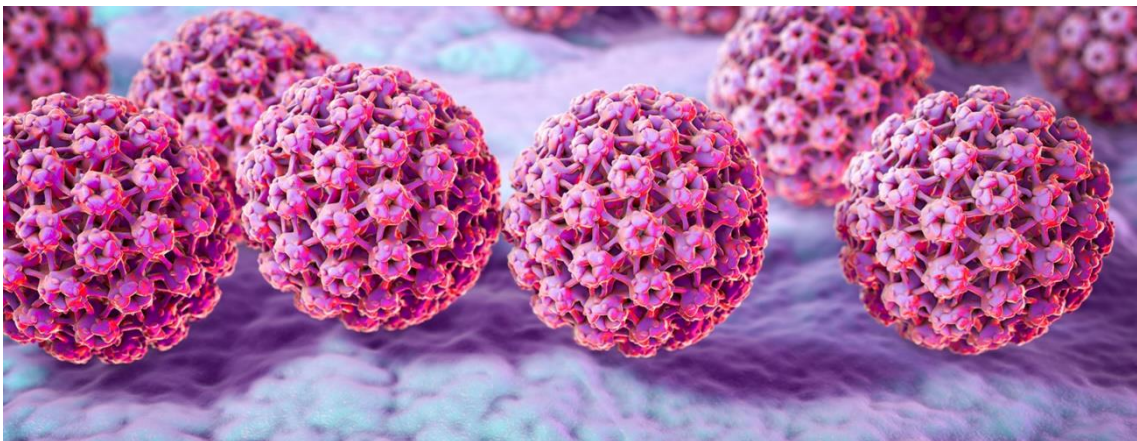


Trabajo de Fin de Grado.

Virus del papiloma humano y cáncer de cuello uterino.



Autora: Cristina Betancort Santana.

Tutora: Laila Moujir Moujir,

Grado en Farmacia. Curso académico 2020-2021

Convocatoria: Junio

ÍNDICE:

RESUMEN.	1
ABSTRACT.	1
1. INTRODUCCIÓN.	2
2. OBJETIVOS.	4
3. MATERIAL Y MÉTODOS.	4
4. RESULTADOS.	4
4.1. Estructura.	4
4.2. Clasificación.	6
4.3. Epidemiología e historia natural de la infección.	7
4.4. Ciclo infeccioso.	9
4.4.1. Entrada en la célula:	9
4.4.2. Etapas del ciclo vital en el epitelio estratificado:	10
4.5. Proceso de carcinogénesis.	12
4.5.1. Oncoproteína E6.	12
4.5.2. Oncoproteína E7.	13
4.5.3. Integración del genoma del VPH y evasión de la respuesta inmunitaria.	14
4.6. Manifestaciones clínicas.	14
4.6.1. Condilomas acuminados o verrugas genitales.	15
4.6.2. Cáncer de cuello uterino.	15
4.6.3. Otras manifestaciones.	16
4.7. Prevención.	16
4.7.1. Prevención primaria.	16
4.7.2. Prevención secundaria.	20
4.7.3. Vacunas terapéuticas.	21
5. CONCLUSIONES.	22
6. BIBLIOGRAFÍA.	23

RESUMEN.

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es la infección de transmisión sexual más frecuente. Afecta principalmente a mujeres y hombres jóvenes. La importancia recae principalmente en las mujeres por el posible desarrollo de cáncer de cérvix por los VPH 16 y 18 de alto riesgo oncogénico, que además producen neoplasias en ano y orofaringe. Estos virus para lograr una replicación viral eficiente alteran muchas vías de señalización celular mediante la expresión de proteínas específicas. Esto conduce a una inestabilidad genómica, que se traduce en la transformación celular. Actualmente, existen 3 vacunas profilácticas contra el VPH que ofrecen una protección eficaz y segura, sin embargo, son costosas y no protegen contra todos los tipos.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica acerca de los aspectos más importantes de este virus haciendo especial hincapié en su papel en el desarrollo de neoplasias malignas y en especial en el cáncer de cuello uterino (CaCu), así como las actuales estrategias de prevención.

ABSTRACT.

Human papillomavirus (HPV) infection is the most common sexually transmitted infection. It mainly affects young women and men. The mostly falls on women due to the possible development of cervical cancer by reason of HPV 16 and 18 of high oncogenic risk, which also produce neoplasms in the anus and oropharynx. These viruses to achieve efficient viral replication, these viruses many cell signaling pathways through the expression of specific proteins. This leads to genomic instability, which results in cell transformation. Currently, there are 3 prophylactic HPV vaccines that offer effective and safe protection, however, they are expensive and do not protect against all types.

The objective of this work is to carry out a bibliographic review about the most important aspects of this virus with special emphasis on its role in the development of malignant neoplasms and especially in cervical cancer (CaCu), as well as the current strategies of prevention.

1. INTRODUCCIÓN.

Virus del papiloma humano (VPH) hace referencia a un grupo de virus denominados papilomavirus (VP), que pertenecen a la familia *Papillomaviridae* (anteriormente *Papovaviridae*). Son virus de pequeño tamaño con genoma de ADN de doble cadena, desnudos y que tienen afinidad por el tejido epitelial estratificado. Producen lesiones benignas fundamentalmente en piel (verrugas o papilomas) y en mucosas (condilomas), pero también están asociados con algunos procesos malignos, como cáncer cervicouterino (CaCu), tumores del tracto anogenital, de cabeza y cuello [1].

La infección por VPH es considerada la infección de transmisión sexual (ITS) más común. Afecta especialmente a mujeres y hombres jóvenes y se estima que más del 80% de la población sexualmente activa ha presentado una infección por VPH alguna vez en la vida [2].

Si bien la transmisión sexual, como factor de riesgo para el desarrollo de CaCu, se describió en 1842 por Domenico Rigoni-Stern, no fue hasta 1983 cuando se relacionó causa-efecto, momento en el cual el ADN del VPH16 fue aislado en cerca de 60% de las muestras de tejido. Este hecho le sirvió a Harold zur Hausen ser merecedor del premio Nobel por ser el pionero en la investigación de los VPH relacionados con cáncer [3].

Hay más de 200 genotipos distintos de VPH, que basándose en las secuencias de nucleótidos de la proteína principal de la cápside se integran en los géneros (Alpha-, Beta-, Gamma-, Nu- y Mupapilloma-virus) en los que se agrupan especies denominadas con números correlativos (por ejemplo, Alphapapillomavirus tiene 15 especies) (Figura 1) [2].

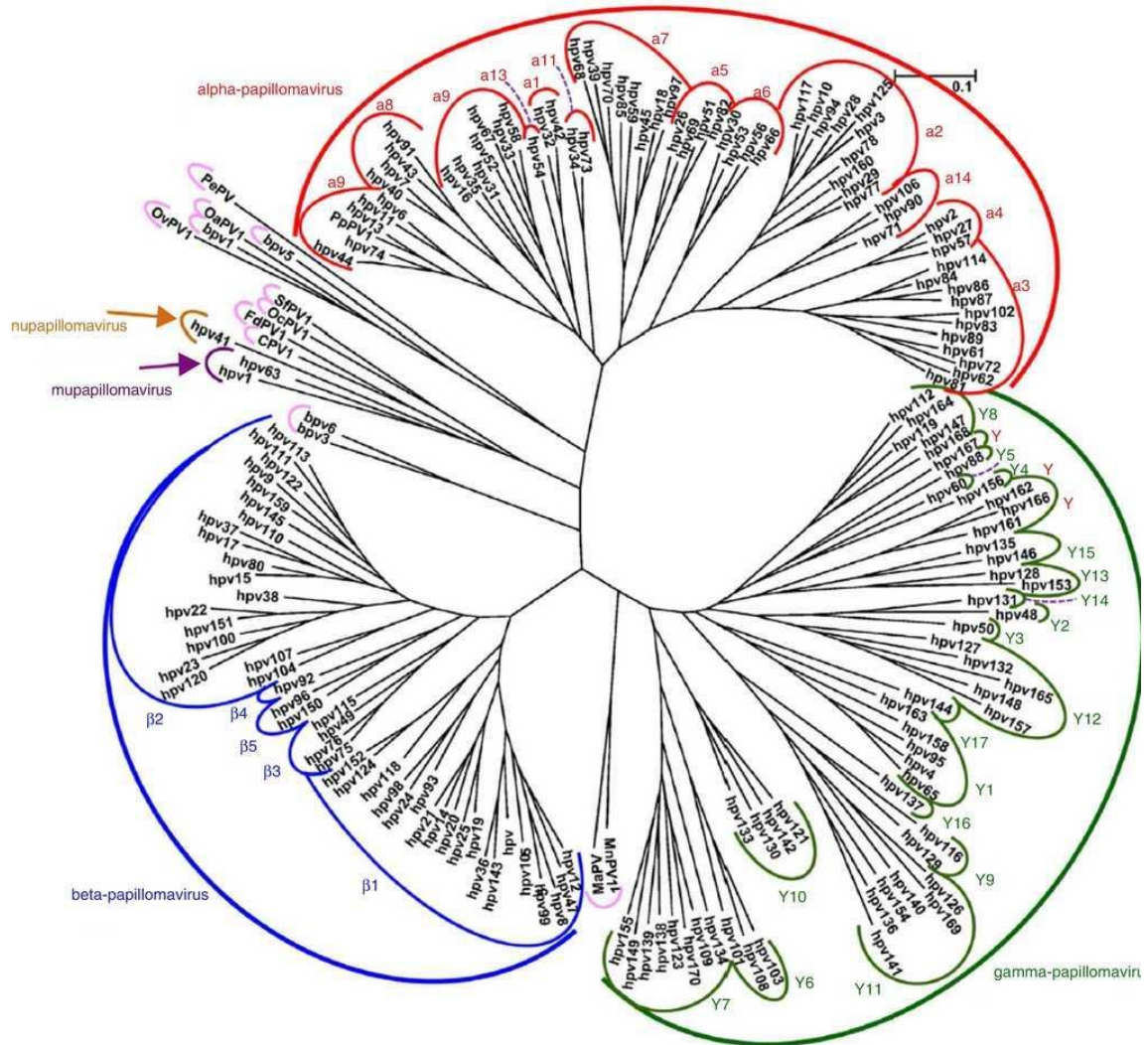


Figura 1. Árbol filogenético del virus del papiloma basado en la región L1. El Comité Internacional de Taxonomía de Virus clasifica los VPH en 53 géneros, entre los cuales solo 5 géneros infectan a los seres humanos: alfa, beta, gamma, mu y nupapilomavirus. El género gamma incluye la mayoría de los VPH con 99 tipos, seguido del género alfa con 65 y el beta con 54. Mientras que los géneros mu y nu incluyen solo 2 y 1 tipos, respectivamente. Los géneros beta, gamma, mu y nu contienen VPH que infectan el epitelio cutáneo y en la población inmunocompetente inducen infecciones crónicas asintomáticas [2,4].

Una parte de ellos son oncógenos o clasificados como de *alto riesgo* puesto que producen tumores invasivos del cuello uterino y otros tipos de cáncer. Los tipos 16 y 18 se asocian con el CaCu y los tipos 6 y 11 con lesiones benignas, como el condiloma acuminado [5].

2. OBJETIVOS.

El objetivo del trabajo es realizar una búsqueda bibliográfica con el fin de profundizar en el virus del papiloma y estudiar la relación existente entre la infección por el VPH y el desarrollo de cáncer cervicouterino.

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

Se ha realizado una búsqueda en bases de datos como el Punto Q de la ULL, WOS y PubMed que pertenece al Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI).

La búsqueda se ha intentado restringir a los últimos 10 años con la finalidad de que los datos aportados en este trabajo estén actualizados.

Las palabras clave empleadas han sido: Virus del papiloma humano, genotipos del VPH, cáncer de cérvix, carcinogénesis inducida por el VPH, oncoproteínas, vacunas contra el VPH, etc.

4. RESULTADOS.

4.1. Estructura.

La familia incluye un grupo de virus bastante heterogéneo pero que comparten la misma estructura y organización del genoma [2]. Solo una hebra del genoma se utiliza para la transcripción (que ocurre en la dirección de las agujas del reloj) y se puede dividir en tres regiones (Figura 2) [2,4,6]:

- **La región de control largo (LCR):** no codificante, que contiene el promotor temprano y elementos reguladores implicados en la replicación y transcripción del ADN viral.
- **La región temprana (E):** codifica proteínas no estructurales y se expresan en infecciones abortivas y en transformación.
- **La región tardía (L):** que codifica las proteínas de la cápside necesarias para el ensamblaje y propagación del virus. Se expresan en infecciones productivas.

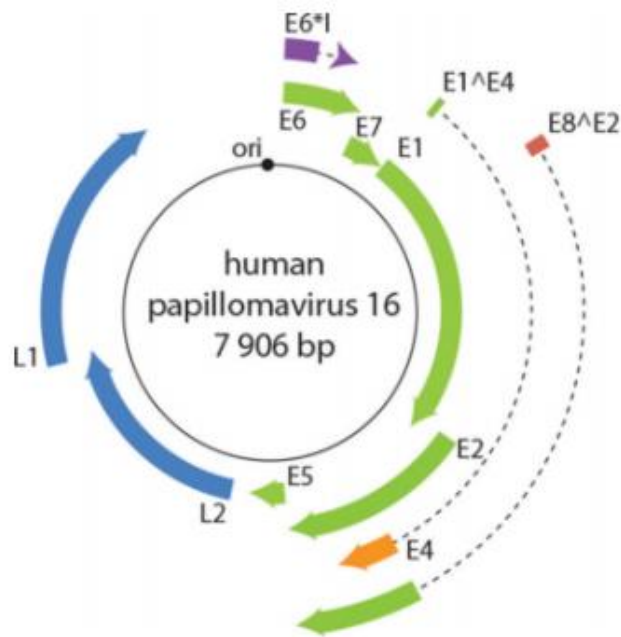


Figura 2. Se representa el genoma del VPH 16 formado por 7906 pares de bases. A partir del origen de replicación tenemos la región temprana (E) que contiene los genes virales tempranos (E1, E2, E4, E5, E6 y E7) en verde y la región tardía (L) que incluye los genes tardíos (L1 y L2) en azul [7].

Los productos génicos del virus realizan distintas funciones descritas en la Tabla 1 que están coordinadas en el ciclo vital:

Tabla 1. Proteínas del VPH y funciones asociadas [1,6].

Tipo de proteína	Nombre	Funciones o actividades asociadas.
No estructurales	E1	Tiene funciones de helicasa. Es esencial para la replicación y la transcripción.
	E2	Esencial para replicación y transcripción viral, segregación genómica y encapsidación.
	E4	Regula la expresión de genes tardíos, controla la maduración viral y la salida de los viriones.
	E5	Estimula la actividad transformante de E6 y E7, promueve la fusión celular generando aneuploidía e inestabilidad cromosómica, contribuye a la evasión de la respuesta inmunitaria.
	E6	Se une e induce la degradación de la proteína supresora de tumores p53, inhibiendo la apoptosis; interactúa con proteínas del sistema inmunitario innato, contribuye a la evasión de la respuesta inmunitaria y a la persistencia del virus; activa la expresión de la telomerasa
	E7	Se une e induce la degradación de la proteína supresora de tumores pRB; incrementa la actividad de cinasas dependientes de ciclinas; afecta la expresión de genes de fase S por interacción directa con factores de transcripción E2F y con histona desacetilasa; contribuye a la evasión de la respuesta inmunitaria
Estructurales	L1	Proteína principal de la cápside. Reconoce receptores sobre la célula hospedera. Es altamente inmunogénica e induce anticuerpos neutralizantes
	L2	Proteína secundaria de la cápside. Participa en la unión del virión a la célula, en su entrada a la célula y su transporte al núcleo, la liberación del genoma y el ensamble de los viriones
La denominación de E o L se refiere a temprana (early) o tardía (late), de acuerdo con su síntesis o funciones durante el ciclo replicativo.		

4.2. Clasificación.

Los VPH del género alfa son los de mayor importancia, por su asociación con cánceres bucales y de mucosas, así como del tracto anogenital, entre los que se incluyen 40 tipos diferentes [6].

Desde un punto de vista clínico se agrupan en (Tabla 2): bajo riesgo oncogénico (LR) y alto riesgo oncogénico (HR) [2,6].

Tabla 2. Clasificación de los tipos de VPH según riesgo oncogénico y enfermedades relacionadas, de acuerdo con la propuesta de la Agencia Internacional para la investigación del cáncer (IARC) [2,8].

Papilomavirus humano	Genotipos de VPH	Enfermedad relacionada
Oncogénico o alto riesgo	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Cáncer cervical, anal, vaginal, vulvar, peniano, orofaríngeo y lesiones precursoras asociadas
Tipos de bajo riesgo	6, 11	Condilomas acuminados, papilomatosis laríngea recurrente
Carcinogénico probable	68	Cáncer cervical
Carcinogénico posible	5, 8	Carcinoma escamocelular de piel en epidermodisplasia verruciforme
Carcinogénico posible	26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97	Asociación a cáncer y lesiones precancerosas no confirmada

Los VPH-HR, como VPH-16 y VPH-18, se asocian con neoplasia intraepitelial que puede progresar a carcinoma invasivo [6]. Los 12 genotipos de VPH-HR han sido clasificados como cancerígenos para los seres humanos según la IARC. Mientras que, los VPH-LR son responsables de verrugas genitales (condilomas acuminados), siendo el VPH 6 y el VPH 11 los responsables de la mayoría [8].

4.3. Epidemiología e historia natural de la infección.

El VPH se transmite por el contacto directo piel con piel. La infección genital por VPH se produce por transmisión sexual (y en menor proporción por el canal del parto) por lo que la frecuencia de estas infecciones está asociada con la edad, presentando un pico al inicio de la actividad sexual (15-25 años). Es el responsable del 100% de cánceres cervicales [2,8,9].

Según Globocan 2020, la incidencia del CaCu a nivel mundial es del 6,5% considerándose el 7º más común [10] y en España se estima que es la 14ª neoplasia más diagnosticada

con 1957 casos nuevos en 2020, con una incidencia baja (5,4 nuevos casos/100.000 habitantes/año) [11]. Un estudio realizado en 2020, indica que la incidencia en Canarias es similar a la nacional, con una prevalencia del subtipo 16 [12].

La infección crónica por el VPH también se relaciona con un 87% de cáncer anal, 20% de cáncer orofaríngeo y entre un 10-30% de otros carcinomas escamosos (vagina, vulva y pene) [2].

El VPH se ha identificado como un factor importante en el CaCu. Sin embargo, la infección por el VPH no es suficiente por sí sola, siendo necesaria la coexistencia de varios factores virales y/o del hospedador que permitan la transición de la infección al cáncer (Tabla 3) [5]:

Tabla 3. Factores que influyen en el desarrollo de Cáncer de cuello uterino.

Factores virales	<ul style="list-style-type: none"> • Genotipo • Carga viral • Persistencia de la infección en exámenes repetidos • Integración del ADN viral con el genoma de la célula huésped.
Factores del huésped.	<ul style="list-style-type: none"> • Edad de inicio de la vida sexual activa. • Inicio temprano de relaciones sexuales. • Bajo nivel socioeconómico. • Paridad. • Múltiples parejas sexuales. • Uso de anticonceptivos orales • Tabaquismo. • Antecedentes de ETS* como el herpes simple, <i>Chlamydia trachomatis</i>, etc. • Inmunodeficiencia.

*ETS: enfermedades de transmisión sexual.

Normalmente, la infección es asintomática por lo que muchos de los infectados desconocen que son portadores. A pesar de que la infección por el VPH es frecuente el desarrollo de CaCu es un evento de poca probabilidad ya que la mayoría de las infecciones son transitorias (se eliminan durante los primeros dos años) y solo un pequeño porcentaje

de las infecciones se vuelve persistente, cronifica y puede dar a lesiones precancerosas que progresen a cáncer invasivo. Con la infección persistente se requieren décadas para la progresión al CaCu, una oportunidad para la intervención clínica [2,5].

4.4. Ciclo infeccioso.

El VPH ha evolucionado para sincronizar su ciclo infeccioso con la diferenciación del epitelio cutáneo y mucoso estratificado [6].

El VPH tiene una gran especificidad por las células epiteliales escamosas, iniciándose la infección cuando los viriones procedentes de otras lesiones cutáneas acceden a las células basales indiferenciadas a través de microlesiones o en zonas de transición epitelial como el endo/ecto cérvix y las uniones anorrectales. Posteriormente, se replican a medida que las células diferenciadas alcanzan las capas más superficiales del epitelio, perpetuando la infección [9,13].

4.4.1. Entrada en la célula:

Para poder replicarse el virus necesita usar la maquinaria de replicación de la célula huésped puesto que no codifica proteínas que realicen la transcripción para ello, el genoma del virus tiene que llegar al núcleo. La Figura 3 muestra el proceso de entrada y replicación [13]:

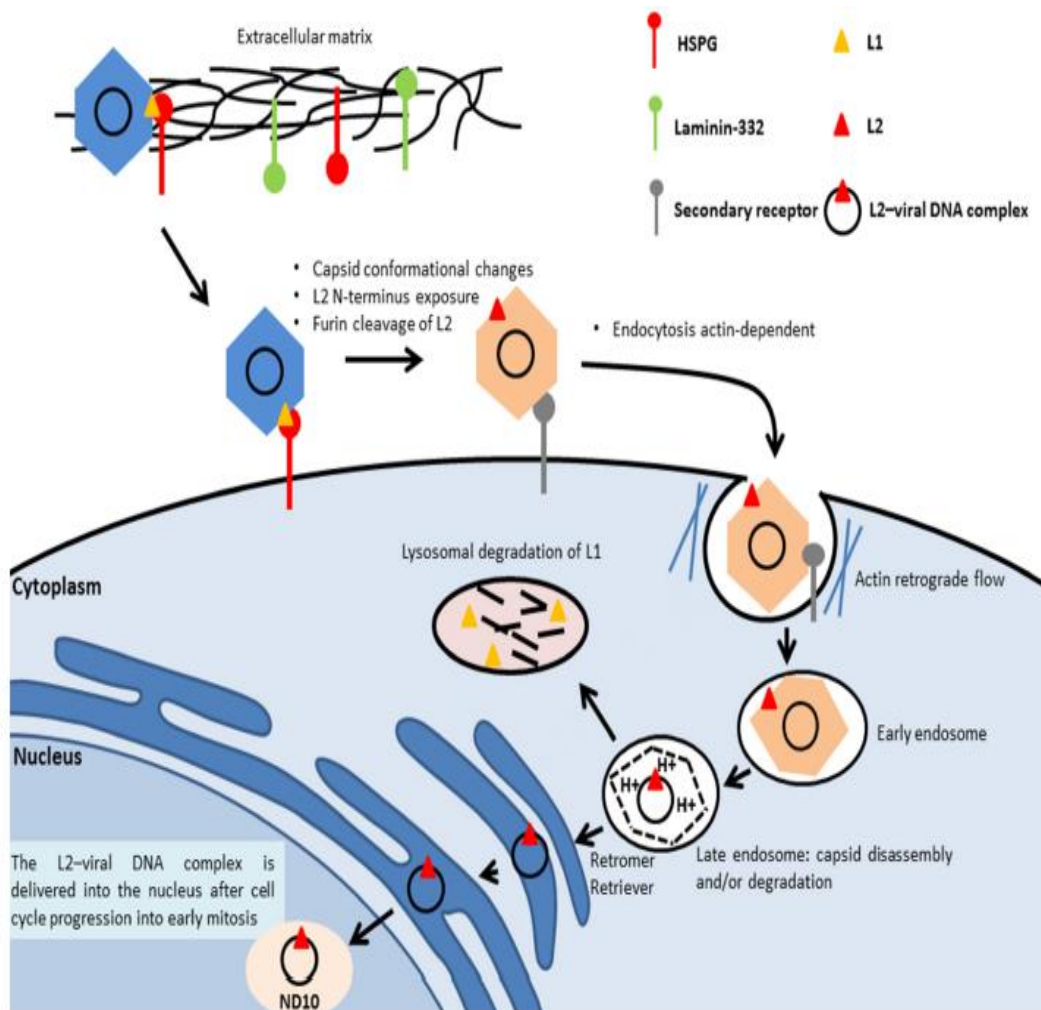


Figura 3. Ciclo infeccioso del VPH. La infección comienza cuando el virus a través de la proteína de la cápside principal (L1) contacta con las cadenas de proteoglicanos heparán sulfato (HSPG) de las células de la capa basal de la epidermis. Esto conduce al cambio conformacional de la cápside externalizándose L2. Su extremo N se escinde por una furina lo que facilita la unión del VPH a un receptor secundario (no identificado), lo cual permite la internalización del virus por endocitosis. Se forma un endosoma temprano que posteriormente madura a endosoma tardío. En este, se produce la disociación de L1 y L2 mediada por CyP de la célula huésped. Entonces, el complejo L2-ADN viral y una parte de L1 se envían al núcleo después de pasar por el complejo trans Golgi [4,6].

4.4.2. Etapas del ciclo vital en el epitelio estratificado:

Una vez en el núcleo de las células de la capa basal se produce una **amplificación inicial** del genoma limitada a un bajo número de copias (aprox. 50-100 copias por célula) (Tabla 4) [2,14].

Los genomas virales se replican una vez por ciclo celular, durante la fase S, lo que garantiza una infección persistente de las células basales, donde expresan E1 y E2 que contribuyen a la replicación y mantenimiento del estado episomal del genoma en las células que se dividen [6,14].

E1, helicasa dependiente de ATP permite la separación de las cadenas del ADN viral en el complejo de replicación; mientras que, E2 proteína de unión al ADN que ayuda a reclutar a E1 al origen de replicación. Dado que los VPH no codifican ninguna otra enzima de replicación. E1 y E2 reclutan ADN polimerasas celulares y otras enzimas accesorias necesarias para la replicación del genoma viral [6].

En esta fase “latente” o de “mantenimiento” los genomas del VPH pueden permanecer en el núcleo de las células basales durante años o décadas [6]. Sin embargo, cuando las células se mueven hacia capas más externas de la epidermis y se diferencian, se induce (por un mecanismo desconocido) un cambio de la replicación estable (mantenimiento del genoma) a la **replicación vegetativa o productiva del ADN viral** para así proporcionar los genomas de la progenie. En esta etapa se produce la transcripción de los genes tardíos, lo que lleva a la acumulación de las proteínas L1 y L2 y al ensamblaje de genomas en viriones maduros, que son liberados al exterior con las células muertas del estrato córneo [6,14].

Tabla 4. Ciclo vital del VPH en el epitelio estratificado [14].

Epidermis		Multiplicación de papilomavirus			
		Etapas del ciclo infectivo	Síntesis de ADN	Expresión génica	Virus
Diferenciación/migración	Estrato córneo		-	-	Liberación
			+	-	Maduración
	Estrato granuloso	Replicación vegetativa	+++	L1, L2, E4	Ensamblaje
	Estrato espinoso	Mantenimiento	+/-	E1, E2, E4, E5, E6, E7	-
	Estrato basal	Amplificación inicial	+	E1, E2	-

La replicación vegetativa solo ocurre en las células diferenciadas del epitelio escamoso. Normalmente, estas células no serían capaces de soportar la síntesis de ADN, sin embargo, los VPH a través de las acciones de las oncoproteínas E6 y E7 pueden activar la maquinaria de replicación del ADN celular para permitir la síntesis de ADN viral vegetativo [6,15].

4.5. Proceso de carcinogénesis.

Las proteínas tempranas E6 y E7 de los VPH-HR tienen un papel fundamental en la carcinogénesis mediada por el VPH puesto que actúan inhibiendo los genes supresores de tumores p53 y pRB, respectivamente [2,13,16]. En los VPH-LR la actividad de E6 y E7 es insuficiente para desencadenar el desarrollo de lesiones preneoplásicas y cáncer, se limitan a aumentar la capacidad y la producción viral [2].

Para crear un entorno que respalde el ciclo de vida viral manipulan muchas vías celulares. Sin embargo, la inactivación de puntos de control cruciales del ciclo celular conduce a inestabilidad genética, acumulación de mutaciones en genes celulares y progresión maligna [17].

4.5.1. Oncoproteína E6.

Su actividad principal es la degradación por medio de una ubiquitina ligasa del gen supresor de tumores p53, el cual media la detención del ciclo celular en el punto G1 después del daño del ADN, permitiendo así la reparación del ADN dañado antes de que la célula entre en fase S y sintetice ADN. La delección de p53 da como resultado la proliferación de células que pueden contener ADN dañado [13,16,18].

E6, exhibe también actividad telomerasa, enzima que agrega repeticiones de hexanucleótidos en el extremo del telómero del cromosoma. Su actividad suele estar restringida a las células embrionarias estando ausente en las células somáticas normales. La activación de la telomerasa evita el acortamiento de los telómeros, lo que prolonga la vida útil de las células infectadas por el VPH [16,18].

Además, la E6 de los VPH- HR puede mediar en la proliferación celular a través del dominio ligando PDZ, que se encuentra en áreas de contacto de célula a célula, como uniones estrechas de células epiteliales, y está asociado con vías de transducción de señales. La unión de E6 a proteínas PDZ puede provocar la degradación del dominio PDZ,

lo que conduce a una desregulación de la organización, diferenciación y de la integridad cromosómica de las células epiteliales infectadas. Esto puede contribuir a la alteración morfológica de los queratinocitos infectados y a la hiperplasia epitelial [18].

4.5.2. Oncoproteína E7.

La oncoproteína E7 del VPH-HR tiene la capacidad de iniciar la síntesis de ADN en células epiteliales diferenciadas al unirse a la familia de proteínas supresoras de tumores pRB, que a su vez interactúan con factores de la transcripción de la familia E2F. La familia de proteínas pRb juega un papel esencial en el control del ciclo celular al gobernar el punto de control entre la fase G1 y S [16,18].

E7 inactiva funcionalmente la familia de proteínas pRb, lo que da como resultado una sobreexpresión del factor de transcripción E2F con una regulación positiva de los genes del ciclo celular que desencadena la replicación del ADN, la transición de la célula de la fase G1 a la fase S y un aumento proliferación celular. Lo normal sería que p53 contrarreste esta proliferación celular anormalmente estimulada. Sin embargo, la proteína E6 degrada a p53 y por lo tanto bloquea la respuesta celular (Figura 4) [16,18].

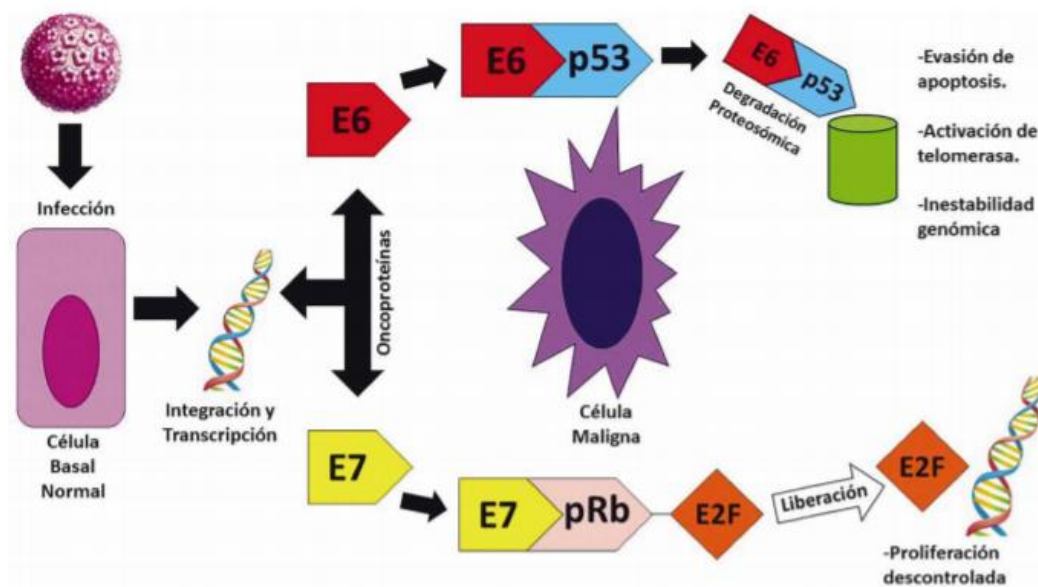


Figura 4. Mecanismo de acción carcinogénica del VPH de alto riesgo [13].

E7, activa la síntesis de ADN y los mecanismos de replicación celular que normalmente están inactivos en las células epiteliales maduras, iniciando así el crecimiento celular

patológico. Al inducir la supervivencia celular y evitar la apoptosis de las células con ADN dañado, E6 permite que E7 ejerza y mantenga su acción [18].

Los efectos de E6 y E7 de los VPH-HR por tanto, median la transformación maligna de las células epiteliales infectadas al promover una inestabilidad genómica celular que conduce a la acumulación de mutaciones [18].

4.5.3. Integración del genoma del VPH y evasión de la respuesta inmunitaria.

El VPH se replica en el núcleo de la célula huésped. Normalmente, el genoma viral se presenta en forma de episomas separado del ADN celular en lesiones cutáneas benignas asociadas al VPH. Sin embargo, es frecuente que en las lesiones malignas el ADN viral se integre en el genoma de la célula hospedadora, un paso clave en el progreso hacia la carcinogénesis cervical [1].

Para poder integrarse debe haber una ruptura en el genoma viral lo que conduce a la delección o interrupción de algunos genes, excepto E6 y E7 los cuales se transcriben activamente. A menudo, se pierde o interrumpe el gen que codifica para E2, el que expresa un represor transcripcional de la expresión de E6/E7. Esto se traduce en que aumenta E6 y E7 que fomentan el CaCu [5,6,17,19].

Además, los genotipos de alto riesgo para mantener una infección persistente y poder progresar en el desarrollo de lesiones preneoplásicas han desarrollado estrategias para evadir la respuesta inmune del huésped. Destaca que el ciclo celular es intracelular y no lítico por lo que se evita la señal proinflamatoria asociada a la ruptura de la célula, evitándose así el reclutamiento de células presentadoras de antígenos o la liberación de citoquinas que median la respuesta inmunológica [6].

4.6. Manifestaciones clínicas.

La infección genital por el VPH puede ir desde un estado asintomático con resolución espontánea hasta la presentación de procesos cancerígenos.

4.6.1. Condilomas acuminados o verrugas genitales.

Son infecciones benignas, de transmisión sexual producidas en el 90% de los casos por los genotipos VPH-LR 6 y 11. Es la expresión clínica más frecuente, afecta principalmente a adultos jóvenes (20-40 años) viéndose afectadas regiones donde existe un mayor traumatismo durante las relaciones sexuales (vulva, cuello de útero, vagina, zona perianal). Las lesiones son de tamaño y número variable, en forma de coliflor y generalmente asintomáticas [2].

4.6.2. Cáncer de cuello uterino.

La expresión clínica de mayor relevancia de la infección por el VPH es el CaCu, que es el resultado final de las lesiones preneoplásicas causadas por el VPH.

Éstas se denominan lesión escamosa intraepitelial (SIL) o Neoplasia cervical intraepitelial cervical (CIN); las cuáles se pueden clasificar en bajo grado (LSIL/CIN1) o alto grado (HSIL /CIN 2-3). Las CIN1 indican una infección activa, en el 80-90% de los casos se resuelven de manera espontánea sin necesidad de realizar ningún tipo de tratamiento. Sin embargo, esto no suele ocurrir con las CIN2-3 que suelen ser lesiones persistentes, con baja probabilidad de resolución espontánea y con un riesgo significativo de transformación maligna (Figura 5) [20,21].

Por lo tanto, la persistencia de la infección es un factor importante en el desarrollo de CaCu ya que las infecciones persistentes son las que tienen una mayor probabilidad de avanzar a neoplasia intraepitelial cervical escamosa CIN2/3.

La progresión de CIN grado 3 a cáncer tiene un tiempo promedio de 10 años, lo que facilita un diagnóstico precoz y tratar estas lesiones [21].

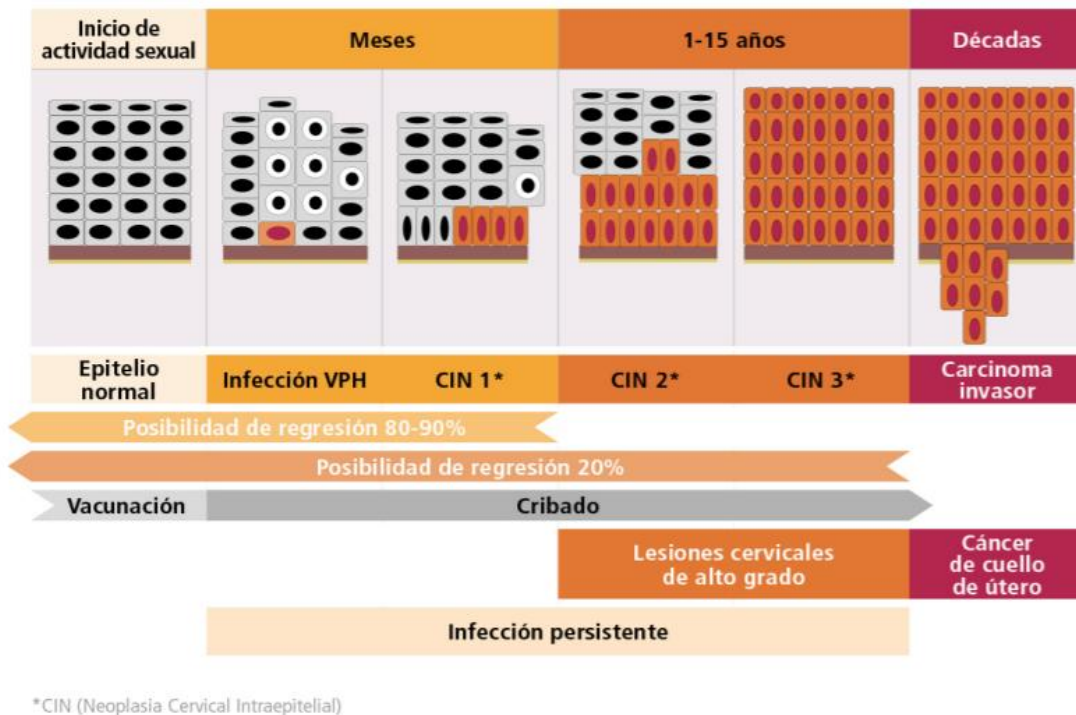


Figura 5. Esquema de las etapas desde la infección inicial hasta el desarrollo de un CaCu. [20].

4.6.3. Otras manifestaciones.

Su mecanismo de adquisición no es por contacto sexual, entre ellas tenemos las verrugas cutáneas (que incluyen las verrugas vulgares, plantares y planas), la papilomatosis respiratoria recurrente (más infrecuente) y la epidermodisplasia verruciforme [2].

4.7. Prevención.

4.7.1. Prevención primaria.

Abarca medidas que evitan que las personas sanas adquieran la enfermedad. Para prevenir la infección es esencial tanto la reducción del riesgo de infección como la vacunación. Dentro de ella tenemos:

-Medidas generales.

Los métodos de barrera no son 100% eficaces para prevenir la infección por el VPH debido a que no se usan correctamente, sólo lo hacen al momento de la eyaculación y a

que el VPH puede contraerse por contacto con otras partes del cuerpo como los labios, el escroto o el ano que no están protegidos por un preservativo [2].

La única forma de prevenir al 100% la infección es la abstinencia sexual, si bien limitar el número de parejas sexuales reduce considerablemente el riesgo de infección por VPH [2].

-Vacunación profiláctica.

La vacunación es esencial para prevenir la infección dado que se ha demostrado que disminuye la incidencia tanto de la infección por el VPH como el desarrollo de lesiones preneoplásicas [19]. Comenzó en 2006 y actualmente existen tres vacunas profilácticas que se administran por vía intramuscular (Tabla 5) [2,22]:

- Bivalente: Cervarix ® (VPH-2).
- Tetravalente: Gardasil ® (VPH-4).
- Nonavalente: Gardasil ® (VPH-9).

Son vacunas inactivadas compuestas por partículas similares al virus (VLPs) obtenidas por recombinación genética. La estructura de las VLPs es similar a la proteína L1 de la cápside por lo que inducen la producción de anticuerpos neutralizantes. Las VLP no pueden causar infección ni lesiones preneoplásicas ya que no contienen ADN viral [2,22,23].

Sólo previenen la infección por los genotipos del VPH incluidos en ellas. Por ello, el momento óptimo para iniciar la vacunación es antes del inicio de las relaciones sexuales, siendo la población diana las preadolescentes y adolescentes [22,23].

Tabla 5. Características principales de los tres tipos de vacunas disponibles en la actualidad [2,22,23].

Nombre comercial	Cervarix ®	Gardasil 4 ®	Gardasil 9 ®
Momento de aprobación por la FDA	2009	2006	2014
Principio activo	Proteína L1 del VPH: -Genotipo 16 (20 µg) -Genotipo 18 (20 µg)	Proteína L1 del VPH: -Genotipo 6 (20 µg) -Genotipo 11 (40 µg) -Genotipo 16 (40 µg) -Genotipo 18 (20 µg)	Proteína L1 del VPH: -Genotipo 6 (30 µg) -Genotipo 11 (40 µg) -Genotipo 16 (60 µg) -Genotipo 18 (40 µg) -Genotipo 31 (20 µg) -Genotipo 33 (20 µg) -Genotipo 45(20 µg) -Genotipo 52 (20 µg) -Genotipo 58 (20 µg)
Sistema de expresión de la proteína L1	<i>Baculovirus</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Adyuvante	ASO4 = 500 µg Al (OH)3 y 50 µg MPL*	225 µg Hidroxi-fosfato-sulfato de Al amorfo	500 µg Hidroxi-fosfato-sulfato de Al amorfo
Indicación	Lesiones genitales premalignas (cervicales, vulvares y vaginales) y cáncer de cérvix causados por determinados tipos específicos del VPH en mujeres a partir de los 9 años de edad Lesiones anales preneoplásicas y cáncer anal relacionados con ciertos tipos específicos del VPH en hombres y mujeres a partir de los 9 años	Lesiones genitales preneoplásicas (cervicales, vulvares y vaginales) y cáncer cervical relacionados con ciertos tipos específicos del VPH en mujeres a partir de los 9 años Lesiones anales preneoplásicas, cáncer anal y verrugas genitales externas relacionadas con ciertos tipos específicos del VPH en hombres y mujeres a partir de los 9 años	Lesiones precancerosas y cánceres que afectan al cuello de útero, vulva, vagina y ano causados por los tipos del VPH de la vacuna en hombres y mujeres a partir de los 9 años. Verrugas genitales (condilomas acuminados) causados por tipos específicos del VPH en hombres y mujeres a partir de los 9 años.

Pauta de vacunación.	0 y 6 meses (9-14 años)	0 y 6 meses (9 a 13 años)	0 y 6 meses (9-14 años)
	0, 1 y 6 meses (≥ 15 años)	0, 2 y 6 meses (≥ 14 años)	0, 2 y 6 meses (≥ 15 años)
En personas inmunodeprimidas se recomienda siempre la pauta de 3 dosis, incluso en menores de 14-15 años.			

Las 3 protegen frente a VPH 16 y 18, causantes de al menos el 70% de los CaCu [23]. Gardasil 4 y 9, además frente a los tipos 6 y 11, productores de verrugas anogenitales. Gadasil 9, protege también frente a 5 tipos oncogénicos adicionales (VPH-31, 33, 45, 52, 58).

El coste elevado, ha dificultado su aplicación en países en vías de desarrollo, que son precisamente los que tienen una mayor carga de la infección [2].

En Canarias, el calendario vacunal incluye la vacuna Gardasil 9 ® desde 2019, solo a las niñas, a partir de 12 años y siguiendo la pauta de 2 dosis (Figura 6) [24].



Figura 6. Calendario vacunal de la Comunidad Autónoma de Canarias [25].

4.7.2. Prevención secundaria.

Incluye medidas encaminadas a detectar la enfermedad en estadios precoces. En el contexto del CaCu, esto implica un programa de cribado que incluye varias pruebas:

-Citología mediante técnica de Papanicolaou: es una técnica fundamental dentro del programa de cribado puesto que ha conseguido reducir la morbimortalidad por CaCu. Consiste en la exfoliación de células del cuello uterino, que observadas al microscopio permite detectar anomalías en las células. Es un método altamente específico pero con baja sensibilidad [26,27].

-Inspección visual con ácido acético o inspección visual con yodo de Lugol. Tras la aplicación de ácido acético o yodo de Lugol directamente en el cuello uterino las lesiones cervicales precancerosas se vuelven perceptibles a simple vista. Por su simplicidad se aplica en lugares con acceso médico limitado [27].

-Prueba de detección del VPH: tiene mayor sensibilidad que la citología y alta especificidad. Asociadas a la citología mejoran la detección de lesiones precursoras y disminuyen los falsos positivos [26,27].

Se basan en la detección de:

- ADN viral.
- ARN de los genes E6 y E7 del VPH.
- Otros marcadores virales.

En caso de sospecha de alteraciones celulares se puede recurrir a pruebas complementarias como: colposcopia, biopsia cervical, determinaciones analíticas o pruebas de imagen [26].

Existen diferentes pautas para su realización. Sin embargo, todas coinciden en no iniciar la detección antes de los 21 años (independientemente de los antecedentes sexuales) y finalizarla a los 65 años si se cumple que tiene: 3 resultados consecutivos de citología negativos o 2 pruebas consecutivas de citología negativas más pruebas de PHV-HR dentro de los 10 años anteriores al cese de la detención [21].

En España, la actual propuesta del Ministerio de Sanidad para el cribado del CaCu se basa en (Figura 7) [28]:

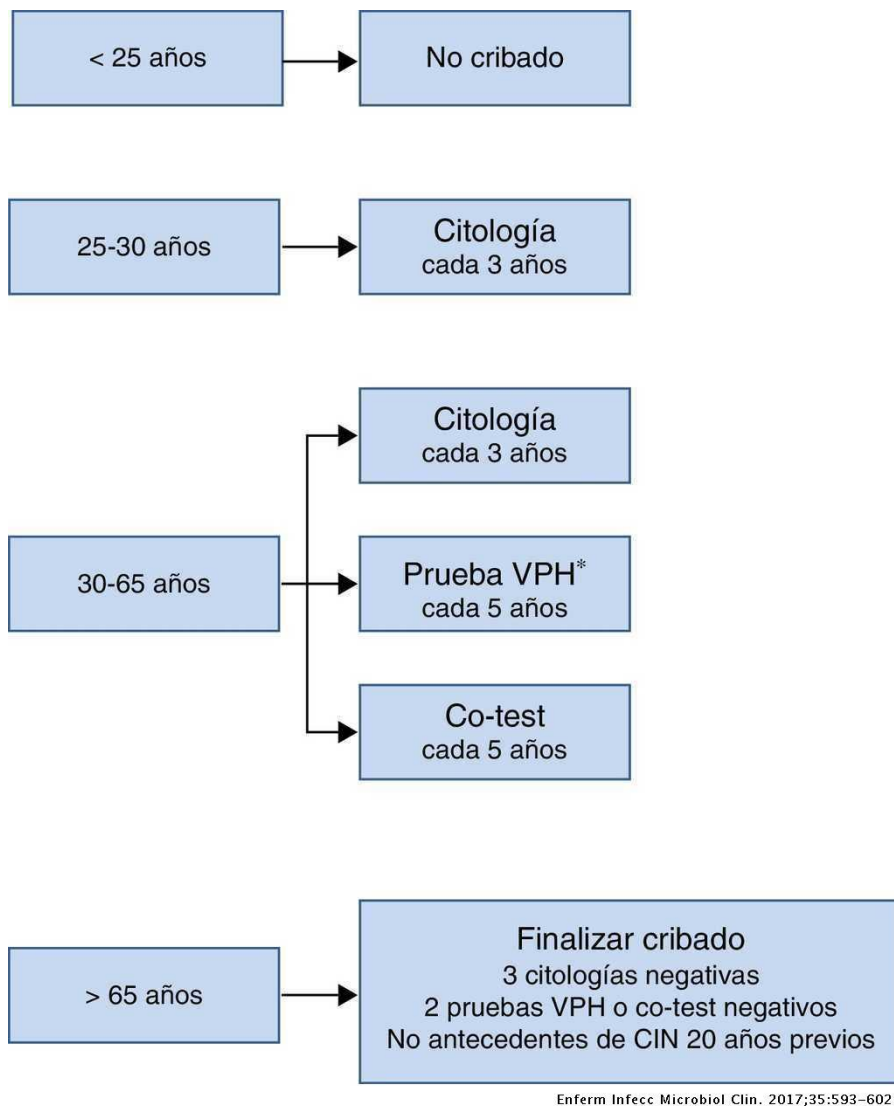


Figura 7. Estrategias de cribado en función del subgrupo de edad. En personas con edades comprendidas entre los 25-30 años se recomienda hacer citología cervical y seguimiento cada 3 años si el resultado de la citología es normal. En cambio, en mayores de 30 años recomienda la determinación molecular de los genotipos de alto riesgo del VPH y si no se detectara la presencia del virus seguimiento cada 5 años.

4.7.3. Vacunas terapéuticas.

Existen varios tipos en desarrollo, su objetivo principal es eliminar las lesiones precancerosas y la infección persistente causada por el VPH [23,29].

Van dirigidas a antígenos expresados únicamente en el CaCu y sus lesiones precursoras. E6 y E7 se expresan únicamente en las células que tienen fenotipo maligno pero no en

los tejidos normales. Por lo tanto, éstas vacunas van dirigidas a E6 y E7. Existen diferentes tipos de vacunas terapéuticas [23,29]:

- basadas en péptidos o proteínas.
- basadas en vectores vivos.
- celulares.
- basadas en ADN.

5. CONCLUSIONES.

El VPH es causa necesaria pero no suficiente para el desarrollo del CaCu. La carcinogénesis inducida por los VPH-HR esta mediada principalmente por las proteínas E6 y E7 las cuales conducen a una inestabilidad genómica que potencia el crecimiento celular incontrolado de las células afectadas. La mayor herramienta que tenemos disponible actualmente son las vacunas que ayudan a prevenir la infección. Sin embargo, su elevado coste hace que no estén disponibles en todos los países, por lo que el VPH sigue siendo un problema de salud pública global.

Es importante potenciar el cribado para detectar la presencia de lesiones premalignas en mujeres sanas, además de detectar a las mujeres con lesiones de neoplasia cervical intraepitelial grado 2 o lesión más severa (>CIN2), para iniciar su tratamiento y con ello, reducir la incidencia de CaCu.

6. BIBLIOGRAFÍA.

1. Santos-López G, Márquez-Domínguez L, Reyes-Leyva J, Vallejo-Ruiz V. General aspects of structure, classification and replication of human papillomavirus. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53 Suppl 2:S166-71.
2. Sendagorta-Cudós E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M. Infecciones genitales por virus del papiloma humano. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2019; 37 (5): 324–34.
3. Aguilar REB, Campos JB. Virus oncogénicos: el paradigma del virus del papiloma humano. *Dermatol Rev Mex.* 2009; 53 (5): 234–42.
4. Gheit T. Mucosal and cutaneous human Papillomavirus infections and cancer biology. *Front Oncol.* 2019;9:355.
5. Ochoa-Carrillo FJ. Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I / III. *Gac mex oncol.* 2014; 13 (5): 308–15.
6. Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. *Mutat Res Rev Mutat Res.* 2017;772:3–12.
7. Van Doorslaer K, Chen Z, Bernard H-U, Chan PKS, DeSalle R, Dillner J, et al. ICTV virus taxonomy profile: Papillomaviridae. *J Gen Virol.* 2018;99(8):989–90.
8. de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;47:2–13.
9. Boguñá N, Capdevila L, Jané-Salas E. El virus del papiloma humano y su relación con la patología de la cavidad oral. *Med Clin (Barc).* 2019;153(4):157–64.
10. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209–49.
11. Cáncer de cérvix: Qué es [Internet]. Aecc.es. [citado el 16 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-cuello-uterino-cervix>.
12. Andujar M, Roura E, Torres A, Vega B, Pavcovich M, Sanchez MA, et al. Prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus infection in the pre-vaccination era: a population-based study in the Canary Islands. *BMJ Open.* 2020;10(9):e037402.
13. Contreras W, Venegas B. Virus Papiloma Humano en Cáncer Oral y Orofaringeo: Revisión de la Literatura. *Int j odontostomatol.* 2015;9(3):427–35

14. L. Carrasco, Almendral del río J.M. Virus patógenos. 1 ed. España: Editorial Hélice; 2006.
15. Prati B, Marangoni B, Boccardo E. Human papillomavirus and genome instability: from productive infection to cancer. *Clinics (Sao Paulo)*. 2018;73(suppl 1):e539s.
16. Narisawa-Saito M, Kiyono T. Basic mechanisms of high-risk human papillomavirus-induced carcinogenesis: roles of E6 and E7 proteins. *Cancer Sci*. 2007;98(10):1505–11.
17. McBride AA. Oncogenic human papillomaviruses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* [Internet]. 2017;372(1732). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1098/rstb.2016.027>
18. Feller L, Wood NH, Khammissa RAG, Lemmer J. Human papillomavirus-mediated carcinogenesis and HPV-associated oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Part 2: Human papillomavirus associated oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Face Med*. 2010;6(1):15.
19. Wakabayashi R, Nakahama Y, Nguyen V, Espinoza JL. The host-microbe interplay in human Papillomavirus-induced carcinogenesis. *Microorganisms*. 2019;7(7):199.
20. aepcc.org » Infección por el VPH [Internet]. Aepcc.org. [citado el 4 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://www.aepcc.org/infeccion-por-el-vph/>
21. Sawaya GF, Huchko MJ. Cervical cancer screening. *Med Clin North Am*. 2017;101(4):743–53.
22. Cheng L, Wang Y, Du J. Human Papillomavirus vaccines: An updated review. *Vaccines (Basel)*. 2020;8(3):391.
23. Wang R, Pan W, Jin L, Huang W, Li Y, Wu D, et al. Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: Opportunity and challenge. *Cancer Lett*. 2020;471:88–102.
24. Islas Canarias [Internet]. Vacunasaep.org. [citado el 12 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/profesionales/calendario-vacunas/islas-canarias>
25. SCS. Nuevo Calendario vacunal para todas las edades de la vida [Internet]. Gobiernodecanarias.org. [citado el 12 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?idDocumento=3cc62be0-9746-11e0-ba66-75bd8cf93e41&idCarpeta=f60021f6-6ad8-11e2-bc0c-6512fc1bab5e>

26. Sistema. Cáncer de cuello uterino - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. Seom.org. 2020 [citado el 14 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/cervix>
27. Chrysostomou AC, Stylianou DC, Constantinidou A, Kostrikis LG. Cervical cancer screening programs in Europe: The transition towards HPV vaccination and population-based HPV testing. *Viruses* [Internet]. 2018;10(12). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/v10120729>
28. Mateos-Lindemann ML, Pérez-Castro S, Rodríguez-Iglesias M, Pérez-Gracia MT. Diagnóstico microbiológico de la infección por virus del papiloma humano. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2017;35(9):593–602.
29. Hung C-F, Ma B, Monie A, Tsen S-W, Wu T-C. Therapeutic human papillomavirus vaccines: current clinical trials and future directions. *Expert Opin Biol Ther*. 2008;8(4):421–39.