

Infección por el virus del papiloma humano en adolescentes y adultas jóvenes

Infection with human papillomavirus in adolescents and young adults

Susana R. Domínguez Bauta, Tania Trujillo Perdomo, Kenia Aguilar Fabr , Maite Hernández Menéndez

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

RESUMEN

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) se encuentra asociada a diferentes lesiones que van desde benignas hasta malignas. Los mayores picos de prevalencia de dicha infección se encuentran en mujeres entre los 15-24 años de edad. El objetivo es realizar una revisión de la literatura científica actual sobre la prevalencia de la infección por el VPH en mujeres menores de 25 años a nivel mundial. Para este fin se utilizaron las bases de datos, PubMed, MedLine, BioMed Central y SciELO. En este grupo etario se observó una alta frecuencia de infección por VPH, así como un elevado riesgo de desarrollar lesiones premalignas. La edad de la primera relación sexual, el número de compañeros sexuales, el tipo de VPH infectante y la persistencia viral, mostraron ser factores de riesgo significativos para la transformación maligna. La prevención, como un método para evitar la infección por estos virus, es un arma promisorias en la lucha contra el cáncer cérvico uterino.

Palabras clave: Virus del papiloma humano (VPH); prevalencia; lesiones asociadas al VPH; factores de riesgo; comportamiento sexual en adolescentes.

ABSTRACT

Human papilloma virus (HPV) infection is associated with different lesions ranging from benign to malignant. The highest prevalence peaks of this infection are found in women between 15-24 years of age. To conduct a review of the current scientific literature on the prevalence of HPV infection in women under 25 years of age worldwide. Databases, PubMed, MedLine, BioMed Central and SciELO were used for this purpose. In this age group a high frequency of HPV infection was observed, as well as a high risk of developing premalignant lesions. The age of first intercourse, the number of sexual partners, the type of HPV infection and viral persistence, were significant risk factors for malignant transformation. Prevention, as a method to avoid infection by these viruses, is a promising weapon in the fight against cervical cancer.

Keywords: Human Papillomavirus (HPV), prevalence, HPV associated lesions, risk factors, sexual behavior in teenagers.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es un evento de transmisión sexual ampliamente difundido a nivel mundial y constituye un factor necesario, aunque no suficiente, para el desarrollo del cáncer de cuello uterino (CCU). Por lo general esta infección es adquirida en edades tempranas con el comienzo de las relaciones sexuales en ambos sexos. La prevalencia de dicha infección presenta un pico en mujeres menores de 25 años, coincidente con el inicio de su vida sexual y posteriormente muestra una disminución significativa en edades medianas y mayores.¹⁻⁴

La mayoría de las infecciones por VPH son transitorias, siendo eliminadas por el propio organismo en un período de 1 a 2 años y sólo un pequeño número de las mismas se hacen persistentes y son las causantes de la aparición de lesiones premalignas y malignas del cérvix.⁵ El VPH de alto riesgo (VPH-AR) es el principal agente etiológico del CCU, el cual es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad por cáncer en el sexo femenino, especialmente en países en vía de desarrollo.⁶ En Cuba esta enfermedad ocupa el 4to lugar en incidencia y 5to en mortalidad, según datos publicados por el Anuario estadístico de Salud Pública.⁷

Nuestro interés en este artículo fue realizar una revisión de la literatura científica actual sobre la prevalencia de la infección por el VPH en mujeres menores de 25 años a nivel mundial.

VIRUS DE PAPILOMA HUMANO

El VPH está formado por partículas icosaédricas desnudas, con un diámetro de aproximadamente 55 nm que se replican en el núcleo de la células epiteliales escamosas. Su genoma está constituido por ácido desoxirribonucleico (ADN) circular, de doble cadena, covalentemente cerrado, con una talla de 7500- 8000 pb. ^{8,9}

El genoma de los VPH puede ser dividido, para su estudio, en tres segmentos de tallas diferentes. La región de control o región no codificadora (RNC) la cual representa aproximadamente un 10% del genoma. La región temprana (ER, por sus siglas en inglés) y región tardía (LR, por sus siglas en inglés) codifican aproximadamente el 50 % y el 40% del genoma, respectivamente. La región de control regula el ciclo de vida del virus, por lo que cuenta con sitios de fijación a factores transcripcionales celulares, promotores tempranos y tardíos, así como a sitios de reconocimiento a hormonas endógenas. La región temprana está compuesta por 6 genes: E1, E2, E4, E5, E6 y E7, los cuales están involucrados en la replicación y regulación viral, así como en su capacidad carcinogénica (E5, E6 y E7). La región tardía está compuesta por dos genes que codifican para las proteínas L1 y L2, las cuales componen la cápsida viral. La misma se activa en la etapa final de la replicación del virus, para la formación de los viriones en el ciclo de vida infectivo.^{7,8}

El VPH es un virus altamente epiteliotrópico y posee una gran especificidad de especie. Hasta el momento se han identificado más de 150 tipos de VPH, de ellos 40 infectan el epitelio anogenital y 12 están reconocidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como cancerígenos. Atendiendo a su capacidad transformante y a su asociación con el desarrollo del cáncer cérvico uterino, los mismos son clasificados como de alto (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 56, 58 y 59) y de bajo (6 y 11) riesgo de desarrollar cáncer.^{1,7,8}

Las infecciones por estos virus son transitorias, en un 80% desaparecen espontáneamente en un período de 7 meses a 2 años. Solo una minoría de las mujeres infectadas por el virus desarrollará lesiones premalignas y malignas del cérvix. La persistencia viral del VPH de alto riesgo es una condición necesaria aunque no suficiente para el desarrollo, mantenimiento y progresión de las lesiones precursoras y el cáncer cérvico uterino.⁷⁻¹⁰

El VPH se puede encontrar en la naturaleza en forma episomal o forma integrada. El episoma es una estructura de ADN circular covalentemente cerrada de doble cadena, y el más común en infecciones productivas. La integración del virus al genoma del hospedero es una característica esencial en el proceso de transformación maligna genital asociada al VPH. En este proceso el virus se integra al ADN celular, para lo cual el episoma viral circular cerrado se escinde por la región que contiene a los genes tempranos E1, E2, perdiéndose esta parte del genoma del virus, que eran las encargadas de la forma de vida del virus. Los oncogenes virales E6 y E7 se conservan y se observa una activación de los mismos, resultando en una expresión no controlada de sus oncoproteínas. Las proteínas E6 y E7 del VPH de alto riesgo producen una desregulación del control del ciclo celular del huésped, promoviendo la proliferación y la supervivencia de las células infectadas por el VPH. La expresión persistente de estas oncoproteínas permite la acumulación de mutaciones genéticas lo que puede llevar a la inmortalización celular y a una transformación maligna de las células. La acción de las proteínas E6 y E7 del VPH de alto riesgo puede llevarse a cabo por distintas vías. El mecanismo más conocido es inactivando genes supresores de tumores del huésped, los cuales son los encargados del control de la proliferación celular. La proteína E6 de los VPH de alto riesgo facilita la degradación del gen supresor de tumores p53 a través del mecanismo de proteólisis mediada por el proceso de ubiquitinación. La proteína E7 de los VPH de alto riesgo actúa mediante su unión al complejo Retinoblastoma/Factor de transcripción E2F, de esta forma inactiva al retinoblastoma y deja libre al factor de transcripción, que va a propiciar una proliferación celular descontrolada. Otras vías de acción de dichos oncogenes son propuestas, como la acción telomerasa, entre otras.⁷⁻⁹

LESIONES ASOCIADAS A LA INFECCIÓN POR EL VPH

Las enfermedades anogenitales asociadas a la infección por el VPH varían desde lesiones benignas hasta el cáncer invasor.

Lesiones benignas asociadas al VPH. Verruga genital (condiloma acuminado y condiloma plano)

La verruga genital (VG), es la enfermedad de transmisión sexual más difundida a nivel mundial, causada por los VPH de bajo riesgo 6 y 11. Aparece como una lesión verrugosa exofítica de lento crecimiento la cual puede afectar a la vulva, vagina, cérvix, ano, pene y, con menor frecuencia en boca y laringe, de personas que practican el sexo oral con individuos infectados.^{8,11,12}

Los condilomas pueden presentarse en forma aislada o formando racimos que abarcan el área genital y anal. El condiloma acuminado es de fácil diagnóstico clínico por formar estructuras en forma de coliflor visible, mientras que el condiloma plano precisa de técnicas específicas y de un personal altamente calificado para su detección.⁸

Reportes de la literatura muestran mayores porcentos de aparición de la VG en el sexo femenino comparado con los hombres, 7,2 % contra 4 %, con un pico de prevalencia de 10,4 % en mujeres entre 25 y 34 años y de 6 % en hombres entre 35 y 44 años.¹²

Aunque la VG no está relacionada con la mortalidad, produce síntomas clínicos (sangramiento, quemazón y dolor) y psicosociales (ansiedad, disminución de la autoestima etc.) que afectan en gran medida el comportamiento humano.

Lesiones premalignas

La infección por el VPH debe ser eliminada por el sistema inmunológico de la mujer inmunocompetente en el transcurso de 1 a 2 años, en un pequeño grupo de ellas la presencia viral, en especial los VPH de alto riesgo, persiste y comienzan a aparecer una serie de alteraciones celulares que conllevan al desarrollo de lesiones premalignas.^{1,9,13,14}

El tiempo que transcurre entre el establecimiento de la infección en el cérvix uterino y la aparición de evidencias cito-histológicas de lesiones premalignas en dicho tejido puede ser corto, a menudo 5 años, dependiendo tanto de factores virales como del hospedero.^{1,8}

Las lesiones premalignas del cuello uterino son nombradas lesiones intraepiteliales cervicales (NIC), las cuales van desde 1 hasta 3. Recientemente esta clasificación ha sido reformulada agrupándose las lesiones en sólo dos grupos atendiendo a las dos posibles decisiones terapéuticas, observación o intervención quirúrgica denominándoseles: Lesión escamosa de bajo grado (LSIL, por sus siglas en inglés) y lesión escamosa de alto grado (HSIL, por sus siglas en inglés).^{8,13,14}

NIC I

Pueden ser nombradas como displasia ligera, neoplasia intraepitelial cervical grado I o lesión escamosa de bajo grado. No debe ser considerada como una verdadera lesión premaligna, sino como un diagnóstico histo-patológico de una infección por VPH. Tienen una alta tasa de regresión espontánea y solo alrededor de un 10 a 15 % de las mismas progresarán a una etapa más avanzada. El manejo clínico es observacional.

NIC II

Displasia moderada, neoplasia intraepitelial cervical grado II o lesión escamosa de alto grado. Es considerada como lesión premaligna de alto riesgo, aunque alrededor de un 40% de las mismas pueden regresar espontáneamente. Son tratadas clínicamente debido a su potencial para progresar a estadios más avanzados.

NIC III

Displasia severa, neoplasia intraepitelial cervical grado III o lesión escamosa de alto grado. Es considerada el verdadero precursor del cáncer cérvico uterino. Es obligatorio su tratamiento debido a su alta probabilidad de pasar a cáncer.

CIS (Carcinoma *in situ*).

Estadio más cercano al cáncer cervical invasivo (clasificándose como Etapa 0). En su mayoría está asociado al NIC III, aunque en ocasiones se dificulta su diagnóstico.

Cáncer cérvico uterino

El cáncer cérvico uterino (CCU) es el tercer cáncer más frecuente y la segunda causa de muerte en el sexo femenino a nivel mundial. Su distribución global muestra una estrecha relación con el nivel de desarrollo socioeconómico, donde las tasas de incidencia y mortalidad tienden a ser al menos 5 veces mayor en países subdesarrollados comparados con los de alto desarrollo.⁶ En Cuba el CCU se sitúa en el 4to lugar en incidencia y el 5to en mortalidad con tasas de 33,0 y 7,9 por 100 000 habitantes, respectivamente.⁷

Los tumores epiteliales son los tipos histológicos del cáncer cervical más frecuentes y se subdividen en:

- Carcinoma de células escamosas. Es el más frecuente con aproximadamente el 80% de los casos. Se originan a partir del epitelio pavimentoso y las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado son su precursor inmediato.
- Adenocarcinoma cervical, el cual constituye el 15% de los casos, se desarrolla a partir de lesiones precursoras denominadas adenocarcinoma *in situ*.
- Carcinomas adenoescamosos y neuroendocrinos, que constituyen el 5% restante de los casos.

El CCU está asociado a los VPH de alto riesgo, donde los genotipos 16 y 18 son responsables de aproximadamente el 80% de los casos. Este tumor tiene su origen

en la unión escamo- columnar, la cual es altamente sensible a la acción de estos virus.^{9,13,14}

La introducción de programas de cribado poblacionales del cérvix uterino, ha mostrado una significativa disminución en la frecuencia de aparición de dichos tumores en aquellos países que lo poseen.¹⁵

Factores de riesgo

El CCU es considerado como una enfermedad de transmisión sexual, debido a la relación directa entre la incidencia de este tipo de cáncer y la conducta sexual de los diferentes grupos humanos. En los últimos años se ha observado un incremento considerable en el conocimiento de los factores de riesgo ligados a la aparición del mismo y donde se sitúa al VPH como el principal agente etiológico de dicha enfermedad. Sin embargo, la sola presencia de la infección viral no es suficiente para que ocurra la transformación maligna, para lo cual se hace necesario la coexistencia del VPH-AR con otros factores que contribuyan al desarrollo de este tipo de cáncer. Diversos factores, tanto del virus como del hospedero, son reconocidos por su importancia en el posterior desarrollo de una enfermedad maligna.^{1,16-18}

1. El inicio precoz de las relaciones sexuales, es un aspecto de especial interés a debatir debido al efecto perjudicial que puede ocasionar en la salud de las mujeres, especialmente en las menores de 25 años.

El cuello uterino, está formado por dos tipos de epitelio, el pavimentoso estratificado que reviste el exocérvix, el cual se proyecta en la vagina y el cilíndrico simple, formado de hendiduras que son comúnmente conocidas como glándulas endocervicales. La unión de ambos epitelios es nombrada unión escamo-columnar o zona de transformación. Esta zona es sumamente sensible a la infección viral, con una alta posibilidad de transformarse en anomalías neoplásicas cervicales. En las adolescentes, el epitelio cervical que forma el cuello uterino no se encuentra en su total madurez y la zona de transformación se localiza en el exocérvix, por lo que presenta un mayor grado de exposición a la acción viral.¹⁴ En las mujeres adultas jóvenes esta unión se encuentra localizada aproximadamente a nivel del orificio externo del cuello, donde se une el endocérvix con el exocérvix. Mientras más temprano es el inicio de la vida sexual en las mujeres, se incrementa el tiempo de contacto del epitelio cervical con el semen de parejas infectadas con VPH.¹⁶⁻¹⁸

2. Múltiples compañeros sexuales.

Una mujer con mayor cantidad de compañeros sexuales durante su vida y principalmente en el último año, tiene una gran probabilidad de contraer una infección de transmisión sexual. Esto condiciona la adquisición de infecciones con diferentes genotipos oncogénicos, muy especialmente con los VPH de alto riesgo 16 y 18, así como otras ITS.^{8,18}

3. Compañero sexual promiscuo.

El comportamiento promiscuo de la parte masculina de la pareja es un elemento importante a tener en cuenta, ya que mientras mayor sea el número de parejas sexuales que haya tenido durante su vida, más alta será la probabilidad de que su semen sea portador de disímiles agentes patógenos aunque el mismo esté asintomático.^{8,16}

4. La multiparidad.

Estudios indican que mujeres con cinco o más embarazos a término, podrían tener un riesgo ligeramente aumentado de desarrollar un cáncer de cuello uterino. Una explicación a este hecho pueden ser los cambios hormonales e inmunitarios que se producen durante el embarazo, aunque el verdadero mecanismo no se conoce en detalle.^{8,18}

5. Factores virales.

El tipo del VPH-AR infectante, la persistencia de dicha infección, así como la carga viral que presenten las células infectadas son elementos claves a la hora de valorar los factores implicados en el desarrollo del cáncer cervical.^{1,15}

CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN POR VPH EN ADOLESCENTES Y ADULTAS JÓVENES

Las curvas de prevalencia edad específica de la infección por el VPH a nivel mundial presentan un alto pico en el grupo de mujeres comprendidas entre 15 y 25 años, coincidente con el inicio de las relaciones sexuales. En algunas poblaciones, la prevalencia de esta infección declina significativamente en edades posteriores, manteniéndose en niveles muy bajos, mientras que en otros países un segundo pico es observado en mujeres de edad media.^{1,8}

El hecho de que las mayores tasas de prevalencia se encuentren entre las adolescentes y las adultas jóvenes hace que las mismas sean consideradas como un grupo de alto riesgo a desarrollar lesiones premalignas y malignas del cérvix uterino.

El comportamiento sexual en las adolescentes está influenciado por diferentes factores externos (sociales, culturales, económicos), lo que favorece en muchas ocasiones el desarrollo de una vida sexual poco responsable. El medio social ejerce una gran influencia en esta etapa de la vida, en la cual se define la personalidad de la joven y donde es esencial la aceptación del individuo por el grupo en que se desarrolla. Además, en las adolescentes incide de forma significativa la inseguridad sobre su apariencia, la necesidad de llamar la atención al sexo opuesto, el aumento de la experimentación sexual que ocurre en esta fase, la presión de la pareja por comenzar una relación sexual con penetración, lo cual unido al desconocimiento de los medios de protección existentes y su posible adquisición, hace que el inicio de la vida sexual de las adolescentes sea cada vez más precoz y desprotegido. El inicio temprano de las relaciones sexuales está asociado a un mayor número de parejas sexuales, relaciones sexuales no planificadas y múltiples relaciones sexuales ocasionales, lo cual incide en un aumento del riesgo de adquirir una infección de transmisión sexual así como un embarazo no deseado.²⁰⁻²²

En un estudio de revisión donde se analizaron 21 reportes epidemiológicos sobre CCU y el comportamiento sexual como factores de riesgo, con un total de 15,461 mujeres padeciendo CCU y 29,164 sin la presencia de la enfermedad, se mostró que el riesgo de desarrollar un CCU incrementó significativamente con las primeras relaciones sexuales a edades tempranas ($P < 0.001$). El riesgo relativo (RR) del CCU en aquellas mujeres que tuvieron sus primeras relaciones sexuales antes de los 14 años, comparadas con las que lo tuvieron a edades mayores de 25 años fue de 3.52 (95% CI, 3.04-4.08). Por otra parte, el riesgo de CCU aumentó con el número de compañeros sexuales durante la vida ($P < 0.001$), mientras que el RR de CCU para

aquellas que tuvieron 6 ó más compañeros sexuales comparado con las que tuvieron solo uno, fue de 2.27 [95% (95% CI), 1.98-2.61].^{16,18}

La edad del primer parto fue también asociada con el riesgo de desarrollar un CCU. El riesgo relativo (RR) de aparición de esta enfermedad teniendo en cuenta la edad del primer parto, fue significativo cuando se comparó el grupo de menores de 17 años con respecto a las que tuvieron su primer hijo con más de 25 años (1.77 (95% CI: 1.42-2.23)) y de 1.78 (95% CI: 1.26-2.51) para la aparición de NIC3/carcinoma *in situ*.¹⁸

El período de tiempo que transcurre entre el establecimiento de una infección por VPH y la aparición de las primeras lesiones, depende de diversos factores tanto de la mujer (edad, respuesta inmunológica, etc.) como del virus (genotipo, persistencia, carga viral). Reportes de la literatura internacional plantean que el lapso de tiempo entre el pico de infección por VPH y el pico de lesiones premalignas puede ser de 5 a 10 años y un período similar entre este último y el de cáncer. Sin embargo, la presencia de un VPH 16 persistente (infección por más de 2 años) en adolescentes y adultas jóvenes puede representar un alto riesgo de desarrollar un NIC 3 o una lesión de cérvix más severa (47.4% (95 % confidence intervalo 34.9-57.5 %)) en un período de tiempo mucho menor. Por otra parte, diversos estudios sobre la historia natural del VPH con seguimiento por largos períodos de tiempo, mostraron que mujeres que estaban fuera del pico de infección por estos virus (30 años o más) y que eran VPH negativas, presentaron un riesgo muy bajo de desarrollar un NIC 3 o una lesión cervical más severa.^{10,23-26}

Woodman CBJ y otros (2001) realizaron un estudio de cohorte con 1075 mujeres comprendidas entre 15 y 19 años quienes tuvieron citología normal, VPH negativo y contaron con más de una muestra para el diagnóstico viral, una al momento del reclutamiento y otra de seguimiento entre los 6 meses a los tres años posteriores. El riesgo acumulativo a 3 años para la infección de cualquier tipo de VPH fue del 44%. En este estudio el VPH 16 fue el genotipo viral más comúnmente encontrado. El riesgo de desarrollar un NIC de alto grado fue mayor en mujeres que mostraron infección por VPH 16 (RR 8.5 [3.7-19.2]) y donde el riesgo mayor fue observado entre los 6 y 12 meses después de la primera detección del VPH 16.¹⁰

En diferentes países, incluyendo los desarrollados, la prevalencia de la infección por el VPH en mujeres adultas jóvenes se puede observar entre un 40 - 80%. Sólo un pequeño número de estas infecciones se convertirán en persistentes y contribuirán a la transformación celular. El grupo de mujeres comprendidas en las edades medias (40 +) portadoras de una infección persistente fue estimado entre el 4 y el 10%, las cuales son reconocidas como de alto riesgo de desarrollar CCU y probablemente otros cánceres relacionados con el VPH.¹

Es reconocido que el CCU es el resultado de una infección por VPH - AR no resuelta. Esta enfermedad es una de las primeras causas de muerte y la que provoca más años de vida perdidos a nivel mundial en el sexo femenino, ocurriendo más del 80% en países subdesarrollados. Cuba no escapa a esta situación, en nuestro país el CCU se sitúa entre los primeros lugares en incidencia de las enfermedades malignas en la mujer y la primera en el grupo de 20 a 44 años. La mortalidad causada por estos tumores ocupa la quinta posición entre las féminas y donde se reportan fallecimientos a partir de los 20 años.⁷

Martínez A y otros (2010) realizaron un estudio retrospectivo donde analizaron 342 historias clínicas correspondiente a mujeres menores de 30 años, diagnosticadas con CCU y atendidas en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de La Habana (INOR) durante un período de 11 años. Los resultados mostraron que el 80% de

estas pacientes fueron diagnosticadas entre los 25 y 29 años de edad, mientras que el 20% fue en edades menores de 25 años. El carcinoma epidermoide de cérvix fue el tumor más frecuente (80 %). El 47 % de las pacientes incluidas en este análisis se detectaron con tumores localmente avanzadas (IIa, IIb y IIIb).²⁷

Por todas estas razones en nuestro país el CCU representa un problema de salud que preocupa a las autoridades del MINSAP y donde la prevención es la principal estrategia de lucha contra esta enfermedad, ya que la misma es una de las armas que mejor puede contribuir a disminuir la aparición del CCU.

El aumento del conocimiento sobre las infecciones de transmisión sexual (ITS), sus consecuencias y métodos de protección para evitarlas, desde edades tempranas de la vida, contribuyen a estimular prácticas sexuales responsables en los jóvenes.²⁸ La citología (Test de Papanicolaou) y la colposcopia son herramientas de gran valor para el diagnóstico de lesiones asociadas al VPH.^{9,14,28,29} En nuestro país el Programa Nacional de prevención del Cáncer cérvico uterino se basa en ambas técnicas (citología y colposcopia) y el mismo da cobertura a todas las mujeres comprendidas entre 25 y 60 años.³⁰

El diagnóstico molecular del VPH es la más sensible de todas las pruebas actualmente utilizadas para la detección de la infección por estos virus. Una de las mayores ventajas de este diagnóstico es su alto valor predictivo negativo. Diversos estudios epidemiológicos han mostrado que cuando el diagnóstico molecular del ADN del VPH es negativo, el riesgo de dicha paciente de desarrollar un NIC 3 es prácticamente cero en un período de 5 o más años. Esta característica de la prueba permite alargar el intervalo de pesquisa de estas mujeres de 3 a 5 años. La tendencia actual de los programas de pesquisa para la prevención del cáncer de cérvix uterino en países desarrollados, es establecer el diagnóstico molecular del VPH como primera opción en el algoritmo de dichos programas, seguida de la citología para los casos VPH +, y realizar una nueva pesquisa al cabo de los 5 años en aquellas mujeres que fueron VPH negativo.^{8,15,31}

La vacunación profiláctica contra los VPH, es en nuestros días un potente instrumento en prevenir la adquisición de la infección por estos virus. En la actualidad hay dos vacunas profilácticas contra el VPH que están siendo ampliamente comercializadas:

- Gardasil, desarrollada por Merck & Co., Inc. Una vacuna tetravalente que protege frente a los VPH 6, 11, 16 y 18.
- Cervarix, desarrollada por GlaxoSmithKline. Vacuna bivalente, la cual protege frente a los VPH 16 y 18.

Ambas vacunas previenen la infección de los dos tipos del VPH oncogénicos más frecuentes (16 y 18), que combinados son responsables de aproximadamente el 70% de los casos de cáncer cervical invasivo a nivel mundial. Estas vacunas previenen la aparición de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino, vulva, vagina, ano, así como otras lesiones asociadas a la infección por estos virus. La vacuna tetravalente protege también la infección por los tipos 6 y 11 del VPH y por tanto la aparición de la verruga genital, enfermedad de transmisión sexual ampliamente difundida a nivel mundial. Las edades propuestas para la vacunación son en adolescentes de 9 - 13 años, antes de iniciar su vida sexual, que es el grupo donde se observa mayor respuesta antigénica. La eficacia observada para ambas vacunas frente al desarrollo de lesiones precancerosas cervicales causadas por los tipos 16 y 18 del VPH es muy alta (>98%). Las mismas parecen ofrecer cierta protección cruzada que va desde un 33% (tetravalente) a un 68% (bivalente), especialmente frente a los tipos del VPH relacionados filogenéticamente con los tipos 31 Gardasil) y

31, 33, 45, 51, 52 (Cervarix). Recientemente una nueva vacuna nanovalente (Gardasil 9) ha salido al mercado, formada por los tipos 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58. Las vacunas terapéuticas existentes se encuentran todavía en fase de estudio.^{1,29}

La literatura científica mundial sitúa la mayor frecuencia del CCU entre las edades de 40 - 49 años, sin embargo, diversas investigaciones actuales muestran un incremento de esta enfermedad en la tercera década de vida, e inclusive, pueden aparecer hasta en mujeres menores de 20 años. Estos tumores son precedidos de lesiones premalignas que permanecen en el cuello uterino en fase latente durante años, o sea, en edades tempranas, alrededor del inicio de sus relaciones sexuales y que en ocasiones pueden adoptar un comportamiento agresivo en períodos de tiempo cortos. Es cada vez más frecuente encontrar mujeres menores de 30 años (adolescentes y adultas jóvenes) con cánceres invasores, lo que nos hace pensar en el riesgo que representa para las mismas el contar con las mayores frecuencias de infecciones por el VPH, alta presencia de lesiones premalignas y a la vez no estar protegidas por el programa nacional de pesquisa, todo lo cual contribuye a incrementar el peligro de desarrollar esta enfermedad.

El hecho de que el grupo de adolescentes y adultas jóvenes sean las encargadas de la procreación y educación de la próxima generación de cubanos, da a la sociedad una gran responsabilidad con su cuidado. La prevención de enfermedades como el cáncer y muy especialmente CCU, el cual puede ser diagnosticado precozmente, es una tarea primordial en nuestra sociedad. La vacunación de nuestras adolescentes, así como contar con un sistema de cribado efectivo ayudará a reducir al máximo las enfermedades asociadas a estos virus en nuestro país.

Conflictos de intereses

Los autores no declaran tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive Control of Human Papillomavirus Infections and Related Diseases. *Vaccine*. 2013;31(8):11-31.
2. Melo A, Vásquez AM, Andana A, Matamala M, Pino MT, Guzmán P, et al. Genotipificación del virus papiloma humano en mujeres bajo 25 años de edad participantes del Programa Nacional del Cáncer Cérvico-uterino en la Región de la Araucanía, Chile. *Rev Chilena Infectol*. 2014; 31(5): 542-548.
3. Collins S, Mazloomzadeha S, Winterb H, Blomfieldc P, Baileyd A, Younge LS, et al. High incidence of cervical human papillomavirus infection in women during their first sexual relationship. *BJOG*. 2002;109:96-98.
4. Arbyn M, Castellsague X, de Sanjose S, Bruni L, Saraiya M, Bray F, et al. Worldwide burden of cervical cancer in 2008. *Annals of Oncology*. 2011;22(12):2675-2686.

5. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. [J Natl Cancer Inst.](#) 2010;102(5):315-24.
6. GLOBOCAN 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer. Disponible en: [Internet] <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx> (Citado 19/6/16).
7. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud. Dirección de registros médicos y estadística de Salud. La Habana:MINSAP;2016. Disponible en: [Internet] http://files.sld.cu/dne/files/2016/04/Anuario_2015_electronico-1.pdf. (Citado 23/4/16)
8. IARC, Human papillomaviruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 2007;90:1-636.
9. Apgar BS, Brotzman GL, Spitzer M. Colposcopy Principles and Practice: An Integrated Textbook and Atlas. 2nd ed. Philadelphia, Pa:Saunders Elsevier; 2008.
10. Woodman CBJ, Collins S, Winter H, Bailey A, Ellis J, Prior P, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women: a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001;35(7):1831-36.
11. Park IU, Introcaso C, Dunne EF. Human Papillomavirus and Genital Warts: A Review of the Evidence for the 2015 Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. [Clin Infect Dis.](#) 2015;61 Suppl 8:S849-55.
12. Dinh TH, Stenberg M, Dunne EF, Markowitz LE, Genital warts among 18 to 59 year olds in the United States, national health and nutrition examination survey, 1999- 2004; *Sex Transm Dis.* 2008;35(4):357-60.
13. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. *Cancer, Principles & Practice of Oncology* (9th edition). Wolters Kluwer/ Lippincott Williams & Wilkins.
14. *Pathology and Genetics of tumours of the Breast and Female Genital Organs.* International Agency for Research on Cancer (IARC). Edited by Fattaneh A. Tavassoli and Peter Devilee. IARC Press, Lyon, 2003.
15. IARC Handbooks of Cancer Prevention Volume 10. Cervix Cancer Screening. IARC Lyon, France. IARC Press Lyon 2004.
16. Colectivo de autores. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and sexual behavior: collaborative reanalysis of individual data on 15,461 women with cervical carcinoma and 29,164 women without cervical carcinoma from 21 epidemiological studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18:1060-9.
17. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, et al. Epidemiology and Natural History of Human Papillomavirus Infections and Type-Specific Implications in Cervical Neoplasia. *Vaccine.* 2008;26S:K1-K16.
18. Colectivo de autores. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and reproductive factors: Collaborative reanalysis

of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *International Journal of Cancer*. 2006; 119(5):1108-1124.

19. Moscickia AB, Schiffman M, Burchell A, Alberod G, Giuliano A, Goodman M.T. Updating the Natural History of Human Papillomavirus and Anogenital Cancers. *Vaccine*. 2012;30(5):F24-F33.

20. Puentes E, Enríquez B, Rodríguez Y, Correa M. La sexualidad en adolescentes de la secundaria básica "Viet Nam". *Revista Cubana de Medicina General Integral*. 2012;28(4):599-610.

21. Cortés A, Marleidys Y, García R, Mezquía A, Pérez D . Características sociodemográficas y del comportamiento sexual y reproductivo en adolescentes y jóvenes. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2007;23(1). Disponible en:[Internet] http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252007000100006&lng=es&nrm=iso&tlng=es , (Citado 25/5/16).

22. Rodríguez J, Traverso CI. Conductas sexuales en adolescentes de 12 a 17 años de Andalucía. *Gac Sanit*. 2012;26(6):519-524.

23. Winer RL, Kiviat NB, Hughes JP, Adam DE, Lee SK, Kuypers JM, et al. Development and Duration of Human Papillomavirus Lesions after Initial Infection. *The Journal of Infectious Diseases*. 2005;191:731-8.

24. Skinner SR, Wheeler CM, Romanowski B, Castellsague X, Lazcano-Ponce E, Del Rosario-Raymundo MR, et al. Progression of HPV infection to detectable cervical lesions or clearance in adult women: Analysis of the control arm of the VIVIANE study. *Int. J. Cancer*. 2016;138:2428-2438.

25. Sundström K, Eloranta S, Sparén P, Dahlström LA, Gunnell A, Lindgren A, et al. Prospective study of HPV types, HPV persistence and risk of squamous cell carcinoma of the cervix. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(10):2469-2478.

26. Ciapponi A, Bardach A, Glujovsky D, Gibbons L, Picconi MA. Type-Specific HPV Prevalence in Cervical Cancer and High-Grade Lesions in Latin America and the Caribbean: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* | www.plosone 2011;6(10).

27. Martínez A, Díaz I, Adriana Carr A, Varona JA, Borrego JA, de la Torre AI. Análisis de los principales factores de riesgo relacionados con el cáncer cérvico uterino en mujeres menores de 30 años. *Rev Cubana Obstet Ginecol*, 2010;36(1):52-65.

28. Gómez RT, Díaz M, Sainz ER, Gómez K, Machado R. Acciones educativas sobre aspectos de la sexualidad dirigidas a adolescentes. *Revista Cubana de Salud Pública*. 2015;41(1):57-66.

29. Bosch FX. Human papillomavirus: science and technologies for the elimination of cervical cancer. *Expert Opin Pharmacother*. 2011;12(14):2189-204.

30. Colectivo de autores. Programa Nacional de diagnóstico precoz del cáncer cérvico uterino. La Habana: Ministerio de Salud Pública de Cuba; 2001.

31. Organización Panamericana de la Salud. Planificación de programas apropiados para la prevención del cáncer cérvico uterino. OPS/OSP, 2002. 3.^a edición / www.paho.org.

Recibido: 29 de julio de 2017.

Aprobado: 3 de septiembre de 2017.

Susana R. Domínguez Bauta. Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

Correo electrónico: susana@inor.sld.cu