

Universidad de Sevilla

Facultad de Farmacia



VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y CÁNCER



Araceli López Tejada



Universidad de Sevilla



Facultad de Farmacia

Trabajo de Fin de Grado

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y CÁNCER

Araceli López Tejada

Grado en Farmacia

Departamento de Microbiología y Parasitología

Tutora: María del Carmen Márquez Marcos

Revisión bibliográfica

Sevilla, junio de 2019

RESUMEN

Introducción: los virus del papiloma humano (VPH) son un grupo de virus que se caracterizan por causar infecciones de la piel y de las mucosas. Algunos de ellos tienen un elevado potencial oncogénico, causando distintos tipos de cánceres, entre los que destaca el cáncer de cérvix, una de las principales causas de muerte en mujeres en los países en vías de desarrollo. Objetivo: el objetivo principal de este trabajo ha sido revisar los conocimientos actuales sobre el estado de los VPH y su relación con el cáncer de cérvix. Metodología: la búsqueda de artículos se ha realizado utilizando principalmente las bases de datos *Pubmed* y *Elsevier*. Resultados y discusión: este trabajo se ha centrado en los VPH causantes de cáncer de cérvix, descubriendo que la diferencia entre estos y los VPH no oncogénicos es su capacidad para integrarse y transformar las células que infectan. Los tratamientos existentes en la actualidad dependen del estadio de las lesiones, siendo los más comunes las intervenciones quirúrgicas, entre las que destaca la conización. En cuanto a las medidas de profilaxis, se han desarrollado en los últimos años tres vacunas, cuya diferencia principal es la cobertura de tipos de VPH que ofrecen, y se han desarrollado pruebas de cribado citológico, como el test de Papanicolaou o el test de VPH, cuyos objetivos son la detección precoz de infecciones pre-oncogénicas, evitando así su progresión hacia cáncer. Conclusiones: la infección por VPH es la infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente, pero en la mayoría de los casos no tiene consecuencias negativas. La importancia recae principalmente en las mujeres por el posible desarrollo de cáncer de cérvix por lo que es fundamental seguir las recomendaciones profilácticas existentes en la actualidad, así como continuar avanzando en el desarrollo de fármacos antivirales efectivos.

PALABRAS CLAVE

Virus del papiloma humano, cáncer, cérvix, cribado, vacuna.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	5
1.1	Características generales de los VPH	5
1.1.1	Historia.....	5
1.1.2	Estructura	6
1.1.3	Ciclo de vida.....	8
1.1.4	Transmisión	10
1.2	Clasificación de los VPH	12
1.2.1	Taxonómica.....	12
1.2.2	Tropismo celular	13
1.2.3	Patogenia oncológica.....	14
2.	OBJETIVOS	14
3.	METODOLOGÍA.....	15
4.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	16
4.1	Formas clínicas de la infección por VPH	16
4.2	VPH y lesiones no cancerosas	16
4.3	VPH Y lesiones precancerosas y cancerosas	17
4.3.1	VPH y cáncer de cérvix	18
A.	Epidemiología y factores de riesgo	18
B.	Patogenia.....	20
C.	Sintomatología	22
D.	Cribado y diagnóstico	23
E.	Tratamiento.....	27
F.	Profilaxis	29
5.	CONCLUSIONES	31
6.	BIBLIOGRAFÍA	32

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS VPH

Los virus del papiloma humano o papilomavirus pertenecen a la familia *Papillomaviridae* y engloban en la actualidad unos 200 tipos diferentes. Estos virus tienen especial apetencia por las células de la piel y de las mucosas. Se caracterizan por producir enfermedades de amplio espectro de gravedad, desde verrugas benignas hasta varios tipos de cáncer, entre los que destaca el cáncer de cérvix, principal causa de muerte por cáncer en mujeres a nivel mundial.

1.1.1 HISTORIA

En el descubrimiento de los VPH y su relación con el cáncer y otras lesiones cabe subrayar las aportaciones de cuatro científicos. En el siglo IV antes de Cristo, el médico Hipócrates de Cos observó que algunas lesiones que actualmente se asocian a los VPH, tenían un origen infeccioso. Estas lesiones incluían verrugas en la piel y en los genitales, lesiones escamosas intraepiteliales (*Squamos Intraepithelial Lesions, SIL*) y cáncer de cérvix. En sus estudios describía cómo algunas lesiones cervicales, a las que denominó úlceras, podían dar lugar a cáncer de cérvix; es decir, ya en esta época se describió la progresión de las SIL en cáncer (Mammas y Spandidos, 2015).

En el siglo XIX después de Cristo, Antonio Domenico Rigoni-Stern continuó con la sospecha del origen infeccioso de las lesiones cancerosas. Rigoni-Stern es considerado el primer epidemiólogo pues publicó un artículo científico basado en un estudio estadístico de los registros de fallecimientos de mujeres por cáncer de cérvix (Rigoni-Stern, 1842; Mammas y Spandidos, 2015). En él se evidenciaba la correlación de esta enfermedad con la actividad sexual, pues se daba más en prostitutas y en mujeres con distintas parejas sexuales que en monjas o mujeres vírgenes (Gasparini y Panatto, 2009).

En 1928, el doctor George N. Papanicolaou observó lesiones precancerosas asociadas a los VPH en muestras vaginales y desarrolló una nueva técnica de detección de células cancerosas y precancerosas llamada Prueba de Papanicolaou. Esta técnica no tuvo buena aceptación por parte de la comunidad científica al principio, pero después de su

publicación mejoró, ya que era el único test precanceroso que detectaba las SIL. Sin embargo, cabe añadir que en esa época aún se ignoraba la existencia de los VPH en estas lesiones (Mammas y Spandidos, 2015).

Por último, en la década de 1970, destaca el profesor Harald Zur Hausen quien postuló el papel de los VPH en el cáncer de cérvix. Con el desarrollo de la tecnología del ADN recombinante pudo rechazar la hipótesis de aquella época, en la que se pensaba que la etiología de este tipo de cáncer era debida al virus del herpes simplex 2, ya que no encontró el genoma de dicho virus en muestras de este tipo de lesiones. Además, concluyó que no había un solo tipo de VPH sino muchos (Ochoa-Carrillo, 2014), ya que halló el VPH-6 en verrugas genitales y los VPH-11, 16 y 18 en biopsias de cáncer de cérvix, por lo que su hipótesis fue que este origen infeccioso era la causa mayoritaria del cáncer. En la década de los 90 realizó un estudio epidemiológico y molecular extenso que confirmó su hipótesis y en 2008 le concedieron el premio Nobel de Fisiología y Medicina por el descubrimiento de los VPH como etiología del cáncer de cérvix (Mammas y Spandidos, 2015).

1.1.2 ESTRUCTURA

El VPH tiene una estructura icosaédrica sin envoltura y mide entre 50 y 60 nm. La cápsida está formada por dos tipos de proteínas estructurales, llamadas L1 y L2. La primera es la más abundante y es la que reconoce a los receptores de la célula huésped. Por otro lado, la proteína L2 desempeña diversas funciones ya que participa en la unión y entrada del virus en la célula huésped, en la liberación del genoma vírico y su posterior transporte hacia el núcleo de la célula y en el ensamblaje de los nuevos viriones (Harden y Munger, 2017).

En el interior de la cápsida se encuentra el genoma, constituido por ADN circular de doble cadena y con un tamaño de aproximadamente 8000 pares de bases (Figura 1). Esta molécula de ADN está asociada a proteínas de tipo histonas de la célula huésped (Harden y Munger, 2017).

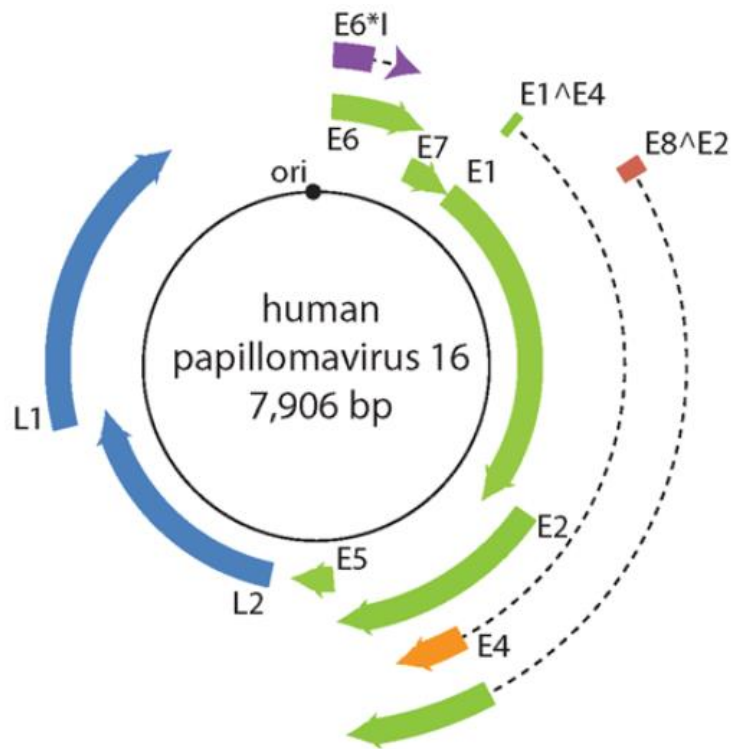


Figura 1. Diagrama del genoma del VPH-16. El punto negro representa el origen de replicación (ori) (Doorslaer et al., 2018).

Dentro del genoma se pueden distinguir tres partes: una región larga de control (LCR, *Long Control Region*) que contiene el origen de replicación del ADN y regula la transcripción; una segunda, formada por genes de expresión temprana (E, *Early*) y una tercera región constituida por genes de expresión tardía (L, *Late*). Tras la transcripción y traducción de los genes de expresión temprana se expresan seis proteínas no estructurales, mientras que los genes de expresión tardía son los responsables de la síntesis de dos proteínas estructurales. En algunos papilomavirus hay dos genes extras que dan lugar a la síntesis de las proteínas E3 y E8, cuyas funciones son aún desconocidas. En la tabla 1 se describen, de forma resumida, las funciones de estas proteínas virales (Harden y Munger, 2017).

Tabla 1. Proteínas de los VPH y funciones asociadas a las mismas (modificada de Santos-López et al., 2015).

Tipo de proteína	Nombre	Funciones o actividades asociadas
No estructurales	E1	Funciones de helicasa. Esencial para la replicación y la transcripción.
	E2	Esencial para la replicación y transcripción viral, segregación genómica y ensamblaje.
	E4	Regula la expresión de genes tardíos, controla la maduración viral y la salida de los nuevos viriones.
	E5	Estimula la actividad transformante de E6 y E7, promueve la fusión celular generando aneuploidía e inestabilidad cromosómica, contribuye a la invasión de la respuesta inmunitaria.
	E6	Se une e induce la degradación de la proteína supresora de tumores p53, inhibiendo la apoptosis; interactúa con proteínas del sistema inmunitario innato, contribuye a la evasión de la respuesta inmunitaria y a la persistencia del virus; activa la expresión de la telomerasa.
	E7	Se une e induce la degradación de la proteína supresora de tumores pRB; incrementa la actividad de quinasas dependientes de ciclinas; afecta a la expresión de los genes en la fase S por interacción directa con los factores de transcripción E2F y con la histona desacetilasa; contribuye a la evasión de la respuesta inmunitaria.
Estructurales	L1	Proteína principal de la cápsida. Reconoce receptores sobre la célula huésped. Es altamente inmunogénica e induce anticuerpos neutralizantes.
	L2	Proteína secundaria de la cápsida. Participa en la unión del virión a la célula, en la penetración y transporte al núcleo, en la liberación del genoma y en el ensamblaje de los componentes de los nuevos viriones.

1.1.3 CICLO DE VIDA

En el ciclo de vida de los VPH cabe destacar su relación con las distintas capas del tejido epitelial. La infección primero tiene que desarrollarse en las células basales indiferenciadas a través de lesiones de este tejido (Figura 2). Los virus se introducen en las células mediante endocitosis y en el mismo endosoma se produce la descapsidación y la salida del genoma viral, que migra junto con la proteína L2 hacia el núcleo celular (Harden y Munger, 2017).

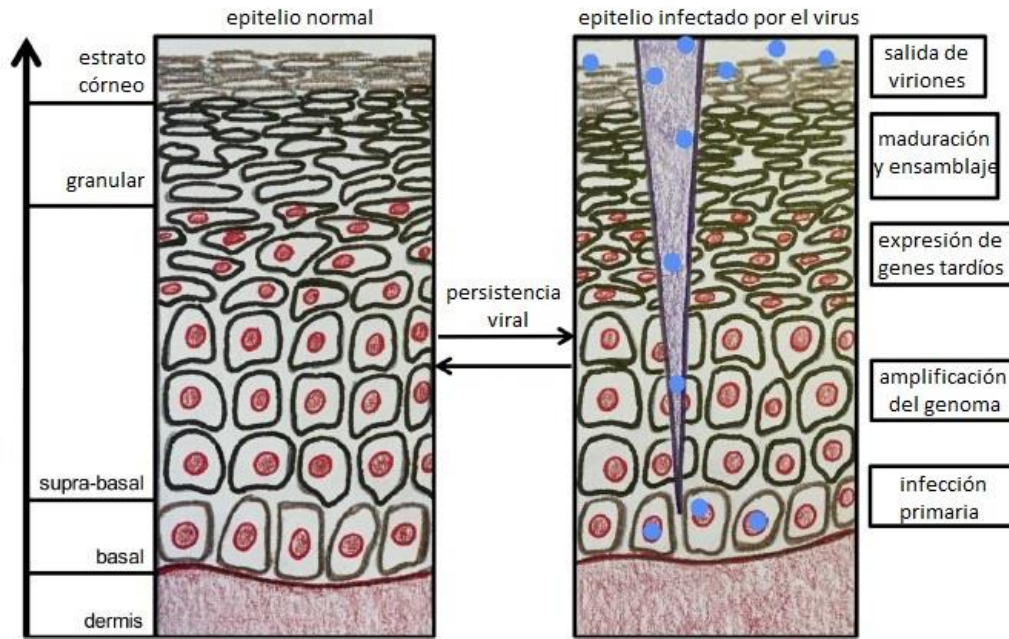


Figura 2. A la izquierda, dibujo esquemático de las capas que conforman el tejido epitelial. A la derecha se muestra una breve descripción del ciclo de vida de los VPH y la localización de cada etapa (modificada de Harden y Munger, 2017).

En el núcleo es donde tiene lugar la transcripción del genoma viral. En primer lugar, son sintetizadas las proteínas E1 y E2, que participan en la formación de un complejo que sirve para regular los factores necesarios para la polimerización celular y la replicación del ADN vírico, con lo que controlan el número de copias del genoma viral (Harden y Munger, 2017). A continuación, se expresan los genes E1, E2, E5, E6 y E7, responsables del mantenimiento del genoma y de la proliferación celular. En células más diferenciadas, se comienza a expresar la proteína viral E4 en lugar de E5, lo que induce una mayor tasa de replicación y, por tanto, a la producción de un mayor número de copias del genoma viral. Finalmente, ocurre la síntesis de las proteínas L1 y L2, encargadas del ensamblaje de los nuevos viriones y su posterior salida de la célula huésped. En este proceso de ensamblaje colabora también la proteína E2 (Santos-López et al., 2015).

Las funciones tardías, como la maduración de los viriones, ocurren en los queratinocitos superficiales, más diferenciados y que están ya muriendo. Estas células van perdiendo la funcionalidad de sus mitocondrias, lo que facilita la acumulación de

puentes disulfuro entre las proteínas L1 dando como resultado viriones muy estables (Doorbar et al., 2012; Harden y Munger, 2017). Aunque el mecanismo de salida de los nuevos viriones no es conocido por completo, sí se sabe que no ocurre por lisis celular (Santos-López et al., 2015).

Cabe recalcar la importancia de las proteínas E6 y E7 en el ciclo de vida de los VPH. Como se indica en la tabla 1, E6 se une e induce la degradación de la proteína p53 (cuya función es participar en la supresión de tumores) inhibiendo la apoptosis y, por tanto, permitiendo que el virus pueda seguir en el interior de la célula. Asimismo, el mecanismo de acción de la proteína E7 es similar a éste, pero actúa sobre la proteína pRB, también supresora de tumores. De hecho, se ha estudiado que la afinidad de E6 por p53 es lo que permite clasificar los VPH en virus de alto y bajo riesgo oncológico, de manera que los primeros tienen una E6 muy afín a p53 mientras que los segundos tienen una menor o nula afinidad por dicha proteína (Doorbar et al., 2012). Entre estos dos grupos de VPH también existen diferencias entre las actividades de los promotores y patrones de regulación de expresión de genes, lo que contribuye a un desarrollo de patologías diversas.

Por otro lado, la capacidad de los VPH para integrar su genoma en el de la célula huésped es otra característica importante que relaciona a los mismos con el riesgo de producir lesiones cancerosas (Santos-López et al., 2015).

1.1.4 TRANSMISIÓN

El contagio de los VPH puede deberse a una transmisión horizontal o a una vertical (Sabeena et al., 2017).

Transmisión horizontal

La transmisión horizontal de los VPH es debida al contacto de la piel o mucosas infectadas. La principal vía de transmisión de estos virus es la sexual en todas sus variantes, penetración vaginal y/o penetración anal como más frecuentes, aunque también el sexo oral o el contacto físico de piel con piel (Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia, 2019).

Por otra parte, la transmisión por contacto de la piel genital con las manos también es posible y hay que considerar tanto la autoinoculación como la heteroinoculación a parejas sexuales y/o a niños cuando se les limpia la zona anogenital (Sabeena et al., 2017). Sin embargo, la transmisión mano-mano no es frecuente ya que las células de la piel tienen una rápida renovación por lo que se necesita una infección de las células basales para que esta sea más persistente y haya más posibilidades de contagio, además de que los viriones no son tan abundantes en lesiones no genitales (Dillner, 2019).

En última instancia, hay que referirse a la transmisión a través de fómites. Todavía no está completamente establecida, pero están apareciendo datos que inducen a considerarla. Por ejemplo, se ha demostrado la imposibilidad de transmisión en el caso de piscinas y baños públicos, mientras que sí puede transmitirse mediante toallas y otros objetos infectados. Otros casos de transmisión pueden ser debidos a pruebas ginecológicas con el uso de sondas de ultrasonido vaginales y colposcopios infectados, en los que se suma el peligro de que los desinfectantes no son suficientes para neutralizar el virus. De hecho, los VPH se consideran en la categoría de los más difíciles de desinfectar (Sabeena et al., 2017).

Transmisión vertical

Este tipo de contagio puede ocurrir tanto durante el embarazo como en el momento del parto, incluso se baraja la posibilidad de una infección en el momento de la fecundación ya que se ha detectado la presencia de estos virus en el plasma seminal y en los espermatozoides.

Por otro lado, la contaminación intrauterina vía hematógica es improbable debido a la ausencia de fase virémica mientras que a través de la placenta o por membranas fetales sí sería posible.

La transmisión vertical más frecuente es la perinatal, es decir, en el momento del parto. El contacto directo del bebé con las mucosas genitales maternas infectadas es lo que produciría el contagio. Pese a esta posibilidad, el riesgo de infección se considera bajo y la realización de una cesárea no está recomendada.

Por último, la transmisión del virus durante la lactancia no ha sido demostrada y no hay ninguna restricción de dar el pecho si la madre está infectada por el virus (Sabeena et al., 2017).

1.2 CLASIFICACIÓN DE LOS VPH

Actualmente los VPH se clasifican atendiendo a tres criterios: taxonómico, tropismo celular y patogenia oncológica.

1.2.1 TAXONÓMICA

Los papilomavirus forman parte de la familia *Papillomaviridae*, en la cual se distinguen dos subfamilias. La *Secondpapillomaviridae* está constituida por un único género y especie, que ha sido aislada en un pez y contiene el genoma más pequeño conocido hasta la fecha de esta familia. Por el contrario, la subfamilia *Firstpapillomaviridae* la componen 53 géneros que se nombran con el prefijo de una letra griega seguido de *papillomavirus*. Estos virus han sido aislados en múltiples huéspedes: aves, reptiles y mamíferos (*International Committee on Taxonomy of Viruses*, 2019). Los tres géneros de esta subfamilia con más especies descritas son *Alphapapillomavirus*, *Betapapillomavirus* y *Gammapapillomavirus* (Bzhalava et al., 2015).

Para la especie humana destaca el género *Alphapapillomavirus*, que comprende 14 especies. Estas se nombran como alfa1 o A1 y sucesivamente hasta alfa 14 o A14. A su vez, dentro de cada especie se encuentran variedades genéticas o tipos, que se diferencian en la secuencia del gen L1 y se denominan con diferentes números (VPH-1, VPH-2, etc.) (Figura 3) (De Villiers et al., 2004; *International Committee on Taxonomy of Viruses*, 2019).

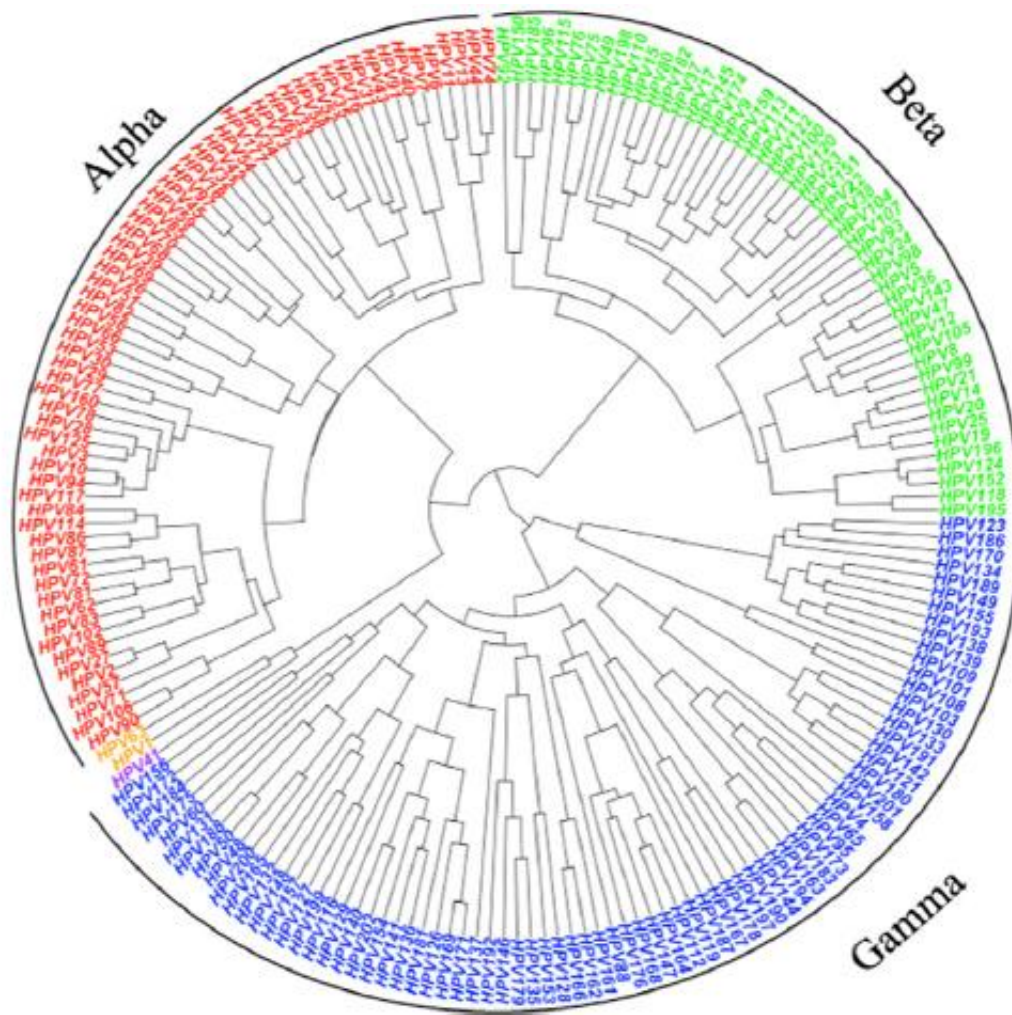


Figura 3. Árbol filogenético circular basado en la secuencia del gen L1 de los 198 tipos de VPH descritos en la subfamilia *Firstpapillomaviridae* (Bzhalava et al., 2015).

1.2.2 TROPISMO CELULAR

Según su tropismo celular, los VPH se clasifican en cutáneos y mucosos. Los virus cutáneos forman parte principalmente del género *Betapapillomavirus*, aunque algunos de ellos pertenecen a los géneros *Alpha*, *Gamma*, *Mu* y *Un*, mientras que los virus mucosos descritos hasta el momento pertenecen únicamente al género *Alpha* (Cubie, 2013).

1.2.3 PATOGENIA ONCOLÓGICA

Desde el punto de vista clínico, los VPH más interesantes son aquellos que infectan las mucosas del tracto genital (o anogenital). Estos virus se encuentran en el género *Alphapapillomavirus* y se diferencian a su vez en tres grupos, dependiendo del riesgo de producir lesiones cancerosas: bajo, intermedio y alto. En la tabla 2 se muestran las características clínicas y los tipos de VPH integrantes de cada grupo (Muñoz et al., 2003).

Tabla 2. Clasificación de los VPH según su patogenia oncológica.

PROBABILIDAD DE RIESGO	CARACTERÍSTICAS	TIPOS DE VPH
Riesgo bajo	Verrugas genitales benignas	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y CP6108
Riesgo intermedio	Posible potencial oncológico	26, 53 y 66
Riesgo alto	Potencial oncológico alto, agentes etiológicos del cáncer cervicouterino	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82

2. OBJETIVOS

El objetivo general de este trabajo de fin de grado ha sido una revisión bibliográfica sobre los VPH y la relación que establecen con el cáncer, ya que es la patología más grave que pueden desarrollar.

Para alcanzar este objetivo general, se plantearon los siguientes objetivos específicos:

- 1) Comprender las diferencias existentes entre los VPH no oncogénicos y oncogénicos y abordar, de forma más extensa, la relación de estos virus con el cáncer, especialmente con el cáncer de cérvix.
- 2) Describir la epidemiología de los VPH relacionados con el cáncer de cérvix y los factores de riesgo que favorecen la progresión de la infección del virus hasta cáncer.
- 3) Revisar las técnicas de diagnóstico y los tratamientos existentes.

- 4) Conocer las diferentes estrategias empleadas en la prevención de las infecciones causadas por los VPH oncogénicos y los programas de cribado existentes para un diagnóstico precoz.

3. METODOLOGÍA

Para la elaboración de este trabajo se realizó una búsqueda bibliográfica en dos principales bases de datos de artículos científicos: *Pubmed* y *Elsevier*. Dependiendo del apartado en cuestión, los términos utilizados como palabras claves diferían.

Para el apartado de introducción, se acercaban más al contenido microbiológico del trabajo y usé términos como *human papillomavirus*, *HPV*, *classification* o *transmission*. Mientras que, para resultados y conclusión, las palabras claves se relacionaban con la clínica, con algunos ejemplos como *cervical cancer*, *diseases*, *vaccines* o *detection*. Además, utilicé los recursos de búsqueda avanzada para hallar artículos más concretos en la temática y seleccionando los de más reciente publicación, mostrando especial interés en aquellos más cercanos al 2019. Por otra parte, estas dos bases de datos mostraban recomendaciones de artículos según aquellos que iba recopilando, facilitando la búsqueda de la información.

Para la discusión también consulté como fuente primaria el libro de medicina “Robbins. Patología humana” por la claridad de sus explicaciones.

Por último, recurrí a varios sitios webs pertenecientes a organismos oficiales para consultas en línea o la búsqueda de documentos:

- *International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)*.
- *International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)*.
- Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.
- Junta de Andalucía. Consejería de Salud y Familias.
- Comité Asesor de Vacunas (CAV) de la Asociación Española de Pediatría.
- *American Cancer Society (ACS)*.
- Asociación Española Contra el Cáncer (AECC).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 FORMAS CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR VPH

En la mayoría de los casos, las infecciones causadas por los VPH son asintomáticas y el sistema inmune es capaz de resolverlas, pero en algunas personas estos virus pueden producir alteraciones benignas y en otras ocasiones incluso evolucionar hasta un cáncer (Brianti et al., 2017). La gravedad y progresión de la infección depende de muchos factores entre los que destaca el tipo de VPH (Tabla 3).

Tabla 3. Enfermedades y VPH más importantes que están asociados a ellas.

No cancerosas	Epitelio	Verrugas comunes	VPH-2, 4, 7
		Verrugas planas	VPH-3, 10, 18
		Verrugas plantares	VPH-1, 2, 63
		Epidermodisplasia verruciforme (EV)	VPH-3, 5, 8, 10
	Boca y laringe	Papilomas orales	VPH-2, 13, 32
		Papilomatosis faríngea	VPH-6, 11
Mucosas	Verrugas genitales	VPH-6, 11, 42, 82	
Precancerosas y cancerosas	Epitelio	Carcinoma espinocelular (<i>Squamous Cell Carcinoma, SCC</i>)	VPH 5, 8
	Boca y laringe	Cáncer orofaríngeo	VPH-16
	Mucosa	CIN, AIN, VIN, VAIN, PIN SCC, adenocarcinoma	VPH-16, 18

CIN: Neoplasia Intraepitelial de Cérvix (*Cervical Intraepithelial Neoplasia*), AIN: Neoplasia Intraepitelial Anal (*Anal Intraepithelial Neoplasia*), VIN: Neoplasia Intraepitelial Vulvar (*Vulvar Intraepithelial Neoplasia*), VAIN: Neoplasia Intraepitelial Vaginal (*Vaginal Intraepithelial Neoplasia*), PIN: Neoplasia Intraepitelial de Pene (*Penile Intraepithelial Neoplasia*).

4.2 VPH Y LESIONES NO CANCEROSAS

Los VPH son los agentes etiológicos de las verrugas. Éstas son lesiones benignas con hipertrofia de todas las capas de la dermis que presentan acantosis, papilomatosis e hiperqueratosis. En general desaparecen espontáneamente, aunque a veces pueden

ser resistentes al tratamiento. Se distinguen diversos tipos de verrugas según la localización y el aspecto, además de que los VPH que las originan no son los mismos (Tabla 3) (Lazar y Wang, 2013).

Por otra parte, hay que hacer una mención especial a las infecciones de la mucosa genital. Los *Alphapapillomavirus* se presentan en el 50-80% de personas jóvenes sexualmente activas y mayoritariamente dan lugar a infecciones asintomáticas. No obstante, pueden también producir verrugas genitales o condilomas acuminados (*Condiloma acuminata*), la ITS con mayor incidencia a nivel mundial. El aspecto de los condilomas oscila desde pápulas pequeñas hasta verrugas grandes con forma de coliflor y la localización preferente es en zonas dañadas durante el coito (Cubie, 2013).

4.3 VPH Y LESIONES PRECANCEROSAS Y CANCEROSAS

Como ya se ha mencionado, la mayoría de las lesiones epiteliales se resuelven espontáneamente gracias al sistema inmune. Sin embargo, en pacientes inmunodeprimidos o con EV, las verrugas son más persistentes y pueden evolucionar a SCC, un tipo de cáncer de piel no melanoma. Suele ocurrir en zonas expuestas a la luz solar ya que es necesario que se ocasione un daño celular a causa de la radiación (Cubie, 2013; Egawa y Doorbar, 2017). Además, también es frecuente el cáncer orofaríngeo cuya incidencia está aumentando debido a la práctica del sexo oral, con el VPH-16 como agente etiológico predominante (Cubie, 2013).

Por otro lado, en las mucosas, los VPH son un factor clave en el desarrollo de tumores malignos. Las lesiones precancerosas se denominan neoplasias intraepiteliales, seguido de la localización en las que se desarrollan. Es muy importante la detección y el tratamiento precoz con el objetivo de impedir la evolución a carcinomas (Cubie, 2013).

Algunas patologías precancerosas relevantes asociadas a infección con VPH son AIN, VIN, VAIN Y PIN, que se localizan en ano, vulva, vagina y pene, respectivamente. Sus desarrollos pueden evolucionar en cánceres de dichas localizaciones, pero afortunadamente son poco habituales. No obstante, la lesión precancerosa más destacable es la CIN, que se presenta en el cérvix o cuello de útero (Cubie, 2013).

Debido a su importancia epidemiológica, el presente TFG abordará esta enfermedad con mayor profundidad.

4.3.1 VPH Y CÁNCER DE CÉRVIX

A. Epidemiología y factores de riesgo

El cáncer de cérvix es la cuarta neoplasia maligna femenina más común a nivel mundial con más de medio millón de mujeres diagnosticadas al año y más de 300.000 fallecimientos anuales (Bhatla et al., 2019). En los países en vías de desarrollo es el segundo cáncer más común en mujeres (Bhatla et al., 2019), mientras que en los desarrollados, la incidencia y mortalidad han descendido más de la mitad en los últimos 30 años gracias a la implantación de pruebas de cribado programadas (Cohen et al., 2019). De hecho, más del 85% de los casos registrados se dan en países en desarrollo en zonas como África Subsahariana, centro y sur de África, Melanesia...(Berman y Schiller, 2017) (Figura 4). En España, la incidencia es mucho menor, con una tasa ajustada mundial de 7,6 nuevos casos/100 habitantes/año (Asociación Española Contra el Cáncer, 2019a).

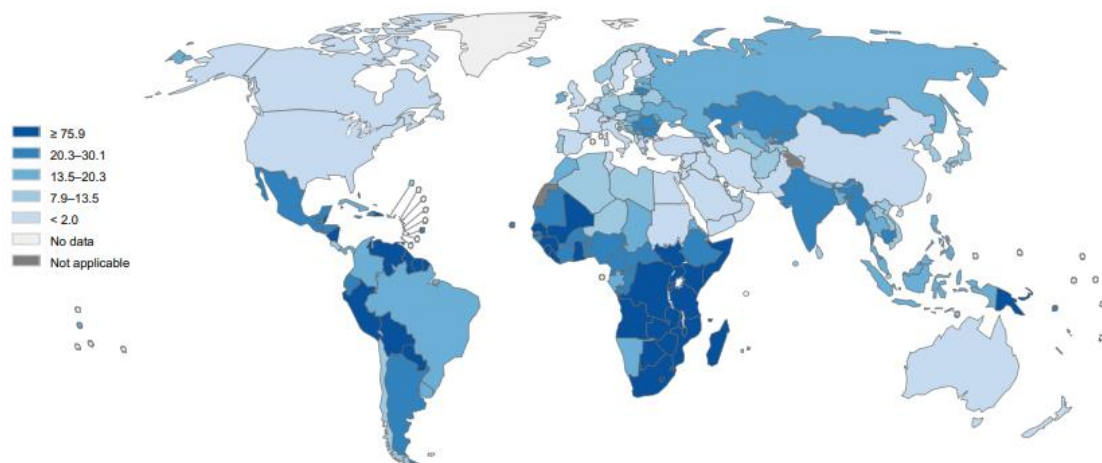


Figura 4. Mapa ilustrativo de la tasa de incidencia estandarizada por edad de cáncer de cérvix en mujeres en 2012 (*International Agency for Research on Cancer, 2019*).

En cuanto a la etiología, la infección por VPH se define como causa necesaria e insuficiente. Esto significa que una persona puede estar infectada y no desarrollar la enfermedad, pero no puede padecer la enfermedad sin el contagio previo del virus (De Sanjosé y García, 2006). Además, el tipo de VPH que es capaz de producir cáncer de cérvix es motivo de estudio epidemiológico, con el fin de sintetizar vacunas que protejan frente a los más relevantes. En un estudio llevado entre varios países en 2018, se realizó un análisis a nivel mundial con más de 8000 casos de cáncer de cérvix en todo el mundo. En la figura 5, se observa la distribución epidemiológica de los tipos de VPH encontrados en dichos casos y que más adelante veremos que cubren determinadas vacunas comercializadas (Pimenoff et al., 2019).

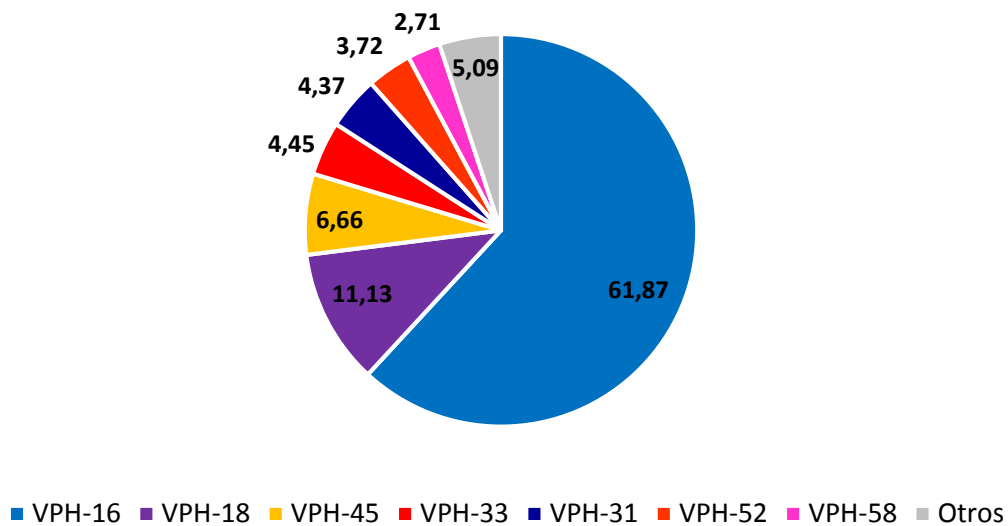


Figura 5. Proporción mundial de los tipos VPH encontrados en mujeres diagnosticadas de cáncer de cérvix.

Por otro lado, existen factores de riesgo que afectan al desarrollo de esta patología; algunos son propios de la transmisión del virus o del estado inmune del paciente, pero otros están relacionados con el medio ambiente y el estilo de vida. Los factores de riesgo más importantes descritos son los siguientes (Cohen et al., 2019):

- Edad temprana del inicio sexual.
- Parejas sexuales múltiples.
- Parejas sexuales de alto riesgo.

- Inmunosupresión.
- Historia de ITS.
- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Historia de displasia vulvar o vaginal relacionada con los VPH.
- La no realización de pruebas de cribado.
- El uso de anticonceptivos orales durante un tiempo prolongado.
- El tabaquismo.

B. Patogenia

En el cuello uterino se hallan dos tipos de células: las células glandulares que recubren el endocérvix y las células escamosas que cubren el exocérvix. En la pubertad se produce una unión de ambos tipos de células en un lugar llamado zona de transformación, cuya ubicación va cambiando con la edad y el número de partos. Esta zona de transformación es clave para el desarrollo del cáncer a causa del contagio de los VPH (Sattar, 2013).

Como hemos visto anteriormente, los VPH producen dos proteínas oncogénicas (E6 y E7) y dependiendo de su capacidad oncológica, podemos distinguir virus de bajo o alto riesgo, principalmente. Los VPH de alto riesgo, especialmente los tipos 16 y 18, infectan las células de la zona de transformación e inactivan a dos supresores tumorales, lo que desencadena un crecimiento anómalo de tejido (Sattar, 2013).

La mayoría de las infecciones se resuelven sin problemas, pero otras son capaces de persistir y desembocar en una CIN. Esta lesión es precancerosa y en algunos casos puede evolucionar en un carcinoma tras unas décadas. Se diferencian tres estadios, que se numeran como CIN I, CIN II y CIN III, de menor a mayor gravedad. Actualmente, en clínica, al primero se le conoce como lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL, *Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion*) mientras que los otros dos se recogen en un solo tipo llamado lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL, *High-grade Squamous Intraepithelial Lesion*) (Figura 6) (Sattar, 2013).

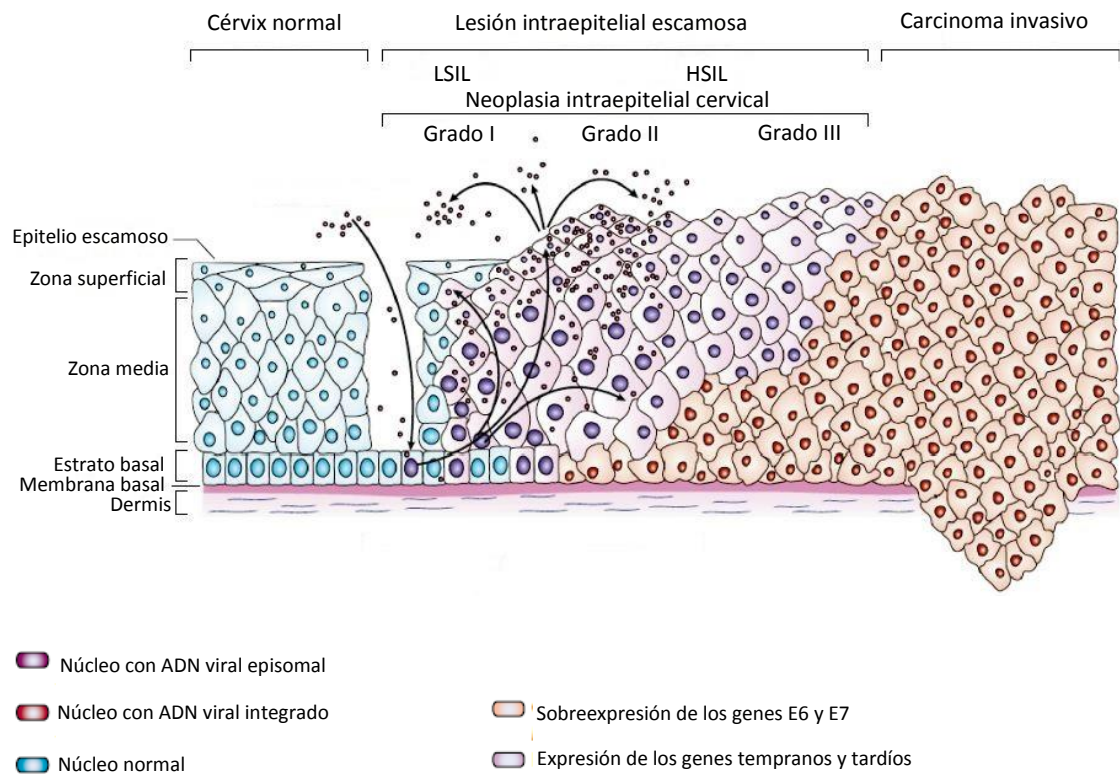


Figura 6. Patogenia del cáncer de cérvix (modificado de Cohen et al., 2019).

En la figura 7 se pueden observar las diferencias microscópicas entre un tejido epitelial escamoso normal y cada uno de estos tres estadios mencionados. En la CIN I solo se aprecian alteraciones en la zona inferior del epitelio y se distinguen algunos colicitos en la superficie. La CIN II se caracteriza porque la displasia ha avanzado al tercio medio del epitelio y comienza a alterarse la maduración celular. Por último, en la CIN III se produce la pérdida casi por completo de la maduración y se pueden apreciar células de mayor tamaño, mitosis anormales u orientación desordenada de las células en todas las capas del epitelio (Sattar, 2013).

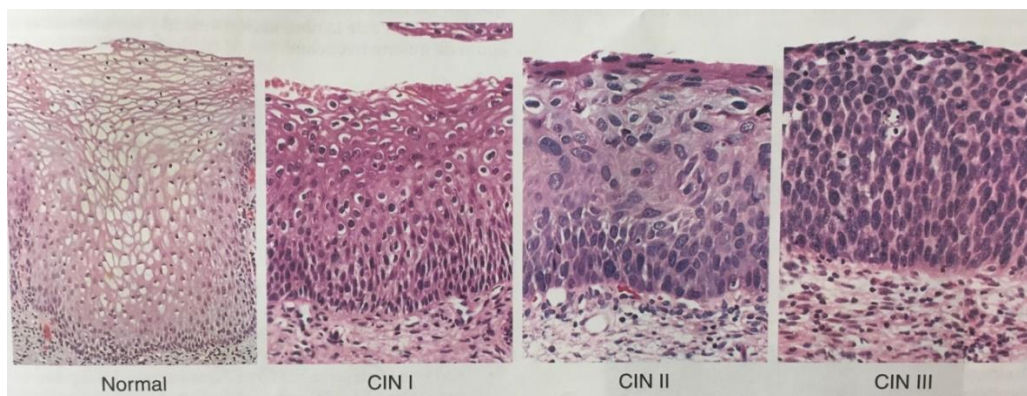


Figura 7. Fotos microscópicas del tejido epitelial en distintos estadios de CIN (Sattar, 2013).

La evolución de CIN a carcinoma invasivo de cérvix es variable y se diferencian tres tipos que, de mayor a menor frecuencia, son: el carcinoma espinocelular o epidermoide (SCC) (75%), adenocarcinomas y carcinomas adenoescamosos mixtos (20%) y carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas (<5%) (Sattar, 2013).

Los SCC son neoplasias malignas de células epiteliales que producen células escamosas y la incidencia en cérvix es máxima a los 45 años, unos 10-15 años tras la detección de la CIN. Con el objetivo de evitar esta progresión, es recomendable evitar los factores de riesgo, aunque lo esencial es el control de la evolución mediante exploraciones físicas frecuentes y biopsias de lesiones sospechosas, como se detalla más adelante. En contraposición, los adenocarcinomas son neoplasias malignas que se caracterizan por formar un patrón glandular (Sattar, 2013).

Por otra parte, los carcinomas se clasifican en cuatro estadios atendiendo a la gravedad que suponen debido al tamaño del tumor y el grado de extensión pélvica:

- I. El tumor se limita al cérvix.
- II. Se prolonga más allá del útero, pero no al tercio inferior de la vagina ni a la pared pélvica.
- III. Incluye el tercio inferior de la vagina y/o llega a la pared pélvica y/o causa hidronefrosis o riñón no funcional y/o involucra a los nódulos linfáticos, pélvicos y/o paraaórticos.
- IV. Invade la mucosa de la vejiga o del recto, se extiende más allá de la pelvis o ambos.

A su vez, cada estadio se subdivide en varios niveles (Bhatla et al., 2019).

C. Sintomatología

En lo que respecta al cuadro clínico que caracteriza a este tipo de patologías, no hay síntomas que sean útiles para ofrecer un diagnóstico. Tanto las lesiones precancerosas como las fases iniciales del cáncer suelen ser asintomáticas, por lo que la detección siempre es gracias a la realización de pruebas de cribado en las consultas de revisión de ginecología (Asociación Española Contra el Cáncer, 2019b).

Por otra parte, cuando se trata de tumores más avanzados sí aparecen algunos síntomas. Estos no son específicos, sino que se comparten con múltiples patologías ginecológicas por lo que, de nuevo, hay que reiterar la importancia de las pruebas de diagnóstico para tener la certeza sobre qué enfermedad cursa la paciente. Entre estos síntomas, se encuentran:

- Metrorragias, es decir, hemorragias vaginales que aparecen entre reglas, tras el coito o en mujeres menopáusicas.
- Dolor pélvico.
- Molestias durante las relaciones sexuales (Asociación Española Contra el Cáncer, 2019b; Cohen et al., 2019).

D. Cribado y diagnóstico

Debido al hecho de que estas patologías suelen ser asintomáticas, como se ha mencionado con anterioridad, es fundamental la realización de pruebas ginecológicas programadas para el cribado y diagnóstico. Actualmente, para la detección del cáncer de cérvix destacan dos: el test de Papanicolaou (Pap test) y el test de VPH (Burd y Dean, 2016).

El Pap test es una citología que consiste en la exfoliación suave con un pequeño cepillo o espátula para recolectar células del cérvix (Figura 8). Posteriormente se observan con la ayuda de un microscopio y se examinan buscando lesiones precancerosas o cancerosas (*American Cancer Society*, 2019a). Aunque es la prueba más exitosa para el diagnóstico de estas patologías no es perfecta, puesto que se basa en la observación humana y, además, requiere que las muestras sean tomadas correctamente, por lo que siempre hay un margen de error (Burd y Dean, 2016). Con el objetivo de aumentar la precisión de esta prueba, la Sociedad Estadounidense contra el Cáncer (*American Cancer Society* (ACS)) recomienda una serie de actuaciones:

- No realizar el test durante la menstruación. El momento óptimo es unos 5 días después de que haya cesado.
- No usar tampones, espumas anticonceptivas, lavados vaginales, lubricantes, etc. durante los 2-3 días previos al test.

- No tener sexo vaginal en los 2 días anteriores al test (*American Cancer Society, 2019a*).

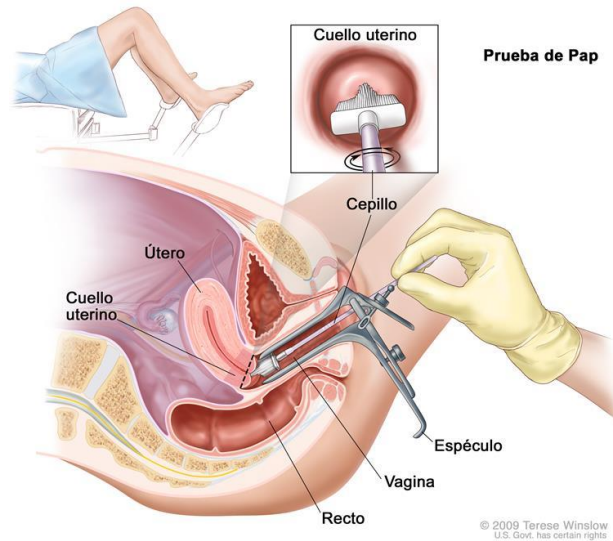


Figura 8. Descripción sobre el procedimiento de toma de muestra para el Pap test y el test de VPH (Instituto Nacional del Cáncer, 2019).

El segundo, el test de VPH, detecta infecciones de estos virus mediante técnicas moleculares, se dividen en tres tipos y sus características principales se recogen en la tabla 4. Dependiendo de cada método, la detección se basa en la búsqueda de ADN o ARNm vírico (Abreu et al., 2012; Berman y Schiller, 2017).

Tabla 4. Tipos de técnicas moleculares para los test de VPH.

1. Ensayos de hibridación de ácidos nucleicos (AN)
<ul style="list-style-type: none"> - Hibridación con AN radiomarcados - Desventajas: poca sensibilidad y necesidad de gran cantidad de ADN de la muestra - Ejemplo: Hibridación <i>Southern</i>
2. Ensayos de amplificación de señal
<ul style="list-style-type: none"> - Métodos quimioluminiscentes no radioactivos - Ejemplo: <i>Hybrid Capture</i>® 2 <ul style="list-style-type: none"> o Detecta 13 tipos de VPH de alto riesgo o Desventaja: no distingue específicamente qué tipo es
3. Métodos de amplificación de AN
<ul style="list-style-type: none"> - Muchos métodos patentados. Ejemplo: <i>Papillocheck</i>® - Se basan en la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)

Por último, cabe mencionar que para las pruebas de detección de VPH la toma de muestra se lleva a cabo de la misma forma que para el Pap test y se siguen las mismas recomendaciones. De hecho, en un mismo examen pélvico, puede que con una toma de muestras sea suficiente para la realización de ambas pruebas (*American Cancer Society, 2019b*).

Según la ACS, las pruebas de cribado para un seguimiento óptimo varían según la edad de la mujer y su historia clínica ginecológica. En la tabla 5 se resumen las pautas recomendadas (Burd y Dean, 2016; Tsikouras et al., 2016).

Tabla 5. Pautas de pruebas de cribado para el cáncer de cérvix en mujeres recomendadas por la ACS.

Edad e historia de la mujer	Pauta de cribado
Menores de 21 años	Ninguna prueba
Entre 21-29 años	Pap test cada 3 años - Si resultado anormal → test VPH
Entre 30-65 años	Pap test + test VPH cada 5 años
Mayores de 65 años	No más pruebas
<ul style="list-style-type: none"> - Sin CIN II - Pap test (-) - Test VPH (-) 	En últimos 20 años
Mayores de 65 años con historia de:	
<ul style="list-style-type: none"> - CIN II - CIN III - Adenocarcinoma <i>in situ</i> 	
Con histerectomía (incluido el cérvix) por razones benignas	Ninguna prueba
Vacunadas con VPH	Mismo protocolo según edad
Con VIH mayores de 21 años	En el 1 ^{er} año de diagnóstico: Pap test cada 6 meses Tras 1 ^{er} año de diagnóstico: 1 Pap test/año No test VPH

El negativo a los 65 años se define como: 3 Pap tests consecutivos negativos o 2 Pap tests consecutivos negativos y 1 test VPH negativo en los últimos 10 años con el más reciente en 5 años sobre la fecha actual.

En España, concretamente en Andalucía, no se llevan a cabo estrictamente estas recomendaciones. La prueba de cribado incluida en la Seguridad Social es el Pap test a partir de los 25 años. En mujeres sin factores de riesgo se realiza uno anualmente y

tras dos resultados negativos consecutivos, se pasa la pauta a 3 años. En aquellas con factores de riesgo, el intervalo continúa siendo anual. Por último, a partir de los 65 años y tras dos resultados negativos, se finaliza el seguimiento (Junta de Andalucía, 2019a).

En el caso de realizarse ambas pruebas (Pap test o citología y test VPH), pueden aparecer dos situaciones en las que no coincidan los resultados y, en estos casos, la pauta a seguir se recoge esquemáticamente en la figura 9 (Tsikouras et al., 2016).

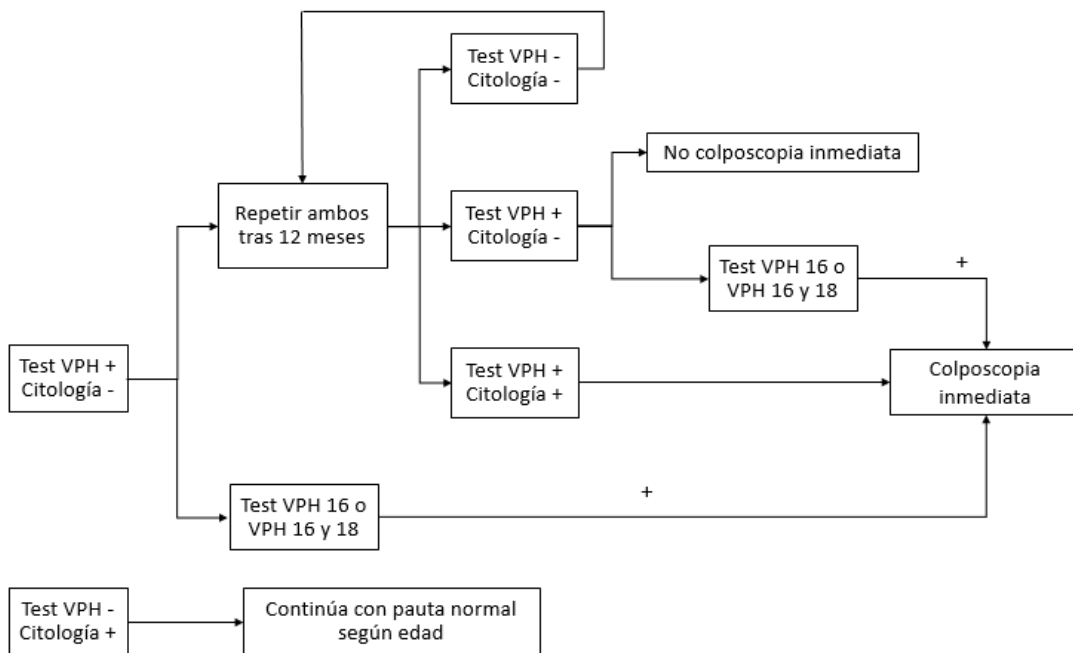


Figura 9. Árbol de decisiones cuando los resultados del test VPH y de la citología no coinciden. La colposcopia es una prueba de imagen que consiste en la exploración del cérvix gracias a una lente de bajo aumento (colposcopio). Permite observar lesiones malignas y premalignas así como el tamaño y localización (Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia, 2019).

Para el diagnóstico de un carcinoma de cérvix, la ACS ha publicado las siguientes consideraciones:

- No hay ningún uso específico de técnica de imagen, biopsia de nódulo linfático o procedimiento quirúrgico.
- El tamaño del tumor primario se puede obtener mediante evaluación clínica (pre- o intraoperativa) y/o técnica de imagen.
- En el caso de metástasis de nódulos linfáticos es obligatorio la confirmación mediante técnica de imagen u otra técnica.

- Se conocen las limitaciones a las que se enfrentan los sistemas sanitarios de países en vías de desarrollo con respecto a metodología que pueden ofrecer. (Bhatla et al., 2019).

Con el objetivo de clasificar una lesión cancerosa en uno de los cuatro estadios de gravedad, las pruebas a realizar difieren (Tabla 6) (Bhatla et al., 2019).

Tabla 6. Pruebas para la confirmación del estadio de cáncer de cérvix.

Pruebas	
I	Evaluación clínica (pre- o intraoperativa) Técnica de imagen (por ejemplo CT, MRI, PET, PET-CT)
II	Evaluación clínica (pre- o intraoperativa) Técnica de imagen (por ejemplo CT, MRI, PET, PET-CT) Colposcopia
III	Técnica de imagen → fundamental para saber la extensión, aunque no distingue entre infección o metástasis
IV	Obligatorio: confirmación histológica tras biopsia

Una biopsia es el procedimiento por el cual se extrae una pequeña muestra de tejido con el fin de estudiarlo y confirmar su malignidad (Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia, 2019).

E. Tratamiento

Actualmente no existe ningún fármaco antiviral específico para la infección de VPH, sino que el sistema inmune es el que debe resolver la infección por sí mismo. De hecho, como se ha comentado anteriormente, en la mayoría de los casos el virus es eliminado sin desencadenar ninguna patología ni secuela (Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia, 2019). En los casos en los que se desarrollan lesiones celulares precancerosas y cancerosas, se realiza un tipo de intervención u otro atendiendo a la gravedad de estas (Burd y Dean, 2016).

Entre los procedimientos quirúrgicos principales, se diferencian aquellos que se basan en:

- Destrucción de las células anormales: crioterapia (por congelación) y vaporización con láser.
- Extirpación de la lesión de forma física, donde distinguimos entre:

- Conización cervical: consiste en la eliminación de un fragmento del cérvix en forma de cono con la ayuda de un bisturí electroquirúrgico (Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia, 2019).
- Histerectomía: es la extracción completa del útero (Cohen et al., 2019).

Los tres primeros procedimientos se caracterizan por ser conservadores porque permiten el mantenimiento de la capacidad reproductora de la mujer ya que cubren un área limitada, mientras que la histerectomía tiene la principal consecuencia de la infertilidad (Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia, 2019).

Además, los tumores suelen ser radiosensibles y puede tratarse con radioterapia cuando no es posible realizar una operación quirúrgica de las anteriormente mencionadas. En otros casos, lo que sucede es que el tratamiento se complementa con quimioterapia con fármacos antineoplásicos tales como el cisplatino, 5-fluorouracilo y/o paclitaxel. Por último, la inmunoterapia es una estrategia que se comienza a barajar y que se basa en que el sistema inmune luche contra el cáncer. Dos ejemplos de anticuerpos monoclonales usados contra el cáncer de cérvix son nivolumab, que ha sido aprobado en los últimos años por la *US Food and Drug Administration*, y pembrolizumab, que se encuentra en fase 2 de ensayos clínicos (Berman y Schiller, 2017).

No obstante, hay que reiterar que la pauta de tratamiento difiere según el estadio de la lesión cancerosa que se trate en concreto. Los CIN y carcinomas más leves que están clasificados dentro del estadio I se tratan mediante conizaciones y/o histerectomías (Cohen et al., 2019). En casos más graves, los procedimientos quirúrgicos se combinan con radioterapia o esta se añade tras la cirugía con el objetivo de evitar recidivas en mujeres con factores de riesgo (Berman y Schiller, 2017). El tratamiento estándar de tumores de estadios superiores al I suele ser quimioterapia con o sin cirugía, aunque siempre depende de la localización de las lesiones y la posibilidad de acceder a ellas (Cohen et al., 2019).

En pacientes que están coinfectadas con el VIH se sigue el mismo tratamiento ya que se considera seguro y efectivo. En este tipo de pacientes son más frecuentes las recidivas debido a los déficits del sistema inmune, por lo que es más importante llevar

a cabo un buen seguimiento. La monitorización del seguimiento no está aún protocolizada y consta de las mismas pruebas de cribado que se efectúan en mujeres sanas, es decir, citologías, test de VPH y/o colposcopias (Burd y Dean, 2016).

F. Profilaxis

La prevención primaria del cáncer de cérvix consiste en evitar la infección de los VPH que lo causan, por lo que algunas medidas profilácticas son la abstinencia sexual o el uso de preservativos (aunque estos últimos no son eficaces en la totalidad de los casos) (Cohen et al., 2019). Además, es vital subrayar la existencia de tres vacunas contra diferentes tipos de VPH. Se caracterizan por ser vacunas recombinantes que contienen antígenos no infecciosos obtenidos mediante tecnología del ADN recombinante y basadas en las proteínas estructurales L1 de los VPH. No obstante, la diferencia fundamental entre las tres es el número de tipos de VPH frente a los cuales protege cada una ya que son bi-, tetra- y nonavalentes. En la tabla 7 se describen las características de dichas vacunas (Comité Asesor de Vacunas, 2019a).

Tabla 7. Nombre y características distintivas principales de las tres vacunas comercializadas en la actualidad frente a los VPH (modificada de Comité Asesor de Vacunas, 2019a).

Nombre comercial	Cervarix®	Gardasil®	Gardasil® 9
Laboratorio	GlaxoSmithKline Biologicals	Pasteur MSD	Pasteur MSD
Año de aprobación	2006	2006	2015
Efectiva contra VPH tipo	16, 18	6, 11, 16, 18	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Proteína L1 expresada en	Baculovirus	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Pauta de vacunación	0 y 6 meses (9-14 años) 0, 1 y 6 meses (≥15 años)	0 y 6 meses (9 a 13 años) 0, 2 y 6 meses (≥14 años)	0 y 6 meses (9-14 años) 0, 2 y 6 meses (≥15 años)
Vía de administración	Intramuscular	Intramuscular	Intramuscular
Aprobada para	Población femenina	Población femenina y masculina	Población femenina y masculina
Patologías frente a las que protege	CIN y cáncer de cérvix VIN, VAIN AIN y cáncer anal	CIN y cáncer de cérvix VIN, VAIN, PIN AIN y cáncer anal Condilomas acuminados	CIN y cáncer de cérvix VIN, VAIN, PIN AIN y cáncer anal Condilomas acuminados

Estas vacunas deben administrarse antes de que pueda producirse la infección, es decir, antes de la edad de inicio en las prácticas sexuales. Cada vacuna amplía el espectro de protección frente a los VPH y las posibles patologías que pueden desencadenar, aunque ni siquiera la administración de Gardasil®9 puede asegurar la cobertura frente a todos los VPH peligrosos (Joura y Pils, 2016). De hecho, si comparamos la cobertura de las vacunas frente al cáncer de cérvix con los datos anteriormente mencionados, en el estudio epidemiológico realizado por Pimenoff y sus colaboradores, las vacunas Cervarix® y Gardasil® cubren aproximadamente un 73% de los casos mientras que la nueva vacuna nonavalente llega casi al 95% de protección (Figura 10) (Pimenoff et al., 2019).

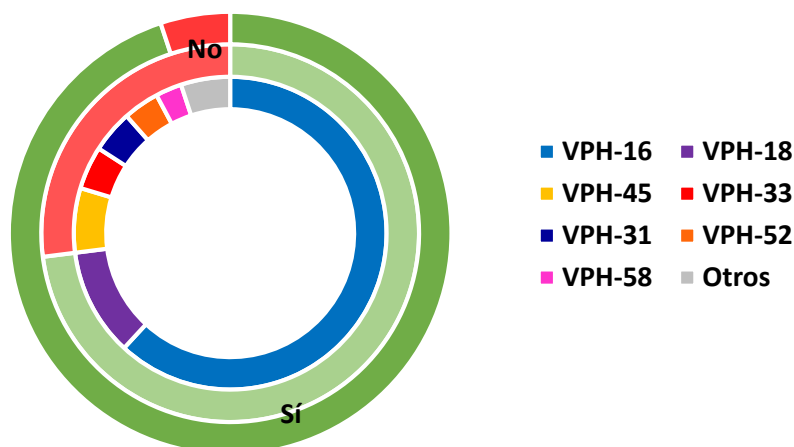


Figura 10. En el anillo interior se representa la proporción mundial de los tipos VPH encontrados en mujeres diagnosticadas de cáncer de cérvix; en el intermedio, la cobertura de las vacunas Cervarix® y Gardasil®; en el exterior, la cobertura de Gardasil®9.

En España, el calendario de vacunación nacional indica la vacunación en niñas a los 12 años con la pauta de dos dosis o, si no ha sido vacunada a esta edad, en tres dosis a los 15-18 años (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2019a). Sin embargo, el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría recomienda que también se incluya a la población masculina de estas edades. Además, este Comité también recomienda la administración de Gardasil®9, pues es la vacuna que ofrece una mayor cobertura (Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría,

2019). Debido a que el establecimiento del calendario y las vacunas incluidas en la asistencia pública son competencia de las comunidades autónomas en sus respectivos territorios, dentro de España se administran diferentes vacunas según la comunidad. Esta elección depende de diversos factores tales como la carga de la enfermedad, efectividad y seguridad de la vacuna o la evaluación económica (Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, 2019b). Por ejemplo, en Andalucía, se incluye la vacuna tetravalente en niñas a los 12 años (Junta de Andalucía, 2018), mientras que en Cataluña se administra la nonavalente desde el año 2017 (Comité Asesor de Vacunas, 2019b).

Además de estas medidas de profilaxis primaria, se recomienda seguir llevando a cabo la profilaxis secundaria comentada anteriormente con el objetivo de detectar lesiones precancerosas y tratarlas antes de la progresión a un carcinoma de cérvix (Cohen et al., 2019).

5. CONCLUSIONES

1. La infección por VPH es la ITS más común en la población y no debe ser alarmante ya que en la mayoría de los casos cursa de forma asintomática y su resolución es espontánea. Sin embargo, algunos tipos causan distintos tipos de cánceres, siendo el de mayor incidencia mundial, el cáncer de cérvix.
2. Los VPH oncogénicos se caracterizan por su capacidad para integrar su genoma en el ADN de las células hospedadoras, inhibiendo diferentes mecanismos de regulación celular. Ello es debido al mecanismo de acción de las proteínas virales E6 y E7, por lo que las investigaciones de los tratamientos para el cáncer de cérvix deben centrarse en estas proteínas.
3. Actualmente no existe ningún fármaco antiviral efectivo para el tratamiento del cáncer de cérvix. La cirugía es el único tratamiento existente, siendo la conización el método de elección en la mayoría de los casos.
4. La realización de pruebas de cribado es crucial para un diagnóstico precoz de las lesiones precancerosas y cancerosas en el cérvix ya que permite que el tratamiento a seguir sea lo menos agresivo posible.

5. Aunque la vacunación es la mejor medida de profilaxis del cáncer de cérvix en la actualidad, su seguridad no es absoluta, ya que solo protege frente a los tipos de VPH que producen esta enfermedad con mayor frecuencia, pero no frente a todos ellos.
6. En España la cobertura de la asistencia sanitaria de la Seguridad Social con respecto a las vacunas difiere según la Comunidad Autónoma, lo que supone una gran desigualdad en materia de salud.
7. Los países en vías de desarrollo son aquellos con mayor incidencia de cáncer de cérvix. Uno de los factores es la dificultad para la implantación de programas de cribado. Por ello, es esencial el apoyo de los programas de vacunación por parte de organismos internacionales como la Organización Mundial de la Salud y los gobiernos de países desarrollados.

6. BIBLIOGRAFÍA

Páginas web:

American Cancer Society. The Pap (Papanicolaou) Test [en línea]. [Consultado en mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/prevention-and-early-detection/pap-test.html>

American Cancer Society. HPV and HPV Testing [en línea]. [Consultado en mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/infectious-agents/hpv/hpv-and-hpv-testing.html>

Asociación Española Contra el Cáncer. Evolución del cáncer de cérvix [en línea]. [Consultado en abril de 2019]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-cervix/evolucion-cancer-cervix>

Asociación Española Contra el Cáncer. Síntomas en el cáncer de cérvix [en línea]. [Consultado en abril de 2019]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-cervix/sintomas-cancer-cervix>

Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. Infección por el Virus del Papiloma Humano [en línea]. [Consultado en mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.aepcc.org/infeccion-por-el-vph/>

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Manual de vacunas en línea de la AEP. 42. Virus del papiloma humano [en línea]. [Consultado en mayo de 2019]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-42#t42.2>

Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendarios de vacunación. Cataluña [en línea]. [Consultado en mayo de 2019]. Disponible en: <https://vacunasaep.org/familias/calendario-vacunas/cataluna>

Instituto Nacional del Cáncer. Diccionario de cáncer. Prueba de Papanicolaou [en línea]. [Consultado en mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/prueba-de-papanicolaou>

International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Papillomaviridae [en línea]. [Consultado en marzo de 2019]. Disponible en: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/dsdna-viruses/w/papillomaviridae#Virion

Junta de Andalucía. Consejería de Salud y Familias. Cartera de Servicios de Atención Primaria. 2.3.2. Cáncer de Cérvix [en línea]. [Consultado en mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/profesionales/cartera-de-servicios/atencion-primaria/i-area-de-atencion-la-persona/2-atencion-especifica/23-abordaje-del-cancer/232-cancer-de-cervix>

Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Calendario de vacunación a lo largo de toda la vida 2019 [en línea]. [Consultado en mayo de 2019]. Disponible en: http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/docs/CalendarioVacunacion_Todalavida.pdf

Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Calendario de vacunación [en línea]. [Consultado en mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/CalendarioVacunacion.htm>

Artículos, libros y monografías:

Abreu CLP, Souza RP, Gimenes F, Consolaro MEL. A review of methods for detect human *Papillomavirus* infection. *Viol J* 2012; 262: 1-9

Berman TA, Schiller JT. Human *Papillomavirus* in cervical cancer and oropharyngeal cancer: one cause, two diseases. *Cancer* 2017; 123: 2219–29

Bhatla N, Berek JS, Cuello M, Denny LA, Grenman S, Karunaratne K, et al. Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri. *Int J Gynecol Obstet* 2019; 145: 129–35

Brianti P, De Flammoneis E, Mercuri SR. Review of HPV-related diseases and cancers. *New Microbiol* 2017; 40 (2): 80–5

Burd EM, Dean CL. Human Papillomavirus. *Microbiol Spectr* 2016; 4 (4): 1-17

Bzhalava D, Eklund C, Dillner J. International standardization and classification of human papillomavirus types. *Virology* 2015; 476: 341–4

Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet* 2019; 393: 169–82

Comité Asesor de Vacunas - Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP). Calendario de Vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría. Razones y bases de las recomendaciones 2019: 1–61

Cubie HA. Diseases associated with human papillomavirus infection. *Virology* 2013; 445: 21–34

De Sanjosé S, García AM. Virus del papiloma humano y cáncer: epidemiología y prevención. 1ª edición. Madrid: EMISA; 2006

De Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324: 17–27

Dillner J. Some clear answers regarding transmission of genital human papillomavirus. *Lancet Infect Dis* 2019; 3099: 18–9

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: F55–70

Doorslaer KV, Chen Z, Bernard HU, Chan PKS, Desalle R, Dillner J, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: *Papillomaviridae*. J Gen Virol 2018; 99: 989–90

Egawa N, Doorbar J. The low-risk papillomaviruses. Virus Res 2017; 231: 119–27

Gasparini R, Panatto D. Cervical cancer: From Hippocrates through Rigoni-Stern to zur Hausen. Vaccine 2009; 27: A4–5

Harden ME, Munger K. Human papillomavirus molecular biology. Mut Res 2017; 772: 3–12

International Agency for Research on Cancer. Cancer fact sheets: cervical cancer 2016: 1-5

Joura EA, Pils S. Vaccines against human papillomavirus infections: protection against cancer, genital warts or both? Clin Microbiol Infect 2016; 22: S125–7

Junta de Andalucía, Consejería de Salud. Instrucción DGSPyOF-1/2018: programa de vacunación en Andalucía 2018:1–7.

Lazar AJF, Wang WL. Piel. En: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editores. Robbins. Patología humana. 9ª ed. Barcelona: Elsevier; 2013. p.851-870

Mammas IN, Spandidos DA. Four historic legends in human papillomaviruses research. JBUON 2015; 20 (2): 658–61

Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic Classification of Human Papillomavirus Types Associated with Cervical Cancer. N Engl J Med 2003; 348: 518–27

Ochoa-Carrillo FJ. Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna . Parte I / III. Gaceta Mexicana de Oncología 2014; 13 (5): 308–15

Pimenoff VN, Tous S, Benavente Y, Alemany L, Quint W, Bosch FX, et al. Distinct geographic clustering of oncogenic human papillomaviruses multiple infections in cervical cancers: Results from a worldwide cross-sectional study. Int J Cancer 2019; 144: 2478-88

Rigoni-Stern M. Fatti statistici relativi alle malattie cancerose che servorino di base alle poche cose dette dal dott. Rigoni Stern il de 23 settenbre alla Sotto-sezione di chirurgia del IV Congresso degli scienzati Italiani. Giornale per Servire ai Progressi della Patologia e della Terapeutica 1842; 2 (2): 507-17

Sabeena S, Bhat P, Kamath V, Arunkumar G. Possible non-sexual modes of transmission of human papilloma virus. J Obstet Gynaecol Res. 2017; 43 (3): 429–35

Santos-López G, Márquez-Domínguez L, Reyes-Leyva J, Vallejo-Ruiz V. Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2015; 53 (2): S166-71

Sattar HA. Aparato genital femenino y mama. En: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editores. Robbins. Patología humana. 9ª ed. Barcelona: Elsevier; 2013. p.681-714

Tsikouras P, Zervoudis S, Manav B, Tomara E, Iatrakis G, Romanidis C, et al. Cervical cancer: screening, diagnosis and staging. JBUON 2016; 21 (2): 320–5