Facultad Cs. Médicas
Biblioteca
GMD
TFEM 2920

FCM Facultad de Ciencias Médicas · UNR

Trabajo Final
Carrera de Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia

Director de la Carrera: Prof. Dr. Eduardo Elizalde

"Prevalencia de factores de riesgo asociados a lesiones por VPH de alto grado de cervix uterino en mujeres atendidas en el Servicio de Ginecología del Hospital Provincial del Centenario de Rosario"

Autor: Dra. Lorena C. Lauría

Tutor: Dra. Mariela Cabral

A o 2025

INDICE

INTRODUCCION—---------- 3

MARCO TEORICO---------- 4
1. CLASIFICACION DE LOS VPH.---------- 8
2. BIOLOGÍA DEL HPV. INTERACCION VIRUS-HUÉSPED----------10
3. INMUNIDAD CELULAR Y HUMORAL—----------12
4. INFECCIONES LATENTE, PRODUCTIVA Y TRANSFORMANTE.---15
5. MECANISMO DE EVASIÓN TUMORAL. LA PERSISTENCIA
DE LA INFECCIÓN VIRAL----------20
6. COFACTORES DE PROGRESION---------- 22
6. 1. COFACTORES MEDIOAMBIENTALES O EXÓGENOS----------23
6. 2. COFACTORES VIRALES----------29
6. 3. FACTORES DEL HUESPED ----------30
7. VACUNACION COMO FACTOR PROTECTOR----------33

DESARROLLO---------- 34

CONCLUSIONES---------- 39

BIBLIOGRAFIA---------- 42

INTRODUCCION

Una de las enfermedades de transmisión sexual más frecuente en nuestro medio es la producida por el virus de Papiloma Humano (VPH). Aunque afecta en mayor medida a mujeres al inicio de sus relaciones sexuales, puede hacerlo a cualquier edad tanto en el tracto genital de estas como en otros órganos. Además, hace ya unos años, sabemos que la infección por el virus en sus variantes de alto riesgo (VPH-AR) es un factor necesario, pero no el único determinante para el desarrollo de lesiones de alto grado que serán los precursores del cáncer de cuello uterino (CCU). Esto quedó comprobado ya que no todas las mujeres que tienen o han tenido contacto con el virus, desarrollarán lesiones y de aquellas que las presentan, un gran porcentaje lo hacen de manera transitoria.

Se ha estudiado vastamente la interacción de diversos factores asociados o de riesgo, que influyen para que dicha infección, en determinados casos, evolucione con mayor agresividad que en otros.[1] Así también, más recientemente se vieron otros factores que contribuirían a la eliminación viral o "protectores" como los nutricionales y de suplementación vitamínica, tanto como las vacunas profilácticas y terapéuticas.

Dentro de los factores de riesgo asociados a malas evoluciones de la infección por VPH encontramos: el hábito tabáquico, la inmunosupresión en todas sus variantes (HIV, trasplantadas, pacientes en tratamiento crónico con inmunosupresores por enfermedades autoinmunes, etc.), el uso de anticonceptivos orales combinados, la paridad, factores nutricionales, confecciones vaginales y la edad. Desde hace años se está viendo una curva bimodal de aparición de lesiones VPH relacionadas que podría explicarse en cierta medida no solo por cambios en los hábitos sexuales y de pareja, sino también en la inmunosenescencia y cambios en la microbiota vaginal en la perimenopausia que podrían disminuir la defensa natural contra el virus [2].

En el presente trabajo entonces se estudiarán, la prevalencia de estos factores de riesgo en la población limitada a la consulta en el servicio de

Ginecología del Hospital Provincial del Centenario, con patología de alto grado del cervix uterino, para evaluar si estos datos coinciden o contrastan con la literatura mundial y a que conclusiones podemos arribar.}

MARCO TEORICO

El Virus Papiloma Humano (VPH) interactúa con el huésped y su sistema inmune a través de diversos mecanismos que afectan la evolución de las lesiones VPH-relacionadas.

Zur Hausen es el máximo exponente entre los autores que señalaron el papillomavirus como agente causal del cáncer cervical a mediados de los setenta, en base a algunos datos epidemiológicos, clínicos y experimentales.[3] Sin embargo, durante muchos años la relación de causalidad no pasó de ser una hipótesis atractiva. Pero además desde principios de la década de los noventa la relación de causalidad se fundamenta no sólo en clave epidemiológica sino sobre sólidas bases biológicas..[4] A merced de la utilización de procedimientos de detección más fiables y precisos, como la PCR, han aumentado las evidencias que sostienen esta teoría de forma fehaciente.

Los Papillomavirus, miembros de la familia Papovaviridae, son virus pequeños de aproximadamente 55 nm. Una cápside icosaédrica de 72 capsómeros se organiza en torno a una doble cadena de DNA circular con 8000 pares de bases. Cada capsómero se forma por cinco proteínas L1 y una proteína L2. No contiene elementos glucídicos ni lípidos. Su estructura genómica es compartida por más de 100 tipos secuenciados hasta la fecha y consta de varios genes u ORF (“open reading frames”) de dos tipos diferentes: genes early de expresión temprana (E1-E8), cuya expresión se traduce en proteínas implicadas en la regulación y replicación viral. Y genes ”late” de expresión tardía (L1, L2) que genera las proteínas de la cápside viral y una región de control E2, LCR (“local control región”) será la encargada de controlar la expresión de los genes E6 y E7. Los primeros papillomavirus (VPH 6 y 11) se aislaron en 1980 y 1982 en muestras de condilomas genitales y papiloma laríngeo. En 1983 y 1984 se localizaron los papillomavirus 16 y 18 en muestras de cáncer de cérvix. Las

nuevas tecnologías de biología molecular se aplicaban para el estudio del virus del papiloma humano (VPH) (cultivos de piel, PCR, hibridación, FISH) a partir de la década de los ochenta y principios de los noventa. Los años noventa fueron un punto de inflexión, con avances continuos tanto en fisiopatología como en epidemiología. Mediante biología molecular se ha evidenciado presencia de ADN de VPH en la mayoría de las lesiones intraepiteliales del tracto genital inferior (TGI) y en más del 99% de los cánceres cervicales. Aunque este hallazgo es insuficiente para explicar su papel oncogénico, en las últimas décadas los estudios apoyados por las técnicas moleculares han confirmado el papel causal de ciertos tipos de VPH en el desarrollo del cáncer cervical y han definido un modelo molecular para la carcinogénesis inducida por el VPH. Los estudios sobre la historia natural de la infección por VPH evidenciaron que un número importante de mujeres jóvenes se infectaban en las edades de mayor actividad sexual, aunque la mayor parte de estas, se resolvían de forma espontánea y sin consecuencias. La persistencia del VPH solo se producía en un 5% de las mujeres después de los 35-40 años y este subgrupo era el de mayor riesgo para desarrollar lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (H-SIL) y cáncer cervical. Actualmente, la persistencia se propone como relacionada a distintos factores no solo al genotipo viral sino también, sino también a aquellos inherentes al huésped que incluyen factores ambientales y genéticos relacionados a la respuesta inmune de cada individuo respecto al virus. [5]

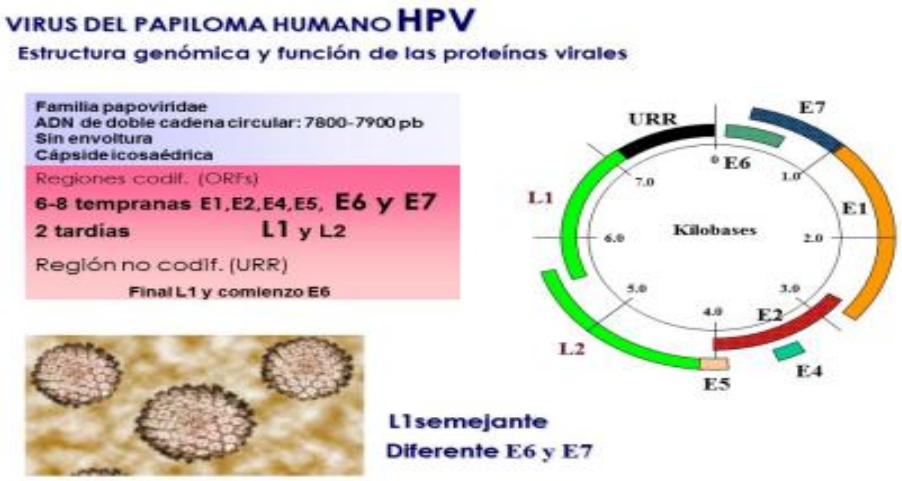


Figura 1.Estructura genómica de los papillomavirus humano (Adaptada de Schwarz E., 1995)

Mapa del genoma del VPH 16

LCR: región larga de control

Genes estructurales de la cápside

L1: Proteína mayor (72 pentámeros)

L2: Proteína más pequeña (12 moléculas)

Genes no estructurales

E1 y E2: Activadores de la transcripción

E4: Maduración y replicación

E5: Estimula la proliferación

E6 y E7: Oncoproteínas transformantes

La prevalencia de infección por VPH detectable es mayor en mujeres menores de 25 años, y luego disminuye paulatinamente hasta un segundo pico después de la quinta década, lo que da lugar a una curva bimodal que es muy común en la mayoría de los países latinoamericanos. El primer pico representa la rápida adquisición del virus al comienzo de la actividad sexual y el segundo pico observado en mujeres posmenopáusicas.[5] Está curva bimodal, podría ser explicada por las alteraciones inmunológicas presentadas en la postmenopausia que podrían dar paso a "reactivaciones" virales que estarían inmunomoduladas previamente por debajo de los límites de detección de los métodos vigentes[6], además de la situación posible que entren en escena nuevas parejas sexuales, o de pareja sexual con varias parejas. La posibilidad de una infección por VPH de alto riesgo aumenta hasta 17 veces entre mujeres de más de 40 años que tienen una nueva pareja sexual. Otros autores informan un nuevo pico de prevalencia en mujeres mayores de 54 años que puede deberse a la aparición de nuevas infecciones por contactos sexuales con parejas nuevas; otra explicación válida sería la consecuencia de posibles cambios en la exposición a factores de riesgo.[7]

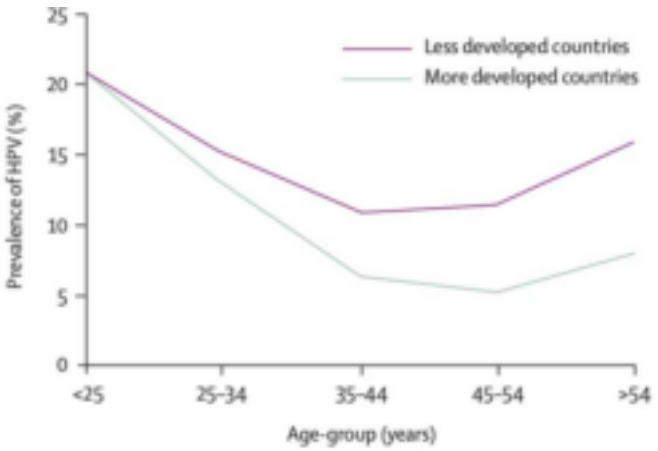


Figura 6. Curva prevalencia VPH por edad. (De San Jose S.,Diaz My col., Worldwode prevalence and genotype distribution of cervicalhuman papillomavirus DNA in women with normal cytology: a metra-analysis Lancet infect Dis 2007:7:453-459)

La mayoría de las nuevas infecciones se hacen indetectables (por encima del 90% de las veces) en el periodo de tiempo de 24 y 36 meses, fenómeno que se conoce como “clearence viral” pero que podría representar el control de la infección viral o llevar está misma a niveles por debajo de los detectables por los sistemas de screening actual o de “latencia viral”. En estos casos en solo el 60% de los mismos se pueden detectar anticuerpos específicos para el genotipo involucrado, pero dichos anticuerpos no han asegurado que tengan habilidad para proveer inmunidad contra reinfecciones, como sí lo harían los anticuerpos post- vacinales. La mayoría de infecciones por VPH pueden detectarse persistentemente durante más de 12 meses y estas serían las que a largo plazo podrian generar lesiones de alto grado, preinvasoras e invasoras, cuya incidencia es como sabemos a partir de los 5 a 10 años de adquirida la misma.[8]

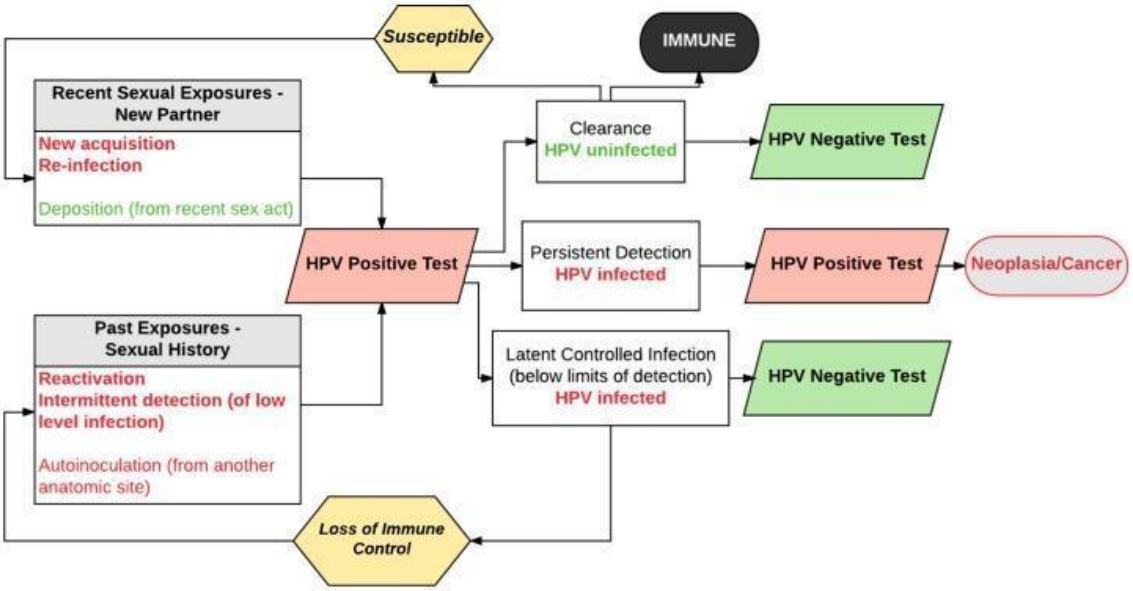


Figura 8. Relacion VPH y sistema immune en el control de la detección viral. (Gravitt, Patti and col., 2017 Natural History of HPV infection across the Lifespan; Rol of Viral Latency)

1. CLASIFICACION DE LOS VPH: TIPOS, SUBTIPOS Y VARIANTES

Taxonómicamente los Virus Papiloma Humanos (VPH), grupo de virus que infecta varios animales desde pájaros hasta mamíferos, incluyendo al hombre. Se pueden agrupar en grandes géneros, en primer lugar alfa-papilomavirus de gran importancia clínica ya que agrupa los VPH que están asociados a lesiones mucosas genitales y no genitales. Otros géneros son los son Beta, Gamma, y Mu papilomavirus que agrupan a los VPH asociados a lesiones cutáneas benignas o maligno. En general, clínicamente se distinguen dos grandes grupos los cutáneos y los mucosos. Los genotipos cutáneos (VPH 1, 4, 5, 8, 41, 48, 60, 63, y 65) se aíslan frecuentemente en verrugas cutáneas y plantares, en lesiones cutáneas en pacientes con epidermodisplasia verruciforme, en lesiones cutáneas en pacientes inmunodeprimidos post-transplante y en algunos tumores epiteliales. Los tipos mucosas VPH (6,11,13,16,18,26,30,31,32,33 ,34,35,39,42,44,45,51,52, 53,54 ,55,56,58,59,64,66,67,68,69,70,73) se identifican en lesiones preinvasoras e invasoras del tracto ano-genital (cérvix, vagina, vulva y ano) y ocasionalmente se aíslan en lesiones de la cavidad oral orofaringe, laringe, y en menor grado en esófago y conjuntiva. Durante la década de 1990, aparecieron numerosos estudios epidemiológicos con apoyo en estudios moleculares que

ponían de manifiesto el papel causal de algunos serotipos del Virus del Papiloma Humano (VPH) en el desarrollo del cáncer cervical y sus lesiones precursoras. En 1995 la International Agency for Research on Cancer (IARC) catalogó los genotipos VPH 16 y 18 como carcinógenos humanos. Posteriormente, en 2003, nuevos estudios de la IARC incorporaron como carcinógenos a los tipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82, y como probablemente oncogénicos los tipos 26, 53 y 66. Según su riesgo oncogénico, se clasifican en tipos de bajo riesgo (VPH-BR) y de alto riesgo (VPH-AR). Su conocimiento permite explicar las distintas reacciones cruzadas observadas. Se debe tener en cuenta que ciertos tipos virales pueden aparecer en lesiones precancerosas como resultado de una coinfección y no ser los agentes etiológicos causales de la transformación tumoral. Es indudable la implicación en patologías epiteliales de alto grado y en los carcinomas que, en nuestra población, tienen los tipos 16 y 18, y la que tiene los tipos 6 y 11 en las patologías benignas de tipo condilomatoso. Estos tipos virales pueden ocasionar también la papilomatosis laríngea, una complicación rara pero recidivante y de difícil tratamiento.[9]

Cuadro 1
Clasificación epidemiológica de los tipos de VPH asociados con enfermedad clínica

Riesgo	Tipos de VPH	Manifestaciones clínicas
Alto	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82	Lesiones genitales de bajo riesgo Lesiones genitales de alto riesgo Cáncer cervical Cáncer de vagina, vulva, ano y pene Cáncer de orofaringe Cáncer de cavidad oral y laringe
Bajo	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, CP6108	Lesiones genitales de bajo riesgo Lesiones genitales de alto grado Condilomas acuminados (verrugas genitales) Papilomatosis respiratoria recurrente
Intermedio	26, 53, 66	Cáncer cervical

Tabla 1. Clasificacion tipos VPH humanos (Bioline- Revista Colombia Medica vol.3 N°2, 2008)

2. BIOLOGÍA DEL HPV. INTERACCIÓN VIRUS-HUÉSPED.

La infección por VPH se transmite fundamentalmente de persona a persona por contacto sexual, a través de erosiones mínimas de piel y mucosas. El cuello uterino es especialmente vulnerable al contagio por la presencia en la unión escamoso-cilíndrica de células epiteliales metaplasias las cuales son fácilmente accesibles por los virus (zona de trasformación, ZT). Aunque las vías de transmisión genital del VPH distintas al coito son posibles también son menos comunes. En las mujeres con relaciones homosexuales[10] se han presentado infecciones del área anogenital y una extensión a partir de ésta, por autoinoculación, a otra localización del epitelio del tracto genital, como el cuello uterino. Por tanto, a pesar de que la infección oral y digital de tipos del VPH genitales es un hecho establecido, el riesgo de transmisión por contacto digital-genital u oral-genital parece ser mínimo y la diseminación genital y oral estará asociada al comportamiento sexual del individuo y de la colectividad. Así, la infección por VPH se transmite por vía genital-genital, oro-genital no siendo necesaria la penetración para la transmisión del virus ya que el contacto piel con piel es contagiante y por el denominado "efecto campo" luego del contagio, las lesiones pueden aparecer en cualquier área del tracto genito-anal. De modo similar, la infección por el VPH mediante transmisión perinatal o en niños también ocurre, ya que se ha detectado ADN del VPH y anticuerpos séricos en bebés y niños. Los datos disponibles sugieren que se trata de casos poco frecuentes y con pocas probabilidades de desencadenar una infección persistente.[11] Otra presentación infrecuente, pero de mayor gravedad por su presentación recidivante es la papilomatosis respiratoria recurrente de inicio juvenil (JORRP). Las edades de diagnóstico de JORRP fluctuaron entre 3 y 14 años con un promedio de 6,75 años y una mediana y moda de 5 años. Estos resultados coinciden con el hecho de que aproximadamente el 75% de los pacientes pediátricos son diagnosticados antes de los 5 años, entre los 2 y 4 años. Debido a que en la población pediátrica la incidencia de Papilomatosis Respiratorias Recurrente (PRR) disminuye progresivamente con respecto a la edad, pudiendo desaparecer por completo al inicio de la pubertad, se ha propuesto la implicación de factores hormonales en la génesis y mantenimiento de esta patología. .[12] Por otra parte, la transmisión por fómites no está demostrada, aunque en

teoría podría ser posible si se tienen en cuenta los hallazgos de ADN de VPH en instrumental ginecológico y en prendas íntimas.

En la mayoría de las ocasiones, las partículas virales de la superficie del epitelio cervical o del tracto genital inferior (TGI) que proceden del contacto sexual con una pareja infectada, son eliminadas de forma mecánica arrastradas durante la descamación propia del epitelio estratificado o bien por los agentes de la inmunidad inespecífica como los macrófagos. En ambos casos, dichas partículas pasan desapercibidas a los agentes de la vigilancia inmune específica y no provocan efecto citopático ni respuesta inmunológica alguna. El VPH por ser un patógeno intracelular estricto, requiere internalizarse en la célula huésped para que se considere una infección verdadera. La internalización requiere necesariamente el reconocimiento de estas por un receptor de la superficie de la célula que a su vez provoca un cambio conformacional superficial que permite sus endocitosis. La interrelación entre VPH y huésped es compleja y variada. En el caso del VPH no se ha encontrado un receptor celular específico que permita atajar la infección por bloqueo del mismo. Además, diferentes estudios han demostrado que la molécula de superficie que sirve de unión a los VPH está muy conservada y parece tener otra serie de funciones celulares vitales que hace imposible su utilización como diana para el bloqueo de la infección. El primer paso para la infección celular requiere el contacto de las partículas virales con su área natural de tropismo situada en el tercio inferior de las células basales, cuya maquinaria utilizarán los VPH para su replicación y propagación, este contacto se ve favorecido por los microtraumatismos derivados de la actividad sexual y por características favorables del epitelio como son la ectopia y la metaplasia escamosa, habituales en las mujeres jóvenes con altos tenores estrogénicos. Aún a estos niveles, los agentes de la inmunidad inespecífica son capaces de eliminar buena parte de las partículas que colonizan el epitelio. El VPH una vez que ha penetrado en el epitelio es reconocido y capturado por las células dendríticas o de Langerhans, que actúan como células presentadoras de antígenos y constituyen la conexión entre el sistema inmune innato y adaptativo. Tanto el reconocimiento de la infección viral por la célula huésped como el tropismo específico de cada subtipo viral van a determinar los efectos citopáticos en los tejidos.

Luego de la infección natural, los anticuerpos específicos neutralizantes derivados de esta son bajos, y en los casos que hay seroconversión no llegan a la mitad mientras que los derivados de la vacunación son prácticamente cercanos al 100% en mujeres jóvenes y actúan sobre el complejo receptor-partícula viral uniéndose a una región específica que evita el cambio conformacional necesario para la internalización de este. En los epitelios donde no se detecten anticuerpos, casi un 50% de los casos con infección natural, o en los que el título de anticuerpos está por debajo de límite de protección teórico (1/400- 1/800 Ig G), la entrada de la partícula viral a la célula resultará una infección verdadera cuya consecuencia a medio plazo dependerá de la resolución o no por parte de la inmunidad celular. En los casos en los que esta no sea competente se pueden producir cambios celulares acumulativos derivados de los errores genéticos intrínsecos celulares o de los provocados por la presencia de cofactores que es la base de la transformación neoplásica. [13]

3. INMUNIDAD CELULAR Y HUMORAL

En términos generales, tras la primera infección de las células del epitelio cervical por VPH se desencadenan una serie de respuestas inespecíficas acompañadas de procesos inflamatorios, quimio-atracción de neutrófilos, activación de macrófagos, intervención de células asesino natural (NK), de anticuerpos naturales, e incluso del sistema del complemento, que formarán una primera barrera defensiva de inmunidad inespecífica. La prolongación de la respuesta en el tiempo y la protección frente a futuras infecciones requiere mecanismos de inmunidad adaptativa o específica. En el epitelio cervical existen células específicas con capacidad de actuar como presentadoras de antígenos, son las células dendríticas de Langerhans, aunque algunos queratinocitos también desarrollan esta capacidad. Estas células fagocitan las partículas virales para digerirlas en endosomas y comenzar un proceso de activación que incluye la presentación en superficie de cadenas polipeptídicas del antígeno junto con HLA de clase II, CD40 y B7, así como la migración a los ganglios linfáticos locales. Estas células activadas serán reconocidas por linfocitos T CD4+, que serán activados, únicamente, si existe

reconocimiento de todas y cada una de las moléculas de superficie implicadas: HLA de clase II a través del propio CD4, el polipéptido viral mediante el TCR, CD40 a través de CD40-ligando y B7 mediante CD28. Los linfocitos T CD4+ activados, evolucionarán hacia linfocitos ayudante (Th) en el contexto local de expresión de ciertas interleuquinas (IL), de modo que, si predomina la de tipo IL-12, se promoverá la diferenciación hacia una vía Th1 que inducirá la activación y proliferación de los linfocitos T CD8+ citotóxicos específicos (CTL+8) y la producción de IL-2 e Interferón-γ fundamentalmente; por el contrario si en el contexto local no se expresa IL-12, se promoverá la vía Th2 que inducirá la activación y expansión de linfocitos B, los cuales evolucionarán, diferenciándose, hacia células plasmáticas productoras de Ac frente a las proteínas virales; por otra parte, se inducirá expresión de interleuquinas del tipo IL4, IL5, IL6, IL10. Una vez activados, los linfocitos T citotóxicos deberán reconocer a las células infectadas, esta vez en el contexto del HLA de clase I, de lo contrario no se producirá el proceso de expansión clonal necesario para la elaboración de una respuesta inmunológica eficaz. Los CTL+8 tendrán la capacidad de actuar frente a la infección viral establecida mientras que las células B plasmáticas producirán anticuerpos que actuarán frente a los antígenos virales de origen externo que sean expuestos durante ésta y las sucesivas infecciones por VPH[14]. En estas infecciones no suele producirse muerte citopática o citólisis como consecuencia de la replicación viral, ensamblaje o liberación de partículas virales porque los queratinocitos son células destinadas a morir y descamarse lejos de los lugares de vigilancia inmune. Los queratinocitos cargados de virus tienden a morir por "causas naturales", por ello estas infecciones no se acompañan de inflamación y no hay señales obvias de daño celular o alerta del sistema inmune por la presencia del virus lo cual sería una de las explicaciones de la posibilidad de persistencia viral frente a otras infecciones que se resuelven en días o meses.[15,16]. La duración media de la infección por el VPH varía según los distintos estudios entre 6-12 meses[17] y 2 años[18] El tiempo medio hasta la regresión de dicha infección oscila desde 4-6 meses hasta 1-2 años en distintos estudios, dependiendo de las estrategias de seguimiento y de las definiciones empleadas. No obstante, la mayor parte de infecciones por VPH son transitorias y en 1-2 años son indetectables incluso mediante técnicas de detección de ADN viral como la

Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR). Probablemente estas infecciones son resueltas mediante la inmunidad celular del huésped por esto es tan importante pensar en la relación de esta y la respuesta inmune del huésped en distintas circunstancias.

La persistencia se puede definir de modo general, como la detección del mismo tipo del VPH en dos o más ocasiones dándose un intervalo de tiempo determinado entre las exploraciones que oscila entre 1 y 2 años. La persistencia de la infección es mucho menos frecuente que su aclaramiento. En términos generales, menos de la mitad de las mujeres infectadas por VPH con citología normal, tienen una persistencia de la infección durante más de seis meses y sólo el 7% después de 5 años.[19] El factor de riesgo más significativo para predecir la persistencia de la infección es la presencia del ADN del VPH en las células del epitelio cervicovaginal.[20] Numerosos estudios epidemiológicos y moleculares han evidenciado que la persistencia de la infección por tipos de VPH-AR es imprescindible para el desarrollo de HSIL y cáncer invasivo.[21-22] La transformación tumoral requiere la evasión de la respuesta inmune, lo que conduce a la persistencia de la infección. Si el sistema inmune es incapaz de resolver la infección en un plazo de tiempo corto o medio, generalmente menor de dos años, aumenta las posibilidades de que exista un daño celular continuado y como consecuencia un proceso de susceptibilidad a la neoplasia. La persistencia de la infección por encima de este plazo constituye un factor de riesgo demostrado y necesario para dicha transformación tumoral de la célula.[23] La persistencia de infección cervical por un VPH oncogénico durante un año multiplica por 3 el riesgo relativo de desarrollar una HSIL. Cuando se detecta una reaparición del mismo genotipo VPH, no está claro si se trata de infecciones nuevas o de una reactivación viral de un estado latente mal definido.[24]

Por tanto, ya que la infección por el VPH-AR se considera una causa necesaria, pero no suficiente del CCU y por su parte la infección por VPH es muy frecuente en la población donde la mayoría la aclaran y no progresan a CCU, son necesarios otros cofactores que intervengan en el proceso de carcinogénesis cervical y que modulen el riesgo de progresión de dicha infección por VPH-AR a CCU.[25-26]

4. INFECCIONES LATENTE, PRODUCTIVA Y TRANSFORMANTE/ BASES DE LA ONCOGENESIS:

Una vez que el virus ha logrado internarse en la célula que le ha de servir como huésped, utilizará la maquinaria biológica de ésta para desarrollar un ciclo vital que le permita su replicación y diseminación lo que origina una infección productiva. Tanto el reconocimiento de la infección viral por la célula huésped como el tropismo específico de cada subtipo viral van a determinar los efectos citopáticos en los tejidos específicos. Por ello, podemos distinguir infección latente, que no mostrar sus efectos durante largos periodos de tiempo, e infección productiva con efectos citopáticos prácticamente inmediatos. El tiempo de replicación, su cinética, su capacidad de interaccionar con proteínas celulares y la posibilidad de destrucción de su huésped dependerá no sólo del tipo o subtipo de virus, sino de las interacciones con su entorno. La capacidad de las proteínas E6 yE7 del VPH para bloquear la función de las proteínas p53 y Rb, ambas reguladoras del ciclo celular con una función supresora tumoral, es exclusiva de los tipos de alto riesgo y requiere una "permisividad inmunológica" y en muchos casos, complejos procesos de integración viral e interrelación con otras proteínas del ciclo celular, lo que dará lugar a una infección transformante.[27]

Está bien establecido que el cáncer es una enfermedad que implica cambios en el genoma de las células cancerosas, que se modifica invariablemente en múltiples sitios, sufriendo alteraciones tan sutiles como mutaciones puntuales y tan obvias como cambios en la dotación cromosómica. Estas mutaciones condicionan un predominio de los oncogenes sobre los genes supresores tumorales. Ambas clases de genes se encuentran alterados en el cáncer humano y en fenotipos cancerosos de modelos experimentales y llevan a la transformación de las células normales en células de fenotipo maligno que muestran cambios morfológicos propios de la célula neoplásica. Hanahan y Weinberg sugirieron en el año 2000[28], que las múltiples alteraciones del genoma de la célula cancerosa se manifiestan en seis características esenciales de la fisiología celular que determinan la transformación a un fenotipo maligno:

1.- Autosuficiencia en factores de crecimiento

2.-Insensibilidad a los factores de inhibición del crecimiento

3.-Evasión de la muerte celular programada (apoptosis)

4.- Capacidad de replicación ilimitada (inmortalización)

5. - Angiogénesis continuada

6.- Invasión del tejido y producción de metástasis.

A partir del reconocimiento de estas características se ha evidenciado la existencia de una nueva realidad biológica más amplia, clave de la oncogénesis molecular in vivo, el microambiente tumoral en donde tendría su jerarquía la interacción en el huésped del VPH con otros factores que alterando la respuesta de este a distintos niveles promoverían la progresión. El concepto de microambiente tumoral hace referencia a un complejo sistema que rodea a las células neoplásicas. Los diversos componentes del microambiente tumoral incluyen fibroblastos de diversos tipos, pericitos, matriz extracelular, diversas clases de linfocitos T, B y NK (Natural Killer), células mieloides, células endoteliales además de células presentadoras de antígenos como los macrófagos y las células dendríticas de Langerhans.[29]

Los estudios epidemiológicos y clínicos, apoyados por la biología molecular ponen de manifiesto la relación causal entre el VPH y el CCU, detectándose ADN del virus en el 99,7% de dichos tumores, por lo que se cuestiona su existencia en ausencia de infección viral, considerándose a este agente como causa necesaria para la aparición del CCU. Esta premisa está actualmente en revisión, ya que se propone que esta asociación antes considerada de casi el 100% ahora habría descendido al 95% o menos debido al estudio de otras causas como las alteraciones del microbioma vaginal.[30-31] El conocimiento sobre el origen viral del cáncer de cérvix hace que en los últimos tiempos la vacunación contra el VPH sea una de las estrategias a considerar en la prevención primaria de los cánceres y patologías causadas por el VPH.

En el cuello uterino y en otros órganos se han identificado lesiones intraepiteliales que representan pasos intermedios en el proceso por el que las células evolucionan desde la normalidad a adquirir cambios neoplásicos

premalignos y finalmente a cáncer invasor. Esta evolución de la oncogénesis en múltiples fases es consecuencia de sucesivas alteraciones genéticas desencadenadas por la desregulación del ciclo celular derivada de la infección por VPHs de alto riesgo (VPH –AR). Una célula no infectada y competente en sus funciones tiene un estricto mecanismo de control que se encarga de iniciar el ciclo celular y reparar el ADN previamente en cada división celular evitando errores genéticos, inherentes al proceso de replicación y favorecidos por ciertos cofactores como el tabaco que favorecen se acumulen en el genoma celular.[32] Cada cambio genético es controlado por un complejo sistema de control del ciclo celular y reparado con la mediación de proteínas reparadoras como Rb y p53. Si la acumulación de errores es irreparable, la nueva célula recién formada al no poder ser "reparada" es eliminada en un proceso activo de muerte celular programada denominado apoptosis. La presencia de secuencias genómicas de VPHs de alto riesgo es considerada por el sistema de control del ciclo celular como un evento irreparable y la célula finaliza en apoptosis. El hecho de que este sistema de control provoque la muerte celular con todo su contenido viral, ha conducido al desarrollo de una estrategia defensiva, por parte de los VPH-AR, encaminada a la evasión de este proceso de control celular en las células afectadas, cuyas consecuencias llevan a una predisposición a la transformación neoplásica.[33]

En esta estrategia dos regiones virales denominadas E6 y E7 de los VPH–AR, son capaces de traducir sendas proteínas del mismo nombre que tiene la capacidad de bloquear y degradar respectivamente a las proteínas del ciclo celular p53 y Rb y como consecuencia evadir la vigilancia y capacidad reparativa de las mismas sobre el ciclo celular. Con estas proteínas degradadas, la célula es incapaz de reparar los errores genéticos derivados de su replicación o de conducir a la célula a la muerte por apoptosis dejando en consecuencia un estado celular de susceptibilidad a la transformación neoplásica. De la capacidad de expresión de proteínas degradantes E6 y E7 de los VPHs dependerá en última instancia su capacidad de bloqueo de p53 y Rb, y esta expresión se verá modificada por factores como la carga viral, la integración del genoma viral en el genoma celular o cofactores como el tabaco y los anticonceptivos orales a largo plazo. Ciertos experimentos a largo plazo han demostrado que la expresión basal

de E6 y E7 en los VPHs es muy baja comparada con la proteína E2, gracias a la acción reguladora negativa de la región LCR que mantiene prácticamente silenciada la expresión de estos genes, por ello en principio no sería capaz de producir suficiente cantidad de E6 y E7 como para provocar el proceso de defensa o reparación celular. El análisis de la biología de la infección nos ha permitido demostrar que en ciertos casos y tras ocurrir un proceso de integración viral en el genoma celular, generalmente por disrupción de la región E2, la región reguladora LCR se ve afectada e impide la represión de la trascripción de E6 y E7 con la consecuente sobreexpresión de sus proteínas oncogénicas del mismo nombre. De este modo una pequeña cantidad de virus podría producir grandes cantidades de proteína E6 y E7 bloqueando Rb y P53 de forma efectiva iniciando el proceso de transformación neoplásica .[34]

Recientemente se ha demostrado que si bien el proceso de integración viral es un evento favorecedor del proceso de transformación neoplásica, no es necesario para que se produzca la transformación de la célula ya que sin que el VPH se integre en el ADN del huésped, la célula puede transformarse por mecanismos distintos de desregulación de la expresión de E6 y E7 e incluso la expresión basal de estas proteínas, en casos de altas cargas virales, puede ser suficientes para desencadenar el inicio de una neoplasia. Queda bien demostrado, que existe un porcentaje de lesiones tumorales, no despreciable, en el que no se ha demostrado integración o bien coexisten las formas episomal e integrada. Por tanto, sea por procesos de integración o por la intervención de rutas biológicas diferentes, la pérdida de E2, represor de la transcripción viral, da lugar a la expresión de los genes VPH E6 y E7, cuyas proteínas virales se expresan constantemente en los carcinomas cervicales[7]. A su vez, E6 degrada la p53 permitiendo que las células experimenten una incesante proliferación. Para evitar la erosión de la telomerasa, que resultaría de la división celular continuada, la E6 activa asimismo la transcripción de hTERT (del inglés human Telomerase Reverse Transcriptase) que causa la inmortalización de las células. E6 y E7 son potentes modificadores de las mitosis, favoreciendo la probabilidad de adquirir mutaciones celulares adicionales que contribuyen a la progresión carcinogénica.

Mecanismos de actuación Cambios celulares
E7 -Inducción de la síntesis del ADN -Modula la expresión génica. -Altera las modificaciones post -Alteraciones metabólicas traslacionales -Inestabilizarían del genoma -Modula la estabilidad proteínica. -Modulación de la muerte celular -Altera la localización subcelular -Prolongación de la vida celular
E6 -Bloqueo del control del ciclo celular -Modula la expresión génica -Resistencia a la apoptosis -Reprograma los enzimas celulares -Prolongación de la vida celular -Modula la estabilidad proteínica -Alteración del citoesqueleto y la polaridad celular

Tabla 2. Mecanismos de acción de E6-E7 y cambios celulares que conllevan dichos mecanismos.

La expresión de las oncoproteínas E6 y E7 también se ha implicado en la desregulación de otros eventos celulares como la transición del epitelio el estroma y la angiogénesis. La primera es un proceso por el que las células epiteliales adquieren ciertas características de los fibroblastos que serían el último paso de la desdiferenciación celular. Se cree que juega un papel clave en la carcinogénesis, asociada con un aumento del potencial invasivo y la producción de metástasis. La angiogénesis es asimismo necesaria para la progresión tumoral, al asegurar el aporte adecuado y mantenido de nutrientes y

oxígeno, necesarios para el crecimiento rápido del tumor. El oncogen E6 del VPH 16 ha demostrado que induce la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular VEGF (del inglés Vascular Endothelial Growth Factor) y además aumenta la expresión de la proteína ligada al factor de crecimiento de fibroblastos (FGF) que está implicado en el inicio de la angiogénesis.

5. MECANISMO DE EVASIÓN TUMORAL. LA PERSISTENCIA DE LA INFECCIÓN VIRAL.

Muchos virus son capaces de mantener infecciones a largo plazo sin efectos citopáticos, aunque con producción de viriones, bien de forma crónica o con reactivaciones productivas intermitentes. El patrón de infección, crónica o latente, y la aparición de brotes con efectos van a ser totalmente dependientes de las condiciones del huésped. La persistencia de infección viral requiere la evasión de la detección y la eliminación de las células virales por el sistema inmune. Estos procesos de evasión pueden producirse por distintas vías; en ciertos casos los virus presentaran antígenos de superficie muy variables que conducen a la síntesis de un exceso de anticuerpos no neutralizantes, que pueden llegar a interferir con los que sí tienen capacidad de neutralización.

Muchas infecciones víricas toman como diana células inmuno-competentes como CD4+T y células de Langerhans, comprometiendo la eliminación de la infección al alterar los mediadores de la respuesta inmune. La incapacidad del sistema inmune para resolver la infección en un plazo de tiempo corto o medio, generalmente menor de dos años aumenta las posibilidades de que exista un daño celular continuado y como consecuencia la aparición de neoplasia. La persistencia de la infección por encima de este plazo constituye un factor de riesgo demostrado y necesario para la transformación celular.[35-36]

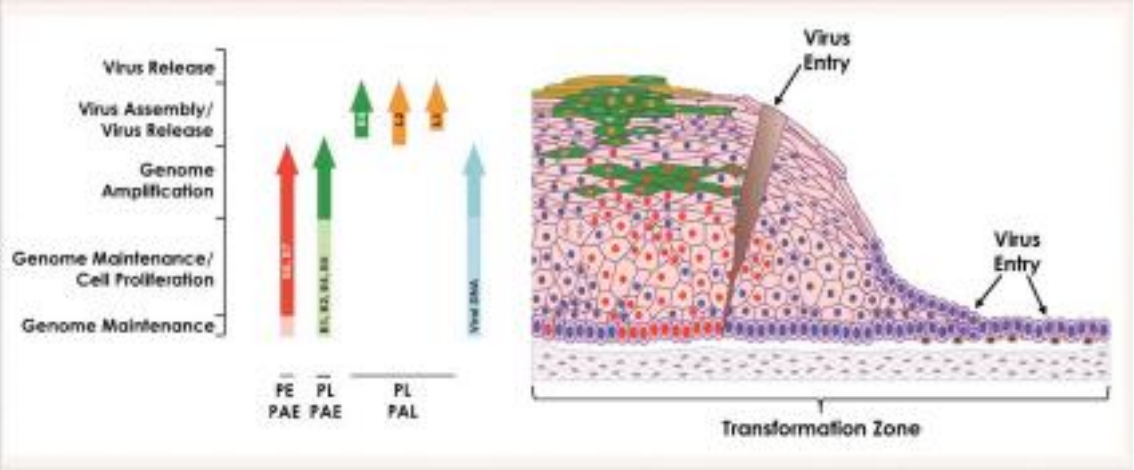


Figura 2. Ciclo vital de los VPH-AR en el epitelio cervical (Doorbar, 2012)

El VPH en el TGI puede dar lesiones de distinto grado o gravedad: lesiones intraepiteliales de bajo grado (LSIL) y de alto grado (HSIL). Además, podemos clasificarla según el espesor del epitelio cervical afectado en CIN1 si afecta solo el tercio inferior del mismo, CIN2 dos tercios inferiores y CIN 3 todo el espesor del epitelio, siendo entonados los casos confinados por encima de la membrana basal. Se ha observado que la CIN 1 remite con particular frecuencia, en especial en adolescentes y mujeres jóvenes, en las que a los 12 meses han remitido el 61% de las lesiones y a los 36 meses la remisión es del 91%[70]. La probabilidad de remisión es menor en edades más avanzadas.[37] En una revisión de la literatura médica sobre la historia natural de la CIN se muestra que las lesiones de CIN 1 remiten espontáneamente en el 60% de los casos, persisten en el 30%, progresan a CIN 3 en el 10%, y a invasión en el 1%[38]. En definitiva, el curso habitual de la infección tiende hacia la curación espontánea y lo habitual es que el virus se elimine en 1 ó 2 años. Así, será la persistencia de la infección, por un VPH-AR, junto a otros cofactores, lo que dará lugar a la formación de lesiones precancerosas (CIN 2-3) y finalmente el CCU invasor. Sin embargo, un 75% de lesiones de bajo grado en adultos y un 90% en jóvenes se resuelven sin tratamiento.[39]



Figura 3. Historia natural VPH y evolución a CIN (Neyro, 2017)

6. COFACTORES DE PROGRESIÓN

En toda célula, factores externos e internos pueden producir daños en el genoma o sea daños al ADN, los cuales, pueden llegar a ocurrir en una rata entre 50.000 hasta 500.000 lesiones moleculares por día y por célula, las cuales son corregidas para evitar que la lectura de la información que se encuentran en los genes se altere, en consecuencia, el proceso o mecanismo de reparación del ADN deben mantener o funcionar en forma constante para evitar un daño estructural de él. La célula puede seguir 3 caminos:

1.- el proceso normal de senescencia; 2.- apoptosis o muerte celular programada; o 3.- cambios que originan el cáncer o carcinogénesis. [40] , [41]

Como dijimos anteriormente, la infección por el VPH es causa necesaria pero no suficiente para el desarrollo de una lesión de alto grado genital y el CCU. A esta situación deben agregarse factores que favorezcan la persistencia viral y esta a su vez la progresión hacia lesiones de gravedad creciente afectando la normal reparación del ADN celular. Dentro de los cofactores favorecedores de la persistencia, progresion y carcinogenesis por el VPH podemos encontrar causas medioambientales, virales y del huésped (Tabla 3).

EXÓGENO MEDIOAMBIENTALES	VIRALES	HUÉSPED
Hábito tabáquico	Genotipo	*Inmunosupresión*
Anticonceptivos hormonales	Variantes del VPH	Hormonas endógenas
Alta paridad	Carga viral	Factores genéticos
Otras ITS	Integridad viral	microbioma vaginal
Factores nutricionales	Coinfección	

Tabla 3. Cofactores de persistencia y progresión (carcinogénesis).

6.1 COFACTORES MEDIOAMBIENTALES O EXÓGENOS:

° HÁBITO TABÁQUICO: en mujeres infectadas por el VPH, el tabaco es el cofactor más importante de progresión, con un aumento del riesgo de 2-4 veces de padecer lesiones precancerosas y CCU[42], frente a las no fumadoras.[43] Este aumento de riesgo se ha identificado también en las fumadoras pasivas.[44-45] Este hecho puede deberse al aumento de sustancias carcinogénicas derivadas de la nicotina en el moco cervical que se ha encontrado en mujeres fumadoras,[46] y a la alteración en la inmunidad local del cuello uterino. Se ha descrito una disminución de las células inflamatorias, de Langerhans, de CD8 y de linfocitos totales en biopsias de cérvix de mujeres que reducen el número de cigarrillos/día.[47] Además, se ha observado que en las fumadoras hay mayor expresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF C)[48], lo que se traduce en una mayor persistencia de la infección por el VPH.

Se han identificado más de 5000 compuestos químicos en el tabaco o cigarrillo y 62 de ellos han sido evaluados por la IARC (International Agency for Research on Cancer), siendo considerados como con suficientes evidencias para ser carcinogénicos tanto en animales como en humanos. Entre los mayores compuestos carcinogénicos se incluyen polonium radiactivo, N-nitrosaminas tales como 4-(metilnitrosamina)-1-(3-pidil)-1butanona (NNK), hidrocarbonos aromáticos policíclicos (PAHs) tales como el benzopireno y el benceno.[36]

En 2006, Rajkumar y col (49) en un metaanálisis de 12 estudios colaborativos demostraron que entre los carcinomas invasores del cérvix (CCU), no hay diferencia significativa en el número de compañeros sexuales, edad de la 1ª relación sexual, edad del 1er parto, índice de masa corporal y uso de anticonceptivos orales, pero no así, el consumo del cigarrillo, el cual, está asociado al incremento del riesgo de padecer un Cáncer de cuello uterino epidermoide, pero no para el adenocarcinoma. [49] Vaccarella y col.[50] en el 2008, reportaron un análisis de 13 encuestas del IARC sobre la prevalencia del VPH realizadas en 11 países entre 1993 y 2005, ellos concluyeron que el consumo de cigarrillo está asociado en una forma moderada con la prevalencia de la infección del VPH. También reportaron qué en las fumadoras activas, el riesgo de tener el VPH aumenta en proporción al número de cigarrillos fumados por día. En aquellas que fuman 15 o más cigarrillos, tienen 2 veces incrementado el riesgo que con respecto con las que nunca han fumado. El mismo año, Kapeu y col.[51] en mujeres de los países nórdicos, confirman que el cigarrillo es un factor de riesgo independiente para desarrollar el CCU sobre todo en aquellas fumadoras con presencia del VPH oncogénico. Además, Andrade CE. et al., estudiaron los factores de riesgo de recurrencia para neoplasia intraepitelial cervical en pacientes que habían sido sometidas a tratamiento quirúrgico, con un seguimiento cuya mediana de tiempo de 22,6 meses; en el análisis multivariado, el único factor de riesgo independiente de recurrencia fue el consumo de tabaco (HR = 63,5, IC = 95%, 1,6-7,6, P = 0,002).[52]

° ANTICONCEPCION HORMONAL (ACO): Los primeros estudios mostraban que el riesgo de cáncer de cérvix uterino en mujeres VPH positivas que habían utilizado ACO por períodos extensos aumentaba de forma consistente en el orden de 2 a 3 veces comparado con las mujeres no usuarias, o usuarias de

otros métodos anticonceptivos no hormonales.[53] Se estima que 10 años de uso de ACO entre los 20 y los 30 años produce un aumento de la incidencia acumulada de cáncer de cérvix a los 50 años de entre el 7,3 y el 8,3% en países menos desarrollados, y del 3,8 al 4,5% en países desarrollados El consumo de anticonceptivos orales actúa como cofactor pues aumenta la expresión de E6 y E7 del VPH. Los estrógenos favorecen la proliferación de las lesiones ya establecidas. Los gestágenos pueden estimular la expresión viral por su función inmunomoduladora. Los estrógenos y gestágenos de los contraceptivos inhiben la apoptosis a nivel cervical y modifican la respuesta inmunitaria local, lo que facilitaría la carcinogénesis, sobre todo si el consumo es superior a los 10 años. El riesgo disminuye 8 años después de haberlos suspendido. Se postuló entonces que las hormonas podrían influenciar en la progresión de las lesiones promoviendo la integración del ADN del VPH en el genoma del huésped, lo que provocaría la desregulación de la expresión de E6 y E7.[54]

Además, se propone que el estímulo hormonal prolongado podría aumentar la incidencia de ectopias amplias con mayor exposición del epitelio glandular a micro traumas, siendo más susceptible a la infección por VPH de la zona de transformación (ZT). En los estudios de Vessey y Ajah [55-56] se intentó demostrar la relación entre el consumo de ACOs y el cancer de cervix y las displasias severas, relación que en otros estudios se pone en duda de una forma lineal.

° INFECCIONES ASOCIADAS AL TGI: La microbiota alterado como factor de riesgo para la progresión de las especies y el cáncer de cuello uterino se ha sumado en los últimos años, donde se encontro que hay evidencias que las distintas composiciones vaginales favorecen o protegen de la infeccion/persistencia/progresion del VPH.[57 - 58]



Figura 4 (Biocodex microbiota institute)

Como vemos en la imagen hay descriptos distintos vaginotipos (VT), 5 grupos según los gérmenes dominantes en la composición vaginal:

1- Lactobacillus Cristatus

2- Lactobacillus Gensenii

3- Lactobacillus Iners

4- Flora polimicrobiana/vaginosis bacteriana

5- Lactobacillus jensenii

En un metaanálisis del 2019, J. Norenhag encontró que la microbiota vaginal dominada por especies que no son Lactobacillus (como las presentes en la llamada vaginosis) o Lactobacillus iners se asoció con probabilidades tres a cinco veces mayores de cualquier VPH prevalente y dos a tres veces mayores de VPH de alto riesgo y displasia/cáncer de cuello uterino en comparación con Lactobacillus crispatus. Estos hallazgos sugieren una asociación entre ciertos tipos de comunidades bacterianas de la microbiota vaginal (MV) y la infección por VPH y la enfermedad relacionada con el VPH. Esto puede ser útil para

orientar las opciones de tratamiento o servir como biomarcadores para la enfermedad relacionada con el VPH.[59] Investigaciones previas sobre el microbioma gastrointestinal han demostrado que los microorganismos comensales podrían promover o inhibir la carcinogénesis[60]-[61] .Estudios más recientes han identificado vínculos potenciales entre el microbioma vaginal y el CCU: la MV podría influir en la regulación inmune y la oncogénesis, sin embargo, la inferencia causal sigue siendo incierta.[62]

Lee y sus colegas fueron los primeros en utilizar secuenciación de ADN de alto rendimiento (NGS) para examinar el impacto de la infección por VPH en la composición de la MV en una cohorte de gemelos coreanos, VPH discordantes. El objetivo de este estudio fue medir la contribución de la genética en comparación con los factores medioambientales. Las mujeres VPH positivas presentaron una mayor diversidad de especies y, significativamente menor presencia de Lactobacillus spp., en comparación con su gemela no infectada. Además, se identificó a Sneathia spp. como un marcador microbiológico de infección por VPH[63]. Recientemente se han realizado múltiples investigaciones adicionales con el fin de caracterizar el microbioma vaginal en mujeres con lesiones cervicales. El primero de ellos, llevado a cabo en Reino Unido en 2015 por el equipo de Mitra, mostró que el aumento de la gravedad de la LIE está asociada con una mayor diversidad microbiana y con una disminución de la abundancia relativa de Lactobacillus spp, independientemente del estado de VPH. Asimismo, se observó un aumento gradual en la prevalencia de VT 4, con el incremento en la severidad de la patología. La MV en HSIL se caracterizó por niveles más altos de Sneathia sanguinegens ($P<0,01$), Anaerococcus tetradius ($P<0,05$), Peptostreptococcus anaerobius ($P<0,05$); y niveles más bajos de Lactobacillus jensenii ($P<0,01$) en comparación con LSIL, por lo que estos microorganismos podrían considerarse biomarcadores de severidad. [64]

En relación a la dieta y la microbiota, en otro estudio se identificaron dos patrones dietéticos y cuatro tipos de comunidad: dieta prudente, caracterizada por una mayor ingesta de verduras y pescado; dieta semioccidental, caracterizada por una mayor ingesta de pan, lácteos, huevos y refrescos, y una tasa de ingesta de grasas relativamente mayor; y tipos con predominio de Lactobacillus crispatus, L. iners, Atopobium vaginae y Prevotella bivia. El grupo

de participantes con una dieta semioccidental con puntuación alta presentó un mayor riesgo de NIC (odds ratio [OR] 3,44; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,11-10,7; p = 0,03), en comparación con el grupo de participantes con una dieta semioccidental con puntuación baja o media. Los tipos dominantes de L. iners (OR: 6,39; IC del 95 %: 1,52-26,7; p = 0,01) y A. vaginae (OR: 4,99; IC del 95 %: 1,17-21,3; p = 0,03) presentaron un mayor riesgo de NIC, en comparación con el tipo dominante de L. crispatus. Se observó un efecto sinérgico entre la dieta semioccidental y el tipo dominante de A. vaginae sobre el riesgo de NIC (OR: 20,8; IC del 95 %: 2,21-195,6; p = 0,01; RERI/S: 9,64/1,96).[65]

Además algunos estudios relacionaron la infección por Chlamidea Tracomatis y otras ITS con la evolucion de lesiones por VPH.[66]

° MULTIPARIDAD : En cuanto a la paridad como factor de riesgo podemos definir como multiparidad como a quien ha tenido 3 o más partos. Se ha observado en mujeres VPH positivas con antecedente de 5 embarazos o más se multiplica por 3 el riesgo de presentar CIN 3 o cáncer invasivo en relación con mujeres con paridad inferior a 5 embarazos. Estudios caso-control relacionan la alta paridad con CIN 3 y CCU. Las mujeres con 3 o 4 embarazos tenían un riesgo 2.6 veces más alto de presentar CCU que las nulíparas, y las mujeres con 7 o más partos un riesgo 3.8 veces mayor.[67] Los factores hormonales asociados con el embarazo, el traumatismo cervical en el parto y la mayor persistencia de la ZT exocervical podrían explicar esta asociación.

Se ha estudiado ampliamente la multiparidad como factor de riesgo en el cáncer de cuello uterino y la displasia severas, pero no como factor aislado de otros sociodemográficos como la escolaridad, las condiciones de vivienda, y de hábitos sexuales como el inicio precoz de las relaciones sexuales y del primer embarazo, y el número de parejas sexuales por lo cual se podría inferir que estarían relacionados entre si y a la multiparidad. Casi no se ha estudiado este factor como independiente, de los otros antes mencionados.[68]

° FACTORES NUTRICIONALES: Aunque la evidencia es muy limitada para establecer conclusiones firmes, se considera que la ingesta de alimentos antioxidantes, como frutas y vegetales se relacionan con la disminución del riesgo de cáncer de cuello de útero. La asociación es más consistente sobre todo

con la ingesta de vitaminas C, E, A y carotenos.[69] La dieta baja en folatos, vitamina B6 y B12 puede estar implicada en la carcinogénesis cervical. Actualmente se encuentra en estudio la fuerte asociación de los déficits de vitamina D y la mala evolución de enfermedades virales, situación que comenzó a estudiarse durante la pandemia de COVID [70-71-72], como así también el rol de la suplementación con folatos en pacientes sometidas a procedimientos escisionales por HSIL para disminuir la tasa de recidiva y progresión de la enfermedad.[73]/ [74] Hay un cuerpo considerable de evidencia de que la dieta y los fitoquímicos juegan un papel importante en las infecciones, su evolución y diferentes enfermedades, su prevención y manejo. Algunas plantas alimenticias y sus fitoquímicos parecen particularmente relevantes para la mejora de las lesiones con riesgo oncogénico, como las catequinas (té), revestrarol (uvas/vino), curcumina (cúrcuma). Existe evidencia consistente de que los déficits de nutrientes están relacionados con la persistencia del VPH cervical, la neoplasia cervical y el cáncer. Tomados en conjunto, los hallazgos sugieren que una mayor ingesta de frutas, y quizás también mariscos y proteínas vegetales, puede contribuir a la eliminación del VPH o prevenir la progresión de la neoplasia cervical. Los datos sobre la ingesta de vegetales han sido mixtos. Una asociación inversa entre la ingesta de productos lácteos y la resolución del VPH requiere más investigación. No obstante, no existen aún conclusiones definitivas [75-76]

6.2 COFACTORES VIRALES:

• TIPO DE VPH: Es el factor de riesgo más importante de persistencia viral y de progresión hacia una lesión preinvasiva, siendo los genotipos 16 y 18 los que presentan mayor riesgo. El tipo 16 presenta un riesgo acumulado de producir CIN 2 o superior, a 10 años, de algo más del 20 %; frente al 17 % del tipo 18. El resto de los tipos de alto riesgo de VPH, de entre el 1 y el 2 %. El conocimiento de mínimas variaciones en la secuencia de bases del ADN del VPH ha permitido identificar las variantes. Las variantes del VPH 16 muestran diferencias geográficas que se han relacionado con distintos tipos de cáncer y las variantes no europeas están asociadas con un mayor riesgo. Se sugiere que las variantes pueden influir en la historia natural de la infección por dos mecanismos: diferencias en su capacidad funcional o evasión del sistema inmunitario del

huésped. Dadas las diferencias geográficas es posible que su papel en la persistencia y la progresión esté relacionado con polimorfismos inmunogénicos..[77]

• CARGA VIRAL: Se propone que cargas virales bajas se asocian a un menor riesgo de progresión a lesiones preneoplásicas, pero algunas cargas virales muy altas se asocian a CIN 1, con alto potencial regresivo. La importancia pronóstica de la carga viral no está establecida. [78_79]

• COINFECCIÓN: en 1 de cada 4 mujeres infectadas se detecta presencia de más de un tipo viral. No está claro si esta presencia múltiple interfiere en la persistencia de un tipo de VPH determinado o en su progresión. Moscicki AB et al, han evidenciado que la tasa de aclaramiento es independiente de la coinfección con otros tipos virales, al menos en mujeres inmunocompetentes, la evidencia más reciente apunta a que los genotipos que coinfectan el cérvix actúan de forma independiente en el desarrollo de las lesiones cervicales. [80]

6.3 COFACTORES DEL HUESPED:

° FACTORES GENÉTICOS: Las variaciones genéticas individuales de los genes relacionados con la respuesta inmunitaria innata, humoral y celular pueden influir en la persistencia de la infección por el VPH y su progresión a CCU. Algunos estudios sugieren un efecto protector para HLA DRB1*1301.[81] En el trabajo de Y. Yao de 2024 se evaluaron las asociaciones entre diferentes alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) o sus haplotipos con el riesgo de NIC o CC o la protección contra la enfermedad. Las comparaciones de infección por HPV16 y otros HPV, las frecuencias de DRB1*04:05, DQB1*04:01, DPB1*02:01 y DRB1*11:01, DQB1*03:01, DPB1*05:01 fueron menores en el grupo de infección por HPV16 que en el grupo de infección por otros HPV, por lo que se infiere que estos genes de HLA serian de mayor riesgo.[82]

° INMUNOSUPRESIÓN: Las mujeres VIH positivas presentan riesgo incrementado de desarrollar ciertos cánceres, especialmente los relacionados con la infección por VPH, con menor intervalo de desarrollo del proceso oncogénico. En esas pacientes se ha comprobado a nivel cervical la disminución

de linfocitos CD4 y la inversión CD4/CD8, así como la disminución de linfocitos natural Killer. Dicha alteración de la inmunidad facilitaría la integración de ADN viral del VPH. La inmunosupresión en pacientes con trasplante renal se asocia a un mayor riesgo de cáncer cervical seguramente mediado por una respuesta inmune deficiente que, al igual que ocurre con el VIH, facilita la persistencia de las infecciones de VPH. En una serie de 48 trasplantados renales 20 (41 ,6%) tenían neoplasias genitales.[83]

También la edad y la inmunosenescencia podría ser otro posible factor asociado a la progresión, recidiva de lesiones y que estas sean de mayor grado, en pacientes de más de 45 años las cuales, según varios estudios, comienzan a declinar en la actividad del sistema inmune. Al igual que el resto del organismo, el sistema inmunitario también envejece. La inmunosenescencia afecta a la defensa contra las infecciones, que siguen siendo la principal causa de muerte en los ancianos y que afectan la inmunidad innata y adaptativa. Estos cambios predisponen a padecer enfermedades infecciosas, cáncer, autoinmunidad y a respuestas escasas tras la administración de vacunas.[84] La inmunidad innata está compuesta por neutrófilos, monocitos/macrófagos y células dendríticas.[85] mientras que la adaptativa se lleva a cabo por la secreción de citoquinas a partir de las celulas B activadas a plasmocitos.[86] En relación a la la vacunación sólo tiene un éxito parcial en individuos de edades avanzadas La respuesta a algunas vacunas, como la de la hepatitis B, comienza a declinar a partir de los 40 años. A los 50 comienza la reactivación de virus latentes, como el virus de varicela zoster (VZV), y se incrementa significativamente la morbilidad y mortalidad por la gripe. A partir de la séptima u octava década de la vida se produce un decaimiento abrupto de la inmunidad.

Teniendo en cuenta que con la edad la inmunidad del huésped se altera por diversos mecanismos, las infecciones virales podrían evadir con más eficacia al sistema inmune. Si a esto le sumamos la situación de que de por si el VPH por su comportamiento intrínseco no genera inflamación ni destrucción celular con lo que evade bastante eficazmente en algunos casos la inmunidad innata, ambas serían condiciones para proponer que una mujer no inmunizada con una edad mayor a 45 años pueda estar expuesta a una evolución más tórpida de su enfermedad asociada a este virus o a una reactivación de una infección previa.

A estos cambios podríamos sumarle, como vimos antes, los del microbiota vaginal que suceden en la post menopausia.[87] La alteración observada se caracteriza por una reducción en la prevalencia de *Lactobacillus* y un aumento concurrente en el número de otras especies bacterianas que muestran una mayor tolerancia a los niveles bajos de oxígeno, las mujeres posmenopáusicas sanas tienen una menor diversidad de *Lactobacillus* spp. en su microbiota vaginal en comparación con las mujeres premenopáusicas. Además, varias bacterias anaerobias también mostraron una abundancia relativamente alta en el grupo posmenopáusico; *Atopobium vagina* y *Gardnerella vaginalis* aumentaron significativamente en mujeres posmenopáusicas.[88]

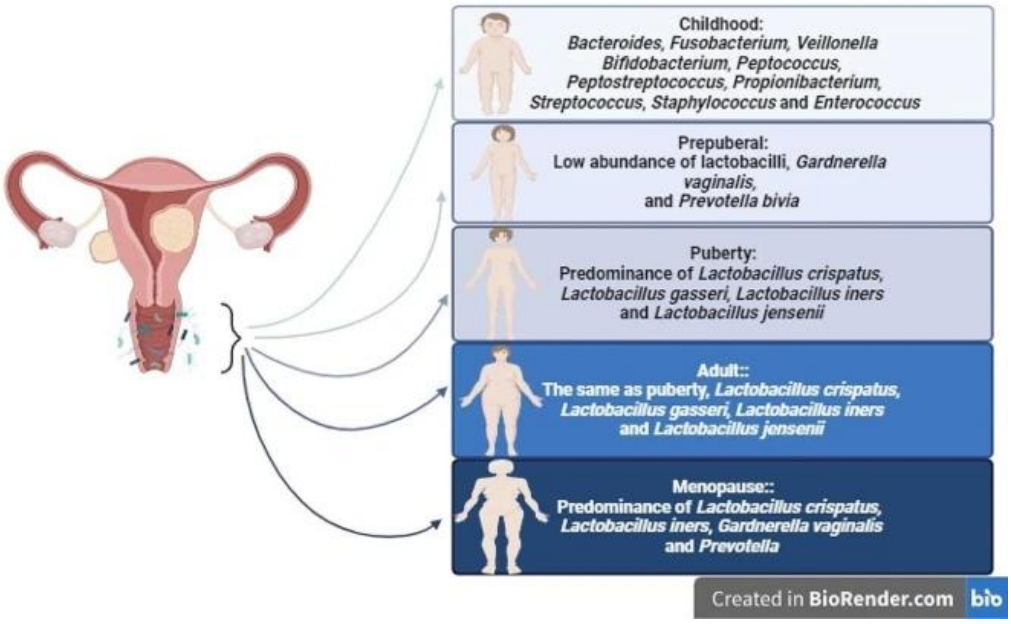


Figura 7. Composición microbiota vaginal por edad. (Biomedcentral.com, agentes infecciosos y cáncer, 2024)

Proyectos de investigación de corte clínicos y epidemiológicos internacionales están intentando demostrar que la menopausia podría constituir un factor de riesgo independiente para diferentes patologías, considerando que la disminución de los estrógenos tienen un importante protagonismo como factor predisponente o precipitante ya que se unen a receptores intracelulares , los

cuales son expresados por los linfocitos T y B, las células dendríticas, los macrófagos, los neutrófilos y las células NK (natural killers), por lo cual tienen un rol fundamental en la inmunocompetencia de los individuos. La disminución de los estrógenos, favorece la caída de la inmunovigilancia contra agentes infecciosos, antígenos vacunales y tumorales. En cuanto a los efectores de la inmunidad específica se ha reportado en pacientes menopáusicas una disminución de las inmunoglobulinas G (IgG) aunque los restantes isotipos séricos (IgM, IgA e IgE) permanecen sin modificaciones cuantificables. El nivel de la respuesta inmune muestra un balance negativo de sus constituyentes con una disminución del recuento linfocitario global, fundamentalmente a nivel de los linfocitos T cooperadores (CD4+) y los linfocitos B. [89] Las células dendríticas (CD) tienen un desempeño crucial en la activación de la inmunidad antígeno específica y el mantenimiento de la tolerancia, lo que garantiza una conexión entre los mecanismos específicos e inespecíficos de defensa.[90] La literatura reporta que la frecuencia de células dendríticas periféricas declina progresivamente con la edad. Igualmente, la atenuación de la respuesta adaptativa y la disminución del número de linfocitos reduce la homeostasis inmunológica. No obstante, las células inmunitarias no son las únicas responsables de este fenómeno. [91]. A pesar de toda esta información, aún no hay estudios que se hayan realizados sobre la variable edad aislada como factor de riesgo independiente.

7. VACUNACION COMO FACTOR PROTECTOR:

El pasado 2020 se publicó un estudio, llevado a cabo en Suecia, que mostraba el beneficio de las vacunas para disminuir la incidencia de CCU en mujeres vacunadas antes de los 30 años. Este demostró, una reducción del riesgo de CCU del 88 % en mujeres vacunadas antes de los 17 años, del 64 % en mujeres vacunadas antes de los 20 años y del 53 % en mujeres vacunadas entre 17 y 30 años.[92] Es asi como en otro estudio en el que participaron aproximadamente 3,200 mujeres de entre 27 y 45 años de edad, a las que se dio seguimiento por un promedio de 3.5 años, la vacuna Gardasil mostró una eficacia de 88 por ciento en la prevención de un extremo combinado de infección

persistente, verrugas genitales, lesiones vaginales y de la vulva precancerosas, lesiones cervicales precancerosas y cáncer cervical relacionados con las variedades del VPH contra las que inocula la vacuna. La aprobación de la FDA del Gardasil 9 para su uso en mujeres de 27 a 45 años de edad está sustentada en estos resultados y en los nuevos datos que se desprenden del seguimiento de este estudio a largo plazo.[93] En octubre de 2018, utilizando los resultados de los ensayos clínicos de vacuna Gardasil 4 en mujeres de 24 a 45 años, y uniendo datos de inmunogenicidad y seguridad en mujeres y hombres, la FDA amplió el rango de edad aprobado para el uso de la vacuna nonavalente de 9 a 26 años a 9 a 45 años en mujeres y hombres. Y en junio 2019 se actualizaron las recomendaciones para la vacunación de catch up en personas mayores de la edad recomendada previamente. En el estudio FUTURE III que incluyó mujeres de 24 a 45 años, la eficacia contra la infección persistente, CIN (de cualquier grado) y lesiones de los genitales externos por VPH 6/11/16/18 de la vacuna Gardasil 4 fue del 88,7%. Títulos altos de anticuerpos persisten al menos 10 años en mujeres hasta los 45 años.[85] En contraposición a esta normativa de la FDA, la EMA (European Medicine Agency) aprueba el uso de Gardasil 9 a partir de los 9 años sin límite superior de edad.[94]

DESARROLLO

En el presente trabajo, se realiza entonces una recopilación y análisis de los datos asentados previamente en las historias clínicas de pacientes atendidas en el último año en el servicio de Ginecología del Hospital Provincial del Centenario por lesiones de cérvix uterino de alto grado VPH relacionadas (HSIL). El objetivo fue evaluar la presencia de factores de riesgo (F.R.) concurrentes al momento del diagnóstico de la lesión de alto grado de cérvix uterino (HSIL), para conocer la prevalencia de estos en nuestro efector de trabajo pensando en posibles mejoras en la atención futura. Los F.R. que se estudian son: hábito tabáquico, inmunosupresión; edad; paridad; método anticonceptivo. No se realiza la determinación de la composición vaginal y microbiota de manera

rutinaria por lo cual no se puede incluir este posible factor de riesgo en el presente estudio.

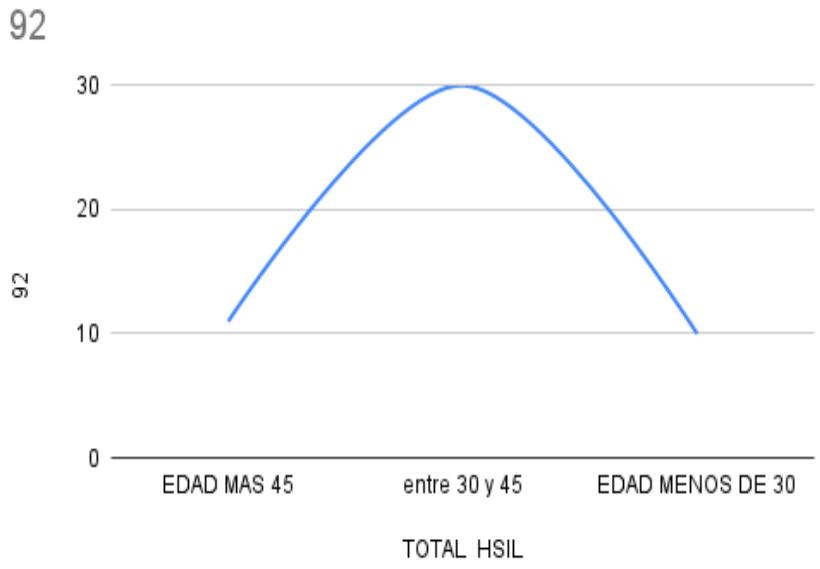
En el último año, periodo comprendido entre 1 de marzo de 2024 al 28 de febrero del corriente, en el Servicio se atendieron 966 consultas en la sección Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia y se realizaron en el mismo periodo 49 procedimientos escisionales (LEEP/LLETZ). Para este trabajo se realizó un estudio retrospectivo descriptivo, que incluyó los datos de 92 mujeres que presentaron lesiones HSIL cervical y fueron asistidas en el último año en el Servicio de Ginecología del Hospital Provincial del Centenario de Rosario. Se incluyeron en este estudio pacientes con patología de algo grado por HPV de cérvix uterino considerando solo las lesiones con confirmación histológica. Toda la información sobre datos personales demográficos, reproductivos y sexuales se recabaron a través de lo consignado oportunamente en la Historia Clínica del servicio al momento del diagnóstico, utilizando dichos datos de manera anónima. No se incluyeron entre los casos a las pacientes que presentaban lesiones invasoras del tracto genital inferior y patología vulvo-vaginal relacionada al HPV.

Se definió como multiparidad a aquellas mujeres que informaron tres o más partos a término. La anticoncepción se tabuló en dos opciones, como usuarias de métodos hormonales incluyendo pastillas, inyectables e implante anticonceptivos y no hormonales que incluían dispositivos intrauterinos de cobre o con levonorgestrel (DIU/SIU), ligadura tubaria (LTB) y preservativo. En cuanto al hábito tabáquico se informó la presencia o no del mismo, en caso de estar presente la cantidad de cigarrillos diarios no se tabuló por no figurar en todos los casos.

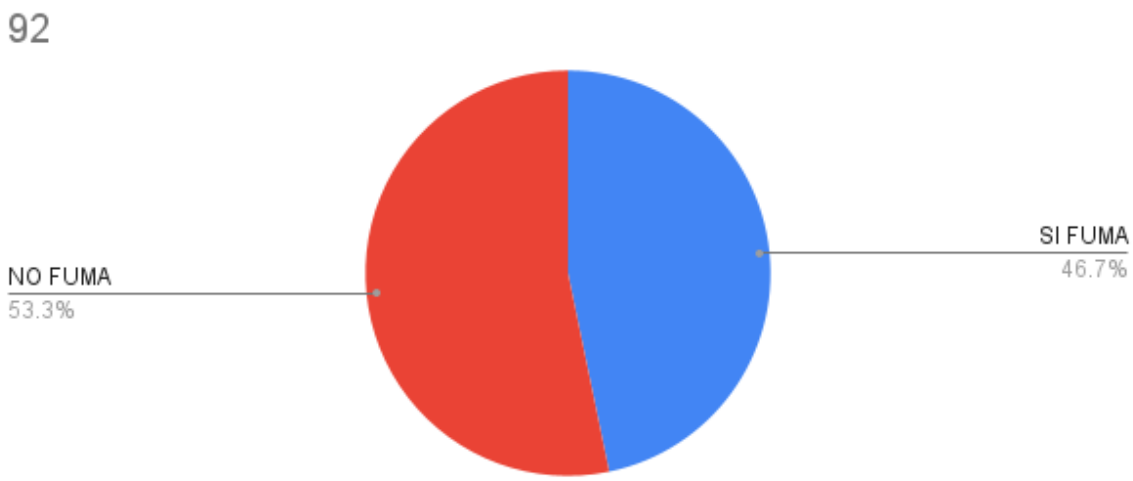
TOTAL HSIL	92
EDAD MAS 45	17
entre 30 y 45	55
EDAD MENOS DE 30	20
SI FUMA	43
NO FUMA	49
MULTIPARA	41
NO MULTIPARA	34
NULIGESTA	17
MAC HORMONAL	41
NO HORMONAL	51
inmunosupresion	3
menopausia	7
vacunadas	2

Se pudo analizar un numero (N) total de 92 casos en el periodo estipulado

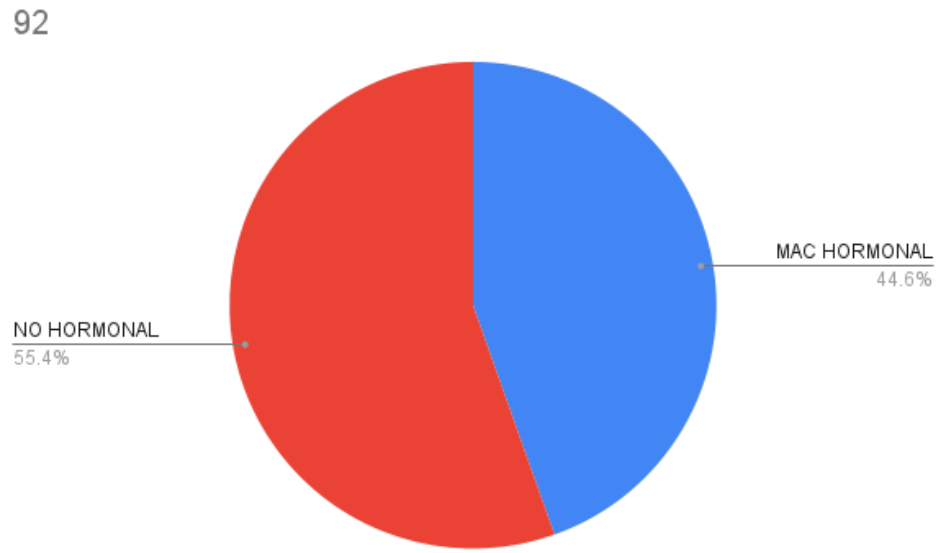
En cuanto al factor edad en la distribución se vio una curva donde se nota un claro predominio en edades entre los 30 y 45 años.



En el análisis de datos se encontraron 43 pacientes fumadoras (46.7%) contra 49 no fumadoras (53.3%).

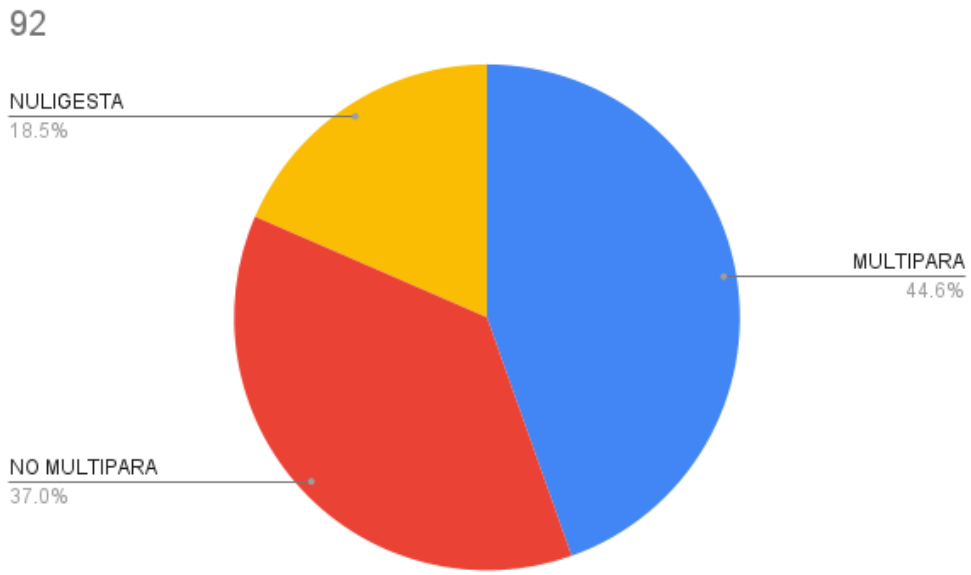


Dentro de la categoría de anticoncepción NO hormonal 51 pacientes (55.4%) y 41 pacientes que utilizaban anticoncepción hormonal (44.6%).



En relación con la paridad, teniendo el límite de corte en tres partos, tenemos 41 pacientes (44.6%) consideradas multíparas contra 51 pacientes

fuera de esta categoría divididas en 17 pacientes nuligestas (18.5%) y 34 pacientes (37.0%) NO multíparas, siendo las multíparas en nuestro análisis un porcentaje bastante menor que quienes no tenían esta condición.



En relación al factor de riesgo microbiota no pudo ser evaluado ya que en la mayoría de las historias clínicas no estaba consignado flujo patológico o las alteraciones del flujo que podrían aparecer consignadas en el papanicolau.

En cuanto a pacientes inmunosuprimidos en las historias clínicas que evaluamos de los últimos del último año no se encontró una cantidad significativa como para poder realizar un análisis de los datos en relación de este factor.

Al no tener como método de screening al test de VPH como rutina ni su genotipificación, no podemos evaluar el factor de riesgo genotipo viral aisladamente para sacar alguna conclusión al respecto.

Si tomamos los factores protectores en cuanto a la vacunación, de las pacientes que entraban por edad en esquema a obligatorio que eran solo 3, 2 de ellas tenía esquema completo.

En relación con los factores nutricionales como la ingesta dietética o tipo de alimentación no está consignada en la historia clínica. En cuanto a déficits vitamínicos o de micronutrientes datos como el dosaje de vitamina D o folatos, que son de los más estudiados en cuanto a su influencia en este tipo de lesiones,

actualmente no se encuentran como protocolo de estudio en pacientes en el consultorio de tracto genital.[95]/62

CONCLUSION

Sabemos que la infección por VPH está muy difundida en nuestro medio, sobre todo en mujeres al inicio de su vida sexual, aunque en la mayoría de ellas no encontraremos lesión objetivable dado los mecanismos de vigilancia inmunológica que en mujeres jóvenes actúan más eficazmente sobre la infección viral. También es bien conocido que la infección por VPH es condición necesaria pero no suficiente para la aparición de lesiones de alto grado cervicales, por lo cual se ha propuesto que además deben estar presentes otros factores de riesgo que, asociados a esta y entre sí, serían los causantes de esta progresión de infección a enfermedad clínica. En nuestra recopilación de datos pudimos analizar que, dentro de los factores de riesgo estudiados, el hábito tabáquico es el más prevalente en las pacientes con HSIL que han debido ser tratadas y con peores evoluciones, con un porcentaje del 46.7% de estas, teniendo en cuenta esta proporción es mucho más alta que la de población general que tiene este hábito actualmente en nuestro país, alrededor del 19 % en mujeres.[96] En cambio, la paridad y el uso de métodos anticonceptivos hormonales contra los no hormonales se distribuyen de manera más equitativa, impresionando no tener tanta influencia como F.R. al menos en el medio y la población que tomó este estudio. Incluso en relación con la paridad vimos resultados contrarios a la bibliografía mundial, ya que en nuestro caso tenemos una proporción mayor de casos entre nuligestas y con paridades menores a las que consideramos como multipararidad. En relación a esto planteamos que el factor de riesgo podría estar relacionado al inicio precoz de relaciones sexuales o el alto número de parejas sexuales que suelen ser concurrentes a la multiparidad pero no se ve en nuestra población a cargo y no pudimos analizarlo porque no está consignado en todas las HC. En cuanto a los cambios de la microbiota, no se han estudiado específicamente ya que no se realiza cultivo de rutina en el servicio y solo pudimos recabar información acerca de las pacientes que cursaron con flujo patológico o informes de Papanicolau con Gardnerella , Trichomonas u otros

gérmenes y reacción inflamatoria, que podrían indicar coinfeccion y su rol, pero no son suficientes los datos para llegar a alguna conclusión. En relación con la inmunidad, inmunosupresión, e inmunosenescencia, vemos que a pesar de tener en el Hospital reconocidos servicios para la atención de pacientes HIV (+), en dialisis y en estudio pretransplante, dichas mujeres no son el grueso de nuestra consulta. Deberíamos evaluar si esto ocurre porque son atendidas en otros efectores o si por cuestiones preventivas como la vacunación y en el caso de las pacientes portadoras de HIV debido a el tratamiento antiviral adecuado, no tenemos una incidencia más alta en relación a pacientes sin esta patología de base, como esperaríamos ver. En relación con la inmunosenescencia en nuestra recopilación hemos visto una prevalencia marcada en edades de entre los 30 y 45 años, pero con un número no despreciable de casos en la postmenopausia.

Con estos datos podríamos pensar algunas estrategias para intentar mejorar la salud de nuestra población a cargo. Una de ellas sería proponer el abandono del hábito tabáquico como temática de la consulta específica ante la patología por VPH, sino también en los consultorios de ginecología general, situación que no solo redundaría en una mejora de la salud ginecológica sino más bien integral de nuestra población. De esta manera se plantea una intervención conjunta e interdisciplinaria con los servicios de psicología/psiquiatría y tal vez trabajo social, entendiendo este hábito como una adicción culturalmente aceptada y sobretodo en los sectores más vulnerables que son aquellos con quienes trabajamos. Creemos que con una acción concreta en este sentido podríamos mejorar algunos indicadores con relación a la patología de alto riesgo de cáncer cérvix y toda la asociada al VPH, otorgando a la atención un sentido preventivo que es donde debería orientarse nuestra medicina en primer lugar. Además, instruir a pacientes en áreas como la nutrición, la buena alimentación e incluso la suplementación vitamínica en casos puntuales, evaluando el dosaje de vitamina D la cual hoy sabemos se encuentra frecuentemente en valores subóptimos en nuestra población y de folatos sabiendo ahora como influyen estos micronutrientes en la evolución de la enfermedad. También pensamos seria de utilidad tomar cultivos de rutina a las pacientes diagnosticadas con HSIL de cervix y que entren en plan quirúrgico, para conocer su composición vaginal y evaluar este factor y su influencia en la

evolución posterior. Desde lo preventivo primario, reforzar los circuitos de vacunación sobre todo en pacientes contempladas en los calendarios nacionales, los cuales generarían cambios ostensibles a mediano y largo plazo. Nuestro compromiso con estas áreas de prevención que a veces están invisibilizadas en la intensidad de la atención puramente clínica debería renovarse a punto de partida de estos trabajos y ser el motor para la mejora continua y sostenida.

BIBLIOGRAFIA

[1]1 Moreno V, Munoz N, Bosch FX, et al. (1995) Risk factors for progression of cervical intraepithelial neoplasm grade III to invasive cervical cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 4, 459-67

[2] Javadi, K., Ferdosi-Shahandashti, E., Rajabnia, M., & Khaledi, M. (2024). Vaginal microbiota and gynecological cancers: a complex and evolving relationship. *Infectious agents and cancer*, *19*(1), 27. https://doi.org/10.1186/s13027-024-00590-7

[3] https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-virus-del-papiloma-humano-desde-X1665920114805966

[4] https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-universitaria-304-articulo-biologia-del-virus-del-papiloma-X1665579610901659

[5] http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802013000800017

[6] https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-aprueba-el-uso-ampliado-de-gardasil-9-para-incluir-personas-de-27-45-anos-de-edad

[7] Fleider L, Perinetti C, Charubi J et al. Consenso Comisión TGi AAMA, Vacunación contra el VPH en Mujeres y Hombres mayores de 40 años.2021-2022.

[8] Gravitt, P. E., & Winer, R. L. (2017). Natural History of HPV Infection across the Lifespan: Role of Viral Latency. *Viruses*, *9*(10), 267. https://doi.org/10.3390/v9100267

[9] https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa021641

[10] Marrazzo JM, Koutsky LA, Kiviat NB, Kuypers JM, Stine K. Papanicolaou test screening and prevalence of genital human papillomavirus among women who have sex with women. Am J Public Health. 2001; 91: 947-52.

[11] Burchell AN, Winer RL, de Sanjosé S, Franco EL. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. Vaccine. 2006; 24 (suppl 13): S52-S61.

[12] https://dx.doi.org/10.5546/aap.2018.e471

[13] https://doi.org/10.1016/S0304-5013(09)71051-9

[14] Peng S, Trimble C, Wu L, Pardoll D, Roden R, Hung CF. HLA-DQB1*02 restricted HPV-16 E7 peptide-specific CD4+ T cell inmune responses correlate BIBLIOGRAFÍA 166 with regression of HPV-16-associated high-grade squamous intraepithelial lesions. Clin Cancer Res. 2007 Apr 15; 13 (8): 2479-87.

[15] Cogliano V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F. Carcinogenecity of human papillomaviruses. Lancet Oncol. 2005; 6: 204.

[16] Gilles C, Manigart Y, Konopnicki D, Barlow P, Rozenberg S. Management and outcome of cervical intraepithelial neoplasia lesions: a study of matched cases according to HIV status. Gynecol Oncol. 2005; 96: 112-18.

[17] Richardson H, Kelsall G, Tellier P, Voyer H, Abrahamowicz M, Ferenczy A, et al. The natural history of type-specific human papillomavirus infections in female university students. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2003; 12: 485- 90.

[18] Burchell AN, Eduardo L, Franco EL. Epidemiology of oncogenic and nononcogenic HPV types, and the evidence for differences in their sexual transmissibility. En: Monsonego J, editor. Emerging issues on HPV infections: from science to practice. Basel: Karger; 2006. p. 20-23.

[19] Puig-Tintoré LM, Cortés J, Castellsagué X, Torné A, Ordi J, de Sanjosé S, et al. Prevención del cáncer de cuello uterino ante la vacunación frente al virus del papiloma humano. Prog Obstet Ginecol. 2006; 49 (Supl 2): 5-62.

[20] Zentz C, Wiesner M, Man S, Frankenberger B, Wollenberg B. Hillemanns P, et al. Activated B cells mediate efficient expansion of rare antigen-specific T cells. Hum Inmunol. 2007 Feb; 68 (2): 75-85.

[21] Bosch FX, de Sanjosé S. Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. J Natl Cancer Inst Monogr. 2003; 31: 14-9.

[22] Cuzick J, Szarewski A, Cubie H, Hulman G, Kitchener H, Luesley D, et al. Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. Lancet. 2003; 362: 1871-6.

[23] Castle PE, Rodriguez AC, Burk RD, Herrero R, Wacholder S, Alfaro M, et al. Proyecto Epidemiológico Guanacaste (PEG) Group. Short term persistence of human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population base cohort study. BMJ. 2009 Jul 28; 339: b2569.

[24] Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, et al. The Biology and Life-Cycle of Human Papillomaviruses. Vaccine. 2012; 30 (Suppl 5): F55-F70. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.083 BIBLIOGRAFÍA 165

[25] Castellsagué X, Bosch FX, Muñoz N. Environmental co-factors in Human Papillomavirus carcinogenesis. Virus Res. Nov 2002; 89 (2): 191-99.

[27] https://www.elsevier.es/en-revista-medicina-universitaria-304-articulo-biologia-del-virus-del-papiloma-X1665579610901659

[28] https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70659-X

[29] - Noguera, R., Burgos-Panadero, R., Gamero-Sandemetrio, E., de la Cruz-Merino, L., & Álvaro Naranjo, T. (2019). Una visión integral del cáncer (I). Microambiente tumoral: estudio, clasificación y reprogramación [An integral view of cancer (I). The study, classification and reprogramming of the tumoral microclimate]. *Revista espanola de patologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Anatomia Patologica y de la Sociedad Espanola de Citologia*, *52*(2), 92–102. https://doi.org/10.1016/j.patol.2018.11.003

[30] Kwasniewski W, Wolun–Cholewa M, Kotarski J, Warchol W, Kuzma D, Kwasniewska A, Gozdzicka–Jozefiak A. La disbiosis de la microbiota está asociada con la carcinogénesis cervical inducida por el VPH. *Oncol Lett.* 2018; **16** (6):7035–47

[31] Javadi, K., Ferdosi-Shahandashti, E., Rajabnia, M., & Khaledi, M. (2024). Vaginal microbiota and gynecological cancers: a complex and evolving relationship. *Infectious agents and cancer*, *19*(1), 27. https://doi.org/10.1186/s13027-024-00590-7

[32] Castellsagué X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis--role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. J Natl Cancer Inst Monogr. 2003;(31):20-8. PMID: 12807941.

[33] https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70659-X

[34] Ghittoni R, Accardi R, Hasan U, Gheit T, Sylla B, Tommasino M. The biological properties of E6 and E7 oncoproteins from human papillomaviruses. Virus Genes. 2009 Oct 17.
[35]https://www.researchgate.net/publication/260594807_LA_INFECCION_POR_PAPILOMAVIRUS

[36]https:/www.elsevier.es%2findex.php%3fp%3drevista%26pRevista%3dpdf-simple%26pii%3dX1138359307908262%26r%3d40/RK=2/RS=TUrws5zEdLjZrwBbEsGDjYWTtFg-

[37] Nobbenhuis MAE, Helmerhorst TJM, Van den Brule AJC, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD, et al. Cytological regression and clearance of highrisk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. Lancet. 2001; 358: 1782-3

[38] Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. Int J Gynecol Pathol. 1993; 12:186-92.

[39] Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, et al. Updating the Natural History of Human Papillomavirus and Anogenital Cancers. Vaccine. 2012; 30: F24-F33. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.05.089

[40] http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262017000200014
[41] HPV co-factors related to the development of cervical cancer: results from a population-based study in Costa Rica. Hildesheim A, Herrero R, Castle PE, Wacholder S, Bratti MC, Sherman ME, Lorincz AT, Burk RD, Morales J, Rodriguez AC, Helgesen K, Alfaro M, Hutchinson M, Balmaceda I, Greenberg M, Schiffman M. Br J Cancer. 2001 May 4;84(9):1219-26. doi: 10.1054/bjoc.2001.1779. PMID: 11336474

[42] Kjellberg L, Hallmans G, Ahren AM. Smoking, diet, pregnancy and oral contraceptive use are risk factors for cervical intra-epithelial neoplasia in relation to human papillomavirus infection. Br J Cancer. 2000; 82: 1332-8.

[43] [Cancer of the cervix, papillomavirus, contraception and tobacco].
Thiry L, Vokaer R, Detremmerie O, De Schepper N, Herzog A, Bollen A.
J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). 1993;22(5):477-86.
PMID: 8228010 French.

[44] Trimble CL, Genkinger JM, Burke AE, Hoffman SC, Helzlsouer KJ, DienerWest M, et al. Active and passive cigarette smoking and the risk of cervical neoplasia. Obstet Gynecol. 2005; 105: 174-81.

[45] Correlation between cervical carcinogenesis and tobacco use by sexual partners.Siokos AG, Siokou-Siova O, Tzafetas I.Hell J Nucl Med. 2019 Sep-Dec;22 Suppl 2:184-190.PMID: 31802062

[46] Prokopczyk B, Cox JE, , Hoffman D, Waggoner SE. Identification of tobaccospecific carcinogen in the cervical mucus of smokers and nonsmokers. J Natl Cancer Inst. 1997; 89 (12): 295-303.

[47] Szarewski A, Maddox P, Royston P, Jarvis M, Anderson M. The effect of stopping smoking on cervical Langerhans´cells and lymphocytes. BJOG Int J Obstet Gynaecol. 2001; 108 (3): 295-303.
[48] Inamine M, Nagai Y, Mitsuhashi A, Nagase S, Yaegashi N. Cigarette smoke stimulates VEGF-C expression in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1 and 2 lesions. Int J Clin Oncol. 2012; 17 (5): 498-504.

[49] Rajkumar T, Cuzick J, Appleby P, Colaboración Internacional de Estudios Epidemiológicos del Cáncer Cervical. Comparación de los factores de riesgo para el carcinoma epidermoide invasivo y el adenocarcinoma de cérvix: Reanálisis colaborativo de datos individuales de 8097 mujeres con carcinoma epidermoide y 1374 mujeres con adenocarcinoma de 12 estudios epidemiológicos. Int J Cancer. 2006; 120:885-891.

[50] Vaccarella S, Herrero R, Snijders PJ, Dai M, Thomas JO, Hieu NT, Ferreccio C, Matos E, Posso H, de Sanjose S, Shin HR, Sukvirach S, Lazcano-Ponce E, Muñoz N, Meijer CJ, Franceschi S, Grupo de Estudio de Encuestas de Prevalencia de VPH (IHPS) del IARC. Tabaquismo e infección por el virus del papiloma humano: análisis agrupado de las Encuestas de Prevalencia de VPH de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer. Int J Epidemiol. 2008;37(3):536-546.

[51] Kapeu AS, Luostarinen T, Jellum E, Dillner J, Hakama M, Koskela P, Lenner P, Love A, Mahlamaki E, Thoresen E, Tryggvadottir L, Wadell G, Youngman L, Lehtinen M. ¿Es el tabaquismo un factor de riesgo independiente para el cáncer cervicouterino invasivo? Un estudio de casos y controles anidado en biobancos nórdicos. Am J Epidemiol 2008; 169(4):480-488.

[52] Andrade C, Dos Reis R, Veira MA. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia (CIN) recurrence in patients with positive cone margins. (Brasil). Gyn Oncol. 2014. (Citado el 29 de agosto del 2019). DOI: https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2014.03.172

[53] Loopik DL, IntHout J, Melchers WJG, Massuger LFAG, Bekkers RLM, Siebers AG. Oral contraceptive and intrauterine device use and the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade III or worse: a population-based study. Eur J Cancer. 2020 Jan;124:102-109. doi: 10.1016/j.ejca.2019.10.009. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31760309.

[54] Posible vinculo entre el uso a largo plazo de la pildora y el desarrollo del cancer cervical [Possible link between long-term oral contraceptive use and cervical cancer]. (1987). *Perspectivas internacionales en planificacion familiar*, (Spec No), 40–41.

[55] Vessey MP, Lawless M, McPherson K, Yeates D. Neoplasia of the cervix uteri and contraception: a possible adverse effect of the pill. Lancet. 1983 Oct 22;2(8356):930-4. doi: 10.1016/s0140-6736(83)90451-8. PMID: 6138502.

[56] Ajah LO, Chigbu CO, Ozumba BC, Oguanuo TC, Ezeonu PO. Is there any association between hormonal contraceptives and cervical neoplasia in a poor Nigerian setting? Onco Targets Ther. 2015 Jul 27;8:1887-92. doi: 10.2147/OTT.S86472. PMID: 26251619; PMCID: PMC4524589.

[57] Santella B, Schettino MT, Franci G, De Franciscis P, Colacurci N, Schiattarella A, Galdiero M. Microbiota and HPV: The role of viral infection on vaginal microbiota. J Med Virol. 2022 Sep;94(9):4478-4484. doi: 10.1002/jmv.27837. Epub 2022 May 16. PMID: 35527233; PMCID: PMC9544303.

[58] Zhu B, Tao Z, Edupuganti L, Serrano MG, Buck GA. Roles of the Microbiota of the Female Reproductive Tract in Gynecological and Reproductive Health. Microbiol Mol Biol Rev. 2022 Dec 21;86(4):e0018121. doi: 10.1128/mmbr.00181-21. Epub 2022 Oct 12. PMID: 36222685; PMCID: PMC9769908.

[59] The vaginal microbiota, human papillomavirus and cervical dysplasia: a systematic review and network meta-analysis.Norenhag J, Du J, Olovsson M, Verstraelen H, Engstrand L, Brusselaers N.BJOG. 2020 Jan;127(2):171-180. doi: 10.1111/1471-0528.15854. Epub 2019 Jul 17.PMID: 31237400

[60] Dapito DH, Mencin A, Gwak GY, Pradere JP, Jang MK, Mederacke I, et al. Promotion of hepatocellular
carcinoma by the intestinal microbiota and TLR4. Cancer Cell 2012;21(4):504-16.

[61] Samaras V, Rafailidis PI, Mourtzoukou EG, Peppas G, Falagas ME. Chronic bacterial and parasitic infections and cancer: a review. J Infect Dev Ctries 2010;4(5):267-81.

[62] Chase D, Goulder A, Zenhausern F, Monk B, Herbst-Kralovetz M. The vaginal and gastrointestinal microbiomes in gynecologic cancers: a review of applications in etiology, symptoms and treatment. Gynecol Oncol 2015;138(1):190-200.

[63] Lee JE, Lee S, Lee H, Song YM, Lee K, Han MJ, et al. Association of the vaginal microbiota with human
papillomavirus infection in a Korean twin cohort. PLoS One 2013;8(5):e63514.

[64] Mitra A, MacIntyre DA, Lee YS, Smith A, Marchesi JR, Lehne B, et al. Cervical intraepithelial neoplasia
disease progression is associated with increased vaginal microbiome diversity. Sci Rep 2015;5:16865.

[65] Seo SS, Oh HY, Lee JK, Kong JS, Lee DO, Kim MK. Combined effect of diet and cervical microbiome on the risk of cervical intraepithelial neoplasia. Clin Nutr. 2016 Dec;35(6):1434-1441. doi: 10.1016/j.clnu.2016.03.019. Epub 2016 Mar 31. PMID: 27075319.

[66] Moscicki AB, Winkler B, Irwin CE Jr, Schachter J. Differences in biologic maturation, sexual behavior, and sexually transmitted disease between adolescents with and without cervical intraepithelial neoplasia. J Pediatr. 1989 Sep;115(3):487-93. doi: 10.1016/s0022-3476(89)80863-7. PMID: 2769512.

[67] Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C, Moreno V, Herrero R, Smith JS, et al. Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: the IARC multicentric case-control study. Lancet. 2002. 359: 1093-101.

[68] Sociodemographic, behavioral, and clinical risk factors associated with cervical dysplasia: A case-control study. https://doi.org/10.5867/medwave.2025.01.3015

[69] Kim J, Kim MK, Lee JK, et al. Intakes of vitamin A, C, and E, and beta-carotene are associated with risk of cervical cancer: a case-control study in Korea. Nutr Cancer 2010; 62:181–9

[70] Nutr Cancer. 2021 ; 73(11-12): 2579–2588. doi:10.1080/01635581.2020.1841251. Association of Diet Quality and Dietary Components with Clinical Resolution of HPV Amber Naresh, MD, MPHa, Michael Hagensee, MD, PhDb, Myers Leann, PhDc, Jennifer Cameron, PhDd

[71] The Role of Natural Polyphenols in the Prevention and Treatment of Cervical Cancer—An Overview Marius Alexandru Moga 1, Oana Gabriela Dimienescu 1, Cristian Andrei Arvatescu 1, Aurel Mironescu 1, Laura Dracea 1,* and Liana Ples 2

[72] Avila E, Noriega-Mejía BJ, González-Macías J, Cortes-Hernández U, García-Quiroz J, García-Becerra R, Díaz L. The Preventive Role of the Vitamin D Endocrine System in Cervical Cancer. Int J Mol Sci. 2023 May 12;24(10):8665. doi: 10.3390/ijms24108665. PMID: 37240017; PMCID: PMC10218637.

[73] Piyathilake CJ. Update on micronutrients and cervical dysplasia. Ethn Dis. 2007 Spring;17(2 Suppl 2):S2-14-7. PMID: 17684808.

[74] Butterworth CE Jr, Hatch KD, Soong SJ, Cole P, Tamura T, Sauberlich HE, Borst M, Macaluso M, Baker V. Oral folic acid supplementation for cervical dysplasia: a clinical intervention trial. Am J Obstet Gynecol. 1992 Mar;166(3):803-9. doi: 10.1016/0002-9378(92)91337-a. PMID: 1312773.

[75] Aragona, C., Bezerra Espinola, M. S., Bilotta, G., Porcaro, G., & Calcagno, M. (2023). Evaluating the Efficacy of Pervistop®, a New Combination Based on EGCG, Folic Acid, Vitamin B12 and Hyaluronic Acid on Patients with Human Papilloma Virus (HPV) Persistent Infections and Cervical Lesions: A Pilot Study. *Journal of clinical medicine*, *12*(6), 2171. https://doi.org/10.3390/jcm12062171

[76] Frega, A., Gentili, C., Proietti, S., Lepore, E., Unfer, V., & Fuso, A. (2023). Epigallocatechin gallate, folic acid, vitamin B12, and hyaluronic acid significantly increase apoptosis and p53 expression in HeLa cells. *European review for medical and pharmacological sciences*, *27*(11), 5240–5245. https://doi.org/10.26355/eurrev_202306_32642

[77] Ogembo, R. K., Gona, P. N., Seymour, A. J., Park, H. S., Bain, P. A., Maranda, L., & Ogembo, J. G. (2015). Prevalence of human papillomavirus genotypes among African women with normal cervical cytology and neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, *10*(4), e0122488. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122488

[78] Determinants of human papillomavirus load among women with histological cervical intraepithelial neoplasia 3: dominant impact of surrounding low-grade lesions. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003;12:1038-1044.

[79] Semiquantitative human papillomavirus type 16 viral load and the prospective risk of cervical precancer and cancer. Cancer epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:1311-1314.

[80] Puig-Tintore, Luis, Torné, Aureli, - Historia Natural de la Infección por VPH. De la infección por VPH al cáncer de cérvix . 2008/02/13 DOI: 10.13140/RG.2.1.1887.5602

[81] Wang SS, Hildesheim A. Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. J Natl Cancer Inst Monogr. 2003; 31: 35-40.

[82] Yao Y, Yan Z, Li C, Zhang S, Liu S, Zhang X, Shi L, Liu W, Shi L, Yao Y. Asociación de los genes HLA de clase I y II con la susceptibilidad al cáncer de cuello uterino en una población china Han. HLA. Enero de 2024;103(1):e15340. doi: 10.1111/tan.15340. PMID: 38212262.
[83] https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.06.045

[84] Nomellini V, Gomez CR, Kovacs EJ. Aging and impairment of innate immunity. *Contrib Microbiol.* 2008;15:188-205.

[85] De Martinis M, Sirufo MM, Ginaldi L. Allergy and Aging: An Old/New Emerging Health Issue. *Aging Dis.* 2017;8(2):162-175.

[86] Nomellini V, Gomez CR, Kovacs EJ. Aging and impairment of innate immunity. *Contrib Microbiol.* 2008;15:188-205.

[87] So, K. A., Hur, S. Y., Cho, C. H., Lee, J. K., Seong, S. J., Jeong, D. H., Ki, M., & Kim, T. J. (2024). Menopausal status induces vaginal dysbiosis in women with human papillomavirus infection. *Scientific reports*, *14*(1), 7092. https://doi.org/10.1038/s41598-024-56314-9

[88] Kwasniewski W, Wolun–Cholewa M, Kotarski J, Warchol W, Kuzma D, Kwasniewska A, Gozdzicka–Jozefiak A. La disbiosis de la microbiota está asociada con la carcinogénesis cervical inducida por el VPH. *Oncol Lett.* 2018; **16** (6):7035–47

[89] Fleider L, Perinetti C, Charubi J et al. Consenso Comisión TGi AAMA, Vacunación contra el VPH en Mujeres y Hombres mayores de 40 años.2021-2022.

[90] Hickey DK, Patel MV, Fahey JV, Wira CR. Innate and adaptive immunity at mucosal surfaces of the female reproductive tract: stratification and integration of immune protection against the transmission of sexually transmitted infections. J Reprod Immunol. 2011 Mar;88(2):185-94. doi: 10.1016/j.jri.2011.01.005. Epub 2011 Feb 26. PMID: 21353708; PMCID: PMC3094911.

[91] https://www.segg.es/actualidad-segg/2021/06/10/respuesta-inmune-e-inflamatoria-en-el-envejecimiento

[92] Dillner, J., Elfström, K. M., & Baussano, I. (2021). Prospects for accelerated elimination of cervical cancer. *Preventive medicine*, *153*, 106827. https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106827

[93] https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-aprueba-el-uso-ampliado-de-gardasil-9-para-incluir-personas-de-27-45-anos-de-edad

[94] https://www.ema.europa.eu/es/documents/overview/gardasil-9-epar-summary-public_es.pdf

[95] Interactions between serum folate and human papillomavirus with cervical intraepithelial neoplasia risk in a Chinese population-based study Jing Yang,1 Aimin Yang,3,4 Zhe Wang,1 Wei Wang,1 Zhilian Wang,1 Yonghong Wang,1 Jintao Wang,5 Jinghui Song,6 Li Li,7 Weiguo Lv,8 Weihong Zhao,1 Dongyan Li,1 Huiqiang Liu,1 Chen Wang,2 Ashley Truong,4 Tongzhang Zheng,4 Tonya G Mason,3 Jinjun Ran,3 and Min Hao1

[96] Instituto Nacional de Estadística y Censos (INDEC), Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación. 4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos. Buenos Aires, Argentina: INDEC, Ministerio de Salud; 2019