

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS "DR. ERNESTO CHE GUEVARA DE LA
SERNA"
Pinar del Río**

**ROL DE LAS INFECCIONES DE TRANSMISIÓN SEXUAL EN LA APARICIÓN DEL
CÁNCER.**

ROLE OF SEXUALLY TRANSMITTED INFECTIONS IN THE ONSET OF CANCER

**Lázaro Yoan Ordóñez Álvarez¹, Rafael Pérez Hidalgo², José Carlos Bencomo
Correa², Juan Ernesto Pérez Reyes³**

1-Estudiante de tercer año de Medicina. Alumno ayudante en Medicina Intensiva.

2- Estudiante de quinto año de Medicina. Alumno ayudante en Medicina Interna.

3-Especialista de primer y segundo grado en Oncología. Máster en Ciencias en Atención Integral al Niño y en Longevidad Satisfactoria. Investigador Agregado. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Presidente del Capítulo Las Tunas de la Sociedad Cubana de Oncología.

RESUMEN

El cáncer es la segunda causa principal de muerte en el mundo detrás de las enfermedades cardiovasculares. Aparece como consecuencia de una serie de alteraciones somáticas del ADN que culminan en una proliferación celular desmedida, donde las infecciones de transmisión sexual desempeñan un papel importante en la aparición y desarrollo de algunos de los tipos que afectan el sistema reproductor. Con el objetivo de identificar los principales agentes biológicos de transmisión sexual involucrados en la carcinogénesis de los órganos sexuales. Se emplearon métodos teóricos como el histórico-lógico, análisis y síntesis e inducción-deducción; se empleó la revisión documental como método empírico en Infomed,

ScieLo, MedlinePlus y Google académico. Se identificaron: el virus de la hepatitis B y C, el virus del papiloma humano, el virus linfotrópico de células T del ser humano I, virus de la inmunodeficiencia humana y el virus herpes humano 8.

DeCS: CÁNCER// carcinogénesis vírica/ infecciones de transmisión sexual.

ABSTRACT

Cancer is the second leading cause of death worldwide after cardiovascular diseases. It appears as a result of a series of somatic DNA alterations that culminate in an excessive cell proliferation, where sexually transmitted infections play an important role in the onset and development of some of the types that affect the reproductive system. In order to identify the main sexually transmitted biological agents involved in the carcinogenesis of the sexual organs. Theoretical methods such as historical-logical, analysis and synthesis and induction-deduction were used; documentary review was used as an empirical method in Infomed, SCIELO, MedlinePlus and Google Scholar. The virus of hepatitis B and C, human papilloma virus [HPV], lymphotropic virus of human T cells, HIV and human herpes virus 8 were identified.

DeCS: Neoplasms/etiology; Carcinogenesis; Sexually transmitted diseases.

INTRODUCCIÓN

¿Qué importancia tiene conocer el rol que juegan las infecciones de transmisión sexual en la aparición del cáncer en el sistema reproductor? ¿Sería posible prevenir la aparición de enfermedades neoplásicas mediante la adopción de conductas sexuales responsables?

El cáncer es la segunda causa principal de muerte en el mundo (se le atribuye el 14,2 % de todas las defunciones), detrás de las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, los fallecimientos por estas últimas están disminuyendo, mientras que las muertes por cáncer están aumentando. Cada año se diagnostican en todo el mundo 15 millones de personas que poseen tumores malignos (de ellos 3,1 millones se relacionan con infecciones) y ocurren 8,2 millones de muertes por esta causa. Puede afectar a todas las edades, incluso a fetos, pero el riesgo de sufrir los más comunes se incrementa con la edad. Se estima que a lo largo del siglo XXI el cáncer será la principal causa de muerte en los países desarrollados.¹

Cuba no está exenta de esto, a pesar de ser un país en vías de desarrollo, desde el año 2012 las enfermedades neoplásicas superan a las cardiovasculares como principal causa de

muerte, durante 2014 fallecieron 23 729 personas a causa de cáncer. Pinar del Río presentó 1084 defunciones por esta causa.²

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) son un conjunto de afecciones clínicas infectocontagiosas agrupadas por tener en común la misma vía de transmisión: de persona a persona por medio de contacto sexual que se produce, casi exclusivamente, durante las relaciones sexuales, incluido el sexo vaginal, el sexo anal y el sexo oral; también por uso de jeringuillas contaminadas o por contacto con la sangre, y algunas de ellas pueden transmitirse durante el embarazo, es decir, de la madre al hijo y durante la lactancia.³

El cáncer se puede conceptuar como: "una alteración genética de la regulación de los procesos de la multiplicación y diferenciación celulares, mediada por la acción de agentes mutágenos exógenos o propiciada por la herencia de mutaciones en ciertos genes claves del ciclo celular".⁴

Aparece como consecuencia de una serie de alteraciones somáticas del ADN que culminan en una proliferación celular desmedida. Casi todas las alteraciones en cuestión comprenden, de hecho, cambios de secuencias del ácido nucleico (es decir, mutaciones). El cáncer es causado por anomalías en el material genético de las células. Estas anomalías pueden ser provocadas por agentes carcinógenos, como la radiación (ionizante, ultravioleta, etc), de productos químicos (procedentes de la industria, del humo del tabaco y de la contaminación en general, etc.) o de agentes infecciosos.⁵⁻⁷

En 1909 Francis Peyton Rous (EE.UU., 1879-1970, premio Nobel en 1966) inoculó extractos de sarcomas de pollo en animales, observando que se desarrollaban tumores malignos. En 1911 se descubrió el primer virus cancerígeno (virus del sarcoma aviar o virus del sarcoma de Rous). John Bittner (biólogo estadounidense) en 1936, descubrió que el cáncer de mama del ratón era debido a un retrovirus, el MMTV (virus del tumor mamario del ratón). En 1958 los británicos M.A. Epstein, Y.M. Barr y B.G. Achong demostraron el Virus de Epstein-Barr (VEB) como primer virus cancerígeno en humanos. En 1970 se demostró que en el genoma del virus sincitial respiratorio (VSR) existía un gen carcinogénico. La teoría del origen vírico del cáncer no resultó totalmente exacta hasta que entre 1970 y 1975 el estudio de los retrovirus permitió identificar a los primeros oncogenes humanos.⁸⁻⁹

En 1976 Harald zur Hausen (Alemania, 1936) publicó la hipótesis de que el virus del papiloma humano jugaba un papel importante en la causa del cáncer de cuello de útero al observar un incremento del cáncer cervicouterino en prostitutas. Por esta teoría (hoy comprobada) recibió en 2008 el premio Nobel de Medicina.¹⁰

Hoy en día se acepta que un gran número de retrovirus y virus de ADN causan diversos tipos de cánceres en un gran número de animales. La demostración de este mismo hecho en la especie humana es más difícil, pues la prueba concluyente consiste en la infección de un individuo sano con el virus, para comprobar el desarrollo del cáncer, y claro está, esta inducción directa de la enfermedad en el hombre no sería ética. Sin embargo, la presencia

constante de un determinado virus en las células cancerosas constituye un indicio que puede confirmarse con otras comprobaciones. ¹¹

Debido al papel activo que juegan los trabajadores y estudiantes del sector de la salud en la prevención de enfermedades; a la abrumadora cantidad de conocimiento y materiales novedosos, de reciente publicación, surgidos sobre el rol de las ITS en la aparición del cáncer en el sistema reproductor; y el creciente aumento de la incidencia del cáncer en Cuba y concretamente en Pinar del Río, se realizó una revisión bibliográfica, con el objetivo de identificar los principales agentes biológicos de transmisión sexual y los factores de riesgo y predisponentes involucrados en la carcinogénesis de los órganos sexuales.

DESARROLLO

Factores de riesgo biológicos del cáncer

- VEB: linfoma de Burkitt, linfomas de Hodgkin y cáncer nasofaríngeo.
- VHB y VHC (virus de la hepatitis B y C): hepatocarcinoma.
- Papilomavirus: cáncer de cérvix, vulva, ano, pene, orofaringe, laringe y tumores de cabeza y cuello. Principalmente los tipos 16 y 18 (ocasionan el 70-75% de los tumores de cérvix).
- HTLV-I (virus linfotrópico de células T del ser humano I): leucemia de células T del adulto.
- VIH: LNH, sarcoma de Kaposi y carcinoma de cérvix.
- Virus herpético 8: sarcoma de Kaposi, Linfomas de células B, enfermedad de Castleman.
- Virus XMRV (Virus xenotrópico relacionado con el virus de la leucemia murina): cáncer de próstata familiar.
- Helicobacter pylori: cáncer de estómago¹²⁻¹⁸
- Schistosoma haematobium: adenocarcinoma vesical.
- Clonorchis sinensis: colangiocarcinoma.

Mecanismos de carcinogénesis vírica

Existen varios mecanismos por los cuales un virus puede desencadenar la transformación celular en una célula tumoral, todos implicados en la multiplicación de las células provocando que comiencen a reproducirse sin control ¹³⁻¹⁹

- Inmunodepresión: algunos virus son capaces de alterar la respuesta inmunitaria del organismo y con ello propiciar la carcinogénesis y proliferación tumoral.

- Mutaciones genéticas: un virus que se integre al genoma del hospedador, puede hacerlo de manera tal que se inserte cerca de un protooncogén. Estos genes generalmente codifican para proteínas (como receptores de factores de crecimiento) que si se expresan de manera regulada, no presentan riesgo, pero al expresarse en gran cantidad pueden inducir la división celular desenfrenada. En general, la secuencia promotora de los virus es muy fuerte, y puede, al insertarse cerca de este tipo de genes, inducir la expresión exacerbada de un protooncogén (convirtiéndose este ahora en un oncogén).

Un virus puede, codificar en su propio genoma, algún gen que codifique para una proteína que induzca a la célula a reproducirse. Esto puede ocurrir porque algunos virus dependen de la maquinaria celular para duplicarse, y para que ésta esté activa, la célula debe estar dividiéndose.

- Transcripción de genes que promueven la proliferación celular: cuando un virus se inserta en el genoma de la célula huésped, puede hacerlo interrumpiendo alguna de las secuencias conocidas como genes supresores de tumores. Estos genes codifican para proteínas que regulan el ciclo celular, como p21, p53 o Rb. Al interrumpirse su secuencia, estas ya no más codifican para la proteína funcional, poniendo en riesgo todas las funciones que dependen de ellas.
- Oncoproteínas E6 y E7 del VPH: este virus posee un mecanismo, en el cual sus dos proteínas E6 y E7 causan la ubiquitinación de p53 y Rb (que son genes supresores tumorales) y retinoblastoma causando así una pérdida de las proteínas claves del control del ciclo celular.

Principales agentes biológicos de transmisión sexual involucrados en la carcinogénesis

Virus de la hepatitis B y C (VHB y VHC)

Son virus pequeños (menos de 42 nm de diámetro) de la familia Hepadnaviridae, causantes de la hepatitis B y C. Fueron descubiertos por el médico Baruch Samuel Blumberg en 1963. Las diferencias entre los genotipos afectan la severidad y el curso de la enfermedad, así como la probabilidad de complicaciones, la respuesta al tratamiento y las posibles vacunas que se produzcan.^{12,13}

El ciclo de vida de los virus de la hepatitis B y C es complejo. Los virus son capaces de dominar la célula hospedadora comenzando por la unión a un receptor en la superficie de la célula y entrando a través de endocitosis. Debido a que se replican en virtud de la acción del ARN controlada por una enzima dentro la célula huésped, el ADN del genoma viral deberá ser transferido al núcleo de la célula huésped.^{12,13}

La hebra del ADN que es parcialmente bicatenaria se convierte en doble hélice y se une formando un ADN circular covalentemente cerrado (cccDNA) que sirve de matriz para la

transcripción de cuatro ARNm virales. El mayor de los ARNm, que es más largo que el genoma viral mismo, se usa para hacer nuevas copias del genoma y las proteínas virales de la cápside nuclear y la ADN polimerasa. Un total de cuatro transcripciones virales se transforman en viriones, que son liberados por la célula o regresados al núcleo y reciclados para producir otras copias virales. El ARNm largo retorna al citoplasma, donde la proteína P del virus sintetiza ADN a través de la actividad de la transcriptasa inversa. ^{12,13}

Es precisamente mediante ese proceso de replicación que ambos virus producen una proliferación celular anormal y desmedida en los hepatocitos que desencadena el hepatocarcinoma.

Virus del papiloma humano

VPH o HPV (del inglés human papillomavirus): son un grupo diverso de virus ADN perteneciente a la familia de los Papillomaviridae y representan una de las enfermedades de transmisión sexual más común (660 millones de infectados), conociéndose más de 100 tipos virales que, en relación a su patogenia oncológica, se clasifican en tipos de alto y de bajo riesgo oncológico. ¹⁴⁻¹⁹

La Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) considera que los tipos de VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 66 son carcinógenos para los humanos – tipos de alto riesgo oncológico- y que otros tipos, incluidos el VPH 6 y el 11, son posibles carcinógenos para los humanos –tipos de bajo riesgo oncológico-. ^{14,15}

Como todos los virus de esta familia, los VPH sólo establecen infecciones productivas en el epitelio estratificado de la piel y mucosas de humanos, así como de una variedad de animales. La mayoría de los VPH descritos no causan ningún síntoma en la mayor parte de la gente. Algunos tipos de VPH pueden causar verrugas o condilomas, mientras otros pueden generar infecciones subclínicas, que pueden (en una minoría de casos) dar lugar a cáncer cervical, cáncer de vulva, vagina y ano en mujeres, o cáncer de ano y pene en hombres (7 a 31 veces superior en homosexuales). La mayor parte de las personas infectadas por VPH desconoce que lo está. Todos los VPH se transmiten por contacto piel a piel. ²⁰⁻²³

Entre treinta y cuarenta tipos de VPH se transmiten normalmente por contacto sexual e infectan la región anogenital. Algunos tipos de VPH transmitidos por contacto sexual pueden producir verrugas genitales. La infección persistente con algunos tipos de VPH transmitidos sexualmente denominados de «alto riesgo» (diferentes de los que causan verrugas) puede evolucionar y producir lesiones precancerosas y cáncer invasivo. La infección con VPH es la causa principal de casi todos los casos de cáncer cervical, aunque en la mayor parte de las infecciones con este tipo de virus no se produce ninguna patología. ¹⁹⁻²³

La mayor parte de las infecciones con VPH en mujeres jóvenes son temporales, y tienen poca importancia a largo plazo. El 70% de las infecciones desaparecen en 1 año (sobre todo en mujeres con menos de cinco parejas sexuales de por vida) y el 90% en 2 años. Sin embargo, cuando la infección persiste —entre el 5 y el 10 por ciento de las mujeres

infectadas— existe el riesgo de desarrollar lesiones precancerosas en el cuello del útero (el cérvix), que puede progresar a cáncer cervical invasivo. Este proceso normalmente lleva entre 15 y 20 años, dando muchas oportunidades a la detección y el tratamiento de las lesiones precancerosas, a menudo con altas tasas de curación. ¹⁴⁻¹⁷

En los países con recursos financieros suficientes se utiliza el test cervical Papanicolaou (pap) para detectar células anormales que podrían degenerar en cancerosas. Un examen cervical (inspección visual) también puede detectar verrugas y otros crecimientos anormales, que aparecen como manchas blancas en la piel cuando se lavan con ácido acético. Las células anormales y cancerosas pueden eliminarse con un procedimiento simple, normalmente con un asa cauterizante o –más frecuentemente en el mundo desarrollado– por congelación (crioterapia). ²⁰⁻²³

Recientemente se han desarrollado tests de ADN para detectar VPH, más sensibles que el test pap y la inspección visual. Se están desarrollando también tests de bajo coste, adecuados para centros con pocos recursos, lo que permitirá realizar tests de manera sistemática en lugares donde ahora no es posible: África, Asia y Latinoamérica.

Los tests pap han reducido la incidencia y los fallecimientos por cáncer cervical en el mundo desarrollado, pero aun así hubo 13.000 casos y 4.200 fallecimientos en EE. UU. en el año 2012. El cáncer cervical presenta una elevada mortalidad en áreas pobres en recursos; a nivel mundial, se producen 490.000 casos y 270.000 fallecimientos cada año. Sobre todo debido a que el test pap es difícil de mantener en centros con pocos recursos, entre el 80-85% de los fallecimientos por cancer cervical tienen lugar en los países en desarrollo. ²²⁻²³

Factores de riesgo

- Alta paridad
- Seis o más parejas sexuales en toda la vida
- Precocidad en el primer acto sexual
- Baja condición económica
- Tabaquismo
- Inmunosupresión (SIDA, receptoras de trasplantes)
- Déficit de vitaminas A, C, E y betacarotenos.
- Anticonceptivos orales: aumentan riesgo de cáncer de cérvix en mujeres con VPH (0,9; 1,3 y 2,5 para las que lo usaron menos de 5 años, de 5 a 10 o más de 10 años, respectivamente)

Las vacunas VPH, Cervarix y Gardasil, que previenen la infección con los tipos de VPH que causan el 70% del cáncer cervical (tipos 16 y 18), pueden conducir a reducciones mayores. Pero no protegen a mujer que ya ha sido infectada, pues no tienen efecto terapéutico sobre la infección que ya existente ni sobre lesiones. Son más beneficiadas las que no hayan tenido relaciones sexuales antes de ser vacunadas. No protegen contra otros subtipos. ¹⁴⁻¹⁹

HTLV-I

Los HTLV (Human T-lymphotropic virus) son virus linfotrópicos de células T del ser humano. Se trata de retrovirus que pertenecen a la subfamilia Oncovirinae. Esta familia de virus se encuentra principalmente difundida en los países orientales, sin embargo en los últimos 10 años viene creciendo la tasa de pacientes seropositivos detectados en occidente. ¹²

El HTLV-I fue el primer retrovirus oncógeno humano conocido. Provoca una hemopatía maligna denominada leucemia/linfoma de células T del adulto (ATL), y desarrolla también una mielopatía subaguda denominada paraparesia espástica tropical (TSP) o mielopatía asociada al HTLV-I (HAM). El HTLV-I tiene como diana principal los linfocitos TCD4+; y el HTLV-II, los linfocitos TCD8+. El HTLV, una vez que ha infectado a la célula, puede permanecer silente integrado en forma de provirus o comenzar a replicarse. Se cree que el principal mecanismo de transmisión de la infección por HTLV es a partir de mitosis de las células que infecta. Esta expansión clonal da lugar a lo que se denomina carga proviral. El HTLV necesita el contacto entre células para producir la infección. Los principales mecanismos de transmisión de la infección por virus HTLV son por vía sexual, vía parenteral y vía vertical. ¹²

Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Es un lentivirus (de la familia Retroviridae), causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Fue descubierto y considerado como el agente de la naciente epidemia de SIDA por el equipo de Luc Montagnier en Francia en 1983. El virión es esférico, dotado de una envoltura y con una cápside proteica. Su genoma es una cadena de ARN monocatenario que debe copiarse provisionalmente al ADN para poder multiplicarse e integrarse en el genoma de la célula que infecta. Los antígenos proteicos de la envoltura exterior se acoplan de forma específica con proteínas de la membrana de las células infectables, especialmente de los linfocitos T CD4. ²⁴

El SIDA, es el conjunto de enfermedades de muy diverso tipo (generalmente, procesos infecciosos o tumorales) que resultan de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). El uso de medicamentos combinados puede controlar la replicación del virus y fortalecer el sistema inmunitario; la consecuencia es que la infección se convierte en crónica y no deriva en SIDA, algo que, en su evolución natural y en la mayoría de los pacientes, ocurriría, como media, a los diez años del contagio, produciéndose la muerte en un periodo de tres a cinco años. ²⁵

Clínicamente, el SIDA es declarado cuando un paciente seropositivo presenta un conteo de linfocitos T CD4 inferior a 200 células por mililitro cúbico de sangre. En esta condición, el sistema inmune se halla gravemente deteriorado, de modo que el paciente queda expuesto a diversos procesos patológicos generados por un conjunto de infecciones oportunistas. Cuando las condiciones de los servicios médicos no permiten la realización de pruebas de laboratorio, se declara que un paciente ha desarrollado sida cuando presenta enfermedades que se consideran definitorias del síndrome.²⁵

Normalmente, los glóbulos blancos y anticuerpos atacan y destruyen a cualquier organismo extraño que entra al cuerpo humano. Esta respuesta es coordinada por un tipo de células llamados linfocitos CD4. El VIH ataca específicamente a las células que expresan el receptor CD4, una de las más importantes son los linfocitos T CD4+ y entra en ellos. Una vez dentro, el virus transforma su material genético de cadena simple (ARN) a uno de cadena doble (ADN) para incorporarlo al material genético propio del huésped (persona infectada) y lo utiliza para replicarse o hacer copias de sí mismo. Cuando las nuevas copias del virus salen de las células a la sangre, buscan a otras células para atacar. Mientras, las células de donde salieron mueren. Este ciclo se repite una y otra vez.^{24,25}

Para defenderse de esta producción de virus, el sistema inmune de una persona produce muchas células CD4 diariamente. Paulatinamente el número de células CD4 disminuye, por lo que la persona sufre de inmunodeficiencia, lo cual significa que la persona no puede defenderse de otros virus, bacterias, hongos y parásitos que causan enfermedades, lo que deja a la persona susceptible de sufrir enfermedades que una persona sana sería capaz de enfrentar, como la neumonía atípica y la meningitis atípica. Estas enfermedades son principalmente infecciones oportunistas. Dado que el organismo posee mecanismos de control de crecimiento celular dependiente de células CD4, la destrucción progresiva de estas células ocasionará que estos mecanismos no sean adecuadamente regulados, lo que origina en consecuencia la presencia de algunas neoplasias (cáncer) que no ocurrirían en personas «sanas».²⁵

Virus herpes humano 8

El VHH-8 o virus del sarcoma de Kaposi es un Rhadinovirus. Fue identificado en 1994 como responsable de ese tipo de cáncer, que ataca a las personas inmunodeprimidas y que se convirtió en el heraldo de una nueva epidemia, la de SIDA, cuando empezó a aparecer con una frecuencia antes desconocida entre varones homosexuales de Estados Unidos.²⁶

El HHV-8 no produce sólo el sarcoma de Kaposi, sino que produce además dos enfermedades linfoproliferativas: el linfoma efusivo primario y la enfermedad multicéntrica de Castleman. Aunque en el primer caso la presencia activa del virus y los mecanismos moleculares de la patogénesis son bien conocidos, en los otros dos la actividad lítica es menor (aunque la seroprevalencia en los pacientes es un 100%) y los mecanismos son todavía misteriosos.^{12,27}

El linfoma efusivo primario es un linfoma de células B que no produce masas tumorales evidente, pero sí efusiones en las cavidades corporales. El VHH-8 se identifica en el 100% de los casos y la OMS lo considera parte de la lista de enfermedades indicativas del desarrollo del sida, aunque puede ocurrir en pacientes seronegativos para el VIH. ²⁸

La enfermedad multicéntrica de Castleman produce linfadenopatías e hiperglobulinemia, entre otros signos. El VHH-8 se detecta en los órganos afectados de más del 95% de los pacientes positivos para el VIH y en el 40% de los negativos. Las lesiones son consideradas no malignas, pero la condición predispone para el desarrollo de linfoma no-Hodgkin (linfoma asociado al SIDA). ^{29,30}

CONCLUSIONES

Los principales agentes biológicos de transmisión sexual involucrados en la carcinogénesis: el virus de la hepatitis B y C, el virus del papiloma humano, el virus linfotrópico de células T del ser humano I, virus de la inmunodeficiencia humana y el virus herpes humano ocho. Se identificaron como principales factores de riesgo del cáncer: los factores genéticos y hormonales, las radiaciones, tabaco, alcohol, la dieta, exposición ocupacional, fármacos y los agentes biológicos. Se describen la inmunodepresión, las mutaciones genéticas, la transcripción de genes que promueven la proliferación celular y las oncoproteínas del virus del papiloma humano como los principales mecanismos de carcinogénesis vírica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cabezón L, Márquez I, Soria A. Manual CTO de Urgencias oncológicas. Madrid. CTO Editorial, 2013.
2. Bess Constantén, Sonia, et. Al. Anuario Estadístico de Salud 2014. Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. La Habana, abril de 2015.
3. Leyva Quiala C, Acosta Yamacho N, Leyva Martínez N. ¿Es causa de cáncer cervical la infección por papilomavirus humano? Correo Cient Méd. 2012 [citado 25 ene 2013]; 16 (4). Disponible en: <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/coemed/article/viewFile/780/234>
4. Pérez Cala Armando Ernesto, Guerra Cepena Eulises, Rodríguez Arias Orestes Dominador. El cáncer como respuesta adaptativa. MEDISAN [revista en la Internet]. 2012 Feb [citado 2014 Mar 14] ; 16(2): 236-247. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192012000200012&lng=es.

5. Sansó Soberats JF, Alonso Galbán P. Torres Vidal RM. Mortalidad por cáncer en Cuba. Rev Cubana Salud Pública. 2014 [citado 13 Mar 2014];36. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S086434662010000100009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
6. Tamayo-Acevedo Lucía Stella, Gil-Cano Paola Andrea, Tamayo-Acevedo Luz Elena. Lo que no se ve, no existe: percepciones sobre cáncer y papilomavirus humano en jóvenes universitarios, Medellín, Colombia, 2014. Aquichán [periódico na Internet]. 2015 Abr [citado 2016 Mar 01] ; 15(2): 253-270. Disponible em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-59972015000200009&lng=pt. <http://dx.doi.org/10.5294/aqui.2015.15.2.9>.
7. Urrutia María Teresa, Gajardo Macarena. Adherencia al tamizaje de cáncer cérvicouterino: Una mirada desde el modelo de determinantes sociales de la salud. Rev. chil. obstet. ginecol. [Internet]. 2015 Abr [citado 2016 Mar 01] ; 80(2): 101-110. Disponible em: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262015000200002&lng=pt. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262015000200002>.
8. Castillo-Ávila Irma Yolanda, Canencia-Padilla Johanna, Zurbarán-Lamadrid Mayerlis, Pertuz-Cantillo Daniela, Montes-Padilla Marlon, Jiménez-Chacón Elizabeth. Calidad de vida en mujeres con cáncer cérvico-uterino, Cartagena (Colombia), 2012. Rev Colomb Obstet Ginecol [periódico na Internet]. 2015 Mar [citado 2016 Mar 01] ; 66(1): 22-31. Disponible em: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74342015000100003&lng=pt.
9. Díaz Mc Nair Alfredo Guillermo, Cedeño Arroyo Mariela, González Heredia Eugenia, Beltrán Bahades Jacqueline. Acciones educativas para la prevención del cáncer cervicouterino en la adolescencia. MEDISAN [revista en la Internet]. 2011 Feb [citado 2014 Mar 14] ; 15(2): 209-214. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192011000200010&lng=es.
10. Ávila Mora María Caridad, Sansarí Baro Juan Tomás, PavónGómez Vicente. Genes en el cáncer de cuello uterino. CCM [revista en la Internet]. 2013 Mar [citado 2014 Mar 14] ; 17(1): 70-72. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812013000100010&lng=es.
11. Durruthy Wilson Odalys, Piña Napal Juan Carlos, Santana Álvarez Jorge. Cáncer de esófago y virus del papiloma humano. AMC [revista en la Internet]. 2012 Oct [citado 2014 Mar 14] ; 16(5): 644-650. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552012000500014&lng=es.

12. Miguel Soca PE, Almaguer Herrera A, Ponce de León D, Sales Márquez H, Pérez Rodríguez H. El cáncer, una enfermedad genética. *Correo Cient Méd.* 2007 [citado 27 ene 2014]; 11 (3). Disponible en: <http://www.cocmed.sld.cu/no113/n113rev1.htm>
13. Mulet Pérez Agustín, Gámez Escalona Martha, Ferrer Lorenzo Raúl, Pullés Labadie Menelio, Rubio Rodríguez Abelardo, García Campos Maylen. Hepatitis crónica en pacientes, donantes o no de sangre, con anticuerpo al virus de la hepatitis C positivo. *CCM [revista en la Internet]*. 2013 Sep [citado 2014 Mar 24] ; 17(3): 302-314. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812013000300007&lng=es.
14. Ferrá Torres Telma M., Ramírez Villagaray Edith Nancy. Relación entre condilomas acuminados y cáncer de pene y ano. *AMC [revista en la Internet]*. 2013 Ago [citado 2014 Mar 14] ; 17(4): 479-489. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552013000400006&lng=es.
15. Álvarez Paneque Osmany, Ochoa Roca Tatiana Z, San José Pérez Daisy Maritza. ¿Es necesaria la individualización y el cambio de límite en el Programa de Diagnóstico Precoz de Cáncer Cervicouterino?. *CCM [periódico na Internet]*. 2014 Dez [citado 2016 Mar 01] ; 18(4): 736-739. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812014000400013&lng=pt.
16. Reyes Zuñiga Yesika Isabel, Sanabria Negrín José Guillermo, Marrero Fernández Raydel. Incidencia y mortalidad por cáncer cervicouterino. *Rev Ciencias Médicas [periódico na Internet]*. 2014 Out [citado 2016 Mar 01] ; 18(5): 753-766. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942014000500005&lng=pt.
17. Saeteros Hernández Rosa Del Carmen, Pérez Piñero Julia, Sanabria Ramos Giselda. Conducta de riesgo y problemas sexuales y reproductivos de estudiantes universitarios ecuatorianos. *Rev Hum Med [periódico na Internet]*. 2015 Dez [citado 2016 Mar 01] ; 15(3): 421-439. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-81202015000300003&lng=pt.
18. Cadesuñer Gómez IT. Comportamiento de la neoplasia intraepitelial cervical en pacientes atendidos en la Policlínica de Antilla, Holguín. *Correo Cient Méd.* 2012 [citado 21 ene 2013]; 16 (4). Disponible en: <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/viewFile/19/241>

19. Reyes González O, López Méndez A, Batista Campos A. Caracterización histopatológica y evolución del carcinoma epidermoide infiltrante del cuello uterino. *Correo Cient Méd.* 2011 [citado 14 nov 2012]; 15 (1). Disponible en: <http://www.cocmed.sld.cu/no151/pdf/no151ori04.pdf>
20. Rajkumar T, Sabitha K, Vijayalakshmi N, Shirley S, Bose MV, Gopa G, et al. Identification and validation of genes involved in cervical tumourigenesis. *BMC Cancer.* 2011 [citado 23 ene 2013]; 11:80 Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/11/80>
21. Leyva Quiala C, Acosta Yamacho N, Leyva Martínez N. ¿Es causa de cáncer cervical la infección por papilomavirus humano? *Correo Cient Méd.* 2012 [citado 25 ene 2013]; 16 (4). Disponible en: <http://www.revcoocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/viewFile/780/234>
22. Granadillo Milaid, Torrens Isis, Guerra Maribel, Batte Aileen, Soria Yordanka, Mendoza Osmani et al . A novel strategy to improve antigen presentation for active immunotherapy in cancer. Fusion of the human papillomavirus type 16 E7 antigen to a cell penetrating peptide. *Biotechnol Apl* [revista en la Internet]. 2012 Sep [citado 2014 Mar 14] ; 29(3): 194-197. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1027-28522012000300007&lng=es .
23. Ferrá Torres Telma M, Santana Álvarez Jorge, Barreto Argilagos Gaspar. La infección por papiloma virus humano en la mujer: una revisión del tema. *AMC* [revista en la Internet]. 2011 Dic [citado 2014 Mar 14] ; 15(6): 1073-1086. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552011000600015&lng=es .
24. Lahera-Sánchez Tania, Villegas-Valverde Carlos A. De la inmunodeficiencia primaria al cáncer. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [revista en la Internet]. 2011 Jun [citado 2014 Mar 14] ; 27(2): 212-223. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892011000200005&lng=es .
25. Albornoz López del Castillo Carlos, Rivero Pérez Oscar, Bastian Manso Luis. Avances en el diagnóstico de las lesiones cancerizables y malignas del complejo bucal. *AMC* [revista en la Internet]. 2010 Oct [citado 2014 Mar 14] ; 14(5): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552010000500019&lng=es .
26. Kokuina Elena, Domínguez Álvarez Carlos, Noa Pedroso Guillermo, Martínez Rodríguez Pedro Ariel, Kourí Cardellá Vivian, Gutiérrez Pérez Yoan et al . Asociación del virus herpes humano 8 y la hiperplasia linfoide nodular difusa del intestino

- delgado en la inmunodeficiencia variable común. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [revista en la Internet]. 2009 Dic [citado 2014 Mar 24] ; 25(3): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-028
27. Rahman Gisel, Ocampo Dolores, Rubinstein Anahí, Risso Paula. Prevalencia de vulvovaginitis y su relación con hallazgos físicos en niñas evaluadas por sospecha de abuso sexual infantil. Arch. argent. pediatr. [Internet]. 2015 Jan [citado 2016 Mar 01] ; 113(5): 390-396. Disponible em: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752015000500003&lng=pt. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2015.390>.
28. Ortíz Sánchez Neida Loreta, Rodríguez González Dialys Angela, Vázquez Lugo Mercedes, Álvarez Aragón Mileyvis, Sánchez Urra Liudis. Intervención educativa sobre infecciones de transmisión sexual en adolescentes. Rev.Med.Electrón. [periódico na Internet]. 2015 Out [citado 2016 Mar 01] ; 37(5): 418-429. Disponible em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242015000500002&lng=pt.
29. Casas López Mario Jesús, Díaz Bernal Zoe, Martínez Cabrera Aida, Cernuda Amador, Borile Mónica. Manejo de la ética ante un adolescente con sospecha de sida. Rev.Med.Electrón. [periódico na Internet]. 2015 Dez [citado 2016 Mar 01] ; 37(6): 627-634. Disponible em: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242015000600008&lng=pt.
30. Zhu C, Geng Q, Chen L, Yang H, Jiang W. Impact of an educational programme on reproductive health among young migrant female workers in shenzhen, china: an intervention study. Int J Behav Med [Internet]. 2014 [citado 20 Dic 2014];21(4):710-8. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1477-7525-11-123.pdf>

Datos para la correspondencia

Rafael Pérez Hidalgo. Estudiante de quinto año de Medicina. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna. Correo electrónico: rafael.perez.290892@fcm.pri.sld.cu