Scientific & Education Medical Journal / Vol. 2, N° 2, 2022

Realidades de los factores anticoncepcionales como protectores contra el desarrollo de cáncer cervicouterino por VPH

Ever Daniel Ortiz Martínez[1] Andrea Valentina Fuentes Arévalo[2] Xintia Raquel Sarmiento Parra[3] Karen Tatiana Daza Ocampo[4] Piedad Camila Mejia Andrade[5] Carlos Andrés Bonilla Mendoza[6] Sebastian Camilo Botache Sierra[7]

1 Ever Daniel Ortiz Martínez*, Universidad Cooperativa de Colombia, ever.ortiz@campusucc.edu.co
2 Andrea Valentina Fuentes Arévalo, Universidad El Bosque, Andreavalentinafuentes20@gmail.com
3 Xintia Raquel Sarmiento Parra, Corporación Universitaria Rafael Núñez, Xintia-123@hotmail.com
4 Karen Tatiana Daza Ocampo, Universidad del Cauca, karendazamd@gmail.com
5 Piedad Camila Mejia Andrade, Universidad Javeriana - Cali, camimejia1995@gmail.com
6 Carlos Andrés Bonilla Mendoza, Universidad de Cartagena, carlos_bnl@icloud.com
7 Sebastian Camilo Botache Sierra, Fundación universitaria Unisanitas, Sebastianbotache17@gmail.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, contraceptives, contraception, cervical cancer, cervical cancer.

Resumen

El cáncer cervicouterino en Latinoamérica, sigue siendo un motivo alarmante y preocupante frente a la mortalidad de la mujer por esta causa, y cada vez su Asociación con el virus del papiloma humano es más claro, así como los factores socioculturales determinan este flagelo. 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

Cervical cancer in Latin America continues to be an alarming and worrying reason for women's mortality. Its association with the human papillomavirus is increasingly clearer, as well as sociocultural factors determine this scourge. A systematic literature search was conducted in the main databases, focusing on the relationship between the virus, its main serotypes, and hormonal and non-hormonal contraceptive methods. In conclusion, 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 host-virus dynamics, although regarding some such as the IUD there is still debate; As for the condom, it is described that its use decreases the risk of HPV infection and progression of precancerous lesions.

*** Autor para correspondencia:**
Ever Daniel Ortiz Martínez, Universidad Cooperativa de Colombia, ever.ortiz@campusucc.edu.co

Cómo citar:
Ortiz et al. Realidades de los factores anticoncepcionales como protectores contra el desarrollo de cáncer cervicouterino por VPH. 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. Está 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, 3.300 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 usuales 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 como los métodos anticoncepcionales actúan como factor de riesgo o de protección frente al cáncer cervicouterino por el virus del papiloma humano (VPH).

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. Encontrándose una amplia variedad de artículos desde enero 2016 hasta la fecha, de los cuales se clasificaron los más relevantes haciendo un screening por título inicialmente, después por Abstract y, por último, por texto completo. Lo que produjo el descarte de 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.

Introduction

The cervix is the lower fibromuscular part of the uterus, and its conformation depends largely on the age, parity and timing of each woman's menstrual cycle. It has an important function in the anatomical support of the internal genitalia, is the protagonist during labor and birth, fulfills a secretory function by producing cervical mucus, degrades viscosity and allows the passage of sperm to the upper genital tract, in favor of fertilization and additionally acts as a protector against vaginal infections. It is lined by stratified squamous epithelium, nonkeratinizing and cylindrical epithelium, which is replaced by other epithelia when there are processes of dysplasia, precursors of uterine 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, is the leading cause of cancer death among women aged 30 to 59 years (3).

Approximately 260,000 women die worldwide from 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 account for 85% of the global disease burden (5). Factors common to most of these countries, such as the prevalence of immunocompromise (HIV), and physical, geographical, 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).

Objective

Identify how contraceptive methods act as a risk or protective factor against cervical cancer by the human papillomavirus (HPV).

Methodology

We conducted a search with the terms Mesh and Emtree, in their respective databases (PubMed, Lilacs, EMBASE, and Google Scholar) focused on the association between contraceptive methods and HPV. A wide variety of articles were found from January 2016 to date, of which the most relevant were classified by screening by title initially, then by Abstract, and, finally, by full text. This led to the discarding of those who mentioned the keywords only in sections such as conflict of interest and description of the population, those who did not have full text available, who did not have an English or Spanish version available, letters to

the editor, comments, and responses.

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).

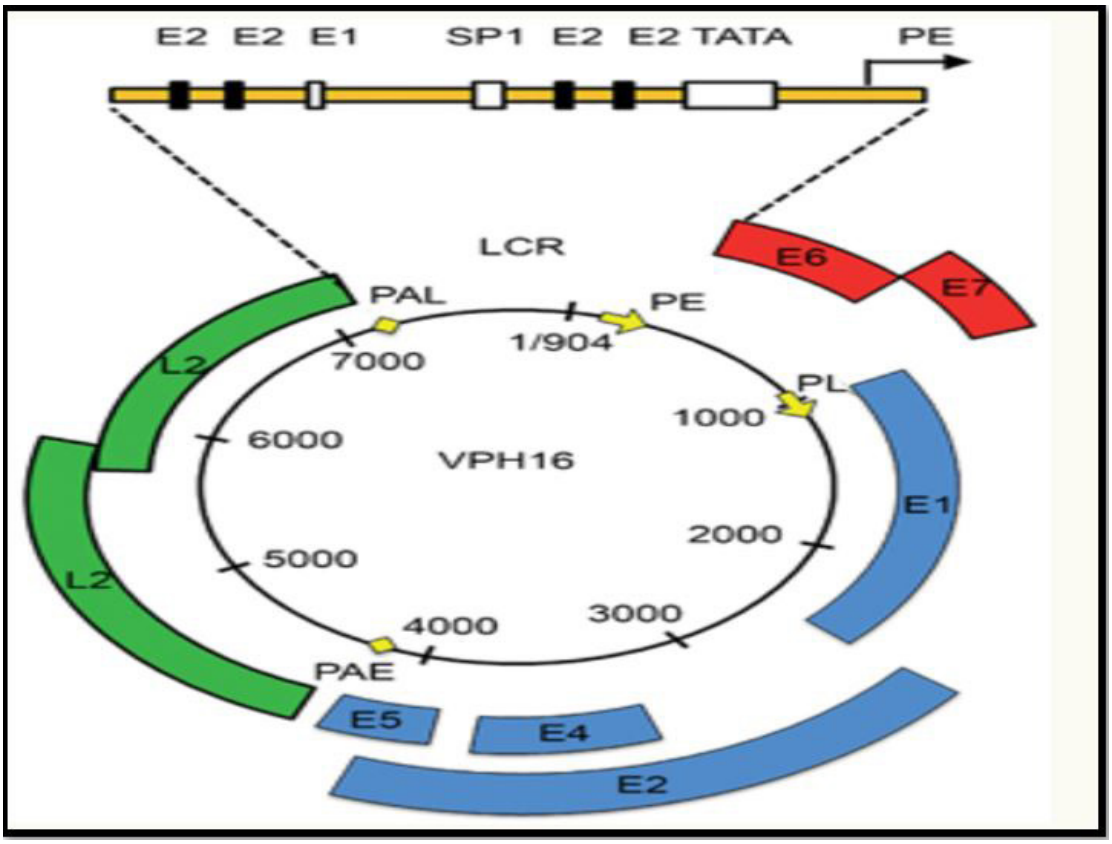
Finalmente, con el advenimiento de la biología molecular fue posible la caracterización molecular de este virus. (13)(15).

Datos moleculares relevantes

Esta familia infecta los epitelios de mamíferos y otras especies vertebradas. El VPH pertenece a cinco de 18 géneros de familia Papillomaviridae: alfa, beta, gamma, mu y un. (16). Los papilomavirus se caracterizan por ser pequeños virus no envueltos que miden entre 45 mm 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

Figura 1: Recuento genetivo del virus del papiloma humano



Fuente: Figura Tomada y modificada de Doorbar et al.12(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):F55-70) http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/rt/printerFriendly/184/522

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).

Diagrama del genoma del virus de papiloma humano tipo 16. Se trata de un genoma de doble cadena circularizado de 7904 pares de bases. Se señalan los promotores PE y PL, para la expresión de los genes tempranos y tardíos, respectivamente, así como de los elementos PAE y PAL, que son señales de poliadenilación para los genes tempranos y tardíos, respectivamente. En la parte superior se observa una amplificación de la región larga de control (LCR) con diferentes elementos de respuesta a factores de transcripción virales y celulares.

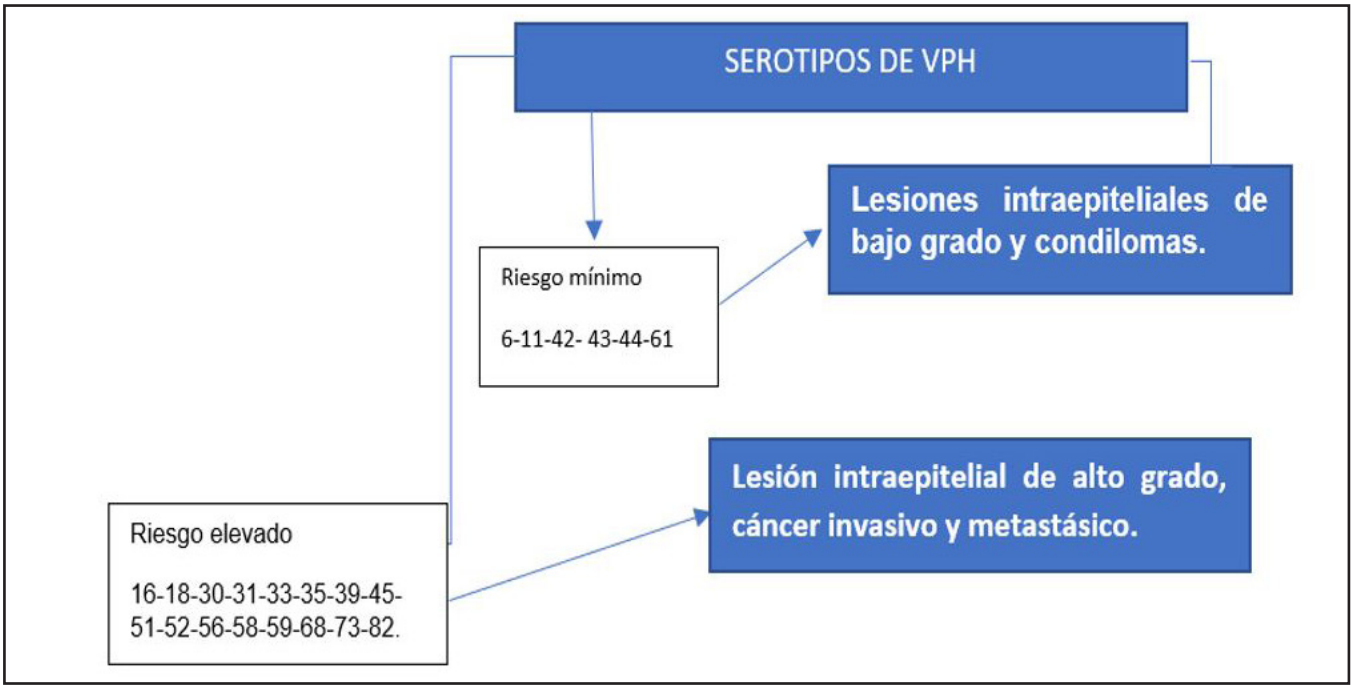
Lo indispensable del VPH y sus manifestaciones clínicas

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 97% de los casos de cáncer cervical se deben al VPH,(12). Se conoce de este virus que al ser ADN recombinante su doble cadena impacta directamente el tejido epitelial. De esta forma los descritos de bajo riesgo pueden progresar a cáncer invasivo de alto riesgo, por ello la tipificación de cada serotipo ejemplo para este caso del 6 y 11 es crucial. Algunas pacientes pueden manifestar lesiones pediculadas a nivel genital o perianal , incluso y menos frecuente peringuinal, mereciendo una atención clinicopatologica diferencial, ya que estos pueden proliferar o desaparecer.

En cuanto los oncogenes de alto riesgo como lo son por ejemplo el tipo 18 y 16, merecen una atención especial ya que su probabilidad de desarrollar malignidad cervicouterina de alto grado es del 89% determinando en la paciente, un actuar preventivo y ligero por el personal médico que le asiste. De esta forma lograr identificar en consulta temprana factores de riesgo como la practica de relaciones sexuales a corta edad, enfermedades coexistentes que generen condición de supresión del sistema inmune, embarazos en adolescencia temprana , factores culturales específicos de convivencia, multiparidad, uso de anticonceptivos orales por más de 7 años , abuso sexual u desnutrición.(4)

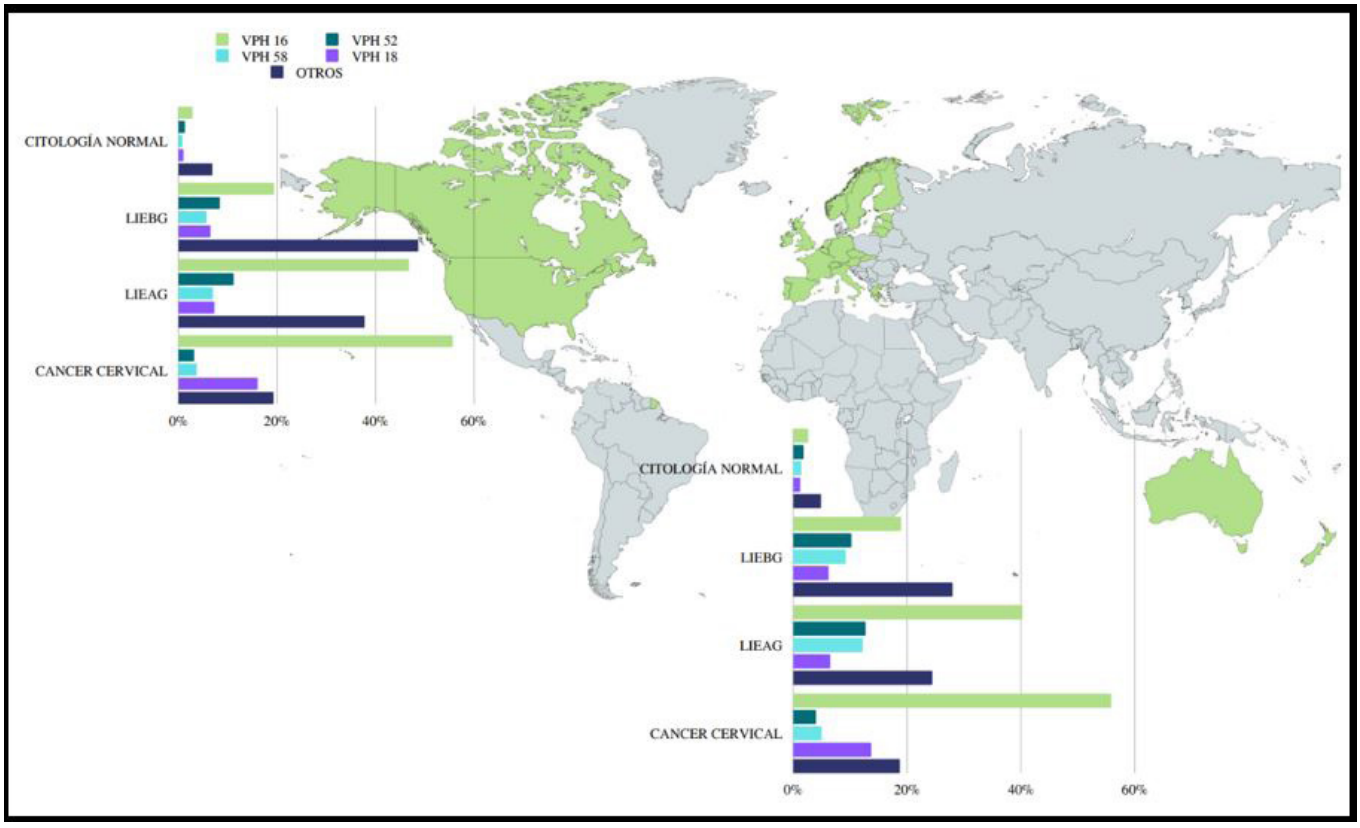
Es importante no olvidar, que gran parte de las infecciones por este virus, cursan sin síntomas y en algunos casos, se auto resuelven espontáneamente,

Figura 2: Serotipos de bajo y alto riesgo del VPH identificados hasta el momento



Fuente: Figura Tomada y modificada de Doorbar et al.12(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):F55-70). http://revistamedica.imss.gob.mx/editorial/index.php/revista_medica/rt/printerFriendly/184/522

Figura 3. 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).

así mismo, cuando estas lesiones se hacen reiterativas y superan los veinte años de exposición continua, la lesión precancerosa , se hace cancerosa como lo son en las NIC y AIS.(11),(13).

Prevención, tamizaje y nuevos métodos diagnósticos

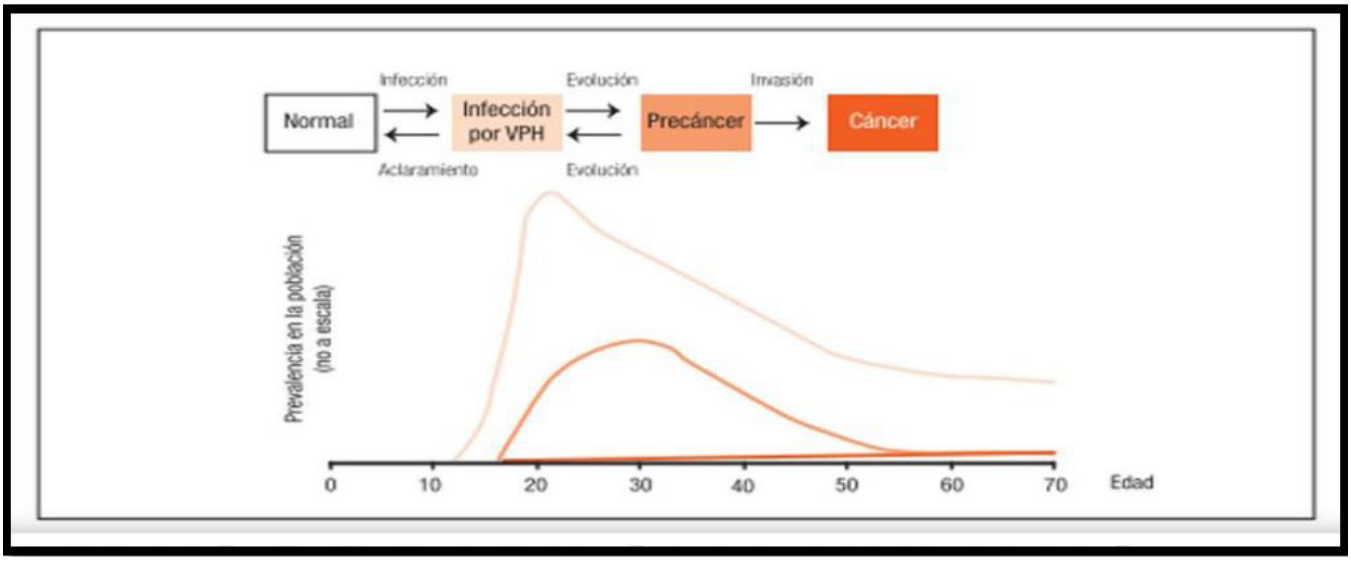
Durante la última década se han implementado diferentes mecanismos que pretenden disminuir este flagelo en la población femenina, acciones culturales, demográficas y experimentales, como la vacunación, que han demostrado incidir directamente en la disminución de cáncer cervicouterino por VPH, principalmente la molécula inyectables " Gardasil y CXERVARIX" la primera focalizada a las sepas del VPH 16-18-11 y la segunda a las sepas 16 y 18, solamente. (13). Algo preocupante es que para el 2016 el CDC reporto que menos del 60 % de mujeres entre los trece y diecisiete años completaron el esquema vacunacional esperado.(14).

Finalmente no podría dejarse de nombrar la detección temprana de los serotipos de VPH a través de la citología cervicouterina y por su puesto las pruebas de cadena d epolimeraza y ADN recombinante en pacientes mayores a la tercere década de edad. 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 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

Figura 4: Evolución natural de la infección progresiva por VPH

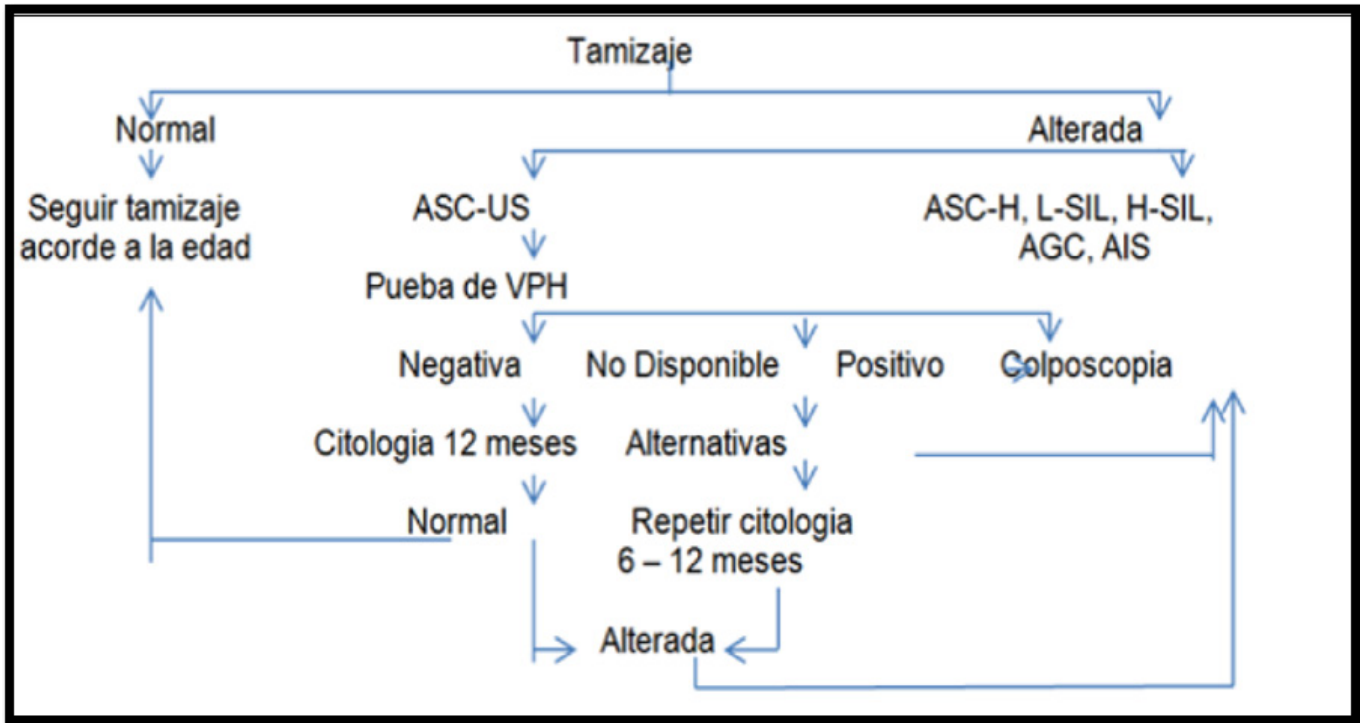


Fuente: Tomado de Guías de Practicas esenciales Control Integral CaCu 2da Ed. WHO/OPS). https://revistamedica.com/generalidades-cancer-cervicouterino/

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.

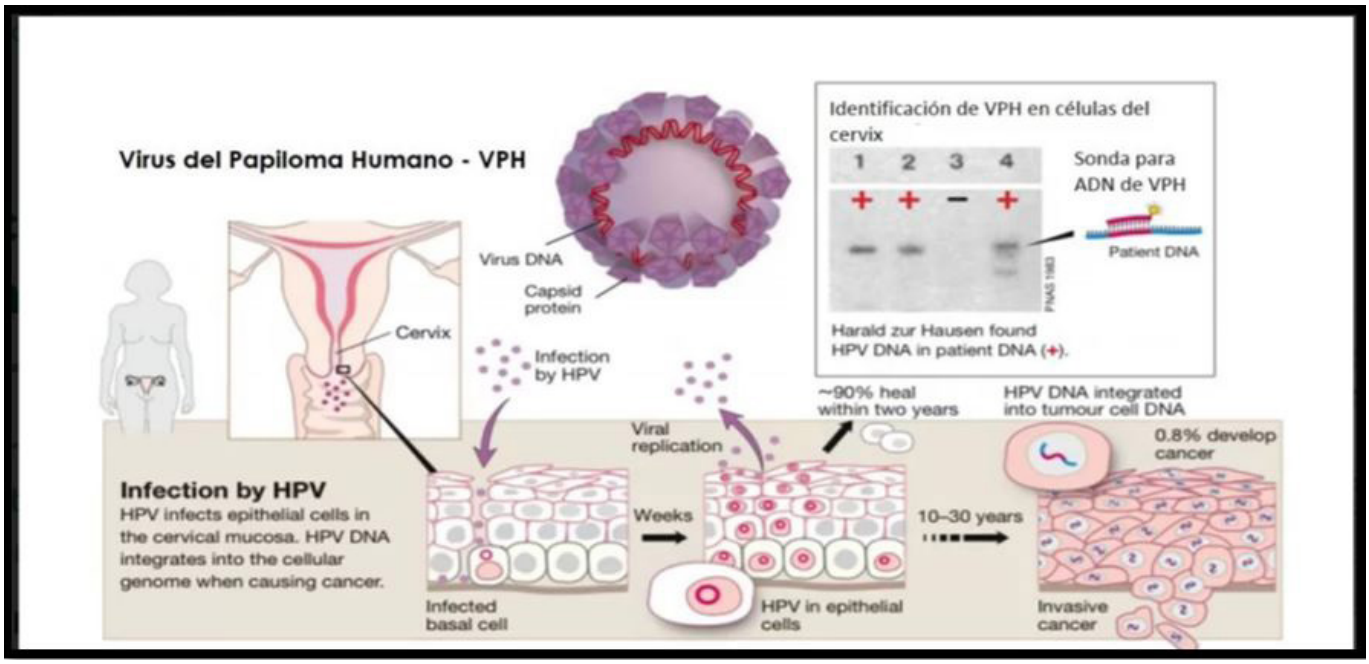
Cada vez se desarrollan mejores maneras de mantener control y recolección de datos y de muestras.

Figura 5: Tamizaje actualizado en la mujer para detección temprana de VPH



Fuente: Tomada con fines académicos de Ayala Luna, S., & Delgado Nicolás, M. Fisterra. [Internet].2017[Consultado 10 Setp 2019] (Ayala Luna, S., & Delgado Nicolás, M. Fisterra. [Internet].2017[Consultado 10 Setp. 2019] Disponible en: http://www.fisterra.com/guias-clinicas/prevencion-cancer-cuello-uterino). https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/download/300/672?inline=1

Figura 6: Identificación molecular del VPH con zonda de reconocimiento especifico.



Fuente: Tomada con fines académicos de the nobel commcomite for physiology or medicine 2008, ilustración Annika Rohi . https://genolifeadn.com/deteccion-del-virus-del-papiloma-humano/

Se ha planteado la posibilidad de estandarizan pruebas de auto recolección en aquellas pacientes de lugares retirados con el fin de no perder una posibilidad de seguimiento garantizando la cadena de condición para legitimidad de la muestra y del resultado. 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 los factores protectores contra el VPH

Educacionales: El intercambio de información con el propósito de aumentar la conciencia y el conocimiento acerca de cómo mantenerse sano y prevenir enfermedades, incluyendo información sobre los recursos que están disponibles y los beneficios de acceder a los servicios de salud7. Al respecto, el Consenso para la Prevención del Cáncer Cervicouterino en México8, celebrado en 2020, propuso dos recomendaciones generales: a) prevención primaria consistente en educación para la prevención del cáncer cervicouterino e inmunización universal y b) prevención secundaria de la enfermedad por medio de la detección temprana de infecciones o lesiones que pudieran favorecer la carcinogénesis.

Así mismo se hace crucial Informar a la población acerca del cáncer cervicouterino, sus causas e historia natural, promover la vacuna contra el VPH en las niñas, promover el escrutinio en las mujeres, asegurar que las mujeres con resultados positivos reciban tratamiento cuanto antes, aumentar el conocimiento acerca de los signos y síntomas del cáncer de cuello uterino y alentar a las mujeres a buscar atención si los experimentan y Abordar la ignorancia, el miedo, la vergüenza y el estigma relacionados con el VPH y el cáncer de cuello uterino. (https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-infeccion-por-virus-del-papiloma-S1665920115000607) Infección por virus del papiloma humano en mujeres y su prevención Human papillomavirus infection in women and its Prevention Francisco Javier Ochoa Carrilloa,, Diana Beatriz Guarneros de Regilb, María Teresa Velasco Jiménez Cirugía oncológica, Instituto Nacional de Cancerología de México, México Grupo Oncológico, Hospital Ángeles del Pedregal, México, D.F., México

Vacunación

Métodos anticoncepcionales

Se han encontrado escasos estudios en los cuales se integre el estudio especifico de cada método anticoncepcional en relación con el favorecimiento de alguna sepa en particular de VPH, pero se conoce que el preservativo sigue siendo el método de barrera más efectivo para evitar la adquisición del mismo. (30).

La carcinogénesis cervical concomitante con el virus del papiloma humano afecta principalmente el epitelio escamoso metaplásico. La topografía e histología natural de esta región es compleja y dinámica y se afecta por la edad, el estado hormonal, embarazo y paridad. En el epitelio escamoso cervical, la mayor parte de las lesiones contienen algún tipo

Tabla 1: Principales características de las moléculas IM para VPH

Características	Tetravalente	Bivalente
Nombre comercial	Gardasil® Silgard® (Merck)	Cervarix® (GlaxoSmithKline)
Tipos de VPH	6, 11, 16 y 18	16 y 18
Número de dosis	2 dosis, la segunda dosis seis meses después de la primera	2 dosis, la segunda dosis seis meses después de la primera
Duración de la protección	No se ha observado disminución en la protección durante el periodo de observación	No se ha observado disminución en la protección durante el periodo de observación
Presentación	Una dosis por vial	Una y dos dosis por vial
Método de administración	Inyección intramuscular de 0.5ml de solución	Inyección intramuscular de 0.5ml de solución
Contraindicaciones	• Reacción alérgica severa a cualquier componente de la vacuna o posterior a su aplicación• Reacción febril severa• No recomendada durante el embarazo	• Reacción alérgica severa a cualquier componente de la vacuna o posterior a su aplicación• Reacción febril severa• No recomendada durante el embarazo
La coadministración con otras vacunas en el adolescente ha sido estudiada y se ha encontrado que es efectiva	• Hepatitis B• Difteria, tétanos/tos ferina• Poliomielitis	• Difteria/tétanos/tos ferina• Poliomielitis
Duración	• 36 meses a 2-8°C	• Vial con 1 dosis: 48 meses a 2-8°C• Vial con 2 dosis: 36 meses a 2-8°C
Nombre comercial	Gardasil® Silgard® (Merck)	Cervarix® (GlaxoSmithKline)

Fuente: (https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-infeccion-por-virus-del-papiloma-S1665920115000607) Infección por virus del papiloma humano en mujeres y su prevención Human papillomavirus infection in women and its Prevention Francisco Javier Ochoa Carrilloa,, Diana Beatriz Guarneros de Regilb, María Teresa Velasco Jiménez Cirugía oncológica, Instituto Nacional de Cancerología de México, México Grupo Oncológico, Hospital Ángeles del Pedregal, México, D.F., México.

de virus del papiloma humano normalmente de alto riesgo (VPH tipos 16 ó 18); sin embargo, muchas de estas lesiones no progresan a cáncer in situ o cáncer invasor del cuello uterino ya que se asegura deben estar implicados algunos otros factores, como los hormonales y genéticos.

Uno de los aspectos que más se vinculan con la existencia de neoplasia intraepitelial cervical y virus del papiloma humano es la exposición a estrógenos; por esta razón, al embarazo se le considera un factor de riesgo importante debido a la persistencia estrogénica durante este periodo, de la misma manera al uso prolongado de anticonceptivos orales se le atribuye el mismo riesgo.24 Sin embargo, los mecanismos químicos y bioquímicos específicos por los cuales los estrógenos o progestágenos pudieran contribuir a la aparición de una lesión neoplásica no se encuentran a la fecha establecidos.

Al respecto, en la experiencia internacional, se acepta que los estrógenos, en una línea celular, podrían transactivar el genoma viral del virus del papiloma humano promoviendo su oncogenicidad. Una explicación a estos procesos neoplásicos es que los estrógenos activan la expresión de los oncogenes E5, E2 (y a través de éste E6 y E7) coexistentes en el genoma del virus del papiloma humano provocando así la posterior progresión neoplásica.

El epitelio escamoso cervical, bajo persistencia estrogénica, podría manifestar proliferación celular hasta la aparición de una hiperplasia benigna, la cual podría presentar una transformación completa en donde estarían involucrados diversos eventos genómicos. De la misma manera, mucho se ha estudiado la participación estrogénica durante la transformación neoplásica del tejido mamario en mujeres, al igual que la participación de ciertos esteroides anabólicos durante la transformación del epitelio ductal y lobular de la mama de varones físico-culturistas con hiperplasias benignas (31-32) e Influencia del uso de anticonceptivos orales como factores de riesgo para infección por virus del papiloma humano y neoplasia intraepitelial cervical.

En cuanto al uso del DIU, se conoce que al tratarse de un cuerpo extraño este puede ocasionar cambios de remodelación a nivel cervical que podrían favorecer la predisposición al desarrollo de VPH, así como también,

podrían confundir las lesiones precancerosas con lesiones de transformación y adaptación de cuerpo extraño.

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.

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.

¿Y la situación del VPH en Colombia?

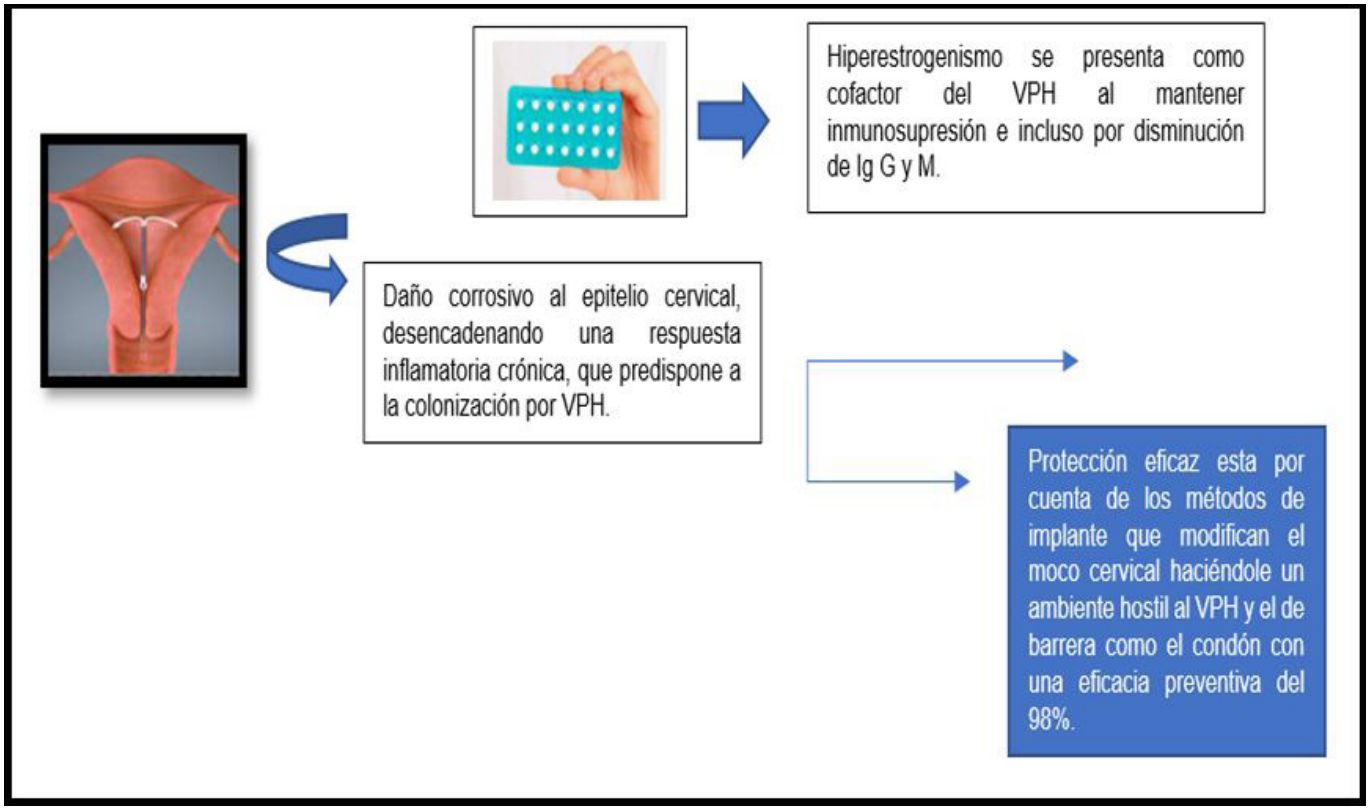
Desde el 2007 la Fundación Instituto de Inmunología de Colombia (FIDIC) viene desarrollando un trabajo de investigación que tiene como objetivo la realización de ADN/VPH y citologías a mujeres colombianas y la posterior identificación de los tipos de VPH más comunes en nuestra población. Describen una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

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,

Figura 7: Fisiopatología del uso de diferentes métodos anticoncepcionales a nivel uterino con relación al VPH



Fuente: Adaptado y modificado con fines académicos y con información usada de Guía: Métodos Anticonceptivos y VPH 2018(28).

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).

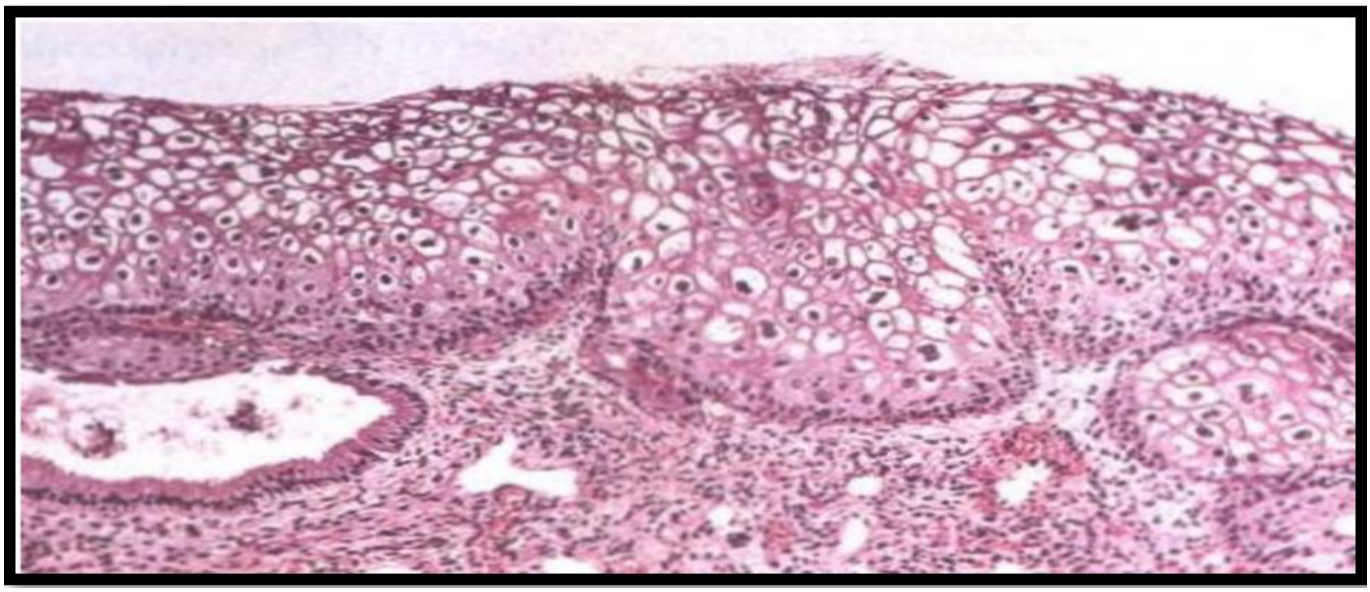
4. El tipo de VPH asociado con mayor frecuencia, fue el 16. En una población de pacientes con artritis reumatoide (AR) también se corroboró esta asociación, tal como lo revela el estudio de Flores y colaboradores, realizado en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, quienes demostraron 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 x 108 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:

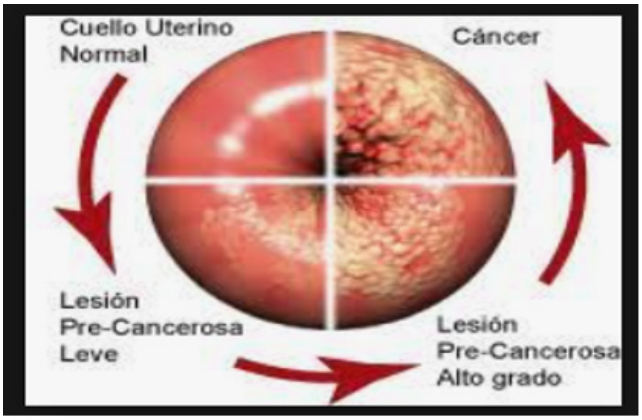
- Crecimiento nuclear e hipercromasia como

Figura 8: Inmunohistoquímica de un cérvix con cambios morfológicos por VPH : LSIL (CIN 1) del cuello uterino. Esta lesión, también conocida como confiloma 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 l**a asociación de los virus del papiloma humano y el cáncer de cuello uterino".**

Figura 9: Cérvix con cambios anatómicos por Virus de Papiloma Humano-VPH





Fuente:Tomada para fines acdemicos de: Preparación para el Papanicolaou También conocida como examen de citología cervico-vaginal: https://www.diariodexalapa.com.mx/local/papanicolaou-salud-2777368.html.Fabiola Norzagaray:https://www.facebook.com/189427628121367/photos/a.764695873927870/1225089187888534/?type=3

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 historia natural de la infección por VPH. Así mismo, los derivados progestágenos orales, tópicos o inyectables que alteran directamente la respuesta inmunológica del epitelio cervical.

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. Guías de Practicas esenciales Control Integral CaCu 2da Ed. WHO/OPS). https://revistamedica.com/generalidades-cancer-cervicouterino/
4. Ayala Luna, S., & Delgado Nicolás, M. Fisterra. [Internet].2017 [Consultado 10 Setp 2019] (Ayala Luna, S., & Delgado Nicolás, M. Fisterra. [Internet].2017 [Consultado 10 Setp 2019] Disponible en: http://www.fisterra.com/guias-clinicas/prevencion-cancer-cuello-uterino). https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/download/300/672?inline=1
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. The nobel commcomite for physiology or medicine 2008, Ilustración Annika Rohi . https://genolifeadn.com/deteccion-del-virus-del-papiloma-humano/
8. Francisco Javier Ochoa Carrilloa,, Diana Beatriz Guarneros de Regilb, María Teresa Velasco Jiménez. Infección por virus del papiloma humano en mujeres y su prevención Human papillomavirus infection in women and its prevention Cirugía oncológica, Instituto Nacional de Cancerología de México. México Grupo Oncológico, Hospital Ángeles del Pedregal, México, D.F., México (https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-infeccion-por-virus-del-papiloma-S1665920115000607)
9. Sarid R, Gao SJ. Viruses and human cancer: from detection to causality. Cancer Lett. 2011;305(2):218-27.
10. 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.
11. División of 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.
12. E. Lucía Salazar, J Luis González, Alejandro Olmos, Leobardo Calzada. Influencia del uso de anticonceptivos orales como factores de riesgo para infección por virus del papiloma humano y neoplasia intraepitelial cervical hpps://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2005/gom052e.pdf)
13. Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. Nat Rev Cancer. 2010;10(8):550-60.
14. Hiller T, Iftner T. The human papillomavirus. In: Prendiville W, Davies P, editors. HPV Handbook. London, U.K.: Taylor & Francis Group; 2004. p. 11-26.
15. 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.
16. Semba M, Mori N. Mechanisms of virus immune evasion lead to development from chronic inflammation to cancer formation associated with human papillomavirus infection. Oncol Rev. 2012;6:e17. doi: 10.4081/oncol.2012.e17. eCollection 2012.
17. Knappe M, Bodevin S, Selinka HC, Spillmann D, Streeck RE, Chen XS, et al. Surface-exposed amino acid residues of HPV16 L1 protein mediating interaction with cell surface heparan sulfate. J Biol Chem. 2007;282(38):27913-22.
18. Picconi MA, Alonio LV, Garcia Carranca A, Lizano M, Cervantes Vazquez G, Distefano AL, et al. [Molecular variants of human papillomavirus (HPV) types 16 and 18 in adenocarcinomas of the cervix]. Medicina (B Aires). 2000;60(6):889-94.
19. De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. Virology. 2004;324(1):17-27.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.

20. 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.
21. 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.
22. Wielgosz 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
23. 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.
24. 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.
25. 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.
27. Crow JM. HPV: The global burden. Nature. 2012;488(7413):S2-3.
28. Yamada T, Wheeler CM, Halpern AL, Stewart AC, Hildesheim A, Jenison SA. Human papillomavirus type 16 variant lineages in United States populations characterized by nucleotide sequence analysis of the E6, L2, and L1 coding segments. J Virol. 1995;69(12):7743-53.
29. Burk RD, Chen Z, Harari A, Smith BC, Kocjan BJ, Maver PJ, et al. Classification and nomenclature system for human Alphapapillomavirus variants: general features, nucleotide landmarks and assignment of HPV6 and HPV11 isolates to variant lineages. Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat. 2011;20(3):113-23.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 Ginecología e Obstetricia [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2022 Jun 30];40:196–202. Available from:https://www.scielo.br/j/rbgo/a/MYk6wNXx37gfCnkPnNwThph/?lang=en).
30. 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
31. 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/.
32. 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
33. 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.
34. 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
35. 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.
36. David Vásquez-Awad AMO. Anticonceptivos Orales. 2020; Suplemento Ginecol Obstet Mex. 2020;88(Supl1):S13-S31. Disponible en: https://www.medigraphic.com/pdfs/ginobsmex/gom-2020/goms201d.pdf.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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/ky600mgy-virus-papiloma-humano-cinco-regiones-colombia-realidad-latente.html
42. 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/
43. 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