

Relación entre los principales serotipos de Virus de Papiloma Humano-VPH, cáncer cervicouterino y métodos de planificación.

Lina Maryudi Rodríguez López¹ , Ever Daniel Ortiz Martínez² , Xintia Raquel Sarmiento Parra³ , Claudia Lorena Sandoval Chagendo⁴ 

1 Lina Maryudi Rodríguez López*, Universidad del Tolima, linismrl@gmail.com

2 Ever Daniel Ortiz Martínez, Universidad Cooperativa de Colombia, ever.ortiz@campusucc.co

3 Xintia Raquel Sarmiento Parra, Corporación Universitaria Rafael Nuñez, xintia-123@hotmail.com

4 Claudia Lorena Sandoval Chagendo, Universidad del Valle, claudita_lore@hotmail.com

Historia del Artículo:

Recibido el 15 de junio de 2021

Aceptado el 28 de febrero de 2022

On-line el 25 de abril de 2022

Palabras Clave:

VPH, papiloma, anticonceptivos, anticoncepción, cáncer de cuello uterino, cáncer de cérvix.

Keywords:

HPV, papilloma, papillomavirus, cervical cancer, contraceptives, contraception, birth control.

Resumen

El Virus del Papiloma Humano-VPH, es el virus de transmisión sexual más prevalente de los países latinoamericanos y es responsable en gran medida de los casos de cáncer cervical en mujeres en edad fértil. Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura en las principales bases de datos, enfocándose en la relación entre el virus, sus principales serotipos y los métodos anticonceptivos hormonales y no hormonales, concluyendo que los mecanismos propios de los anticonceptivos pueden modificar la historia natural de la infección por VPH y el desarrollo de cáncer de cuello uterino por cambios locales en el cérvix y alteraciones de la dinámica huésped-virus, aunque respecto a algunos como el DIU existe aún debate; en cuanto al preservativo, se describe que su uso disminuye el riesgo de infección por VPH y progresión de lesiones precancerosas.

Abstract

HPV is the number one sexually transmitted virus in latin american countries and is responsible for most of the cases of cervical cancer in women in a reproductive age. We conducted a systematic review of the literature in the most important search engines, PubMed, Embase, Google Scholar and Lilacs, focusing on the association between the different contraceptives more often used by women and HPV serotypes. We found that the mechanisms of contraceptives can modify the natural history of HPV infection and the development of cervical cancer due to local changes in the cervix and alterations in the host-virus dynamics, although regarding some, such as the IUD, there is still debate; also, it is described the use of condoms reduces the risk of HPV infection and progression of precancerous lesions.

* Autor para correspondencia:

Lina Maryudi Rodríguez López, Universidad del Tolima, e-mail: linismrl@gmail.com

Cómo citar:

Rodríguez et al. Relación entre los principales serotipos de Virus de Papiloma Humano-VPH, cáncer cervicouterino y métodos de planificación. Año 2022; Vol. 2: 115-127.

Introducción

El cuello uterino es la parte fibromuscular inferior del útero y su conformación depende en gran medida de la edad, la paridad y el momento del ciclo menstrual de cada mujer. Tiene una función importante en el soporte anatómico de los genitales internos, es protagonista durante el parto y el nacimiento, cumple una función secretora al producir el moco cervical, degrada la viscosidad y permite el paso de los espermatozoides al tracto genital superior, en pro de la fecundación y adicionalmente actúa como protector contra las infecciones vaginales. Esta revestido por epitelio escamoso estratificado no queratinizante y por epitelio cilíndrico, el cual es sustituido por otros epitelios cuando hay procesos de displasia, precursores del cáncer-cérvico uterino.(1)

El cáncer cervicouterino es el más común en mujeres de todo el mundo, el segundo en el grupo etario de los 15 a los 44 años (2) y, en Colombia, es la primera causa de muerte por cáncer entre mujeres de 30 a 59 años (3). Aproximadamente 260.000 mujeres mueren en el mundo a causa de esta patología, 3300 de ellas en Colombia y el 88% del total son mujeres de países en vía de desarrollo (4). En Latinoamérica y el Caribe el cáncer cervical corresponde al 13% de todos los cánceres en pacientes femeninas y los países subdesarrollados tienen el 85% de la carga de enfermedad global (5). Factores comunes a la mayoría de estos países, tales como prevalencia de inmunocompromiso (VIH), barreras físicas, geográficas, económicas o culturales para acceder a oportunidades de diagnóstico o tratamiento hacen posible identificar una asociación entre el cáncer cervical y el estado socioeconómico de un país(6).

Objetivo

Identificar la asociación entre los diferentes métodos de planificación hormonales y no hormonales empleados por las mujeres en edad fértil y el desarrollo de la infección por VPH o cáncer cervicouterino para contribuir a la formulación de recomendaciones precisas y efectivas respecto a planificación familiar y salud sexual.

Metodología

Se realizó una búsqueda con términos Mesh y Emtree, en sus respectivas bases de datos (PubMed, Lilacs, EMBASE y Google Scholar) enfocada en la asociación entre métodos anticonceptivos y el VPH. Se encontró una amplia variedad de artículos desde enero 2016 hasta la fecha de los cuales se clasificaron los más relevantes realizando un screening por título inicialmente, después por Abstract y, por último, por texto completo. Se descartaron aquellos que

mencionaran las palabras clave únicamente en secciones como conflicto de intereses y descripción de la población, los que no tuvieran disponible texto completo, que no tuvieran disponible una versión en inglés o español, las cartas al editor, comentarios y respuestas.

Summary

HPV is the number one sexually transmitted virus in latin american countries and is responsible for most of the cases of cervical cancer in women in a reproductive age. We conducted a systematic review of the literature in the most important search engines, PubMed, Embase, Google Scholar and Lilacs, focusing on the association between the different contraceptives more often used by women and HPV serotypes. We found that the mechanisms of contraceptives can modify the natural history of HPV infection and the development of cervical cancer due to local changes in the cervix and alterations in the host-virus dynamics, although regarding some, such as the IUD, there is still debate; also, it is described the use of condoms reduces the risk of HPV infection and progression of precancerous lesions.

Introduction

The cervix is the lower fibromuscular part of the uterus and its conformation depends largely on the age, parity and time of the menstrual cycle of each woman. It has an important function in the anatomical support of the internal genitalia, it is the protagonist during labor and birth, it fulfills a secretory function by producing cervical mucus, it degrades the viscosity and allows the passage of spermatozoa to the upper genital tract, in favor of fertilization and additionally acts as a protector against vaginal infections. It is lined by non-keratinizing stratified squamous epithelium and by columnar epithelium, which is replaced by other epithelia when there are processes of dysplasia, precursors of cervical cancer.(1)

Cervical cancer is the most common in women worldwide, the second in the age group of 15 to 44 years (2) and, in Colombia, it is the first cause of death from cancer among women from 30 to 59 years (3). Approximately 260,000 women die in the world due to this pathology, 3,300 of them in Colombia and 88% of the total are women from developing countries (4). In Latin America and the Caribbean, cervical cancer accounts for 13% of all cancers in female patients and underdeveloped countries have 85% of the global disease burden (5). Factors common to most of these countries, such as the prevalence of immunocompromise (HIV), physical, geographic, economic or cultural barriers to access diagnostic or treatment opportunities, make it possible to identify an association between cervical cancer and the socioeconomic status of a country. (6).

Objectives

To identify the association between the different hormonal and non-hormonal contraceptive methods used by women of childbearing age and the development of HPV infection or cervical cancer to contribute to the formulation of accurate and effective recommendations regarding birth control and sexual health.

Methodology

We conducted a search of the literature in the most important search engines, PubMed, Embase, Google Scholar and Lilacs, focusing on the association between the different contraceptives more often used by women in a reproductive age and HPV. From January 2016 to today there were many articles found and they were later filtered out by title, then by abstract and lastly, by full text, finally choosing 50. Those that mentioned key words only describing population or describing conflict of interests were ruled out as were those that did not have full text available or that didn't have an english or spanish version available, letters to the editor and comments.

Eventos históricos imprescindibles del VPH

En 1933, Shope aisló el primer papillomavirus en los conejos cola de algodón (4), y posteriormente en estos mismos animales se provocaron carcinomas escamosos aplicando alquitrán de hulla como

promotor tumoral de los papilomas.(5)(7)

En 1956 Koss y Durfee acuñaron el término *atipia coilocitótica* para describir los cambios de las células escamosas anormales caracterizadas por grandes vacuolas perinucleares (coilocitos) que se encontraban en citología cervical de pacientes con displasia y carcinoma invasor.(8) En 1976 Meisels y Fortín (9) y en 1977 Purola y Savia(10), propusieron que las células del condiloma acuminado que por ultraestructura contenían partículas virales compatibles con VPH eran idénticas a los coilocitos descritos por Koss y Durfee.

Desde 1977, Zur Hausen sugirió que podía existir asociación entre VPH y cáncer cervical. (2). En la misma década de los setenta se describieron los modelos de carcinogénesis inducida por virus en humanos en pacientes con carcinomas escamosos cutáneos originados en epidermodisplasia verruciforme, enfermedad causada por un tipo de VPH.(11)(12).

Finalmente, con el advenimiento de la biología molecular fue posible la caracterización molecular de este virus. (13)(15).

Datos moleculares relevantes

Esta familia infecta los epitelios de mamíferos y otras especies vertebradas. El VPH pertenece a cinco de 18 géneros de la familia *Papillomaviridae*: *alfa*, *beta*, *gamma*, *mu* y *un*.(16).

Tabla 1: Zonas abiertas de lectura del Virus del Papiloma Humano-VPH

	Funciones principales de cada uno de los genes.
E1	Modulador de la replicación de AND
E2	Regulación de la transcripción viral
E3	Desconocida
E4	Disrupción de la citoqueratina en células escamosas
E5	Ligada a transformación celular y receptores de factores de crecimiento
E6	Proliferación y transformación celular, ligada a p53
E7	Proliferación y transformación celular, activación de la transcripción, ligada a gen Rb
L1	Mantenimiento de la proteína mayor de la cápside
L2	Mantenimiento de la proteína menor de la cápside

Fuente: Tomada para fines académicos de "Biología del Virus del Papiloma Humano y técnicas de diagnóstico".

Los papilomavirus se caracterizan por ser pequeños virus no envueltos que miden entre 45 nm a 55 nm de diámetro, con una cápside icosaédrica de proteína. Su genoma de ácido desoxirribonucleico (ADN) circular de doble cadena de aproximadamente 8,000 pares de bases de longitud, contiene nueve o 10 regiones codificantes, denominadas Zonas Abiertas de Lectura (ORFs por sus siglas en inglés). Dichas ORFs son secuencias de nucleótidos que codifican proteínas no estructurales (enzimas) involucradas en la regulación de las funciones virales, así como proteínas estructurales involucradas en la producción de las diferentes partículas del virus. Aquellas que codifican proteínas no estructurales son conocidas como genes de expresión temprana o E ("early") y las que codifican proteínas estructurales se denominan genes de expresión tardía o L ("late"), de acuerdo con si son expresados antes o después de la síntesis del ADN destinado a ser ensamblado en las partículas de progenie viral. En el VPH, siete u ocho de las regiones ORFs codifican para genes tempranos y únicamente dos para genes tardíos. Contiene además una región no codificante, conocida como región larga de control o región reguladora principal, cuyas secuencias se encargan de la regulación de la expresión de todos sus genes, tanto de las regiones temprana como tardía (Tabla 1),(16).

Lo indispensable del VPH y sus manifestaciones clínicas

La infección genital por el Virus del Papiloma Humano (VPH) es parte crucial en el origen del cáncer cervical y también del cáncer de vagina, vulva, ano, pene y cabeza y cuello (7). Se describe que más del 95% de los casos de cáncer cervical se deben al

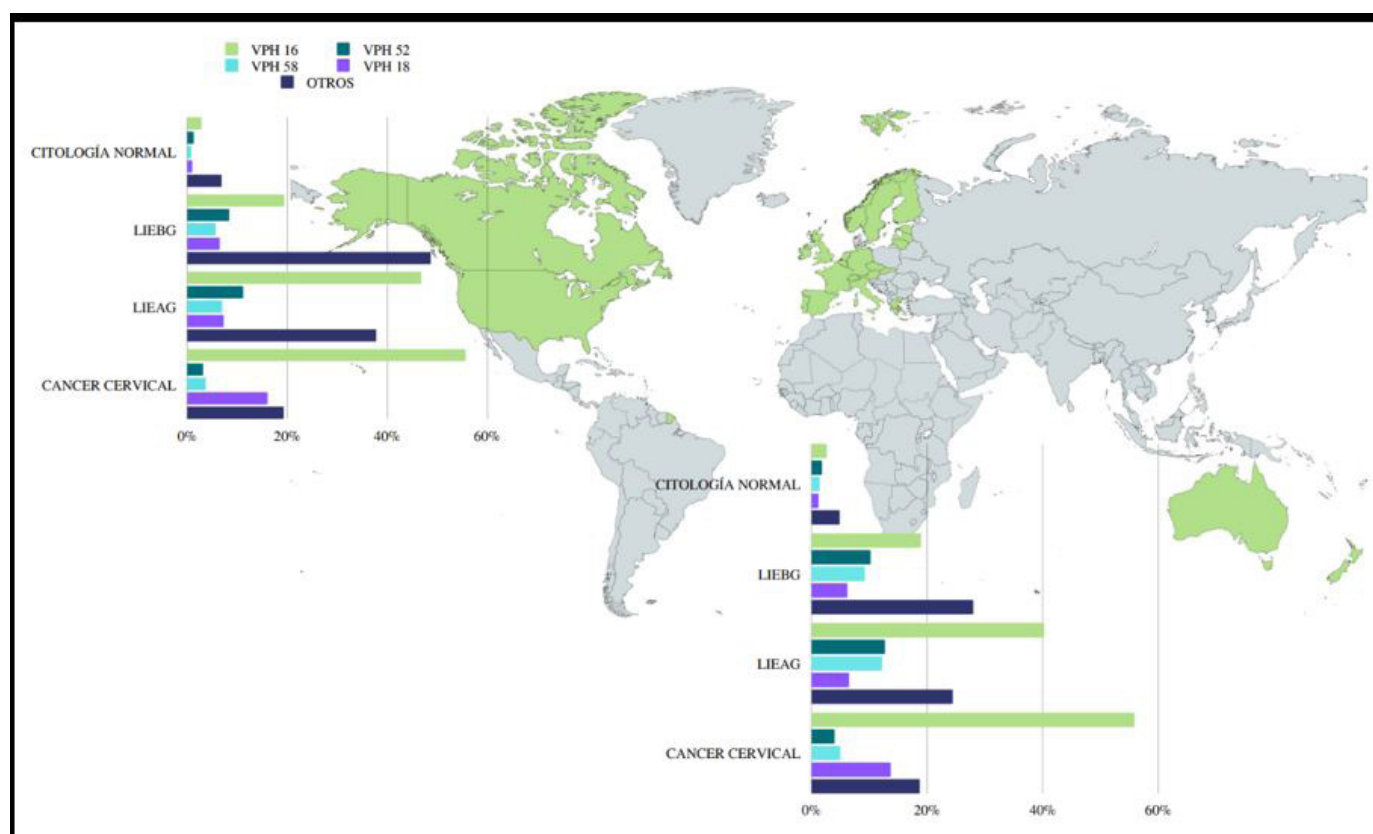
VPH,(8). Es un virus ADN de doble cadena que infecta el epitelio. Se han identificado más de 200 tipos y se pueden clasificar en dos grupos. Primero, los de bajo riesgo (no oncogénicos) como los tipos 6 y 11, que producen entidades benignas como papilomatosis respiratoria recurrente y verrugas tipo condiloma acuminado (lesiones proliferativas, generalmente múltiples, exofíticas, sésiles o pediculadas de localización genital o anal).

Su evolución es impredecible, pudiendo crecer rápidamente hasta llegar a dimensiones considerables o bien estabilizarse y reducirse espontáneamente hasta desaparecer por completo (9). Y segundo, los de alto riesgo (oncogénicos) que incluyen los tipos 16 y 18. Estos últimos son causa necesaria para el desarrollo de cáncer cervical pero no causa suficiente. Existen varios factores adicionales que determinan si el cáncer se desarrollará o no (como el inicio temprano de relaciones sexuales, embarazos tempranos, multiparidad, conductas sexuales inseguras, tabaquismo, inmunosupresión, condiciones nutricionales e ingesta de anticonceptivos orales (ACO) por más de cinco años) (4). Estos serotipos pueden ser responsables tanto de anomalías cervicales de bajo grado como de lesiones precancerosas y cánceres anogenitales. El VPH tipo 16 causa aproximadamente el 50% de los casos de cáncer cervical en el mundo y, junto con el 18, alcanzan el 66%. Los tipos 31, 33, 45, 52, y 58 (también de alto riesgo) causan otro 15% y el 11% de todas las neoplasias asociadas al VPH (10).

La infección persistente por VPH puede provocar lesiones precursoras como neoplasia intraepitelial cervical (NIC II o NIC III) o adenocarcinoma in situ (AIS). Aunque la mayoría de las infecciones

Bajo riesgo	Alto riesgo
6, 11, 40, 42, 43, 44, 61	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82
Lesiones benignas (condilomas, verrugas, genitales, neoplasias intraepiteliales de bajo grado). Infrecuente progresión a lesiones de alto riesgo	Pueden producir cáncer invasivo cervicouterino, vulva, pene o ano Lo más frecuentemente asociados a cáncer de cuello uterino son los 16 y 18

Figura 1. Distribución de los diez tipos oncogénicos de VPH más frecuentes en relación con los resultados de citología de mujeres en países desarrollados (arriba) y no desarrollados o en vía de desarrollo (abajo). LIEBG: Lesión intraepitelial de bajo grado. LIEAG: Lesión intraepitelial de alto grado.



Fuente: Tomado para fines académicos de: Human Papillomavirus and Related Diseases Report (2021).

por VPH cursan asintomáticas y autolimitan, y la mayoría de las lesiones precancerosas resuelven espontáneamente, existe el riesgo de que la infección cronicque y las lesiones progresen en un promedio de 20 años a cáncer de células escamosas en el caso de las NIC, y adenocarcinoma en el caso del AIS(11),(12).

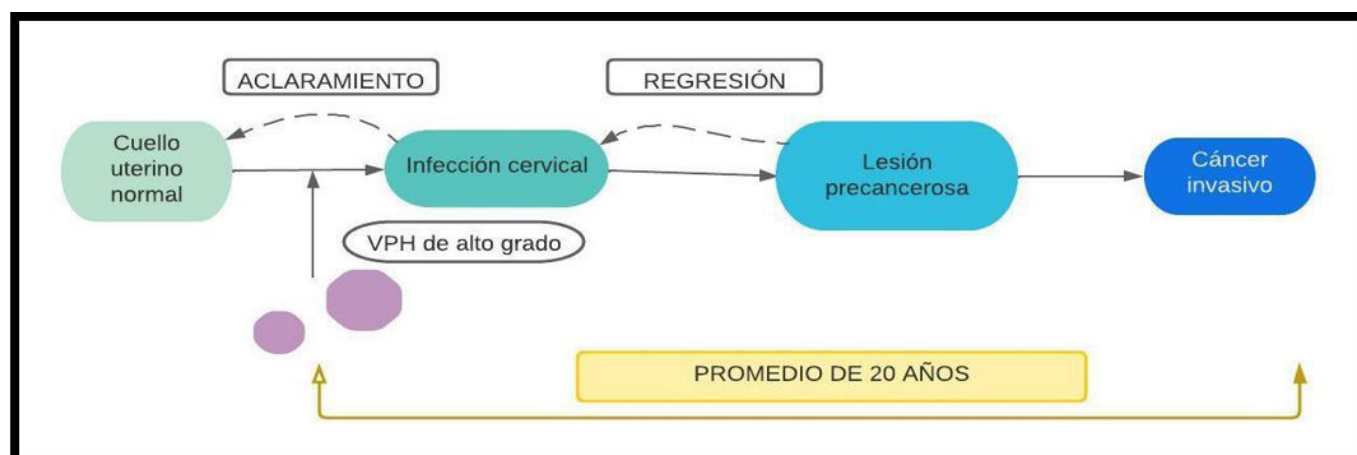
Prevención, tamizaje y nuevos métodos diagnósticos

Como parte del plan de prevención del VPH y, por lo tanto, del cáncer de cuello uterino, se han implementado diversas estrategias, la más importante de ellas, la vacunación. Existen varios esquemas: la vacuna Gardasil, es una vacuna tetravalente elaborada a partir de la proteína recombinante de VPH 16, 18, 6, 11, que se coloca en los meses 0, 2 y 6, y Cervarix, que es una vacuna bivalente compuesta de proteínas de VPH 16 y 18, que se coloca en los meses 0, 1 y 6. Los resultados de los estudios clínicos en mujeres de 16 a 23 años muestran que ambas vacunas en los esquemas descritos tienen una alta eficacia profiláctica en la prevención de infecciones por VPH y lesiones precancerosas asociadas (13). Sin embargo, en 2016 el CDC reportó que solo el 55.2% de las adolescentes

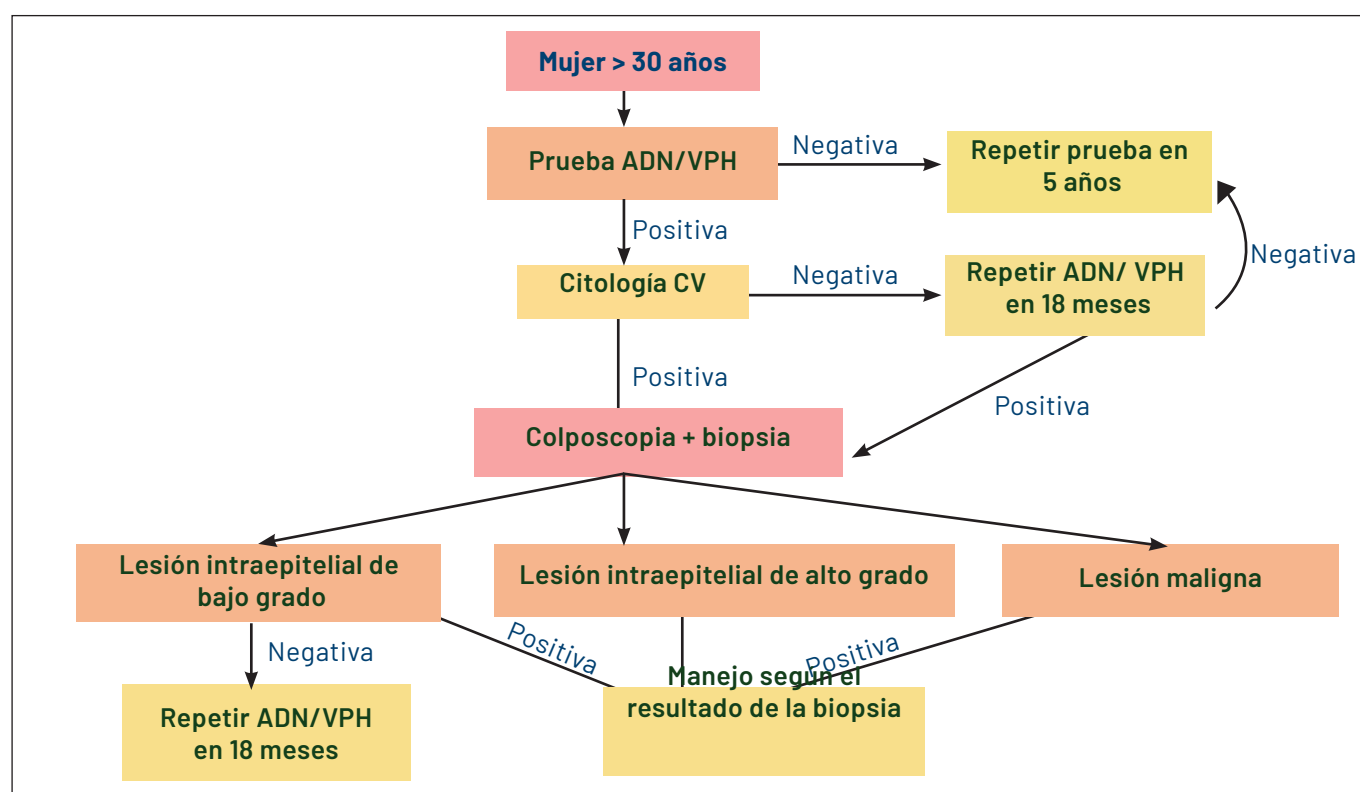
(13-17 años) tenían su esquema vacunal completo (14).

De la mano de la prevención se han implementado pruebas específicas para la detección temprana del cáncer cervical. En mujeres de 25 a 30 años se realiza citología de cuello uterino (en esquema 1-1-3) y a partir de los 30 años, pruebas de ADN/VPH para los genotipos de alto riesgo. Las técnicas moleculares son la principal herramienta de detección del ADN viral, dado que no existen métodos rutinarios de cultivo. Se usa el gen E1, L1 y L2 que codifican proteínas de la cápside viral que se usan para identificar los distintos genotipos. Dentro de estos métodos están los de amplificación, bien sea por reacción de cadena de la polimerasa (PCR) o por amplificación de señal tipo "hybrid capture" o HC2 que es *Gold Standard*.(15)(16)(17)

Estas pruebas de ADN tienen mayor sensibilidad y la misma especificidad, pero se diferencian de la citología cervical, ya que pueden detectar la presencia o ausencia del VPH así como la persistencia de infección, es decir, permiten la identificación de poblaciones en riesgo(4)(18). Las pruebas de tipificación actuales se basan en la identificación de tipos de alto riesgo en lugar de la identificación de tipos individuales dado que tiene poca relevancia

Figura 2: Historia natural de la infección por VPH y su progresión a cáncer invasivo.

Fuente: Elaboración propia de los autores, para fines de este estudio.

Figura 3: Algoritmo de tamizaje y manejo

Fuente: Elaboración propia de los autores para fines de este estudio.

clínica (16)(17).

Otras opciones novedosas de diagnóstico que se han planteado en la actualidad, aunque aún requieren más estudios para poderse establecer como métodos diagnósticos en oncología, son la detección de anticuerpos específicos contra VPH 16 y 18 para cáncer de cuello uterino y VPH 16 en el caso de cáncer de cabeza y cuello (19). También se han descrito para tamizaje y pronóstico la detección de metabolitos relacionados con los serotipos de

alto riesgo en orina, como los descritos por Godoy-Vitorino et al (20): 5-oxoprolinato, ácido eritrónico y ácido N-acetilaspártico, metabolitos involucrados en procesos bioquímicos energéticos y metabólicos. Igualmente, la genotipificación por medio de pruebas moleculares para la detección de tipos específicos de VPH (20) e incluso el uso de micro-RNA como biomarcador (22) se han descrito para este y otros tipos de cáncer.

Cada vez se desarrollan mejores maneras de mantener control y recolección de datos y de

muestras. En los últimos años ha ganado fuerza el concepto de auto recolección de muestra para estudio de genotipos de alto riesgo de VPH, sobre todo en pacientes con pérdida de seguimiento, quienes acceden a tamizaje más fácilmente con métodos enviados a casa, como el envío de un kit sellado, devolución prepagada y recordatorios a quienes no responden, con resultados positivos, con una especificidad mayor al 70%, pero con incluso mejores índices en cobertura y aceptabilidad (23). Si bien, no es una realidad en Colombia ni en Latinoamérica, abre las puertas a nuevas maneras de tamizar y reducir los números del cáncer cervical (23)(24).

Actualidad de la anticoncepción en contexto de VPH.

Los métodos anticonceptivos son variados, no existe un consenso sobre cuál es el mejor porque la elección va siempre sujeta a las preferencias y a las comorbilidades/condiciones de la paciente o la pareja. Desde la década de los 60s ha crecido exponencialmente el número de mujeres que hacen uso de estos métodos con fines anticonceptivos y hasta casi un tercio, para usos off label o no anticonceptivos, como dismenorrea, síndrome de ovario poliquístico (SOP), sangrado irregular o para evitar enfermedades de transmisión sexual (25). Así, en la adolescencia el principal método es el preservativo masculino casi en la mitad de las pacientes, después los ACOS, anillo vaginal, parche y por último métodos de larga duración como el DIU y los implantes subdérmicos (26); contrario a lo que ocurre en mujeres mayores "casadas o unidas", en quienes la esterilización tubárica se consolida como primer método de planificación familiar, seguido de inyectables de depósito y en tercer y cuarto lugar, ACOS y DIU (27).

En múltiples estudios se han encontrado relaciones entre algunos anticonceptivos con diferentes enfermedades de transmisión sexual. Uno de los factores más importantes es el

comportamental que considera que, estando protegidas contra embarazo, muchas mujeres dejan la prevención y el uso de condón en un segundo plano, lo que conlleva contactos sexuales inseguros. De hecho, el uso correcto del preservativo disminuye el riesgo de infección, favorece la eliminación del virus y disminuye el riesgo de progresión de las lesiones precancerosas (28), aunque no ofrece protección completa dado que no cubre todas las áreas que potencialmente se infectan por VPH i.e. región perianal y perineal (29).

Adicionalmente, los anticonceptivos de depósito y los ACOS se han relacionado de manera significativa con el desarrollo de múltiples infecciones del tracto genital (30) por diversas razones. Por ejemplo, las usuarias de anticonceptivos hormonales tienen mayor asociación con infección por VPH por la acción de los esteroides exógenos sobre el genoma del virus, mutaciones que favorecen la proliferación celular, y el hecho de que la progesterona aumenta la transcripción de ciertos tipos de VPH (31). Así mismo, la respuesta inmune y los niveles y acción de las células de respuesta están reguladas por las hormonas sexuales. Las mujeres que consumen ACOS tienen IgA e IgG disminuidas, lo que favorece la infección no solo por VPH y la aparición de lesiones verrucosas, (30),(31) sino también por clamidia, gonorrea, tricomonas, herpes y sífilis (32).

También respecto a los ACOs, los oncogenes E6 y E7 del VPH 16 promueven el desarrollo, la persistencia y progresión de la enfermedad ante elevadas dosis estrogénicas en modelos animales con ratones transgénicos (28). Este riesgo está asociado con el uso actual de ACOs, aumenta con la duración del uso y disminuye progresivamente al suspenderlos (33).

Por otro lado, quienes prefieren métodos de sólo progestina pueden estar en riesgo por los cambios en el epitelio vaginal secundarios al hipoestrogenismo, la degradación del moco cervical y cambios en la microbiota vaginal (si es dominada por no-lactobacilos se ha asociado a VPH de alto y bajo riesgo) lo que favorece inflamación y cambios

Tabla 3: Resumen de recomendaciones de anticoncepción en pacientes con patología cervical.

Método		Combinados	Progestina	Implante subdérmico	Inyectables	DIU T de cobre	DIU Hormonal
Categoría	NIC	2	1	2	2	1	2
Categoría	CCU	2	1	2	2	2 o 4	2 o 4

Fuente: Adaptado para fines académicos de Tabla resumida de los criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos. Actualización del 2012 (41)(42).

crónicos (30)(34).

Con el uso de implantes subdérmicos, por ejemplo, no se inhibe la FSH, el reclutamiento ovárico persiste, así como la influencia del propio estrógeno, y este último parece ser participe como cofactor con el VPH y el desarrollo del cáncer cervicouterino (28) (30). Pero en concreto las guías inglesas consideran que la información es insuficiente para relacionar este método con el desarrollo de algún cáncer del tracto reproductor femenino (36).

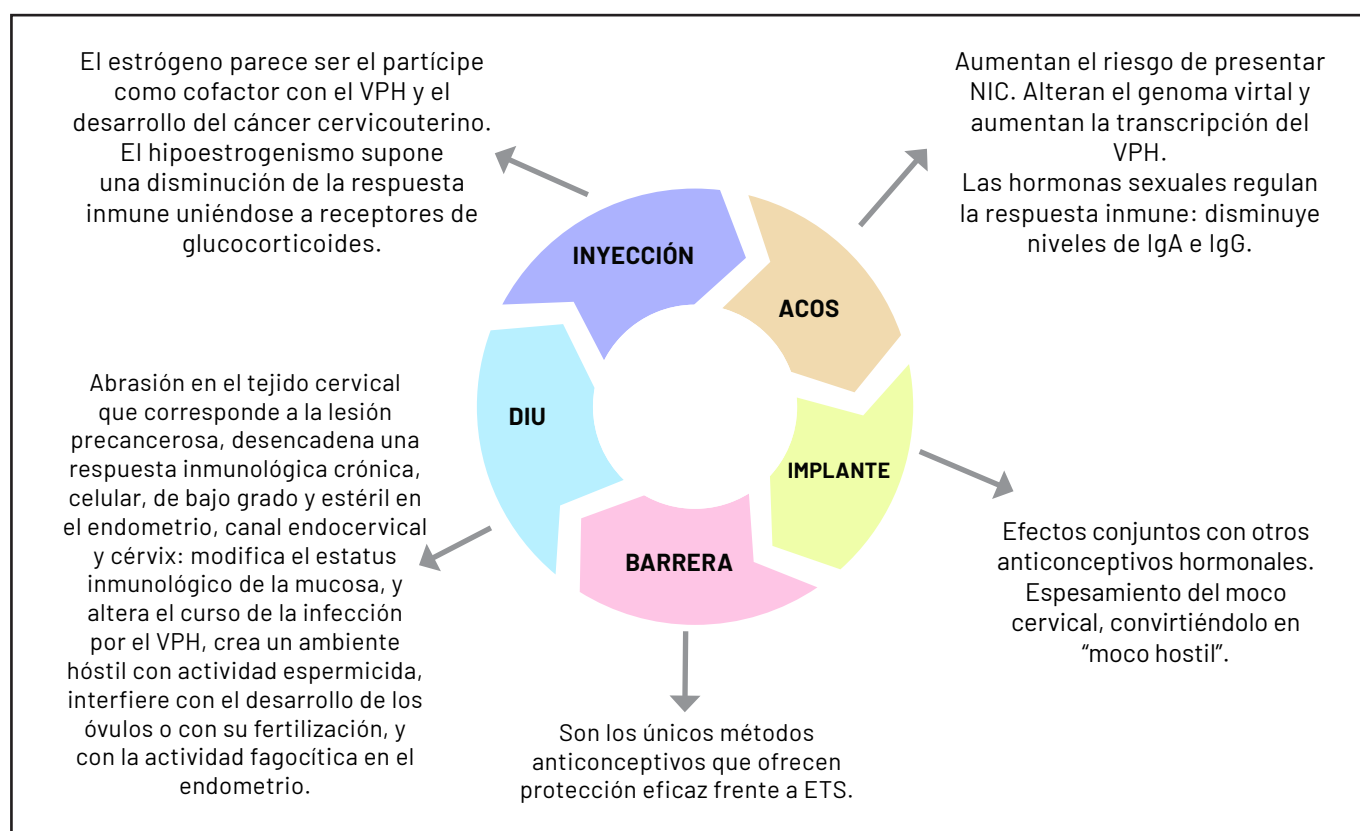
Previamente se pensaba que el DIU de cobre podía alterar la historia natural de la infección, previniendo la aparición de lesiones precancerosas y disminuyendo a la mitad el riesgo de ser diagnosticada con cáncer cervical comparado con usuarias de otros métodos anticonceptivos, tal como lo concluyen DeSapri y Batur (36), quienes encontraron que las usuarias de DIU de cobre tienen un menor riesgo de displasia cervical de alto grado comparadas con aquellas que usan el DIU hormonal liberador de levonorgestrel, y aunque desconocen la razón, proponen la reacción a cuerpo extraño y aumento de las prostaglandinas en útero y trompas, secundario a la presencia de iones de cobre, además de la inflamación secundaria a la instrumentación.

Sin embargo, esto es debatido; una cohorte estudiada por Averbach et al (37) en 2016 no encontró relación con la adquisición o persistencia del VPH y algunos autores consideran que la evidencia disponible no es suficiente para afirmar que el DIU sea protector contra el VPH (28).

Las guías inglesas sobre anticoncepción y la 5ª edición de los criterios de elegibilidad de la OMS, sugieren que existe una asociación débil entre el cáncer de cuello uterino y el uso prolongado de AMPD por más de 5 años; este riesgo disminuye progresivamente tras suspenderlos (28).

En conclusión, así como los métodos de planificación son variados, sus efectos en la fisiología de la mujer también lo son, sin embargo basados en los hallazgos de los estudios revisados se puede recomendar a mujeres con lesiones precancerosas o cáncer cervicouterino utilizar el método de barrera y evitar uso de ACO y AMPD; no hay suficiente evidencia para recomendar o contraindicar el uso de implante subdérmico y DIU en estas pacientes y por lo tanto, se incita a investigación en este campo.

Figura 4: Cambios fisiopatológicos provocados por los anticonceptivos que facilitan la infección por VPH

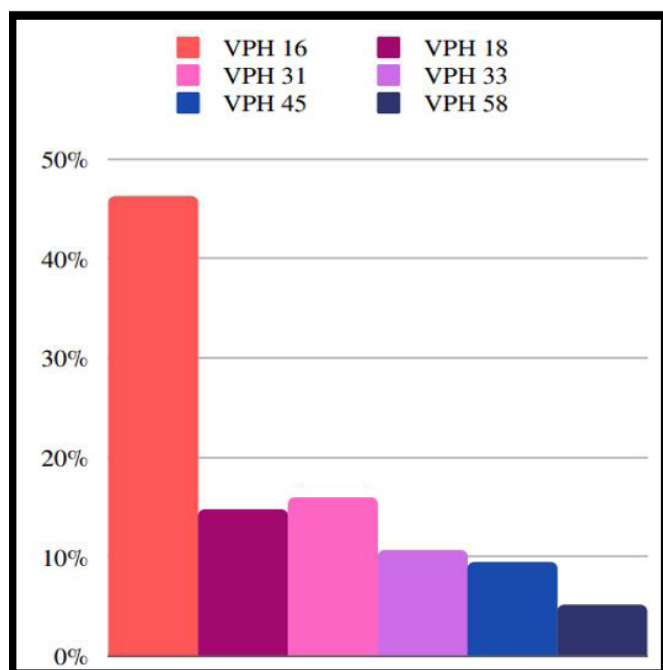


Fuente: Tomado y adaptado para fines académicos de Anticonceptivos orales combinados(38), Manejo de los Implantes Subdérmicos de Etinogestrel en Atención Primaria(39), Guía: Métodos Anticonceptivos y VPH 2018(28), *Hormonal Contraceptives and the Acquisition of Sexually Transmitted Infections: An Updated Systematic Review. Sexually Transmitted Diseases*(30), Relación Entre el Dispositivo Intrauterino y la Neoplasia Cervical(40).

¿Y la situación del VPH en Colombia?

Desde el 2007 la Fundación Instituto de Inmunología de Colombia (FIDIC) viene desarrollando un trabajo de investigación que tiene como objetivo la realización de ADN/VPH y citologías a mujeres colombianas y la posterior identificación de los tipos de VPH más comunes en nuestra población. Describen una prevalencia cercana al 50% con predominio del tipo 16 como se describe en la figura 5.(43).

Figura 5: Prevalencia de los principales tipos de VPH de alto riesgo en citologías de mujeres colombianas.



Fuente: Tomada y adaptada del estudio "Virus del papiloma humano en cinco regiones de Colombia : una realidad latente [Internet]. 1Library.co. [citado el 3 de septiembre de 2022].

En Colombia, se realiza la tamización en casi todo el territorio con citología cervicovaginal e incluso con inspección visual únicamente, el ADN/VPH es exclusivo de las zonas urbanas. Es necesario que se implementen a gran escala los métodos moleculares y estar a la vanguardia con métodos nuevos que se están desarrollando en el mundo, así como adelantarnos en temas de prevención.

A mediados del 2012 se incluyó la vacuna contra el VPH en el programa de inmunización nacional de nuestro país (PAI). Inicialmente fue dirigido a niñas desde los 9 años con resultados satisfactorios dados por tasas de cobertura de más del 80% hasta junio del 2014. Sin embargo, para el 2016 este indicador disminuyó al 14% después de que en Carmen de Bolívar centenares de niñas reportaran efectos adversos tras la administración de la vacuna, aunque posteriormente se desmintiera relación entre estos eventos.

Se han lanzado varias estrategias con el propósito de recuperar la confianza de la población en la vacuna con cierto éxito. Por ejemplo, la Liga Colombiana Contra el Cáncer, el Ministerio de Salud de Colombia, las autoridades locales, la Sociedad Americana del Cáncer y la Universidad Johns Hopkins lanzaron un proyecto hace 4 años logrando alcanzar índices de cobertura del 83% en 2019. Modelos similares se han implementado en departamentos como Nariño, Arauca, Valle y Antioquia.(44)

Actualmente, en el PAI sigue siendo una de las metas más importantes controlar la incidencia de casos de VPH en el país, controlar la información incorrecta sobre la vacuna del VPH y propiciar una decisión informada sobre su aplicación. Igualmente, necesario es potenciar el trabajo preventivo y de salud pública en el tema para prevenir el crecimiento de esta enfermedad que es, inherentemente, prevenible.(45).

Asociaciones de importancia relevante en la afección por VPH

1. Factores de riesgo como el tabaquismo, otros virus, mutaciones genéticas al azar, entre otros. Estos factores actúan como inductores de inestabilidad cromosómica con desarrollo de aneuploidía en el sitio específico en el que el VPH se integra al genoma, con pérdida de los signos que regulan la expresión de E6/E7. Por otra parte las células basales derivadas de la sobreexpresión de E6/E7 tienen mayor predisposición a la adquisición de errores genéticos adicionales, como las mutaciones puntuales.

2. Una supresión inmunológica selectiva permite el desarrollo de neoplasias, tanto por predisposición a la infección con virus oncogénicos como por el escape de las células neoplásicas a los mecanismos reguladores del huésped.

3. Por otra parte, ciertos agentes terapéuticos como la azatioprina, los corticoesteroides y los agentes alquilantes potencian aún más el compromiso del sistema inmune. Al respecto se ha visto que las pacientes con trasplante renal tienen un incremento en el riesgo relativo para desarrollar cáncer de cérvix (5.4 veces más que la población general).

4. El tipo de VPH asociado con mayor frecuencia, fue el 16. En una población de pacientes con artritis reumatoide (AR) también se corroboró esta asociación, tal como lo revela el estudio de Flores y colaboradores, realizado en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, quienes demostraron que las pacientes con artritis reumatoide (AR) tenían mayor frecuencia en la infección por VPH, en comparación con población pareada sin AR (48% vs.

22% en población sana). En la población con AR, los tipos de VPH prevalentes fueron el 59 y 83.

5. Delmas y colaboradores demostraron que la prevalencia y la incidencia de lesiones intraepiteliales en las pacientes con VIH es dos veces mayor en las pacientes que tenían cuentas de linfocitos CD4+ menores a 2×10^8 y que además no respondían al tratamiento cuando no habían sido tratadas previamente con antirretrovirales.

6. Cambios morfológicos que ocurren en el epitelio y que observamos con microscopía convencional con los cambios moleculares que han sufrido las células infectadas, ejemplo de esto son:

- Crecimiento nuclear e hiper cromasia como resultado directo de la síntesis del ADN del huésped, mediada por la activación de los genes virales E6/E7.
- Aumento en la relación núcleo-citoplasma a causa de una síntesis anormal del ADN del huésped mediada por E6/E7.
- Halos perinucleares producidos por una forma anormal de citoqueratina regulada por la expresión del gen E4 del VPH.

7. El proceso de la integración y expresión de los oncogenes virales puede darse también en forma incompleta, entonces las células provenientes de la superficie tendrían un crecimiento nuclear menos importante y que pueden ser el equivalente de las Células Escamosas Atípicas de Significado no Determinado, denominadas como ASCUS por sus

siglas en inglés.

8. El VPH 18 parece tener más éxito en inducir cambios glandulares que otros tipos de VPH, probablemente porque tiene mayor facilidad para integrarse en el genoma humano y también porque parece tener mayor predisposición a integrarse a células que van a diferenciarse hacia otro tipo de epitelio.

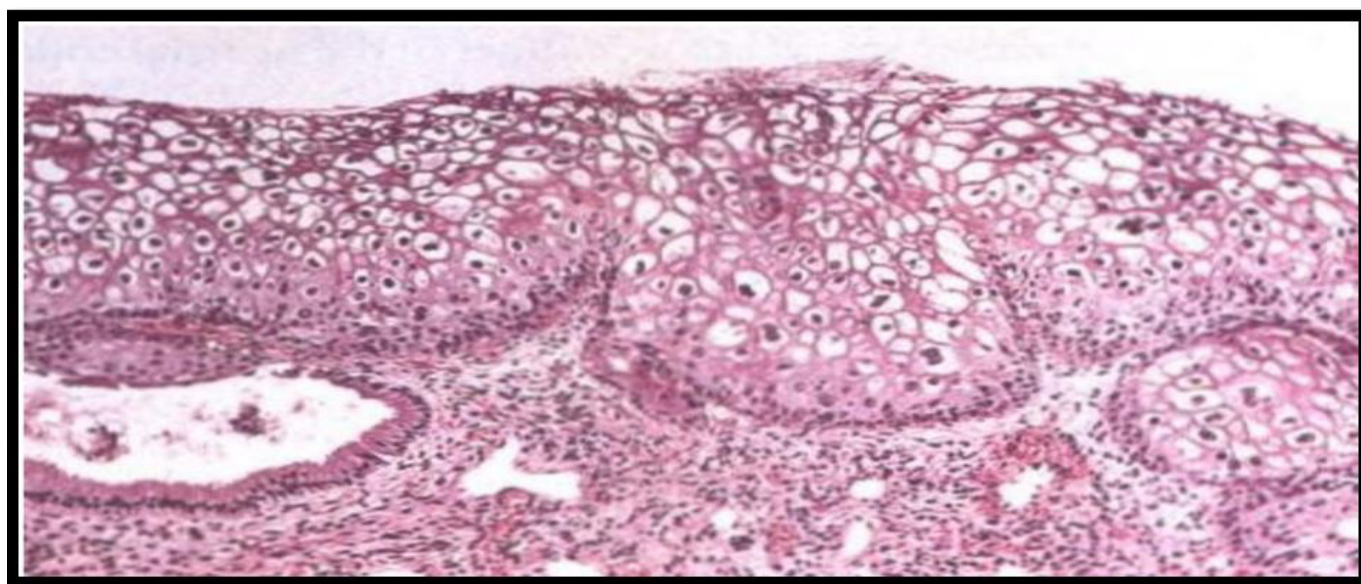
9. Según *Riethdorf* la proteína p16, que normalmente funciona como un supresor tumoral asociado a la quinasa dependiente de ciclina, se encuentra aumentada en las lesiones glandulares y escamosas malignas o premalignas y no en las lesiones glandulares benignas, por una relación con la producción de las oncoproteínas virales E6/ E7 del VPH 16, de tal manera que la proteína p16 pudiera ser utilizada como un marcador en las técnicas de inmunohistoquímica para diferenciar lesiones glandulares malignas de lesiones glandulares que semejan esta lesión como la metaplasia tubárica, la hiperplasia microglandular y la endometriosis.

Conclusiones

Los principales serotipos de VPH de importancia en salud pública por su relación con el desarrollo de cáncer cervicouterino son el 16 y el 18, los cuales hacen parte de los serotipos cubiertos por las vacunas disponibles actualmente.

Los cambios fisiológicos producidos en el cuerpo de la mujer, propios del mecanismo de acción de los métodos anticonceptivos pueden modificar la

Figura 7: Inmunohistoquímica de un cérvix con cambios morfológicos por VPH : LSIL (CIN 1) del cuello uterino. Esta lesión, también conocida como coníloma plano, se caracteriza por atipia coilocítica y suele asociarse a infección por VPH 6 o VPH 11.



Fuente: Tomado para fines académicos de <https://www.eurocytology.eu/es/course/478t>. "Estudio de la asociación de los virus del papiloma humano y el cáncer de cuello uterino".

historia natural de la infección por VPH. De gran importancia, el hipoestrogenismo propio de los métodos inyectables/orales de sólo progestina que modifica el microambiente vaginal, o la acción de las hormonas sexuales sobre la regulación de la respuesta inmune.

Otro factor importante en la asociación entre métodos de planificación y el virus del papiloma es que independientemente del estado hormonal, el uso correcto y consistente del preservativo disminuye el riesgo de infección, favorece la eliminación del virus y disminuye el riesgo de progresión de las lesiones precancerosas.

En cuanto al DIU, aunque previamente era la creencia, la evidencia es insuficiente para afirmar que es un factor protector contra el cáncer cervicouterino. Lo que sí se ha descrito es que el de cobre parece reducir el riesgo de displasia cervical de alto grado o neoplasia con respecto al de levonorgestrel.

Algunos autores sugieren una relación débil entre el uso por más de 5 años del acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) y el desarrollo de cáncer cervicouterino. Asimismo, se ha descrito que en presencia de dosis estrogénicas altas como en el caso de los anticonceptivos orales (ACOs), los oncogenes E6 y E7 del VPH 16 promueven el desarrollo de cáncer cervicouterino en ratones transgénicos.

Responsabilidades morales, éticas y bioéticas Protección de personas y animales

Los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes.

Confidencialidad de datos

Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación

No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

Potencial Conflicto de Interés(es)

Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.

Bibliografía

1. La colposcopia y el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical: Manual para principiantes [Internet]. Gov.co. [citado el 4 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://screening.iarc.fr/doc/colpoesmanual.pdf>
2. Human Papillomavirus and Related Diseases Report World [Internet]. [cited 2020 Aug 29]. Available from: <https://hpvcentre.net/statistics/reports/XWX.pdf>.
3. González M, González A, Rincón L. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la detección y manejo de lesiones precancerosas de cuello uterino. Guía completa. Colombia 2014.
4. Sánchez-Gómez LH, Yepes-Lujan FJ, Hernández-Flórez LJ. La vacunación contra el virus del Papiloma Humano en Colombia. Revista Gerencia y Políticas de Salud [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2022 Jun 30];13(27):5-9. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-70272014000200001.
5. Rey-Ares L. Eficacia y seguridad de la vacuna contra el virus de papiloma humano para la prevención del cáncer de cuello uterino: revisión sistemática y metaanálisis. Archivos Argentinos de Pediatría [Internet]. 2012 Dec 1 [cited 2021 Nov 3];110(6):483-9. Available from: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2012/v110n6a05.pdf>.
6. Hull, R., Mbele, M., Makhafola, T., Hicks, C., Wang, S., Reis, R.M. ... Dlamini, Z. (2020). Cervical cancer in low and middle-income countries (Review). *Oncology Letters*, 20, 2058-2074. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11754>.
7. WO V-B, Verónica R-F, Yeimer O-M. Virus Del Papiloma Humano: Revisión De La Literatura. Ciencia e Investigación Medico Estudiantil Latinoamericana. 2017 Apr 2;22(1).
8. Cervical cancer [Internet]. Who.int. [citado el 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer>.
9. Infecciones genitales por el virus del papiloma humano [Internet]. Elsevier.es. [citado el 10 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X19301223>.
10. Meites E, Gee J, Unger E, Markowitz L. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases, Cdc.gov. 2021 [citado el 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/hpv.html> Londoño B, Opina M, Muñoz N, Burgos G, Osorio L, López J, Murillo R, Noguera A.
11. Ministerio De Salud Y Protección Social Dirección de Promoción y Prevención Subdirección de enfermedades transmisibles Grupo de Enfermedades

- Inmunoprevenibles Gov.co. [citado el 30 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/Lineamientos%20VPH.pdf>.
12. División de STD Prevention. Virus del papiloma humano: Información sobre el VPH para los médicos [Internet]. 2007. Available from: https://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/observatorio_vih/documentos/literatura_interes/Virus%20del%20papiloma%20humano.pdf.
 13. Vacunación contra el Virus Papiloma humano - VPH en Colombia, para la prevención del cáncer de cuello uterino y verrugas genitales [Internet]. www.minsalud.gov.co. Available from: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/IA/INCA/1-vacunacion-contra-virus-papiloma%20humano-verrugas-genitales.pdf>.
 14. Oliveira CR, Rock RM, Shapiro ED, Xu X, Lundsberg L, Zhang LB, et al. Missed opportunities for HPV immunization among young adult women. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jul 11];218(3):326.e1-326.e7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.602>.
 15. Soheili M, Keyvani H, Soheili M, Nasser S. Human papilloma virus: A review study of epidemiology, carcinogenesis, diagnostic methods, and treatment of all HPV-related cancers. *Med J Islam Repub Iran* [Internet]. 2021;35:65. Available from: <https://mjiri.iums.ac.ir/article-1-7163-en.pdf>
 16. Ikenberg H. Laboratory diagnosis of human papillomavirus infection. *Curr Probl Dermatol* [Internet]. 2014;45:166-74. Available from: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000356515>.
 17. Guglielmo ZD, Rodríguez A. Métodos utilizados en la identificación del virus de papiloma humano. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2010 [cited 2022 Jul 11];33(1):71-7. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272010000100008.
 18. Arturo Isaza-Ruget M, Perez G, Lucía O, Deantonio-Suárez R, Alvarado-Heine C, Trujillo LM, et al. Exactitud del test ADN-HPV para la detección de la enfermedad cervical de alto grado (NIC 2+) en mujeres con anormalidades citológicas (ASC-US Y LSIL), afiliadas a la seguridad social en Bogotá (Colombia) - The accuracy of the HPV-DNA test for detecting highgrade disease (CIN 2+) in women with minor cytological abnormalities (ASC-US and LSIL) in patients affiliated to the social security system in Bogotá, Colombia [Internet]. [Org.co](http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v60n3/v60n3a02.pdf). [citado el 10 de julio de 2022]. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v60n3/v60n3a02.pdf>.
 19. Monroy-Iglesias MJ, Crescioli S, Beckmann K, Le N, Karagiannis SN, Van Hemelrijck M, et al. Antibodies as biomarkers for cancer risk: A systematic review. *Clin Exp Immunol* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 10];uxac030. Available from: <https://academic.oup.com/cei/advance-article/doi/10.1093/cei/uxac030/6563255>.
 20. Godoy-Vitorino F, Ortiz-Morales G, Romaguera J, Sanchez MM, Martinez-Ferrer M, Chorna N. Discriminating high-risk cervical Human Papilloma Virus infections with urinary biomarkers via non-targeted GC-MS-based metabolomics. *PLoS One* [Internet]. 2018 [cited 2022 Jul 10];13(12):e0209936. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0209936>.
 21. Del Mistro A, Adcock R, Carozzi F, Gillio-Tos A, De Marco L, Girlando S, et al. Human papilloma virus genotyping for the cross-sectional and longitudinal probability of developing cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or more: HPV genotyping for risk stratification. *Int J Cancer* [Internet]. 2018;143(2):333-42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.31326>.
 22. Al Bitar S, Ballouz T, Doughan S, Gali-Muhtasib H, Rizk N. Potential role of micro ribonucleic acids in screening for anal cancer in human papilloma virus and human immunodeficiency virus related malignancies. *World J Gastrointest Pathophysiol* [Internet]. 2021;12(4):59-83. Available from: <http://dx.doi.org/10.4291/wjgp.v12.i4.59>.
 23. Morgan K, Azzani M, Khaing SL, Wong Y-L, Su TT. Acceptability of Women Self-Sampling versus Clinician-Collected Samples for HPV DNA Testing: A Systematic Review. *Journal of Lower Genital Tract Disease*. 2019 Apr 1;23(3):193-9.
 24. Wielgos AA, Pietrzak B. Human papilloma virus-related premalignant and malignant lesions of the cervix and anogenital tract in immunocompromised women. *Ginekol Pol* [Internet]. 2020 [citado el 20 de julio de 2022];91(1):32-7. Disponible en: https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/GP.2020.0008/50137
 25. Santiago P, Moncayo B, Fabricio J, Zambrano M. Sec.es. [citado el 10 de julio de 2022]. Preferencias Anticonceptivas En Pacientes Atendidas En Consulta Externa Del Hospital Metropolitano De Quito Desde Enero A Noviembre Del 2019. Disponible en: http://hosting.sec.es/Memorias_Master/IB/temas/Consejo%20contraceptivo/Bravo_Macias.pdf.
 26. Rodríguez Jiménez MJ. Anticoncepción y prevención de infecciones de transmisión sexual en la adolescencia. *An Pediatr Contin* [Internet]. 2014 [citado el 10 de julio de 2022];12(6):362-5. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-articulo-anticoncepcion-prevencion-infecciones-transmision-sexual-S1696281814702185>.
 27. Planificación familiar: conocimiento y uso de métodos. Encuesta Nacional de Demografía y Salud 2010. Bogotá; 2011. p. 32. Disponible en: <http://uvsalud.univalle.edu.co/pdf/plan-desarrollo/capitulo-6.pdf>.
 28. Quílez J., Bosch J.M., Serrano J.R., González J.V., Lobo P., López-Arregui E., Quesada M. AEPCC-Guía: Métodos Anticonceptivos y VPH 2018; Disponible en: http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2019/01/AEPCC_revista09-Anticonceptivos-web.pdf.
 29. Soheili M, Keyvani H, Soheili M, Nasser S. Human papilloma virus: A review study of epidemiology, carcinogenesis, diagnostic methods, and treatment of all HPV-related cancers. *Med J Islam Repub Iran* [Internet]. 2021;35:65. Disponible en: <https://mjiri.iums.ac.ir/article-1-7163-en.pdf>
 30. McCarthy KJ, Gollub EL, Ralph L, van de Wijgert J, Jones HE. Hormonal Contraceptives and the Acquisition of Sexually Transmitted Infections: An Updated Systematic Review. *Sexually Transmitted Diseases* [Internet]. 2019 May 1;46(5):290-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30628946/>.
 31. Volpato LK, Siqueira IR, Nunes RD, Piovezan AP. Association between Hormonal Contraception and Injuries Induced by Human Papillomavirus in the Uterine Cervix. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Jun 30];40:196-202. Available from: <https://www.scielo.br/j/rbgo/a/MYk6wNXx37gfCnkPnNwThph/?lang=en>.

32. Deese J, Pradhan S, Goetz H, Morrison C. Contraceptive use and the risk of sexually transmitted infection: systematic review and current perspectives. *Open Access J Contracept* [Internet]. 2018 [citado el 20 de julio de 2022];9:91-112. Disponible en: <https://www.dovepress.com/contraceptive-use-and-the-risk-of-sexually-transmitted-infection-syste-peer-reviewed-fulltext-article-OAJC>
33. FSRH clinical guideline: Combined hormonal contraception (January 2019, amended November 2020) [Internet]. *Fsrh.org*. [cited 2022 Jul 10]. Available from: <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/combined-hormonal-contraception/>.
34. Shibata T, Nakagawa M, Coleman HN, Owens SM, Greenfield WW, Sasagawa T, et al. Evaluation of DNA extraction protocols from liquid-based cytology specimens for studying cervical microbiota. *PLoS One* [Internet]. 2021 [citado el 20 de julio de 2022];16(8):e0237556. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0237556>
35. FSRH clinical guideline: Progestogen-only implant (February 2021) [Internet]. *Fsrh.org*. [cited 2022 Jul 11]. Available from: <https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/cec-ceu-guidance-implants-feb-2014>.
36. Tough DeSapri K, Batur P. Contraception update: Prevention of gynecologic malignancies and mood benefits. *J Womens Health (Larchmt)* [Internet]. 2021;30(5):642-5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1089/jwh.2020.8883>
37. Averbach SH, Ma Y, Smith-McCune K, Shiboski S, Moscicki AB. The effect of intrauterine devices on acquisition and clearance of human papillomavirus. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2017;216(4):386.e1-386.e5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2016.11.1053>.
38. David Vásquez-Awad AMO. Anticonceptivos Orales. 2020; Suplemento Ginecol Obstet Mex. 2020;88(Supl1):S13-S31. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobs/mex/gom-2020/goms201d.pdf>.
39. González Fernández C, Fernández Revilla JM. Manejo de los Implantes Subdérmicos de Etonogestrel en Atención Primaria. *Rev clín med fam* [Internet]. 2011 [cited 2022 Jul 11];4(2). Available from: <https://scielo.isciii.es/pdf/albacete/v4n2/especial5.pdf>.
40. Villalobos-Sánchez M. Relación Entre El Dispositivo Intrauterino Y La Neoplasia Cervical. *Sinergia SSN* 2215-4523 Vol2 Núm: 11 Noviembre 2017 pp: 7 - 12. 2017;7-12.
41. Soriano Fernández H, Rodenas García L, Moreno Escribano D. Criterios de Elegibilidad de Métodos Anticonceptivos: Nuevas Recomendaciones. *Rev clín med fam* [Internet]. 2010 [citado el 11 de julio de 2022];3(3):206-16. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2010000300009.
42. Capella S, Daniela, et al. "Criterios Médicos de Elegibilidad Para El Uso de Anticonceptivos de La OMS." *Revista Chilena de Obstetricia Y Ginecología*, vol. 82, no. 2, 1 Apr. 2017, pp. 212-218, scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0717-75262017000200012&script=sci_arttext&tlng=p, 10.4067/S0717-75262017000200012.
43. Virus del papiloma humano en cinco regiones de Colombia : una realidad latente [Internet]. 1Library.co. [citado el 3 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://1library.co/document/ky600mg-y-virus-papiloma-humano-cinco-regiones-colombia-realidad-latente.html>
44. Vacunación contra el VPH en Colombia. De la pesadilla a un resplandeciente y prometedor amanecer [Internet]. Liga Colombiana contra el Cáncer. 2020 [citado el 6 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.ligacancercolombia.org/noticias/vacunacion-contra-el-vph-en-colombia-de-la-pesadilla-a-un-resplandeciente-y-prometedor-amanecer/>
45. Lineamientos Para la Gestión y Administración del Programa Ampliado de Inmunizaciones -PAI -2022 [Internet]. Gov.co. [citado el 3 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/PP/PAI/lineamientos-nal-pai-2022.pdf>