los tocoferoles protegen contra la persistencia del VPH al mejorar las funciones inmunológicas y modular la respuesta inflamatoria a la infección, los niveles plasmáticos medios de alfa y gamma tocoferol en pacientes con varios grados de NIC y CaCu fueron significativamente más bajos comparados con los controles ( $p < 0.001$  y  $< 0.001$ ), respectivamente; el nivel de vitamina E en CaCu era bajo comparado con los controles<sup>6,7</sup> e inhibir ampliamente la infección por VPH, así como el desarrollo de NIC y CaCu.

### POLIFENOLES

Los polifenoles son los antioxidantes más abundantes consumidos por los seres humanos, con una ingesta total de hasta 1g/día. Los polifenoles vegetales se dividen en varias clases, generalmente dependiendo del número de anillos fenólicos contenidos en la estructura. Estos compuestos se dividen en dos grupos

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Vargas Aguilar, Víctor Manuel; Flores Barrios, Kathy y Ortiz de la Peña y Carranza Alejandro. La dieta y nutrición en el desarrollo de cáncer del cuello de útero. 2022, 15(1): 33-41

principales: flavonoides y no flavonoides. Los flavonoides son compuestos polifenólicos más grandes. Este grupo de compuestos se divide en seis subclases principales: flavonoles, flavonas, isoflavonas, y antocianidinas, las actividades anticancerígenas de los polifenoles naturales utilizados para la prevención y tratamiento del CaCu.<sup>18</sup> Los polifenoles inhiben la proliferación de las células del VPH mediante la inducción de la apoptosis, detención del crecimiento, inhibición de la síntesis de ADN y modulación de las vías de transducción de señales.

Es importante que los polifenoles se utilicen en terapia combinada con quimioterapia (Qt) o radioterapia (Rt) contra los CaCu. Un compuesto flavonoide que sensibiliza al cisplatino es la wogonina (flavona O-metilada) y demostró que su principal efecto es la citotoxicidad sinérgica con el aumento de la apoptosis en las células de CaCu.<sup>18</sup> Otro flavonoide adyuvante del cisplatino fue la quercetina (bioflavonoide), un compuesto que ayuda a sensibilizar las células HeLa a la apoptosis provocada por el cisplatino, la apigenina (4',5,7-trihidroxi-flavona) y sus efectos sobre las células de CaCu y concluyó que este compuesto sensibiliza a las células HeLa a la apoptosis inducida por paclitaxel, a través de la mejora de la acumulación intracelular de ROS.

Los flavonoides dietéticos y la quercetina son capaces de interrumpir el aumento de la malignidad cervical al alterar la expresión de ubiquitina E2S ligasa,<sup>19</sup> los polifenoles del té mejoraron las propiedades terapéuticas de la bleomicina;<sup>20</sup> además, el polifenol-bleomicina del té inhibía sinérgicamente la viabilidad de las células de CaCu al disminuir la proliferación a través de la apoptosis.

La quercetina también se usa para radiosensibilizar las células de CaCu, aumenta significativamente la radiosensibilidad tumoral, la genisteína (isoflavona de soya), se comporta como radiosensibilizador en la línea celular de CaCu, lo que conduce a la inducción de la apoptosis a través de la modulación de ROS

y disminución de la vitalidad celular debido a la regulación a la baja de la expresión de E6 y E7,<sup>6,7</sup> los polifenoles se usan en terapia combinada con Qt-Rt contra CaCu.

## ALIMENTOS

### PAPAYA

La papaya (*Carica papaya L.*) es una fruta tropical originaria de los trópicos de América del Sur.<sup>6,7</sup> La papaya es una fruta deliciosamente dulce con matices almizclados y un aroma agradable distintivo y es rica en vitaminas C y A. Una porción de papaya proporciona 100% del requerimiento y de vitamina C y 30% del requerimiento de vitamina A diario.

El consumo de papaya  $>1$  vez por semana se asoció inversamente con la persistencia de infección por VPH, la OR, 0.30; IC del 95 %, 0.14–0.64, un mayor consumo de papaya se asoció con riesgo de lesiones intraepiteliales escamosas (SIL) ( $p = 0.01$ ), con la asociación más fuerte cuando se consumió papaya  $\geq 1$  vez por semana la OR, 0,19; IC del 95 %, 0.08–0.49, el consumo de papaya evita que la infección persistente por VPH progrese a un cambio displásico temprano.

### VEGETALES

Las propiedades protectoras de los alimentos vegetales y frutas se atribuyen a la presencia de antioxidantes de bajo peso molecular que protegen a las células humanas y sus estructuras contra el daño oxidativo.<sup>6,7</sup> El efecto de reducir el riesgo de muchas enfermedades no sólo se debe a los antioxidantes individuales, como las vitaminas, sino que también puede verse influenciado por compuestos antioxidantes aún no identificados o los efectos sinérgicos de varios antioxidantes diferentes presentes en vegetales y frutas.

Las verduras incluyen verduras de color verde oscuro, amarillo oscuro y naranja oscuro, así como verduras crucíferas. Un mayor consumo de vegetales se asoció con reducción de 54% en el riesgo de persistencia del VPH la (OR, 0.46; IC del 95%, 0.21–0.97).

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Vargas Aguilar, Víctor Manuel; Flores Barrios, Kathy y Ortiz de la Peña y Carranza Alejandro. La dieta y nutrición en el desarrollo de cáncer del cuello de útero. 2022, 15(1): 33-41

La detección de CaCu, la comparación del consumo de verduras y legumbres relacionadas con la cebolla arrojó una OR de 0.589 (IC del 95 %, 0.387–0.897,  $p = 0.011$ ) y 0.591 (IC del 95 %, 0.392–0.892,  $p = 0.012$ ), respectivamente, para el riesgo de NIC-2 en VPH positivo; la relación entre la ingesta dietética de verduras y el riesgo de NIC se modificaban o no por la carga viral del VPH. Los sujetos con una ingesta reducida de verduras y una carga viral aumentada ( $\geq 15.5$ ) tenían un mayor riesgo de desarrollar NIC-2/3 (OR = 2.84; IC 95 %, 1.26–6.42,  $p$  valor de interacción = 0.06 para verduras) en comparación con aquellos con una ingesta reducida de verduras y una carga viral reducida ( $< 15.5$ ), una ingesta baja de verduras enteras no protegía contra la infección persistente por VPH o NIC-1, 2 o 3, más verduras frescas en la dieta redujeron el riesgo de NIC-2/3 y CaCu la (OR = 0.896; IC del 95%, 0.809–0.993,  $p = 0.035$ ),<sup>6,7</sup> el consumo frecuente de verduras puede prevenir la infección por VPH y el desarrollo de CaCu.

## FRUTAS

Las frutas incluyen muchos antioxidantes de bajo peso molecular similares a los de las verduras, la adherencia moderada a una dieta mediterránea, que incluye frutas y legumbres, además de grasas y aceites, como el aceite de oliva y el aceite de pescado, disminuyó las probabilidades de infección por VPH-ar, en comparación con la baja adherencia la (OR = 0.40; 95 % CI, 0.22–0.73),<sup>21</sup> una baja ingesta de frutas y jugos mostró una asociación inversa con la persistencia del VPH la (OR = 0.46; IC del 95 %, 0.19–1.06).

En VPH positivo, el riesgo de SIL se redujo entre aquellas que informaron consumir naranjas  $\geq 1$  vez por semana la (OR = 0.32; IC del 95 %, 0.12–0.87,  $p = 0.02$ ), las verduras, con una ingesta reducida de frutas y carga viral aumentada ( $\geq 15.5$ ) tenían un mayor riesgo de desarrollar NIC-2/3 la OR = 2.93; IC del 95 %, 1.25–6.87, valor de  $p$  para la interacción = 0.01 para frutas) en comparación con la ingesta reducida de frutas y una carga viral re-

ducida ( $< 15.5$ ); se observó una asociación inversa entre CaCu y una ingesta diaria de 100 g de frutas totales la (OR = 0.83; IC del 95 %, 0.72–0.98).<sup>6,7</sup> El consumo frecuente de frutas puede prevenir el proceso de desarrollo de CaCu, comenzando con la infección por VPH.

## DISCUSIÓN

En la figura 1 se observan los efectos de los nutrientes y alimentos individuales en el desarrollo del CaCu (infección por VPH; NIC-1,2 y 3; y CaCu).<sup>6,7</sup>

La contribución de la dieta en el riesgo para desarrollar cáncer en países desarrollados corresponde a 20% y es mayor que en los países emergentes. Comprender los efectos de la dieta y la nutrición sobre el riesgo de desarrollar cáncer es importante para la salud pública, al contribuir de 20 a 60% de cánceres mundialmente. La infección persistente por los genotipos de VPH-ar, es necesaria para el desarrollo, mantenimiento y progresión de la (NIC) y CaCu, 60% de NIC-2/3 remiten espontáneamente y la progresión a carcinoma de células escamosas (SCC), es poco común. Se necesitan cofactores que influyan en el riesgo de progresión de la infección por VPH persistente y el desarrollo de lesiones intraepiteliales escamosas (SIL). Las vitaminas antioxidantes actúan como eliminadores eficientes de radicales libres y oxidantes para prevenir el daño de los radicales libres al ADN, si los radicales libres y oxidantes no son neutralizados por moléculas antioxidantes, procesos inflamatorios causados por la infección por VPH que provocan daños extensos en las proteínas del ADN. Las vitaminas como la A (ácido retinoico), la C (ácido ascórbico) y la E (tocoferol) inhiben la proliferación de células cancerosas, estabilizan la proteína p53, previenen daños en el ADN, reducen la inmunosupresión y apoyan las vías de transducción de señales del receptor. Las mujeres con menor consumo de verduras y frutas, y mayor carga viral tienen mayor riesgo de desarrollar SIL en comparación con las que tienen un menor consumo de verduras y frutas y una menor carga viral. Los

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Vargas Aguilar, Víctor Manuel; Flores Barrios, Kathy y Ortiz de la Peña y Carranza Alejandro. La dieta y nutrición en el desarrollo de cáncer del cuello de útero. 2022, 15(1): 33-41

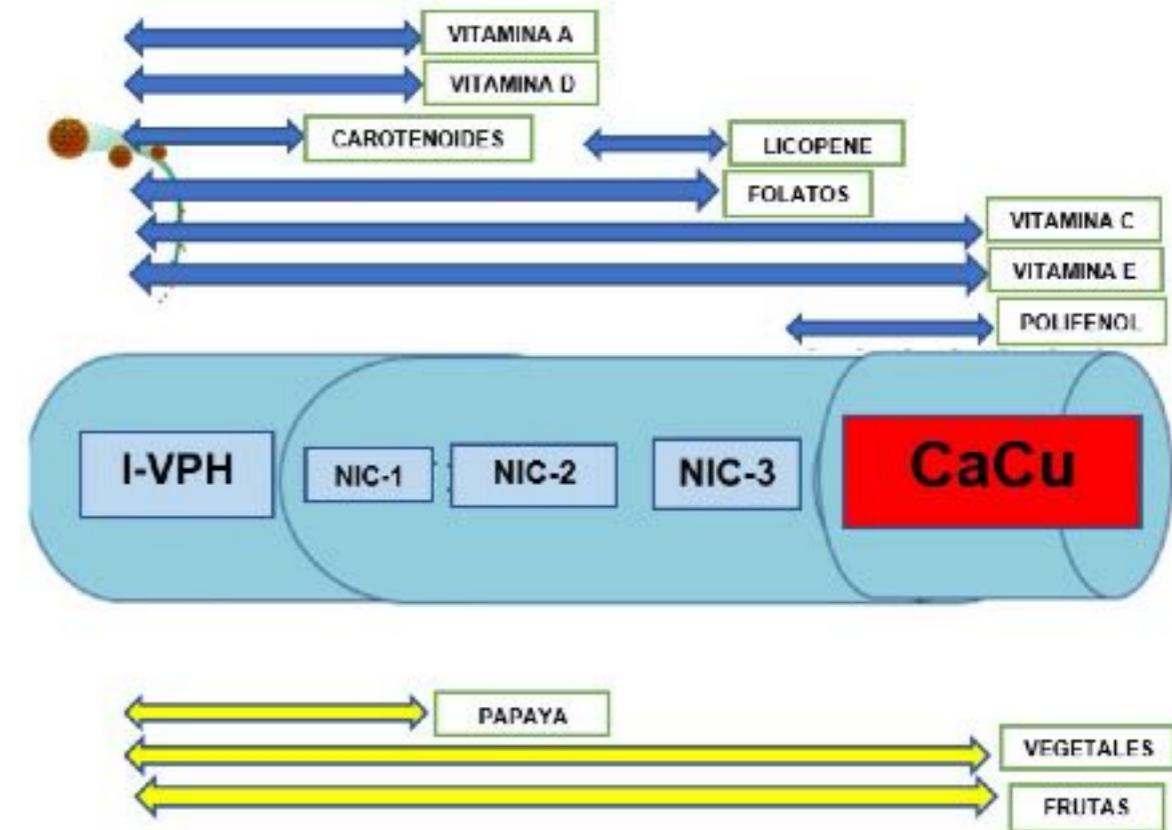


Fig. 1. Efectos de los nutrientes y productos alimenticios individuales en el desarrollo de CaCu

mecanismos a través de los cuales la dieta y la nutrición influyen en el desarrollo de cánceres ginecológicos no se comprenden con claridad. Se necesita más investigación utilizando enfoques in vitro e in vivo para aclarar estos mecanismos.<sup>7,22-24</sup>

En cuanto a los nutrientes, diferentes antioxidantes pueden tener diferentes capacidades para intervenir en la historia natural de las enfermedades cervicales asociadas con la infección por VPH. La ingesta de vitaminas A y D puede inhibir los eventos tempranos del desarrollo de CaCu (desde la infección por VPH al desarrollo NIC-1),<sup>6-8,9,12,13,14</sup> la ingesta de carotenoides inhibe eventos tempranos (infección por VPH),<sup>6,7</sup> el carotenoide licopeno inhibe el desarrollo de NIC-3. La ingesta de folato inhibe los eventos desde la infección por VPH al

desarrollo de varios grados de NIC,<sup>6,7</sup> la ingesta de vitaminas C y E, e inhibir ampliamente el desarrollo de CaCu (desde la infección por VPH al desarrollo de NIC-1,2 y 3, así como el CaCu),<sup>16,17</sup> la ingesta de nutrientes no pueda inhibir el crecimiento de CaCu, los efectos supresores de las vitaminas C y E contra el CaCu se deben a la inhibición de la infección por VPH y NIC o que ocurren con Qt en pacientes que recibieron terapia combinada. Los polifenoles se utilizan a menudo en el tratamiento de CaCu en combinación con Quimioterapia-Radioterapia (Qt-Rt) concomitante<sup>18-20</sup> la ingesta de dosis altas de polifenoles, como la isoflavona mejora la calidad de vida.<sup>6,7,25</sup>

En cuanto a los alimentos, tanto las verduras como frutas, contienen múltiples vitaminas, el consumo de estos suprime ampliamente el de-

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Vargas Aguilar, Víctor Manuel; Flores Barrios, Kathy y Ortiz de la Peña y Carranza Alejandro. La dieta y nutrición en el desarrollo de cáncer del cuello de útero. 2022, 15(1): 33-41

sarrollo de CaCu (desde la infección por VPH al desarrollo de NIC y CaCu).<sup>6,7,21</sup> Hay muchos tipos de verduras y frutas y las proporciones de antioxidantes contenidos, en ambos son diferentes. Los antioxidantes dietéticos funcionan frenando el desarrollo de CaCu. Los aceleradores incluyen cofactores ambientales, inmunológicos y estilo de vida, como tabaquismo, dieta, uso de anticonceptivos orales (AO), multiparidad y coinfección con otras infecciones de transmisión sexual (ITS), el efecto del tabaquismo sobre el riesgo de desarrollar CaCu,<sup>26</sup> el efecto promotor del tabaquismo es más fuerte que el efecto preventivo de la ingesta de antioxidantes contra el CaCu, en las células infectadas con VPH-ar, el tabaquismo no sólo causa aductos o segmento de ADN unido a una sustancia química que causa cáncer y roturas de cadenas, provoca aumento de la carga viral e induce mayor expresión de E6 y E7, con efectos adversos adicionales sobre el control del ciclo celular, reparación del daño del ADN y apoptosis protectora; las células cervicales continúan acumulando mutaciones que permiten la transformación maligna, los médicos deben aconsejar a las mujeres

con preinfección o infección por VPH que aumenten la ingesta de antioxidantes en la dieta y que eviten fumar para prevenir el desarrollo de CaCu. Es importante que las mujeres tengan un gran conocimiento sobre los factores que tienen funciones de acelerador y freno en el desarrollo de CaCu. Los médicos deben seguir a estos pacientes usando biomarcadores específicos.<sup>6,7,27-30</sup>

### CONCLUSIONES

En cuanto a los nutrientes, los diferentes antioxidantes tienen diversas capacidades para intervenir en la historia natural de las enfermedades cervicales por infección por VPH, cada vitamina, ingesta de verduras y frutas que contienen multivitaminas eliminan diferentes efectos supresores en diferentes etapas del desarrollo de CaCu (desde la infección por VPH al desarrollo de NIC y CaCu), los médicos deben informar a las mujeres sobre la prevención de la infección por VPH al aumentar la ingesta de antioxidantes en la dieta y evitar el tabaquismo para prevenir el desarrollo de CaCu.

### REFERENCIAS

1. The Global Cancer Observatory - All Rights Reserved, enero, 2021.
2. Boda D., Neagu M., Constantin C., Voinescu R.N., Caruntu C., Zurac S., Spandidos D.A., Drakoulis N., Tsoukalas D., Tsatsakis A.M. HPV strain distribution in patients with genital warts in a female population sample. *Oncol. Lett.* 2016;12:1779-1782.
3. Pal A., Kundu R. Human papillomavirus E6 and E7: The cervical cancer hallmarks and targets for therapy. *Front. Microbiol.* 2020;10:1-15.
4. Boda D., Docea A.O., Calina D. Human papilloma virus: Apprehending the link with carcinogenesis and unveiling new research avenues. *Int. J. Oncol.* 2018;52:637-655.
5. NIH, National Institutes of Health Health Information. Vitamin A. [(accessed on 1 June 2020)]; <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminA-HealthProfessional/>.
6. Ono A, Koshiyama M, Nakagawa M, Watanabe Y, Ikuta E, Seki K, Oowaki M. The Preventive Effect of Dietary Antioxidants on Cervical Cancer Development. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Nov 10;56(11):604.
7. Koshiyama M. The Effects of the Dietary and Nutrient Intake on Gynecologic Cancers. *Healthcare (Basel)*. 2019 Jul 7;7(3):88.
8. Zhang Y.Y., Lu L., Abliz G., Mijit F. Serum carotenoid, retinol and tocopherol concentrations and risk of cervical cancer among Chinese women. *Asian Pac. Cancer Prev.* 2015;16:2981-2986.
9. NIH, National Institutes of Health Health Information. Vitamin D. [(accessed on 9 July 2020)]; <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminDHealthProfessional/>.
10. Vahedpoor Z., Mahmoodi S., Samimi M., Gilasi H.R., Bahmani F., Soltani A., Esfahani M.S., Asemi Z. Long-term vitamin D supplementation and the effects on recurrence and metabolic status of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Nutr. Metab.* 2018;72:151-160.

Vargas Hernández, Víctor Manuel; Vargas Aguilar, Víctor Manuel; Flores Barrios, Kathy y Ortiz de la Peña y Carranza Alejandro. La dieta y nutrición en el desarrollo de cáncer del cuello de útero. 2022, 15(1): 33-41

11. Vahedpoor Z., Jamilian M., Bahmani F., Aghadavod E., Karamali M., Kashanian M., Asemi Z. Effects of long-term vitamin D supplementation on regression and metabolic status of cervical intraepithelial neoplasia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hormones Cancer.* 2017;8:58-67.
12. Özgü E., Yılmaz N., Başer E., Güngör T., Erkaya S., Yakut H.İ. Could 25-oh vitamin D deficiency be a reason for HPV infection persistence in cervical premalignant lesions? *J. Exp. Ther. Oncol.* 2016;11:177-180.
13. Deuster E., Jeschke U., Ye Y., Mahner S., Czogalla B. Vitamin D and VDR in gynecological cancers-A systematic review. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:2328.
14. NIH, National Institutes of Health Health Information. Vitamin C. [(accessed on 14 July 2020)]; <https://www.nhs.uk/conditions/vitamins-and-minerals/vitamin-c/>.
15. Cao D., Shen K., Li Z., Xu Y., Wu D. Association between vitamin C intake and the risk of cervical neoplasia: A meta-analysis. *Nutr. Cancer.* 2016;68:48-57.
16. Leekha A., Gurjar B.S., Tyagi A., Rizvi M.A., Verma A.K. Vitamin C in synergism with cisplatin induces cell death in cervical cancer cells through altered redox cycling and p53 upregulation. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2016;142:2503-2514.
17. NIH, National Institutes of Health Health Information. Vitamin E. [(accessed on 16 July 2020)]; <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-HealthProfessional/>.
18. Xheng N., Gao Y., Ji H., Wu L., Qi X., Liu X., Tang J. Vitamin E derivative-based multifunctional nanoemulsions for overcoming multidrug resistance in cancer. *J. Drug Target.* 2016;24:663-669.
19. Moga M.A., Dimienescu O.G., Arvatescu C.A., Mironescu A., Dracea L., Ples L. The role of natural polyphenols in the prevention and treatment of cervical cancer-an overview. *Molecules.* 2016;21:1055.
20. Lin T.H., Hsu W.H., Tsai P.H., Huang Y.T., Lin C.W., Chen K.C., Tsai I.H., Kandaswami C.C., Huang C.J., Chang G.D., et al. Dietary flavonoids, luteolin and quercetin, inhibit invasion of cervical cancer by reduction of UBE2S through epithelial-mesenchymal transition signaling. *Food Funct.* 2017;8:1558-1568.
21. Alshatwi A.A., Periasamy V.S., Athinarayanan J., Elango R. Synergistic anticancer activity of dietary tea polyphenols and bleomycin hydrochloride in human cervical cancer cell: Caspase-dependent and independent apoptotic pathways. *Chem. Biol. Interact.* 2016;247:1-10.
22. Barchitta M., Maugeri A., Quattrocchi A., Agrifoglio O., Scalisi A., Agodi A. The association of dietary patterns with high-risk human papillomavirus infection and cervical cancer: A cross-sectional study in Italy. *Nutrients.* 2018;10:469.
23. Chih H.J., Lee A.H., Colville L., Binns C.W., Xu D.A. A review of dietary prevention of human papillomavirus-related infection of the cervix and cervical intraepithelial neoplasia. *Nutr. Cancer.* 2013;65:317-328.
24. Steck, S.E., Murphy, E.A. Dietary patterns and cancer risk. *Nat Rev Cancer* 20, 125-138 (2020). Martina Barchitta and Andrea Maugeri and Annalisa Quattrocchi and Ottavia Agrifoglio and Aurora Scalisi and Antonella Agodi. The Association of Dietary Patterns with High-Risk Human Papillomavirus Infection and Cervical Cancer: A Cross-Sectional Study in Italy. *Nutrients* 2018},
25. Myles I.A. Fast food fever: Reviewing the impacts of the Western diet on immunity. *Nutr. J.* 2014;13:1-17. Doi: 10.1186/1475-2891-13-61.
26. Vitale S.G., Caruso S., Rapisarda A.M.C., Cianci S., Cianci A. Isoflavones, calcium, vitamin D and insulin improve quality of life, sexual function, body composition and metabolic parameters in menopausal women: Result from a prospective, randomized, placebo-controlled, parallel-group study. *Menopause Rev.* 2018;17:32-38.
27. Ono A., Nakagawa M., Ikuta E., Watanabe Y., Koshiyama M. Relationship between tobacco smoking and cervical cancer. *Women's Health Open J.* 2019;5:19-21.
28. Koshiyama M., Nakagawa M., Ono A. The preventive effects of dietary antioxidants against cervical cancer versus the promotive effect of tobacco smoking. *Healthcare.* 2019;7:162.
29. Vitale S.G., Valenti G., Rapisarda A.M.C., Cali I., Marilli I., Zigarelli M., Sarpietro G., Cianci A. P16INK4a as a progression/regression tumour marker in LSIL cervix lesions: Our clinical experience. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2016;37:685-688.
30. Nicol A.F., de Andrade C.V., Gomes S.C., Jr., Brusadelli M.G., Lodin H.M., Wells S.I., Nuovo G.J. The distribution of novel biomarkers in carcinoma-in-situ, microinvasive, and squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Ann. Diagn. Pathol.* 2019;38:115-122.

## REVISIÓN DOCUMENTAL

Relación cervicovaginitis-CaCu en mujeres,  
un problema de salud pública

Eduardo Apolicán Juárez\*, Analí Wong Gutiérrez\*\*, Kathy Flores Barrios\*\*\*, Germán Barrientos Vargas\*\*\*\*

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN.** El cáncer es uno de los principales problemas de salud pública, siendo más frecuente el cáncer cervicouterino, teniendo como precursores para dicho padecimiento a la infección por virus del papiloma humano de primera instancia, así también las cervicovaginitis. **METODOLOGÍA.** Se realizó una revisión documental con enfoque descriptivo, se consultaron 31 documentos publicados entre 2016 a 2020; se seleccionaron ocho de corte internacional y dos de corte nacional. **RESULTADOS.** Las ITS se han asociado con una respuesta inflamatoria y alteración en las células epiteliales del cuello uterino que ayudan a la entrada del VPH y por ende al aumento del riesgo de cáncer cervicouterino. Dentro de las cervicovaginitis más comunes encontramos candidiasis vaginal, *Trichomona vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *U. parvum*, *Mycoplasma hominis*, entre otros. Los genotipos de VPH más comunes detectados fueron VPH 16 seguido por VPH 18. **CONCLUSIÓN.** Se sugiere como punto importante verificar los resultados de la citología cervical para pacientes con infecciones de transmisión sexual y evitar con ello una progresión a cáncer cervicouterino en el peor de los casos.

**Palabras clave:** cervicovaginitis, VPH, cáncer cervicouterino, salud

## ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Cancer is one of the main public health problems, being cervical cancer the most frequent, having as precursors of this condition the human papillomavirus infection in the first instance and cervicovaginitis. **METHODOLOGY.** A documentary review was carried out with a descriptive approach, 31 documents published between 2016 and 2020 were consulted; 8 were selected from the international court and 2 from the national court. **RESULTS.** STIs have been associated with an inflammatory response and alteration in the epithelial cells of the cervix that help the entry of HPV and therefore increase the risk of cervical cancer. Among the most frequent cervicovaginitis we find vaginal candidiasis, *Trichomona vaginalis*, *Ureaplasma urealyticum*, *U. parvum*, *Mycoplasma hominis* among others. The most common HPV genotypes detected were HPV 16 followed by HPV 18. **CONCLUSION.** It is suggested as an important point to verify the results of cervical cytology in patients with sexually transmitted infections and thus avoid a progression to cervical cancer in the worst of the cases.

**Key words:** cervicovaginitis, HPV, cervical cancer, health

Apolicán Juárez, Eduardo; Wong Gutiérrez, Analí; Flores Barrios, Kathy y Barrientos Vargas, Germán.  
Relación cervicovaginitis-CaCu en mujeres, un problema de salud pública. 2022, 15(1): 42-50

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es de los principales problemas de salud pública, siendo uno de los más frecuentes el cáncer ginecológico y entre éstos, el cervicouterino. Estudios han demostrado como precursores de esta neoplasia a diversos cofactores de riesgo para desarrollar la enfermedad, dentro de los cuales el principal es la infección por virus del papiloma humano. Asimismo, la cervicovaginitis se considera una alteración del microbioma vaginal y desempeña un papel importante en el establecimiento y progresión del cáncer.

En ese mismo sentido, el virus del papiloma humano es la infección de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial afectando a todas las sociedades independientemente de su nivel de desarrollo, aunque con distinta prevalencia.<sup>1</sup>

Por otra parte, las infecciones cervicovaginales “se manifiestan por leucorrea e inflamación, su principal vía de contagio es por transmisión sexual y los principales agentes etiológicos identificados a nivel mundial y que representan el 90% de los aislamientos son un grupo de bacterias anaerobias que producen vaginosis, las levaduras del género *Cándida* y el protozoo *Trichomonas vaginalis*”.<sup>2</sup>

Así también, el cáncer cervicouterino “es una alteración celular que se origina en el epitelio del cuello del útero debido a la persistencia de serotipos oncogénicos del virus del papiloma humano y que se manifiesta inicialmente a través de lesiones precancerosas de lenta y progresiva evolución”.<sup>3</sup>

Con base en los estudios realizados por parte de epidemiología y laboratorio con respecto al virus del papiloma humano, se observa que éste, se encuentra presente en 99.7% de todos los cánceres cérvico uterinos.<sup>4</sup> Dentro de las complicaciones asociadas a infecciones cervicovaginales no tratadas están las recurrencias, la enfermedad pélvica inflamatoria, la infertilidad y la predisposición a contraer el virus del papiloma humano.<sup>2</sup>

Por ello, el objetivo de esta revisión documental fue identificar la relación que existe entre las infecciones cervicovaginales y la presencia de cáncer cervicouterino.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión documental con enfoque descriptivo. La revisión documental es aquella que se realiza a través de la consulta de documentos indexados como libros, revistas, memorias, etcétera,<sup>5</sup> por lo cual busca clasificar, recuperar y distribuir la información.

Un enfoque descriptivo “comprende la representación, registro, análisis e interpretación de la naturaleza actual y la composición o procesos de los fenómenos”.<sup>6</sup>

Se consultaron 31 documentos publicados de 2016 a 2020, se seleccionaron 10 que fueron los más adheridos a esta investigación, ocho de corte internacional y dos de corte nacional; la búsqueda se realizó en las bases de datos: Redalyc, Dialnet, Pubmed, Uptodate, Google Academic, Up to date, Elsevier; en idioma inglés y español.

## RESULTADOS

Se muestran los resultados más relevantes en el cuadro 1.

\*Ginecología y Obstetricia, León, Gto.; \*\*Maestra en Docencia de ciencias de la salud, Colposcopia, León

Gto.; \*\*\*Coordinadora Académica COMEGIC; \*\*\*\*Primer Secretario Propietario.

Correspondencia: dr.ajuarez@yahoo.com.mx

Apolicán Juárez, Eduardo; Wong Gutiérrez, Analí; Flores Barrios, Kathy y Barrientos Vargas, Germán. Relación cervicovaginitis-CaCu en mujeres, un problema de salud pública. 2022, 15(1): 42-50

Apolicán Juárez, Eduardo; Wong Gutiérrez, Analí; Flores Barrios, Kathy y Barrientos Vargas, Germán. Relación cervicovaginitis-CaCu en mujeres, un problema de salud pública. 2022, 15(1): 42-50

Cuadro 1. Resultados de la revisión documental

No.	Título	Autor y Año	Objetivo	Resultados
1	Co-infection with trichomonas vaginalis increases the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 among HPV16 positive female: a large population-based study.	Mei, Y., Lin L., Chunfan, J., Xiaomin, Q., Min, Z., Xiaogang, M. y Hui, X. (2020). <sup>7</sup>	La evidencia sugirió que el microbioma vaginal jugó un papel funcional en la progresión de las lesiones cervicales en mujeres infectadas por el VPH. Este estudio tuvo como objetivo evaluar la influencia de la infección vaginal común en la carcinogenicidad del VPH de alto riesgo (hr-HPV).	Entre 310,545 mujeres, 6,067 (1.95%) fueron probados con HPV 16 y HPV 18 positivos, 18,297 (5.89%) fueron probados con otros genotipos positivos de hr-HPV, neoplasia intraepitelial cervical (CIN) 1, CIN 2, CIN 3 y cáncer cervical invasor (CCI) se detectaron en 861 casos, 377 casos, 423 casos y 77 casos, respectivamente. <i>Candida albicans</i> y <i>Gardnerella</i> no se asociaron con la detección de lesiones cervicales. La vaginitis positiva por trichomonas (TV) se correlacionó con la infección por VPH-hr (p <0,0001). La coinfección con TV aumentó el riesgo de NIC 1 entre las mujeres infectadas con hr-HPV (OR 1,18, IC del 95%: 1,42-2,31). La coinfección con TV aumentó el riesgo de NIC 2-3 entre las mujeres infectadas con VPH 16 (OR 1,71; IC del 95%: 1,16-2,53).
2	Association of sexually transmitted infections and human papillomavirus coinfection with abnormal cervical cytology among women in Saudi Arabia.	Alotaibi, H. J., Almajhdi, F. N., Alsaleh, A. N., Obeid, D. A., Khayat, H. H., Al-Muammer, T. A., Tulbah, A. M., Alfageeh, M. B., Al-Ahdal, M. N. y Alhamlan, F. S. (2020). <sup>8</sup>	El virus del papiloma humano (VPH) es un agente causante del cáncer de cuello uterino y otros cánceres. Las infecciones de transmisión sexual (ITS) pueden desempeñar un papel crucial en la persistencia del VPH, lo que da lugar a complicaciones graves, incluido el cáncer de cuello uterino. Este estudio investigó la asociación de coinfección por VPH / ITS en muestras de cuello uterino con displasia cervical entre mujeres en Arabia Saudita. Se obtuvieron muestras de cuello uterino positivas para el VPH (n = 142) de estudios anteriores y muestras recién recolectadas (n = 209) de mujeres de 19 a 83 años. Para la detección y genotipado del VPH, se utilizaron kits de ensayo de VPH por PCR y Geno fl ow. Las ITS se detectaron mediante un kit de matriz de ETS de Geno fl ow. De 351 muestras, 94 (27%) dieron positivo para ITS. Entre las muestras positivas para VPH, 36 (25%) fueron positivas para ITS; los patógenos más comunes fueron <i>Ureaplasma urealyticum</i> / <i>Ureaplasma parvu</i> (13%) y <i>Mycoplasma hominis</i> (6%).	Se analizaron los datos de 351 participantes. La mediana de edad de los participantes fue de 43 años (rango de 19 a 83 años). La mayoría (85%) estaban casados. Se resumen las características demográficas y clínicas de los participantes. La prevalencia general de ITS en las 351 muestras de cuello uterino fue de 26.78% (94 positivas). Los patógenos más comunes fueron <i>Ureaplasma urealyticum</i> / <i>Ureaplasma parvum</i> (21.1%; n = 74; P <0,05) seguido de <i>Mycoplasma hominis</i> (4.27%; n = 15; P <0,05) y virus del papiloma humano tipos 6 y 11 (1.9%; n = 7). Los resultados de las pruebas de citología mostraron que 256 de las muestras cervicales (72.9%) eran normales, seis muestras (1.7%) se clasificaron como ASCUS (células escamosas atípicas de significado desconocido), las muestras (3.4%) eran LGSIL (lesión intraepitelial escamosa de bajo grado), 22 muestras (6.2%) eran HGSIL (lesión intraepitelial escamosa de alto grado) y 55 muestras (15.6%) eran cáncer de cuello uterino. Se encontró una asociación significativa entre los grados de citología y el estado del VPH (P <0,005).

No.	Título	Autor y Año	Objetivo	Resultados
3	Associations of sexually transmitted infections and bacterial vaginosis with abnormal cervical cytology: A cross-sectional survey with 9090 community women in China.	Li, W., Liu, L., Luo, Z. Z., Han, C. Y., Wu, Q. H., Zhang, L., Tian, L., S., Yuan, J., Zhang, T., Chen, Z. W., Yang, T. B., Feng, T. J., Zhang, M. y Chen, X. S. (2020). <sup>9</sup>	Aunque es bien sabido que la infección persistente con tipos de papilomavirus humano de alto riesgo en sitios genitales juega un papel crucial en el desarrollo del carcinoma de células escamosas de cuello uterino, no existe un consenso unánime sobre la asociación entre infecciones de transmisión sexual distintas del VPH y citología cervical anormal.	Se analizaron con éxito 9,090 muestras de mujeres, con un total de 8,733 (96.1%) mujeres con citología normal y 357 (3.9%) con citología anormal. La prevalencia de VPH, <i>Chlamydia trachomatis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> y vaginosis bacteriana fue significativamente mayor en el grupo ASC-US que en el grupo NILM (P <0,05). Las mujeres con infección por <i>Neisseria gonorrhoeae</i> (AOR = 5,30, IC del 95% = 1,30 a 21,51, P = 0,020) o vaginosis bacteriana (AOR = 1,94, IC del 95% = 1,08 a 3,47, P = 0,026) mostraron un mayor riesgo de citología cervical anormal después del ajuste por estado carcinogénico de VPH positivo.
4	Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) and Other Sexually Transmitted Infections (STIs) among Italian Women Referred for a Colposcopy.	Martinelli, M., Musumeci, R., Sechi, I., Sotgiu, G., Piana, A., Perdoni, F., Sina, F., Fruscio, R., Landoni, F. y Cocuzza, C. E. (2019). <sup>10</sup>	Las infecciones de transmisión sexual (ITS) representan una de las principales causas de morbilidad en mujeres y hombres en todo el mundo. Las infecciones por el virus del papiloma humano (VPH) se encuentran entre las ITS más prevalentes y las infecciones persistentes con genotipos de VPH de alto riesgo (hrHPV) pueden causar displasia cervical y cáncer de cuello uterino invasivo. Sin embargo, la asociación de otras ITS con infección cervical por VPH y / o displasia aún no se ha dilucidado por completo. El objetivo de este estudio fue evaluar la prevalencia del VPH y otras ITS entre las mujeres que presentaban una citología cervical anormal. Se evaluaron infecciones cervicales con 28 genotipos de VPH y otros siete patógenos de transmisión sexual en 177 mujeres remitidas para una colposcopia después de una prueba de Papanicolaou anormal.	En la colposcopia se reclutaron 176 mujeres con una citología cervical anormal. Su edad mediana (rango intercuartílico, IQR) fue de 40 (31-46) años. Pacientes con LSIL constituyeron 42.9% de la población de estudio, seguidos por aquellos con ASCUS (24.3%) y HSIL (14.1%). Se realizaron exámenes colposcópicos en 175 mujeres, 74.9% (n = 131) de las cuales mostraron una evaluación de colposcopia normal y 25.1% (n = 44) identificaron una anomalía cervical de alto grado. Aquellos pacientes con anomalía cervical de alto grado se sometieron a tratamiento con conización y / o biopsia que mostró los siguientes hallazgos histológicos: 11.4% (n = 5/44) tenían neoplasia intraepitelial cervical grado 1 (CIN1), 18.2% tenían CIN2 (n = 6/44), el 50.0% tenía CIN3 (n = 22/44) y 6.8% tenía cáncer de cuello uterino (n = 3/44), dos carcinomas de células escamosas y un adenocarcinoma in situ.
5	The association between sexually transmitted infections, human papillomavirus, and cervical cytology abnormalities among women in Greece.	Parthenis, C., Panagopoulos, P., Margari, N., Kottaridi, C., Spathis, A., Pouliakis, A., Konstantoudakis, S., Chrelias, G., Chrelias, C., Papantoniou, N., Panayiotides, I. G. y Tsioudras, S. (2018). <sup>11</sup>	Investigar el diagnóstico de infecciones de transmisión sexual (ITS) con infección por virus del papiloma humano (VPH) y la presencia de cambios citológicos en el cuello uterino en una cohorte de mujeres sexualmente activas en Grecia.	El VPH se detectó en 61 mujeres (17.7%) y las ITS en 82 (23.8%). <i>Ureaplasma spp</i> fue el patógeno más frecuentemente detectado, que se encontró en 63 (18.2%) mujeres, seguido de <i>Mycoplasma spp</i> (21 mujeres, 25.6%) y <i>Chlamydia trachomatis</i> (cinco mujeres, 6.1%). La positividad para VPH solo (sin copresencia de ITS) se asoció con una citología anormal (razón de probabilidades 6.9, p <0.001), mientras que las mujeres que fueron negativas tanto para VPH como para ITS tenían una mayor probabilidad de una citología normal (razón de probabilidades 0.36, p <0,01). Dieciséis de las 63 (25,4%) mujeres que dieron positivo para <i>Ureaplasma spp</i> albergaban un tipo de VPH de alto riesgo (razón de posibilidades 2,3, p = 0,02).

Apolicán Juárez, Eduardo; Wong Gutiérrez, Analí; Flores Barrios, Kathy y Barrientos Vargas, Germán. Relación cervicovaginitis-CaCu en mujeres, un problema de salud pública. 2022, 15(1): 42-50

Apolicán Juárez, Eduardo; Wong Gutiérrez, Analí; Flores Barrios, Kathy y Barrientos Vargas, Germán. Relación cervicovaginitis-CaCu en mujeres, un problema de salud pública. 2022, 15(1): 42-50

No.	Título	Autor y Año	Objetivo	Resultados
6	Bacterias relacionadas con vaginosis a bacteriana y su asociación a la infección por virus del papiloma humano.	Romero, P., Bandala, C., Jiménez, J., Valdespino, M., Rodríguez, M., Gama, R. A., Bandera, A., Mendoza, M., Taniguchi, K., Marrero, D., López, R., Ramón, E. y Salcedo, M. (2019). <sup>12</sup>	En México y en el mundo cada vez son más frecuentes los casos de cáncer de cérvix y aunque se sabe que existen diversos factores de riesgo para padecer este tipo de cáncer, se ha sugerido que las alteraciones en el microbioma cervical pueden desempeñar un papel importante en él y en su progresión, específicamente asociadas a vaginosis hablando de la presencia de aquellas bacterias bacteriana como lo son <i>Atopobium vaginae</i> y <i>Gardnerella vaginalis</i> .	El VPH fue encontrado en mayor proporción en las muestras precursoras, y poco más de 30% de las muestras sin lesión fueron positivas para VPH. La mayoría de las muestras contienen secuencias de ambas bacterias sin asociación con la presencia viral, lo que podría indicar que estos microorganismos serían parte del microbioma cervical en población mexicana.
7	Associations Between Vaginal Infections and Potential High-risk and High-risk Human Papillomavirus Genotypes in Female Sex Workers in Western Kenya.	Menon, S., Vanden, D., Rossi, R., Ogbe, E., Harmon, S. y Mabeya, H. (2016). <sup>13</sup>	La infección y la persistencia del virus del papiloma humano de alto riesgo (VPH de alto riesgo) son los factores de riesgo más importantes para el cáncer de cuello uterino. Se sabe poco sobre la prevalencia y el papel de las infecciones de transmisión sexual (ITS) concurrentes que se encuentran en las trabajadoras sexuales (TSF) infectadas por el VPH en África. Este estudio pretende probar nuestra hipótesis a priori de que las ITS están asociadas con genotipos pertenecientes a las especies del grupo $\alpha$ . Los objetivos fueron determinar la prevalencia de vaginosis bacteriana (VB), <i>Trichomonas vaginalis</i> y <i>Candida spp</i> en TSF, la asociación entre estas ITS y la prevalencia de cualquier potencial genotipo de VPH HR y HR en TSF.	De las TSF, 33.3% tenía VIH y 57.7% albergaba un potencial genotipo de VPH HR y HR. Los genotipos HR y HR potenciales más prevalentes fueron HPV 16 (16.10%) y HPV 59 (12.20%). La VB fue la infección más común (48.3%), seguida de <i>Trichomonas vaginalis</i> (31.4%) y <i>Candida spp</i> (19.9%). Una regresión multivariante reveló asociaciones significativas con los grupos $\alpha$ 9 y 6; VB y VPH 58 (razón de posibilidades ajustada [ORa] $\frac{1}{4}$ 2,3; IC del 95%, 1,0-5,2; P $\frac{1}{4}$ 0,05), <i>Trichomonas vaginalis</i> y VPH 31 y VPH 35 (ORa $\frac{1}{4}$ 2,0; IC del 95%, 1,0-3,8; P $\frac{1}{4}$ 0,04 y ORa = 1,8; IC del 95%, 1,0-3,3, P = 0,05 respectivamente); y entre <i>Candida spp</i> y HPV 53 (ORa = 2,0; IC del 95%, 1,1-4,0; P = 0,03) y 16 (ORa = 1,9; IC del 95%, 1,1-3,3; P = 0,03).
8	Associations between sexually transmitted infections, high-risk human papillomavirus infection, and abnormal cervical Pap smear results in OB/GYN outpatients.	Kim, H. S., Kim, T. J., Lee, I. H. y Hong, S. R. (2016). <sup>14</sup>	Este estudio tuvo como objetivo examinar el significado y la utilidad de la prueba de infecciones de transmisión sexual (ITS) cuando se atiende a pacientes con citología cervical anormal y/o resultados positivos de la prueba de ADN del virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo.	Resultados. La tasa positiva de infección por VPH de alto riesgo en el grupo total de ITS positivo fue 1.47 veces mayor que la del grupo total de ITS negativo. La probabilidad de un diagnóstico citológico de un grado igual o superior al de las células escamosas atípicas, no puede excluir una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (ASC-H), fue significativamente mayor en los pacientes que dieron positivo para ITS totales (1.46 veces), <i>Chlamydia trachomatis</i> (3.21 veces) o <i>Mycoplasma genitalium</i> (3.58 veces) que en los que dieron negativo. La tasa total de ITS positivas fue significativamente mayor para aquellos que tenían un diagnóstico citológico de un grado igual o superior al de las células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) cuando el resultado de la prueba del VPH de alto riesgo era negativo. Conclusión. Hubo correlaciones no sólo entre las ITS y la infección por VPH de alto riesgo.

No.	Título	Autor y Año	Objetivo	Resultados
9	Prevalencia en cérvix de <i>Fusobacterium spp.</i> en los diferentes estadios de la historia natural del cáncer cervicouterino.	Barrera, Y. M. (2016). <sup>15</sup>	Evaluar la prevalencia de <i>Fusobacterium spp.</i> a nivel del cérvix en los diferentes estadios de la historia natural del CaCu.  Clasificar la población de estudio de acuerdo con el diagnóstico histopatológico de cérvix.  Describir las características de salud sexual y reproductiva de la población de estudio.  Determinar la frecuencia de <i>Fusobacterium spp.</i> a nivel del cérvix en los diferentes estadios de la historia natural del CaCu.	Se analizaron 445 muestras del cérvix para determinar la expresión del gen endógeno GA3PDH, de las cuales se eliminaron 84 muestras por no presentar amplificación de dicho gen. Las muestras positivas a GA3PDH fueron analizadas para al menos uno de los genes específicos de <i>Fusobacterium spp.</i> (rplB o rplF). Encontrándose que de las 361 muestras que amplificaron el gen endógeno, 39 fueron positivas para <i>Fusobacterium spp.</i> (Ver cuadro VIII).  Se calculó el porcentaje de pérdida por grupos de estudio, encontrando que el grupo sin lesión presentó el mayor porcentaje. Por lo que se calculó el poder de la muestra utilizando la prevalencia en el grupo sin lesión y la prevalencia en el grupo de CaCu y sus respectivos tamaños de muestra para calcularla. Obteniendo un poder de 91%. Sin embargo, al calcular el poder de la muestra entre grupos se observó que el poder entre el grupo sin lesión y con lesión fue de 20%, esto debido a la baja prevalencia para <i>Fusobacterium spp.</i> , que ambos grupos presentan. El poder de la muestra calculado entre los grupos con lesión y CaCu fue de 90%.
10	Determination of Cervicovaginal Microorganisms in Women with Abnormal Cervical Cytology: The Role of <i>Ureaplasma urealyticum</i> .	Lukic, A., Canzio, C., Patella, A., Giovagnoli, M., Cipriani, P., Frega, A. y Moscarini, M. (2006). <sup>16</sup>	Evaluar la existencia de la asociación entre infecciones cervicovaginales y lesiones precancerosas del cuello uterino, mediante la determinación de prevalencia de microorganismos cervicovaginales, solos y en asociación con el virus del papiloma humano (VPH), en pacientes con citología vaginal anormal y normal.	La presencia de un nivel alto de <i>Ureaplasma urealyticum</i> parece ser un cofactor de la infección por VPH, una causa necesaria de lesiones precancerosas del cuello uterino. La presencia de <i>Ureaplasma urealyticum</i> puede desempeñar un papel tanto en el inicio de anomalías celulares virales como en la persistencia viral. Se puede plantear la hipótesis de que estos procesos iniciales se ven favorecidos por un estado de inflamación cervical, también apoyado por múltiples microorganismos. Por lo tanto, se sugiere que todas las pacientes que presenten una prueba de PAP anormal se sometan a un examen microbiológico cervicovaginal para detectar microbios potencialmente patógenos para un correcto diagnóstico y tratamiento, así como un seguimiento más completo de la lesión citológica cervical.

Fuente: Elaboración propia (2021).

Apolicán Juárez, Eduardo; Wong Gutiérrez, Analí; Flores Barrios, Kathy y Barrientos Vargas, Germán. Relación cervicovaginitis-CaCu en mujeres, un problema de salud pública. 2022, 15(1): 42-50

## DISCUSIÓN

La presente revisión tuvo como objetivo investigar la asociación entre las infecciones cervicovaginales, el virus del papiloma humano y el cáncer cervicouterino.

Durante las infecciones bacterianas, al existir un desequilibrio en el microambiente vaginal por la presencia de bacterias patógenas se desarrolla la condición de vaginosis bacteriana, la cual es una alteración sumamente frecuente entre las mujeres en edad reproductiva y que pueden traer consigo diversas consecuencias como padecimientos inflamatorios, hasta un incremento en la susceptibilidad de infección por otros patógenos.<sup>12</sup>

Las enfermedades de transmisión sexual (ETS) distintas del VPH se han considerado posibles cofactores en la patogenia del carcinoma de cuello uterino, incluso si no se ha identificado ningún agente único como particularmente significativo.<sup>16</sup>

Se ha sugerido que la coinfección con una enfermedad de transmisión sexual favorece la persistencia de VPH y la progresión de la neoplasia.<sup>8</sup> Dentro de las infecciones de transmisión sexual se incluyen virus como herpes simple tipo 2 y virus del papiloma humano, infecciones bacterianas como *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* y *Mycoplasma spp* e infección por el protozoo *Trichomonas vaginalis*.

Los patógenos oportunistas más comunes fueron *Mycoplasma spp.* y *Ureaplasma spp.*; al presentarse estas infecciones se pueden iniciar anomalías celulares y persistencia viral.<sup>8</sup> Algunos autores sugieren que la presencia de una alta densidad de *U. urealyticum* puede ser un factor de riesgo de infección por VPH en mujeres asintomáticas.

De igual forma se demostró que *Ureaplasma parvum* era el patógeno identificado con mayor frecuencia, seguido de *Ureaplasma*

*urealyticum* y que junto a *U. parvum* y *Mycoplasma hominis* se asociaba con un riesgo significativamente mayor de citopatología cervical anormal.<sup>10</sup>

*Ureaplasma spp* fue el patógeno más frecuentemente detectado, seguido por *Mycoplasma spp* y *C. trachomatis*. La positividad del VPH sin ITS concomitante se asoció con hallazgos citológicos anormales, mientras que una citología normal se asoció con la ausencia de ambos. Aproximadamente una de cada cuatro mujeres con detección de *Ureaplasma spp* albergaba una infección por VPH-AR, un hallazgo que necesita mayor aclaración.<sup>11</sup>

La infección por *Neisseria gonorrhoeae* o la vaginosis bacteriana mostraron un mayor riesgo de citología ASC-US y ASC-US después del ajuste por estado carcinogénico de VPH positivo, lo que sugiere que la infección por *Neisseria gonorrhoeae* o la vaginosis bacteriana pueden actuar como un factor de riesgo independiente para la formación de células escamosas atípicas, principalmente para citología ASC-US.<sup>9</sup>

Los resultados observados en el presente estudio muestran que existe una mayor prevalencia de muestras de cérvix positivas a *Fusobacterium spp.*, en el grupo de CaCu; seguido por el grupo con lesión de alto grado y el de lesión de bajo grado; siendo el grupo sin lesión el que presenta una menor prevalencia de muestras positivas a este género bacteriano.<sup>15</sup>

El papel de una ITS como cofactor del VPH es facilitar la entrada y persistencia del VPH a través de la inflamación crónica del cuello uterino y ulceración en el epitelio cervical, así como a través de una reducción en la inmunidad mediada por la célula huésped causada por la ITS.<sup>8</sup>

Por el contrario, algunos estudios han demostrado que las ITS no se asocian con el VPH, la citología anormal o el cáncer cervicouterino. La falta de una asociación puede atribuirse a la ausencia de información relevante y a in-

Apolicán Juárez, Eduardo; Wong Gutiérrez, Analí; Flores Barrios, Kathy y Barrientos Vargas, Germán. Relación cervicovaginitis-CaCu en mujeres, un problema de salud pública. 2022, 15(1): 42-50

exactitudes en la información autoinformada.<sup>8</sup> En comparación con lo que expone,<sup>4</sup> donde mencionan como resultado una asociación significativa entre las ITS y las infecciones por VPH de alto riesgo. Los estudios encontraron que el resultado de la infección por VPH estaba estrechamente relacionado con el microambiente local del cuello uterino.<sup>7</sup>

Los resultados también sugieren que los cambios citológicos diagnosticados como ASC-US en mujeres sin VPH de alto riesgo podrían ser falsos positivos debido a la inflamación y los cambios citológicos de las células epiteliales cervicales inducidos por la ITS. Los estudios anteriores mostraron que algunos microorganismos causantes de ITS podían cambiar el tamaño y la forma de las células epiteliales cervicales, y las infecciones del tracto reproductivo fueron la segunda causa más común de sobrediagnóstico de ASC-US.<sup>4</sup>

Los genotipos de VPH más comunes detectados fueron VPH 16 (49.2%) seguido por VPH 18 (25.3%). Como anticipamos, encontramos una fuerte asociación entre HPV de alto riesgo y citología cervical anormal, lo que concuerda con estudios previos.<sup>8</sup>

Se detectaron asociaciones estadísticamente significativas entre vaginosis bacteriana y VPH 58, *Trichomonas vaginalis* y VPH 31 y 35, y *Candida spp* y VPH 16 y 53.<sup>13</sup>

Se encontró que la mayoría de las mujeres con una infección única por VPH 16 tenían una anomalía cervical de alto grado en el examen de

colposcopia (68,2%), lo que demuestra nuevamente el papel principal de este genotipo en la progresión de la lesión precancerosa.<sup>10</sup>

Las mujeres mayores de 30 años tienen más probabilidades de desarrollar una infección persistente por VPH y luego desarrollar cáncer de cuello uterino.<sup>8</sup>

Es importante tener en cuenta que la presencia de una ITS se reconoce como uno de los factores de riesgo asociados con el cáncer de cuello uterino, y es fundamental realizar pruebas de detección de ITS en pacientes con VPH positivos. Las ITS se han asociado con una respuesta inflamatoria y alteración en las células epiteliales del cuello uterino que ayudan a la entrada del VPH. Además, las ITS están asociadas con cambios en la vía de respuesta inmunológica y, por lo tanto, pueden tener un impacto sobre la susceptibilidad de un individuo a otros patógenos; esto puede llevar a una capacidad disminuida para eliminar el VPH del cuello uterino y ayudar a la persistencia de la infección.<sup>8</sup>

Algunos autores concuerdan en que varios de los estudios revisados manejan tasas similares de microorganismos causantes de infecciones de transmisión sexual y ello se correlaciona significativamente con la gravedad de la citología cervical anormal. Por lo tanto, verificar los resultados de la citología cervical es importante para pacientes con infecciones de transmisión sexual y evitar con ello una progresión a cáncer cervicouterino en el peor de los casos.<sup>14</sup>

## REFERENCIAS

- Martín, Y., Lupiani, M. P. y Jiménez, R. (2019). Infección por virus del Papiloma Humano (VPH). Vacunas profilácticas. Indicaciones. Recuperado de [https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/doc\\_gpi\\_vph\\_def\\_abril\\_2019.pdf](https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/doc_gpi_vph_def_abril_2019.pdf).
- López, M., Palma, S. y García, D. (2020). Infecciones cervicovaginales en pacientes sintomáticas atendidas en la Consulta externa de Ginecología. *Acta Médica del Centro*. Vol. 14 No. 1. Enero-Marzo. Recuperado de <https://www.medigraphic.com/pdfs/medicadelcentro/mec-2020/mec201f.pdf>.
- Bravo, E., Águila, N., Guerra, D., Blanco, Y., Rodríguez, O. y Oliva, M. (2020). Cáncer cérvico uterino: prevención y tratamiento. *MEDISUR*.
- Hye-Sun Kim, Tae Jin Kim, In-Ho Lee y Sung Ran Hong. (2016). Associations between sexually transmitted infections, high-risk human papillomavirus infection, and abnormal cervical Pap smear results in OB/GYN outpatients. *Journal of gynecologic oncology*. Recuperado de 10.3802/jgo.2016.27.e49.

Apolicán Juárez, Eduardo; Wong Gutiérrez, Analí; Flores Barrios, Kathy y Barrientos Vargas, Germán.  
Relación cervicovaginitis-CaCu en mujeres, un problema de salud pública. 2022, 15(1): 42-50

5. Hernández, R., Fernández, C. y Baptista, P. (1997). *Metodología de la investigación*. Editorial. Mcgraw-Hill Interamericana de México. Recuperado de [https://www.uv.mx/personal/cbustamante/files/2011/06/Metodologia-de-la-Investigaci%C3%83%C2%B3n\\_Sampieri.pdf](https://www.uv.mx/personal/cbustamante/files/2011/06/Metodologia-de-la-Investigaci%C3%83%C2%B3n_Sampieri.pdf).
6. Tamayo, M. (2002). *El proceso de la investigación científica*. Incluye evaluación y administración de proyectos de investigación. Editorial Limusa, México D.F. 4a edición.
7. Mei, Y., Lin L., Chunfan, J., Xiaomin, Q., Min, Z., Xiaogang, M. y Hui, X. (2020). Co-infection with trichomonas vaginalis increases the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3 among HPV16 positive female: a large population-based study. *BMC Infect Dis* 20, 642. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05349-0>.
8. Alotaibi, H. J., Almajhdi, F. N., Alsaleh, A. N., Obeid, D. A., Khayat, H. H., Al-Muammer, T. A., Tulbah, A. M., Alfageeh, M. B., Al-Ahdal, M. N. y Alhamlan, F. S. (2020). Association of sexually transmitted infections and human papillomavirus co-infection with abnormal cervical cytology among women in Saudi Arabia, *Saudi Journal of Biological Sciences*, Vol. 27, Núm. 6, Pages 1587-1595. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2020.03.021>.
9. Li, W., Liu, L. L., Luo, Z. Z., Han, C. Y., Wu, Q. H., Zhang, L., Tian, L. S., Yuan, J., Zhang, T., Chen, Z. W., Yang, T. B., Feng, T. J., Zhang, M. y Chen, X. S. (2020). Associations of sexually transmitted infections and bacterial vaginosis with abnormal cervical cytology: A cross-sectional survey with 9090 community women in China. *PLoS One*. 2020 Mar 26;15(3):e0230712. doi: 10.1371/journal.pone.0230712. Erratum in: *PLoS One*. 2020 Aug 20;15(8):e0238272. PMID: 32214342; PMCID: PMC7098628.
10. Martinelli, M., Musumeci, R., Sechi, I., Sotgiu, G., Piana, A., Perdoni, F., Sina, F., Fruscio, R., Landoni, F. y Cocuzza, C. E. (2019). Prevalence of Human Papillomavirus (HPV) and Other Sexually Transmitted Infections (STIs) among Italian Women Referred for a Colposcopy. *Int J Environ Res Public Health*. 2019 Dec 9;16(24):5000. doi: 10.3390/ijerph16245000. PMID: 31818033; PMCID: PMC6950209.
11. Parthenis, C., Panagopoulos, P., Margari, N., Kottaridi, C., Spathis, A., Pouliakis, A., Konstantoudakis, S., Chrelias, G., Chrelias, C., Papantoniou, N., Panayiotides, I. G. y Tsiodras, S. (2018). The association between sexually transmitted infections, human papillomavirus, and cervical cytology abnormalities among women in Greece. *Int J Infect Dis*. Aug;73:72-77. doi: 10.1016/j.ijid.2018.06.001. Epub 2018 Jun 11. PMID: 29902519; PMCID: PMC7128516.
12. Romero, P., Bandala, C., Jiménez, J., Valdespino, M., Rodríguez, M., Gama, R. A., Bandera, A., Mendoza, M., Taniguchi, K., Marrero, D., López, R., Ramón, E. y Salcedo, M. (2019). Bacterias relacionadas con vaginosis bacteriana y su asociación a la infección por virus del papiloma humano, *Medicina Clínica*, Vol. 152, Núm. 1, 1-5, 0025-7753, <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2018.01.027>.
13. Menon, S., Vanden, D., Rossi, R., Ogbe, E., Harmon, S. y Mabeya, H. (2016). Associations Between Vaginal Infections and Potential High-risk and High-risk Human Papillomavirus Genotypes in Female Sex Workers in Western Kenya, *Clinical Therapeutics*, Vol. 38, Núm. 12, 2567-2577, <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.10.005>.
14. Kim, H. S., Kim, T. J., Lee, I. H. y Hong, S. R. (2016). Associations between sexually transmitted infections, high-risk human papillomavirus infection, and abnormal cervical Pap smear results in OB/GYN outpatients. *J Gynecol Oncol*. 2016 Sep;27(5):e49. doi: 10.3802/jgo.2016.27.e49. Epub 2016 May 16. PMID: 27329197; PMCID: PMC4944016.
15. Barrera, Y. M. (2016). Prevalencia en cérvix de *Fusobacterium* spp. en los diferentes estadios de la historia natural del cáncer cervicouterino. (tesis de Maestría). Instituto Nacional de Salud Pública Escuela de Salud Pública de México. Cuernavaca, Morelos.
16. Lukic, A., Canzio, C., Patella, A., Giovagnoli, M., Cipriani, P., Frega, A. y Moscarini, M. (2006). Determination of cervicovaginal microorganisms in women with abnormal cervical cytology: the role of *Ureaplasma urealyticum*. *Anticancer Res*. Nov-Dec;26(6C):4843-9.

## Tratamiento de la condilomatosis en el tracto genital inferior: actualización

Vania Stephanie Ávalos Arellano\*, Janeth Márquez Acosta\*\*, Guillermo Sidney Herbert Núñez\*\*\*

### RESUMEN

**ANTECEDENTES.** La condilomatosis en el tracto genital inferior es una de las manifestaciones de la infección por virus del papiloma humano, asociada a los serotipos no oncogénicos 6 y 11, cuyo curso es benigno. La incidencia suele ubicarse entre 0.15% - 0.18%, relacionado a baja escolaridad, promiscuidad, acto sexual sin protección, hábito tabáquico, embarazo, inmunosupresión e infección por el virus de inmunodeficiencia humana. Condicionando un impacto negativo a nivel sanitario, social, económico, sexual y psicológico, que lleva a la reducción de la calidad de vida del paciente. El presente estudio se realizó con el objetivo de describir el tratamiento de la condilomatosis en el tracto genital inferior disponible en la actualidad. **MATERIAL Y MÉTODO.** Se realizó un estudio de revisión, en el cual se llevó a cabo la exploración exhaustiva en bases de datos y sitios web de diversas instituciones a nivel internacional, incluyendo revisiones sistemáticas y artículos de investigaciones clínicas, desarrollados en los últimos 10 años, sin límites de idioma. **RESULTADOS.** El tratamiento empleado en la actualidad en pacientes con condilomatosis a nivel en el tracto genital inferior incluye: Podofilotoxina 15%, Imiquimod 5%, Sinecatequinas 10%, Ácido tricloroacético 80-90%, crioterapia, láser, escisión quirúrgica y terapia secuencial proactiva,

con diferentes tasas de remisión y recurrencia de lesiones. **CONCLUSIÓN.** No existe evidencia científica que permita establecer un único tratamiento para esta patología, debiendo ajustarse a la historia del paciente, evolución y características de la condilomatosis y el propósito terapéutico.

**Palabras clave:** condilomatosis, condilomatosis genital, tratamiento de la condilomatosis, tracto genital inferior

### SUMMARY

**BACKGROUND.** Condylomatosis in the lower genital tract is one of the manifestations of Human Papillomavirus infection, associated with non-oncogenic serotypes 6 and 11, whose course is benign. The incidence is usually between 0.15% - 0.18%, related to low education, promiscuity, unprotected sex, smoking, pregnancy, immunosuppression, and Human Immunodeficiency Virus infection. Conditioning a negative impact on a health, social, economic, sexual and psychological level, which leads to a reduction in the quality of life of the patient. The present study was carried out with the objective of describing the treatment of condylomatosis in the lower genital tract currently available.

\*Ginecología y Obstetricia León, Gto.; \*\*Vice-presidente de COMEGIC; \*\*\* Ginecólogo Oncólogo, Querétaro, Qro.

Correspondencia: Vania.avalos90@gmail.com

Ávalos Arellano, Vania Stephanie; Márquez Acosta, Janeth y Herbert Núñez Guillermo Sidney. Tratamiento de la condilomatosis en el tracto genital inferior: actualización. 2022, 15(1): 51-57

**MATERIAL AND METHOD.** A review study was carried out, in which an exhaustive exploration was carried out in databases and websites of various international institutions, including systematic reviews and clinical research articles, developed in the last 10 years, without language limits. **RESULTS.** The treatment currently used in patients with condylomatosis in the lower genital tract includes: Podophyllotoxin 15%, Imiquimod 5%, Sinecatechins 10%, Trichloroacetic acid 80 - 90%, cryotherapy, laser, surgical excision and proactive sequential therapy, with different rates of remission and recurrence of lesions. **CONCLUSION.** There is no scientific evidence that allows establishing a single treatment for this pathology, having to adjust to the patient's history, evolution and characteristics of condylomatosis and the therapeutic purpose.

**Key words:** condylomatosis, genital condylomatosis, treatment of condylomatosis, lower genital tract

## ANTECEDENTES

Los condilomas acuminados también conocidos como verrugas genitales<sup>1,2</sup> y verrugas anogenitales<sup>3,4</sup> representan una manifestación clínica de la infección por virus del papiloma humano. Según la Organización Mundial de la Salud, los principales tipos asociados con la condilomatosis son el 6 y 11,<sup>3,5-8</sup> llegando a ser los responsables de aproximadamente de 90<sup>3</sup> a 95%<sup>1</sup> de los casos.

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia<sup>1</sup> ha definido los condilomas acuminados como las lesiones benignas epiteliales, que conllevan compromiso mucocutáneo, provocados por tipos del virus del papiloma humano que poseen escaso riesgo oncogénico, las cuales pueden observarse como proliferaciones, cuya dimensión puede variar desde pocos milímetros a algunos centímetros, de color rosada o blanco grisácea cuando se encuentran en zonas mucosas y marrones en regiones cutáneas, siendo más frecuentes en áreas en las que se produce mayor traumatismo durante el acto sexual.

De acuerdo con información aportada por el Ministerio de Salud de Brasil,<sup>4</sup> la condilomatosis constituye uno de los principales diagnósticos de infección de transmisión sexual, llegando a representar 41.2% en España, cuya tasa de incidencia es especialmente elevada en mujeres entre 16-19 años y hombres de 20-24 años. Entretanto que en Brasil afecta a 10% de la población en general.

La incidencia ha sido registrada en 108 casos por cada 100.000 habitantes, siendo mayor en países como Estados Unidos, en los que se dan aproximadamente 205 casos por cada 100.000 habitantes. Por otra parte, es importante apuntar que las tasas de prevalencia se han elevado en el Reino Unido, Canadá, Holanda y Estados Unidos<sup>1</sup>, ubicándose entre 0.15%-0.18%,<sup>2</sup> lo cual le confiere relevancia a tal entidad nosológica.

Los factores de riesgo de la condilomatosis genital comprenden: bajo nivel educativo, contacto sexual sin protección,<sup>2</sup> promiscuidad, edad joven, hábito tabáquico, inmunosupresión, diabetes, gestación, infección por el virus de inmunodeficiencia humana,<sup>1</sup> siendo la condilomatosis en región anal la principal patología anorrectal en estos pacientes.<sup>9</sup>

El tiempo en el cual puede desarrollarse un condiloma oscila entre 6 y 10 meses desde que se produce la infección,<sup>1</sup> quedando establecido que alrededor de 30% de las verrugas de ubicación anogenital pueden experimentar resolución espontánea luego de transcurridos cuatro meses desde la infección. No obstante, la recurrencia posterior a tratamiento se produce en un número importante de pacientes,<sup>3</sup> mientras que la tasa de contagio se ubica en el 65%.<sup>1</sup>

Los principales efectos que se derivan de la condilomatosis genital comprenden afectación psicológica, ansiedad, impacto en la esfera sexual, determinando reducción de la calidad de vida del paciente,<sup>4,5,8</sup> impacto socio-sanitario y económico relevante.<sup>2</sup> Dentro de los síntomas, deben detallarse la dispareunia, prurito y sangrado, mientras que las complica-

Ávalos Arellano, Vania Stephanie; Márquez Acosta, Janeth y Herbert Núñez Guillermo Sidney. Tratamiento de la condilomatosis en el tracto genital inferior: actualización. 2022, 15(1): 51-57

ciones suelen ser poco frecuentes e incluyen las lesiones malignas y el condiloma gigante o tumor de Buschke-Löwenstein.<sup>1</sup>

Debido a lo anteriormente señalado, la condilomatosis en el tracto genital inferior es considerada un importante problema de salud pública,<sup>1</sup> dando lugar al desarrollo de investigaciones a lo largo de los años, con el fin de determinar la opción terapéutica más efectiva en el manejo de esta condición patológica. El presente estudio se realiza con la finalidad de describir el tratamiento de la condilomatosis en el tracto genital inferior disponible en la actualidad.

## MATERIAL Y MÉTODO

El presente estudio se ha esbozado según los lineamientos de una investigación de revisión, ya que se realiza la exploración de aquellos trabajos de investigación realizados en función de un tema determinado, con el propósito de sintetizar o resumir la información que aportan.<sup>10</sup> Se ha llevado a cabo una exhaustiva revisión

bibliográfica mediante la exploración de las siguientes bases de datos: Medline, PubMed, Cochrane library, Trip Database, SciELO, Medigraphic, National Center for Biotechnology Information, así como en páginas web de instituciones internacionales como la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Ministerios de Salud, Secretaría de Salud de México, Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia y Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

Se emplearon las siguientes palabras clave: Condilomatosis, condilomatosis genital, tratamiento de condilomatosis en el tracto genital urinario inferior, Treatment of condylomatosis of the lower genital tract. Se seleccionaron revisiones sistemáticas y artículos de investigaciones clínicas cuya publicación se realizó en los últimos 10 años, en los idiomas: español, inglés y portugués, se incluyeron nueve estudios, los cuales se presentan en el Cuadro 1.

Cuadro 1

Autores	Año de publicación	Metodología
Tas <i>et al.</i> <sup>11</sup>	2012	Estudio descriptivo, retrospectivo y transversal
Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia <sup>2</sup>	2015	Revisión bibliográfica
Galvão <i>et al.</i> <sup>12</sup>	2016	Estudio de caso
Ministério da Saúde <sup>4</sup>	2017	Revisión sistemática
Moreno <i>et al.</i> <sup>13</sup>	2017	Estudio descriptivo, transversal y retrospectivo
Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia <sup>1</sup>	2018	Revisión sistemática de ensayos clínicos
Guerrero <i>et al.</i> <sup>6</sup>	2019	Revisión sistemática
Gungor <i>et al.</i> <sup>14</sup>	2019	Estudio de casos y revisión documental
Santamaría <i>et al.</i> <sup>3</sup>	2020	Revisión sistemática

Ávalos Arellano, Vania Stephanie; Márquez Acosta, Janeth y Herbert Núñez Guillermo Sidney. Tratamiento de la condilomatosis en el tracto genital inferior: actualización. 2022, 15(1): 51-57

## RESULTADOS

La principal indicación de tratamiento de la condilomatosis es la reducción de las manifestaciones clínicas tales como prurito, dolor, dispareunia, sangrado, obstrucción del canal vaginal y efectos psicológicos. La selección del tratamiento se realiza de acuerdo con: las características de las lesiones, es decir, localización, tamaño y número. Características del paciente: estado del sistema inmunológico, gestación, recursos disponibles. Características del tratamiento: costo, efectividad, recurrencia y efectos secundarios.<sup>3</sup>

Terapia médica: representa la primera opción de tratamiento, mientras que la cirugía se emplea en pacientes con lesiones extensas, de gran tamaño o refractarias a tratamiento médico. Se puede dividir en citodestructivas e inmunomoduladoras.

Citodestructivas: entre las que cuentan podofilotoxina, podofilina, ácido tricloroacético, ácido bicloroacético, fluorouracilo.<sup>3,4</sup>

Inmunomoduladoras: tales como Imiquimod,<sup>3,4</sup> sinecatequinas, interferón alfa y beta.<sup>3</sup>

Terapia quirúrgica: ha sido descrito que la cirugía presenta tasa de eliminación de la enfermedad de 90-100%, sin embargo, la tasa de recurrencia es equiparable a la exhibida por la terapia médica. Se les puede clasificar en ablativas y escisionales.

Crioablación mediante nitrógeno u óxido nítrico, láser, electrocauterización, escisión.

Debe destacarse que es pertinente que en pacientes en quienes no se observa respuesta satisfactoria después de tres semanas de establecida la terapia inicial o aclaramiento total en un periodo entre seis y 12 semanas, se instaure otra opción terapéutica.<sup>3</sup>

Santamaría *et al.*<sup>3</sup> han determinado que las opciones de tratamiento de verrugas anogenitales muestran reducida efectividad, mientras que las tasas de fracaso y recurrencia son importantes.

Por su parte, el Ministerio de Salud de Brasil<sup>4</sup> indica que el tratamiento de la condilomatosis va dirigida a reducir las lesiones, siendo preciso emplear medicamentos de aplicación vía tópica en el caso de localizarse en regiones húmedas, en caso contrario, tal institución recomienda utilizar opciones terapéuticas no farmacológicas. De igual forma, documentan que podofilotoxina 0.15% condiciona respuesta satisfactoria en 45%-81% de los casos, frente a 46%-75% de efectividad por empleo de imiquimod 25%, no obstante, no hubo diferencia estadísticamente significativa en la remisión de los condilomas luego de transcurridas cuatro semanas de tratamiento; por tanto, recomiendan el empleo de podofilotoxina en crema de 1,5 mg/g, imiquimod en crema de 50mg/g sin excluir podofilina 100 mg/ml.

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia<sup>1</sup> ha asentado que no existe tratamiento estándar para todos los tamaños y localizaciones de las lesiones, debido a variables tasas de efectividad y recurrencia. Guerrero *et al.*<sup>6</sup> afirman que la evolución clínica de un paciente con condilomatosis que no recibe tratamiento es variable, desde resolución espontánea, progreso sin evolución a lo largo del tiempo o incremento en el tamaño y número de lesiones. Enfatizando que, la remoción de las lesiones con opciones farmacológicas o quirúrgicas reduce el potencial de contagio.

De forma análoga aseveran que no existe evidencia científica que avale la superioridad de un tratamiento sobre otro. Adicionalmente, describen la denominada terapia secuencial proactiva, la cual consiste en emplear crioterapia, láser o cirugía de manera ambulatoria, en un periodo comprendido entre 3-5 días posteriores se inicia tratamiento bien sea con Imiquimod 5% o Sinacatequinas 15%, por vía tópica dos veces al día durante 12 a 16 semanas.

En México, se cuenta con dos vacunas Gardasil® (denominada tetravalente, puesto que contiene los serotipos 6, 11, 16 y 18),<sup>6,15</sup> la cual es aplicable a ambos sexos, y Cervarix®

Ávalos Arellano, Vania Stephanie; Márquez Acosta, Janeth y Herbert Núñez Guillermo Sidney. Tratamiento de la condilomatosis en el tracto genital inferior: actualización. 2022, 15(1): 51-57

(bivalente por contener los serotipos 16 y 18), se puede emplear únicamente en mujeres. La vacuna tetravalente ostenta una elevada eficacia en la prevención de condilomas, la cual se ubica en el 95%.<sup>6</sup>

La Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia,<sup>2</sup> por su parte, señala que el tratamiento a indicar en pacientes con condilomatosis del tracto genital inferior debe responder a diversas variables tales como edad, estado inmunológico y probabilidad de adherencia terapéutica del paciente, localización, tamaño y número de lesiones, disponibilidad, eficacia, efectos secundarios y probabilidad de recidiva.

Moreno *et al.*<sup>13</sup> aplicaron tratamiento láser a pacientes con condilomatosis, sin evidencia de lesiones durante el transoperatorio y seguimiento realizado durante un mes, a la vez que conlleva reducción de dolor y de tiempo de recuperación, lo que representa ventajas en relación con la cirugía convencional.

Entretanto, Gungor *et al.*<sup>14</sup> han asentado que la principal opción terapéutica en el caso de pacientes con condiloma gigante a nivel vulvar o tumor de Buschke-Löwenstein es la escisión quirúrgica, lo cual se corresponde con los hallazgos de Tas *et al.*<sup>11</sup> quienes emplearon tal opción terapéutica con condiloma gigante en región perianal, sin evidencia de recidiva en seis meses de seguimiento. Por su parte, Galvão *et al.*<sup>12</sup> consideran que la cirugía es la alternativa terapéutica acertada en casos de Tumor de Buschke-Löwenstein.

A continuación, en el cuadro 2 se resumen las tasas de curación y recurrencia documentadas por los investigadores.

## DISCUSIÓN

Las opciones de tratamiento en pacientes con condilomatosis en la región genital inferior son variadas, desde aquellas que pueden ser aplicadas por el propio enfermo, como por el médico tratante, sin embargo, la información

existente es diversa y, en algunos casos se contraponen, debiendo destacar que podofilotoxina 15% cuenta con aceptable tasa de curación, no obstante, la tasa de recurrencia tiende a oscilar entre valores de 13 al 100%, de acuerdo con la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia,<sup>1</sup> cifra que es desfavorable cuando se le compara con la recidiva del 13-19% que documenta la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia,<sup>2</sup> posterior al tratamiento con Imiquimod 5%, por su parte el Ministerio de Salud de Brasil<sup>4</sup> ha informado que no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la efectividad demostrada por Podofilotoxina 15% e Imiquimod 5%.

Si bien, la crioterapia ha exhibido una tasa de efectividad entre 44-75%, tal como lo destaca la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia,<sup>1</sup> también se ha documentado una tasa de recidiva que puede alcanzar el 42%, según la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia,<sup>2</sup> por tanto, se hace necesario evaluar las condiciones clínicas del paciente para establecer si se beneficia de tal alternativa. Por el contrario, el láser puede generar una resolución de hasta el 100% de las lesiones, siendo preciso resaltar que las recidivas pueden superar 70% de los casos, conforme lo ha asentado la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia.<sup>2</sup>

De las opciones de tratamiento, debe destacarse que a través de la escisión quirúrgica se alcanza la resolución de entre 90-100% de las lesiones, con tasa de recidiva de 20-30%, según Guerrero *et al.*,<sup>6</sup> la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia<sup>1</sup> y la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia,<sup>2</sup> siendo incluso la principal herramienta terapéutica en pacientes con condilomas gigantes, tal como lo han pormenorizado Gungor *et al.*,<sup>14</sup> Tas *et al.*<sup>11</sup> y Galvão *et al.*<sup>12</sup>

Se puede concluir que no existe suficiente evidencia científica que permita establecer un único tratamiento de la condilomatosis del

Ávalos Arellano, Vania Stephanie; Márquez Acosta, Janeth y Herbert Núñez Guillermo Sidney. Tratamiento de la condilomatosis en el tracto genital inferior: actualización. 2022, 15(1): 51-57

tracto genital inferior, el cual debe ajustarse a la historia clínica del paciente, evolución de la condilomatosis, características de las lesiones, el propósito del tratamiento, la tasa de curación y tasa de recidiva.

Cuadro 2

Tratamiento	Tasa de curación	Tasa de recurrencia	Autores
<b>Podofilotoxina 15%</b>	45-83%	13-100%	Guerrero <i>et al.</i> <sup>6</sup>
45-83%	13-100%		Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia <sup>1</sup>
56%	79%		Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia <sup>2</sup>
<b>Imiquimod 5%</b>	35-75%	6-26%	Guerrero <i>et al.</i> <sup>6</sup>
47-59%	6-26%		Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia <sup>1</sup>
72-84%	13-19%		Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia <sup>2</sup>
<b>Sinecatequinas 10%</b>	50-60%	7%	Guerrero <i>et al.</i> <sup>6</sup>
47-59%	7-11%		Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia <sup>1</sup>
47-59%	7-11%		Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia <sup>2</sup>
<b>Crioterapia</b>	44-75%	5%	Guerrero <i>et al.</i> <sup>6</sup>
44-75%	21-42%		Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia <sup>1</sup>
44-75%	21-42%		Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia <sup>2</sup>
<b>Láser</b>	Cercana al 100%	12.6-77%	Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia <sup>2</sup>
<b>Ácido tricloroacético 80-90%</b>	56-81%	36%	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia <sup>1</sup>
56-81%	36%		Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia <sup>2</sup>
<b>Escisión quirúrgica</b>	89-100%	35%	Guerrero <i>et al.</i> <sup>6</sup>
94-100%	22%		Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia <sup>1</sup>
89-100%	19-29%		Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia <sup>2</sup>
<b>Terapia secuencial proactiva</b>	96.3%	7.4%	Guerrero <i>et al.</i> <sup>6</sup>

Ávalos Arellano, Vania Stephanie; Márquez Acosta, Janeth y Herbert Núñez Guillermo Sidney. Tratamiento de la condilomatosis en el tracto genital inferior: actualización. 2022, 15(1): 51-57

## REFERENCIAS

- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Programa Oficial de Actualización Profesional para Ginecólogos y Obstetras (año 1) [Internet]. Editorial Médica Panamericana; 2018. Disponible en: <https://aula.campuspanamericana.com/Cursos/Curso01159/Temario/M%C3%B3dulo%202/Tema%201/2.%201.%20Condilomas%20acuminados.pdf>.
- Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. AEPCC-Guía: Condilomas acuminados [Internet]. 1.a ed. 2015. Disponible en: <http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2019/04/AEPCCguiaCONDILOMAS-ACUMINADOS-ISBN.pdf>.
- Santamaría S, Calpoviña, E. Manejo de condilomas genitales en mujeres. Una revisión bibliográfica. 2020; Disponible en: <https://www.sociedadcolposcopiaquito.com/wp-content/uploads/MANEJO-DE-CONDILOMAS-GENITALES-EN-MUJERES.pdf>.
- Ministério da Saúde. Podofilotoxina 1, 5 mg/g e imiquimode 50 mg/g para condilomas acuminados decorrentes de infecção por papilomavírus humano (HPV) [Internet]. 2017. Disponible en: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Recomendacao/RelatorioPodofilotoxinalmiquimodeHPV.pdf>.
- Organización Mundial de la Salud. Papilomavirus humanos (PVH) y cáncer cervicouterino [Internet]. 2020. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hvp\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hvp)-and-cervical-cancer) 8.
- Guerrero MD, Maya A, García R, Olvera D. Lesiones por virus del papiloma humano en pacientes urológicos. Revista mexicana de urología [Internet]. 2019;78:463-73. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/uro/ur-2018/ur186j.pdf>.
- Casa RM. Factores relacionados a Condilomatosis Genital y vía de culminación del embarazo en gestantes del Hospital Carlos Monge Medrano Juliaca 2018 [Internet] [Tesis de Especialización]. Universidad Andina Néstor Cáceres Velásquez; 2020. Disponible en: <http://repositorio.uancv.edu.pe/handle/UANCV/4641>.
- Sánchez CD, López G, Ramírez S, Juárez ER, Salceda PA, Mosqueda JL, et al. Prevalencia de condilomas ano-genitales en pacientes con infección por VIH en un centro para infecciones de transmisión sexual en León, Guanajuato, México. Revista chilena de infectología [Internet]. 2021;38:27-30. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v38n1/0716-1018-rci-38-01-0027.pdf>.
- Betancourt S, Esparza A, Delgado FG, Covarrubias AK, Latorraca JI, González JA. Prevalence of benign anorectal pathology in individuals with HIV/AIDS in western Mexico. Revista Médica MD [Internet]. 2019;10:271-6. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2019/md194g.pdf>.
- Martínez Montaña MDLC, Briones Rojas R, Cortés Riveroll JGR. Metodología de la investigación para el área de la salud. [Internet]. 2.a ed. Mc Graw Hill; 2013. Disponible en: <https://bioscientia.jimdo.com/app/download/9617089152/Metodologia+de+la+Investigacion+para+el+area+de+la+salud.pdf?t=1439270676>.
- Tas S, Arik MK, Ozkul F, Cikman O, Akgun Y. Perianal Giant Condyloma Acuminatum—Buschke-Löwenstein Tumor: A Case Report. Case reports in surgery [Internet]. 2012; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3508531/>.
- Galvão C, Pereira P, Magnani PS, Penna L, Faria FM, Duarte G, et al. Giant Condyloma (Buschke-Loewenstein Tumor) in a 16-year-old Patient: Case Report. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia [Internet]. 2016;38(9):471-6. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/KhMFf9gYn7HjZqFx36nXWMD/?lang=en>.
- Moreno JM, Montes ZE, Mendoza A, Hernández MDR. Cirugía proctológica con láser, experiencia inicial en México. Cirujano general [Internet]. 2017;39(2). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cirgen/cg-2017/cg172b.pdf>.
- Gungor F, Yasa C, Demir O, Dural O, Yavuz E, Akhan SE. Giant vulvar condylomata: two cases and a review of the literature. Case reports in obstetrics and gynecology [Internet]. 2019; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6541941/>.
- Secretaría de Salud. Gardasil [Internet]. 2016. Disponible en: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/173484/148M2006.pdf>.

# Vacunas en patología del tracto genital inferior

Raúl Alonso Martínez Ayala\*, José Antonio Moreno Sánchez\*\*, Víctor Manuel Vargas Hernández\*\*

## RESUMEN

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es la infección de transmisión sexual más frecuente en Estados Unidos y en Europa. Se transmite a través del contacto de los genitales o por contacto de piel a piel. La infección persistente por VPH de un genotipo de alto riesgo oncogénico, así como la coinfección de genotipos de alto riesgo, favorece la progresión neoplásica. En los últimos años ha surgido suficiente evidencia sobre la implicación del VPH en el origen y desarrollo del cáncer de cérvix. Existen dos estrategias en combinación para prevenir el cáncer de cuello uterino: la vacunación y el cribado con citología cervical.<sup>1</sup>

La mayoría de los países desarrollados han implementado la vacunación frente al VPH antes de la iniciación en la vida sexual. Las recomendaciones vigentes incluyen la vacunación sistemática de todas las mujeres entre los nueve y los 14 años y, de forma recomendable, para todas aquellas hasta los 45 años, independientemente de su actividad sexual. La evidencia científica sobre la inmunogenicidad, la seguridad y la eficacia de estas vacunas está bien establecida.<sup>1,6</sup>

Se considera que aproximadamente 75% de las mujeres sexualmente activas serán infec-

tadas por uno o más tipos de VPH a lo largo de su vida. Las principales conductas de riesgo se relacionan con el inicio precoz del primer encuentro sexual, tener múltiples parejas sexuales o el uso no sistemático de preservativo.<sup>1</sup>

**Palabras clave:** infección por virus del papiloma humano, vacunas, transmisión, cáncer de cuello uterino, inmunogenicidad

## ABSTRACT

Human papillomavirus (HPV) infection is the most common sexually transmitted infection in the United States and Europe. It is transmitted through genital contact or skin-to-skin contact. Persistent HPV infection of a high-risk oncogenic genotype, as well as coinfection of high-risk genotypes, favors neoplastic progression. In recent years there is sufficient evidence on the implication of HPV in the origin and development of cervical cancer, there are two preventive strategies in combination to prevent cervical cancer: vaccination and cervical cytology screening.<sup>1</sup>

Most developed countries have implemented HPV vaccination before initiation into sexual life. Current recommendations include routine

Martínez Ayala, Raúl Alfonso; Moreno Sánchez, José Antonio y Vargas Hernández, Víctor Manuel.  
Vacunas en patología del tracto genital inferior. 2022, 15(1): 58-63

vaccination of all women between the ages of 9 and 14 and, as a recommendation, for all women up to 45 years of age, regardless of their sexual activity. Scientific evidence on the immunogenicity, safety, and efficacy of these vaccines is well established.<sup>1,6</sup>

It is estimated that approximately 75% of sexually active women will be infected with one or more types of HPV in their lifetime. The main risk behaviors are related to the early onset of the first sexual encounter, having multiple sexual partners or the unsystematic use of condoms.<sup>1</sup>

**Key words:** Human papillomavirus infection, vaccines, transmission, cervical cancer, immunogenicity

## INTRODUCCIÓN

Hasta la fecha, se han identificado más de 200 tipos de VPH. Las infecciones por VPH se transmiten principalmente a través del contacto de piel a piel o de piel a mucosa. Algunos tipos de VPH infectan los tejidos cutáneos e inducen verrugas, mientras que otros se dirigen sobre todo a los tejidos de las mucosas de tractos cervicales y bucales. Dependiendo del potencial oncogénico, varios tipos de VPH de las mucosas son categorizados como VPH de alto riesgo/ tipos de VPH oncogénicos, que pueden ser potencialmente cancerígenos, por ejemplo, VPH-16, 18, 31 y 33, o tipos de VPH de bajo riesgo / VPH no oncogénicos, que se encuentran principalmente en verrugas, como HPV6 y 11.<sup>2</sup>

Afortunadamente, se introdujeron tres vacunas contra el VPH para eliminar hasta nueve tipos de VPH, mostrando una fuerte protección contra las infecciones del cuello uterino causadas por estos tipos de VPH, así como contra los condilomas y algunos cánceres relacionados con el VPH.<sup>2</sup>

La vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) es una de las principales estrategias de salud para prevenir el cáncer de cuello

uterino reduciendo la frecuencia de la infección por VPH en la población general. Junto con cribado, ofrece una herramienta poderosa para reducir sustancialmente el cáncer del cuello uterino a nivel mundial. La combinación juiciosa de vacunación y el cribado podría eliminar potencialmente el cáncer de cuello uterino en población de pacientes vacunadas. La vacuna es muy eficaz contra las lesiones precursoras de alto grado de cánceres de vulva, vagina y ano en mujeres, sugiriendo una protección integral contra las neoplasias malignas del tracto genital femenino anogenital femenino.<sup>1-6</sup>

El cáncer de cuello uterino está relacionado etiológicamente con infección persistente de VPH de alto riesgo. La incidencia anual mundial se estima en cerca de 530 mil casos. Las vacunas profilácticas contra el VPH contienen partículas similares a virus (VLP) que consisten en la principal proteína L1 de la cápside.<sup>5</sup>

La administración por inyección intramuscular desencadena producción de anticuerpos que se cree que previenen la aparición de infecciones específicas de tipo y desarrollo posterior de neoplasia intraepitelial cervicales (NIC) de grado 2 (NIC-2), y en caso particular, NIC-3 y adenocarcinoma in situ (AIS) que se consideran como lesiones precursoras que pueden convertirse en lesiones escamosas invasoras o adenocarcinoma del cuello uterino.<sup>5</sup>

Actualmente, existen tres vacunas contra el VPH destinadas a prevenir infecciones persistentes del tracto genital. Estas son una vacuna bivalente (Cervarix) dirigida a los tipos 16 y del VPH 18, una vacuna tetravalente (Gardasil) dirigida al VPH-16 y 18 y VPH 6 y 11 (que causan verrugas genitales) y un 9-valente vacuna contra el VPH (Gardasil 9) dirigida a los tipos del VPH- 31, 33, 45, 52 del VPH y 58, además de los tipos del VPH-6, 11, 16 y 18 del VPH. Estas vacunas fueron evaluadas inicialmente en grandes ensayos clínicos aleatorizados y autorizadas en regímenes de tres dosis administradas durante un periodo de seis meses.<sup>3</sup>

\*Ginecología y Obstetricia, León, Gto.; \*\*Colegiados de COMEGIC

Martínez Ayala, Raúl Alfonso; Moreno Sánchez, José Antonio y Vargas Hernández, Víctor Manuel. Vacunas en patología del tracto genital inferior. 2022, 15(1): 58-63

Martínez Ayala, Raúl Alfonso; Moreno Sánchez, José Antonio y Vargas Hernández, Víctor Manuel. Vacunas en patología del tracto genital inferior. 2022, 15(1): 58-63

La vacuna tetravalente contra el VPH, Gardasil, es la primera vacuna contra el VPH disponible con licencia de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), en 2006. La vacuna bivalente contra el VPH, Cervarix, fue aprobada por European Medicines Agency (EMA) en 2007 y por la FDA en 2009. Cervarix protege contra los más comunes genotipos oncogénicos del VPH (tipos 16 y 18), que causan alrededor del 70% de los cánceres de cuello uterino. Gardasil, además de HPV16 y 18, también se dirige a HPV6 y 11, que causan alrededor de 90% de las infecciones genitales (tabla 1).

En 2014, se autorizó una vacuna nonavalente, Gardasil 9, por la FDA, que ofrece protección contra HPV6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 53 y 58. Los cinco los tipos cubiertos por Gardasil 9 podrían cubrir los tipos de VPH relacionados con otro 20% de los casos de cáncer de cuello uterino; por lo tanto, Gardasil 9 tiene el potencial de proteger contra aproximadamente 90% de los cánceres de cuello uterino.<sup>2</sup>

En general, los programas nacionales de VPH cubren aproximadamente 30% de la población objetivo mundial. La cobertura de la vacuna contra el VPH es significativamente mayor en países de ingresos altos, donde alrededor de 32% de las mujeres de 10 a 20 años reci-

bieron la vacuna de dosis completa en 2014. La cobertura del VPH supera 60% en países como Australia, Dinamarca y Suecia. La mayoría de los países de ingresos bajos y medianos siguen sin protección, sólo alrededor de 1% de las adolescentes de países de bajos ingresos recibieron un ciclo completo de vacunas contra el VPH. Por suerte, la vacuna contra el VPH se introdujo con éxito en el ámbito nacional de algunos países de ingresos bajos y medios.<sup>2</sup>

La brecha de vacunación contra el VPH también existe entre los residentes urbanos y rurales de familias de ingresos bajos y medios. Ya que más de 80% de las muertes por cáncer de cuello uterino ocurren en países de ingresos bajos y medios, la implementación de la vacuna contra el VPH es urgente para la intervención de salud pública en estos países.<sup>2</sup>

El 5 de octubre de 2018, la FDA anunció la extensión de las indicaciones de la vacuna 9vHPV para incluir a hombres y mujeres de 27 a 45 años. La aprobación fue basada en gran parte en los resultados de un estudio de 3,200 mujeres de 27 a 45 años en quienes la vacuna 9vHPV demostró ser 88% efectiva para prevenir infecciones persistentes por VPH, verrugas genitales, preneoplásicas lesiones de vulva, vagina y cuello uterino y cáncer de cuello uterino.<sup>6</sup>

Tabla 1. Comparación de vacunas del HPV

HPV Vaccines	Cervarix	Gardasil	Gardasil 9
Time of FDA Approval	2009	2006	2014
Manufacturer	CSL	Merck & Co	Merck & Co
VLP Types	6	-	20 µg
	11	-	40 µg
	16	20 µg	40 µg
	18	20 µg	20 µg
	31	-	-
	33	-	-
	45	-	-
	52	-	-
	58	-	-

Tabla 1. Continuación

HPV Vaccines	Cervarix	Gardasil	Gardasil 9
Expression system	Baculovirus -Insect Cell	Yeast	Yeast
Adjuvant	50 µg MPL absorbed on 500 µg aluminum hydroxide (AS04)	225 µg aluminum hydroxyphosphate sulfate	500 µg aluminum hydroxyphosphate sulfate
Dose	0.5 mL/dose	0.5 mL/dose	0.5 mL/dose
Injection schedule	0, 1, 6 months	0, 2, 6 months	0, 2, 6 months
Cervical cancer Protection rate	70%	70-75%	90%

Actualmente, las vacunas HPV se desarrollan basándose en una partícula similar a un virus (VLP) de las principales proteínas de la cápside del papilomavirus L1. Ya que las VLP son simplemente proteínas y no contienen genoma viral, estos se consideran no infecciosos y no oncogénicos y, por lo tanto, son más seguros que los atenuados por VPH. Las VLP se pueden producir en bacterias, levaduras o células de insectos. Cervarix comprende HPV16 y 18 VLP, monofosforil lípido A (MPL) e hidróxido de aluminio como adyuvante, MPL es un agonista del receptor 4 toll / like (TLR4) que puede inducir altos niveles de anticuerpos en comparación con Gardasil y Gardasil 9, los cuales contienen sólo hidróxido aluminio como adyuvante y se producen en la levadura *Saccharomyces cerevisiae*. Gardasil contiene VLP contra HPV6, 11, 16 y 18, mientras que Gardasil 9 contiene VLP contra HPV-6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58.<sup>2</sup>

Cervarix induce altos títulos de anticuerpos anti-VPH16 y 18 y puede prevenir la incidencia de infección durante al menos 10 años. Además, genera un nivel significativamente alto y a largo plazo de inmunogenicidad de reacción cruzada contra HPV31 y 45. Durante un estudio de seguimiento de 10 años más de 85% de los participantes permanecieron seropositivos para anticuerpos anti-HPV31 y 45 después de tres dosis de Cervarix. Además Cervarix (> 90%, inyección antes de la exposición al VPH) protege eficazmente contra anomalías relacionadas con el VPH y lesiones precancerosas incluida la intraepitelial cervical neoplasia 2

(NIC-2), NIC-3 y adenocarcinoma in situ (AIS). También muestra eficacia (> 60%) en la prevención de todas las lesiones precancerosas cervicales independientemente de la infección por VPH o lesiones causadas por cualquier tipo de VPH. En particular, Cervarix también mostró una fuerte protección contra las infecciones orales por VPH16 y 18. Después de un periodo de vacunación de cuatro años, una reducción de 93% en la prevalencia de infecciones orales por VPH16 y 18.<sup>2</sup>

El esquema de vacunación de Cervarix depende de la edad del paciente, sujetos con edad de 9 a 14 años se administran dosis, cada una de 0,5 ml. La segunda dosis se administrará entre 5 y 13 meses después de la primera dosis. A partir de 15 años tres dosis, cada una de 0,5 ml, a los 0, 1, 6 meses.<sup>2</sup>

Gardasil cuadrivalente muestra una excelente eficacia contra la infección por VPH cervical y el cáncer de cuello uterino, lesiones precursoras y verrugas genitales causadas por los tipos de VPH cubiertos por Gardasil. Además, los estudios demostraron que Gardasil reduce significativamente las infecciones por VPH en el ano, la vulva y pene, así como en la cavidad oral relacionados con los tipos de vacunas contra el VPH. Gardasil tiene una fuerte tasa de prevención (> 90%, inyección antes de la exposición al VPH) contra NIC-2 o peor (NIC-2+), NIC-3 o peor (NIC-3+), y neoplasia intraepitelial vulvar / vaginal de grado 2 o peor (VIN / VaIN-2+), causada por VPH-16 y 18.<sup>2</sup>

Martínez Ayala, Raúl Alfonso; Moreno Sánchez, José Antonio y Vargas Hernández, Víctor Manuel.  
Vacunas en patología del tracto genital inferior. 2022, 15(1): 58-63

Comparativamente, Gardasil demostró menos efecto de protección cruzada que Cervarix y la eficacia de la protección para HPV-31, 33, 45, 52 y 58 fue de 46%, 29%, 7%, 18% y 6%, respectivamente. Gardasil 9 puede prevenir de manera eficiente las infecciones y las lesiones precursoras del cáncer de cuello uterino (> 95%, inyección antes de la exposición al VPH) de cualquier grado relacionado con los tipos de VPH cubiertos en la vacuna. Gardasil 9 también mostraron alrededor de 90% y 80-85% de inhibición en la incidencia de enfermedades vulvares y vaginales. Un estudio reciente informó que los anticuerpos inducidos por Gardasil 9 podrían transferir a lo largo de la placenta, lo que potencialmente protege al lactante de las infecciones por VPH6 y 11.<sup>2</sup>

El momento ideal para la mejor protección contra el VPH es antes a la exposición al VPH. Los estudios demostraron que la vacunación antes del primer contacto sexual podría proteger más de 90% de las infecciones, anomalías y enfermedades precancerosas relacionadas con el VPH, mientras que la vacunación después de la exposición al VPH sólo protege alrededor del 50-60% de las infecciones.<sup>1-6</sup> Se desarrolló un modelo de transmisión de enfermedades y se sugirió que la vacunación de niñas de 12 años proporciona la mejor y más rentable solución contra el cáncer de cuello uterino.<sup>1-6</sup> Cuanto antes sea la vacunación contra el VPH proporcionados a la población antes de la transición de la conducta sexual, más efectivos son los resultados.<sup>2</sup>

Cervarix y Gardasil 9 demuestran una gran tolerancia y sustento de anticuerpos después de la vacunación para hasta 9.4 años y 6 años, respectivamente.<sup>99</sup> Los efectos adversos (EA) más frecuentes de Cervarix y Gardasil fueron reacciones en el lugar de la inyección, como dolor e hinchazón, posiblemente debido a la VLP relacionada proceso de inflamación. Cervarix también puede provocar síntomas sistémicos, como fiebre, náuseas, vómitos, mareos, mialgia y diarrea.<sup>2</sup>

En 2014, la Organización Mundial de la Salud (OMS) cambió el original programa de vacunación contra el VPH de tres dosis, recomen-

dando una dosis de dos calendario para quienes comienzan la vacunación contra el VPH a los 14 años o menos y un programa de tres dosis para las personas que comienzan la vacunación a los 15 años o más y aquellos que están inmunodeprimidos; esto se basó principalmente en estudios observacionales e inmunogenicidad se demostró previamente que el número de las dosis de vacuna recibidas y el tiempo entre ellas es crucial para la eficacia de la vacuna trivalente contra las verrugas anogenitales.<sup>6</sup>

Respecto a la eficacia de la vacunación tres o al menos una dosis de la vacuna contra el VPH confieren excelente protección contra la infección persistente por VPH-16/18 durante seis meses y contra NIC-2+, NIC-3+ y AIS asociados con estos tipos en mujeres jóvenes que eran VPH-ar-negativos o VPH-16/18 negativo, asimismo se ha encontrado buena protección contra NIC-2+, asociada con VPH-16/18 también se observó en la mediana edad de VPH-16/18 mujeres negativas que recibieron tres dosis.<sup>5</sup>

Asimismo, la eficacia de la vacunación en mujeres independientemente del VPH inicial estado de ADN se observó que en mujeres jóvenes, no importando si el VPH estaba presente o no, las vacunas contra el VPH protegen contra el VPH-16/18 persistente durante seis meses de infección y contra NIC-2+, NIC-3+ y AIS asociados con HPV16 / 18, la eficacia frente a cualquier NIC-3+ difirió según la valencia de la vacuna: RR 0,55 (IC del 95% 0,43-0,71) y 0,81 (IC del 95%: 0,69-0,96) para el bi y tetravalente vacuna, respectivamente.<sup>5</sup>

Los ensayos demostraron una excelente protección contra los precursores del cáncer de cuello uterino asociados con el VPH, tipos de vacunas entre mujeres jóvenes que no estaban infectadas por un arVPH. Estos hallazgos proporcionan la evidencia para considerar niñas o mujeres jóvenes antes del inicio de la actividad sexual como primer objetivo de los programas de vacunación de rutina. Se ha reportado que la protección es menor cuando las mujeres jóvenes ya han sido expuestas al VPH.<sup>5</sup>

Martínez Ayala, Raúl Alfonso; Moreno Sánchez, José Antonio y Vargas Hernández, Víctor Manuel.  
Vacunas en patología del tracto genital inferior. 2022, 15(1): 58-63

Los esquemas de dosis de la vacuna contra el VPH recomendados actualmente incluyen dos dosis durante 6-12 meses para personas <15 años y tres dosis de más de seis meses para las personas de 15 años o más, o aquellas inmunodeprimidas.<sup>3</sup>

La OMS recomienda un programa de dos dosis para niñas menores de 14 años basado en el hecho de que las respuestas de anticuerpos después de dos dosis de vacunas contra el VPH administradas con al menos seis meses de diferencia para los adolescentes de nueve a 14 años no es inferior a tres dosis entre mujeres de 15 a 26 años a quien se estableció la eficacia de la vacuna.<sup>3</sup>

Actualmente, la vacunación contra el VPH se ha introducido como parte del programa de inmunización nacional en 70 países y varios países ahora han reducido las recomendaciones de dosis a dos dosis durante un periodo de seis a 12 meses para niñas de nueve a 14 años.<sup>3</sup>

Se han reportado casos poco frecuentes de displasia cervical en mujeres que se han vacunado contra el VPH, por lo que se subraya la necesidad de tener un programa de detección adecuado para mujeres que se vacunan. Es de suma importancia la adopción de la vacuna novalente, en lugar de la tetravalente y bivalente, esto reduciría el riesgo de desarrollar displasia cervical en más de 80%. Se ha observado que los tipos de VPH no cubiertos por la vacuna novalente incluido VPH 52, VPH 53, VPH 66

y HPV 89, destaca la necesidad de incluirlos en futuras vacunas.<sup>4</sup>

El riesgo de desarrollar displasia cervical en mujeres vacunadas es bajo, sin embargo, la prevención secundaria representa el método más eficaz para minimizar la morbilidad y la mortalidad relacionadas con cáncer de cuello uterino. Aunque la prevención primaria es eficaz en la reducción de la tasa de enfermedades relacionadas con el VPH.<sup>4</sup>

Las vacunas actuales contra el VPH son profilácticas, es decir, que no tratan las infecciones preexistentes por VPH y condiciones relacionadas. Recientemente se aprobó un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo para investigar la seguridad y la eficacia del uso de una vacuna basada en *Lactobacillus* que expresa el VPH-16, desarrollada para el tratamiento de HSIL positivo para VPH-16.<sup>2</sup>

Las vacunas contra el VPH redujeron significativamente la infección por VPH y las enfermedades relacionadas con el VPH. Con la mejora en la cobertura de vacunas y la introducción de programas de vacunación pan-género, se espera protección contra las infecciones por VPH y menos casos de cáncer relacionados con el VPH. El problema crucial es que los tipos de VPH no cubiertos por las vacunas todavía tienen una alta prevalencia entre mujeres jóvenes. Las vacunas contra el VPH de próxima generación deben centrarse en vacunas de alta valencia con amplio espectro de protección.<sup>2</sup>

## REFERENCIAS

1. Ana Fernández-Feito, Raquel Antón-Fernández y María Paz-Zulueta. Conductas sexuales de riesgo y actividades preventivas frente al cáncer de cuello uterino en mujeres universitarias vacunadas frente al VPH. *Atención Primaria*, 2018, Vol. 50, Núm. 5, pp. 291-298.
2. Cheng, L., Wang, Y., Du, J. Human Papillomavirus Vaccines: An Updated Review. *Vaccines* 2020, 8, 391.
3. Sankaranarayanan R *et al.* Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an indian study. *Vaccine* 2018.
4. Cervical intraepithelial neoplasia in women who had vaccination against HPV. Giorgio Bogani<sup>1</sup>, Maurizio Serati, Umberto L. R. Maggiore. *Int J Gynecol Obstet*, 2019; 147: 233-237.
5. M. Arbyn y L. Xu (2018) Efficacy and safety of prophylactic HPV vaccines. A Cochrane review of randomized trials, *Expert Review of Vaccines*, 17:12, 1085-1091.
6. An update on prophylactic human papillomavirus (HPV) vaccines: a review of key literature published between September 2018 and September 2019. Anja Šterbenc, Tina Triglav, Mario Poljak<sup>1</sup>. 2019; 28: 159-167.



## REALIZAMOS

- Revistas especializadas
- Revistas Institucionales
- Libros
- Boletines
- Catálogos
- Manuales
- Gacetas

 5538.4009 | 5440.6955

 [imagenglobal.org/](http://imagenglobal.org/)



Para mayor información

**A cualquier edad,**  
Pap Plus es la prueba en la que puedes confiar

Consulta a tu ginecólogo



**Pap Plus**



**Pap Plus**  
EL PLUS de la prueba de Papanicolaou

Con la prueba **PLUS** detecta el VPH a tiempo para **prevenir** el cáncer cervicouterino

¡Realízate la prueba PLUS!



Consulta a tu ginecólogo.

**CMOG**  
COLEGIO MEXICANO DE  
GINECÓLOGOS ONCÓLOGOS



IV CONGRESO INTERNACIONAL  
DE GINECÓLOGOS ONCÓLOGOS  
VII REUNIÓN DE ONCÓLOGOS GINECÓLOGOS



**OPORTUNIDADES DE PATROCINIO**

02 AL 04 DE SEPTIEMBRE 2022  
HOTEL PARADISUS, PLAYA DEL CARMEN

IV CONGRESO INTERNACIONAL  
DE GINECÓLOGOS ONCÓLOGOS  
VII REUNIÓN DE ONCÓLOGOS GINECÓLOGOS

**CMOG**  
COLEGIO MEXICANO DE  
GINECÓLOGOS ONCÓLOGOS



02 AL 04 DE SEPTIEMBRE 2022 | HOTEL PARADISUS, PLAYA DEL CARMEN

El Comité Organizador del **IV CONGRESO INTERNACIONAL DE GINECÓLOGOS ONCÓLOGOS**, tiene el agrado de invitarle a participar en la exposición comercial el cual se llevará a cabo del 2 al 4 de septiembre de 2022 en el Hotel Paradisus, Playa del Carmen, Quintana Roo.