

Herpes Virus Simple tipo 2 ¿factor y/o cofactor en el cáncer del cuello uterino? Revisión narrativa de la literatura

 José Trinidad Núñez-Troconis.¹

RESUMEN

Objetivo: Revisar y analizar el posible papel del herpes virus simple tipo 2 como factor y/o cofactor en el origen y desarrollo del cáncer del cuello uterino

Métodos: Se revisó la bibliografía latinoamericana e internacional, entre 1970 y junio de 2020. Términos de búsqueda: herpes virus simple tipo 2 y/o epidemiología, virus del papiloma humano y cáncer del cuello uterino.

Resultados: El herpes virus simple tipo 2 es considerado una de las infecciones de transmisión sexual más frecuentes en el mundo. Se ha relacionado con el origen y evolución de las neoplasias cervicales y sus precursores. Se analizan los posibles mecanismos por los que podría participar en la carcinogénesis del cáncer del cuello uterino, como cofactor con el papilomavirus o como factor independiente.

Conclusiones: Se requieren más estudios clínicos, epidemiológicos, serológicos y moleculares para dilucidar la patogénesis del herpes virus simple tipo 2 en la carcinogénesis del cáncer cervical.

Palabras clave: Herpes virus humano tipo 2, Papilomavirus humano, Carcinogénesis, Neoplasias del cuello uterino.

Herpes Simplex Virus type 2. Factor and/or co-factor in the cervical cancer? Narrative review of the literature

SUMMARY

Objective: To review and analyze the possible role of herpes simplex virus type 2 as a factor and/or cofactor in the origin and development of cervical cancer.

Methods: The Latin American and international literature was reviewed between 1970 and Junio 2020. The terms were used: herpes simplex virus type 2 and/or epidemiology, human papillomavirus and cervical cancer.

Results: Herpes simplex virus type 2 is considered one of the most frequent sexually transmitted infections in the world. It has been related to the origin and evolution of cervical neoplasms and their precursors. The possible mechanisms by which it could participate in the carcinogenesis of cervical cancer are analyzed, as a cofactor with papillomavirus or as an independent factor.

Conclusions: More clinical, epidemiological, serological and molecular studies are required to elucidate the pathogenesis of herpes simplex virus type 2 in the carcinogenesis of cervical cancer.

Keywords: Herpes virus 2 Human, Human Papillomavirus, Carcinogenesis, Uterine Cervical Neoplasms.

INTRODUCCIÓN

Los herpes virus forman parte de la familia de doble cadena de ADN (ácido desoxirribonucleico), los cuales son agentes causantes de un amplio rango de enfermedades como lesiones vesiculares y ulcerativas

orales y genitales, como los herpes virus simple tipo 1 y 2 (VHS-1 y VHS-2), alteraciones que comprometen la inmunidad individual, como el citomegalovirus humano (CMH), cáncer, como el virus del Epstein-Barr (VEB) y sarcoma de Kaposi, como el herpes virus del sarcoma de Kaposi (VHSK) (1). Basado en sus propiedades biológicas y sus secuencias genéticas, han sido divididos en 3 subfamilias: α -, β -, y γ -herpesviridae (2). Son nueve *herpesviridae* que han sido identificados y que infectan al humano, los cuales, han sido incluido en estas 3 familias: VHS-1, VHS-2 y el herpes varicela-zoster (VVZ) pertenecen a la α -herpesvirinae, los cuales están presentes en un

¹Profesor Titular, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo. Estado Zulia. Correo de correspondencia: jtunezt@gmail.com

Forma de citar este artículo: Núñez-Troconis JT. Herpes Virus Simple tipo 2 ¿factor y/o cofactor en el cáncer del cuello uterino? Revisión narrativa de la literatura. Rev Obstet Ginecol Venez. 2022; 82(2): 213-227. https://doi.org/10.51288/00820211

alto número de la población adulta y pueden vivir en forma latente en el sistema nervioso periférico. La distribución de la familia *herpesvirinae*, los sitios de entrada, la forma de contagio y diseminación se observan en la tabla 1 (3).

Los virus de la familia herpética comparten ciertas características. La estructura de los herpes virus (VH) está constituida por una larga y lineal doble cadena de ADN encapsulada dentro de una estructura icosaédrica llamada cápside, la cual, es envuelta por una doble capa lipídica llamada envoltorio. Este envoltorio se une a la cápside por una estructura denominada tegumento. Esta partícula completa y ensamblada se denomina virión. El envoltorio está constituido por 16 proteínas, de las cuales, 12 son glicoproteínas. Estas glicoproteínas: gB, gC, gD, gE, gG, gH, gI, gJ, gK, gL, gM, y gN, asisten o ayudan a la penetración del virus a la célula huésped (CH). Debajo del envoltorio está el tegumento, el cual, contiene 22 proteínas virales (PVs) y debajo del tegumento yace la cápside icosaédrica que encapsula el genoma del herpes virus simple (VHS) (1, 4-7)

La cápside, además de proteger el genoma, tiene la función de realizar o permitir la liberación del genoma viral dentro del núcleo de la CH y media la salida de la naciente cápside del núcleo de la CH (8, 9). Tres tipos de cápsides pueden ser aisladas de las células ligadas: A, B y C. La A es vacía y se origina del fallo de envolver al ADN, la B contiene un grupo de proteínas de andamiaje y la C está llena del ADN y lista para convertirse en un virión (1). La cápside posee 162 capsómeros y 6 PVs, la parte interna del centro del virus constituye el genoma del VHS que tiene aproximadamente 152 kB y presenta 74 genes (10, 11) (Figura 1).

Como se mencionó anteriormente, los genomas del VHS-1 y del VHS-2 contienen al menos 74 genes o lo llamado *Open Reading Frames* (ORF) (10). Estos genes u ORF codifican las proteínas que forma la cápside, el tegumento y el envoltorio del virus, así como también, controlan la replicación del virus. Asimismo, el genoma del VHS-1 y VHS-2 contiene dos regiones únicas llamadas: larga y corta (UL y US).

Tabla 1. Familia *Herpesviridae*

Nombre	Sinónimo	Subfamilia	Células Blancos	Sitio de Latencia	Diseminación
HHV-1	Herpes Simplex Virus-1 (HSV-1)	Alfa	Mucoepitelial	Célula Nerviosa	Contacto Oral/sexual
HHV-2	Herpes Simplex Virus-2 (HSV-2)	Alfa	Mucoepitelial	Célula Nerviosa	Contacto Oral/sexual
HHV-3	Variola-Zoster virus (VZV)	Alfa	Mucoepitelial	Célula Nerviosa	Via respiratoria/ Contacto cercano
HHV-4	Epstein-Barr virus (EBV) Lymphocriptovirus	Gamma	Celulas B y celulas epiteliales	B cell	Contacto cercano/ transfusiones/ transplantes/congenita
HHV-5	Cytomegalovirus (CMV)	Beta	Monocitos/celulas epiteliales	Monocitos	Saliva/Orina/Sangre/ Leche
HHV-6A y 6B	Roseolovirus	Beta	Celulas T	Celulas T	Via respiratoria/ Contacto cercano
HHV-7	Roseolovirus	Beta	Celulas T	Celulas T	?
HHV-8	Sarcoma de Kaposi asociado al HV (KSHV) tipo Rhadinovirus	Gamma	Linfocitos	Células Beta	Contacto cercano/ Sexual/Saliva

Tomado de Murray y cols. (3)

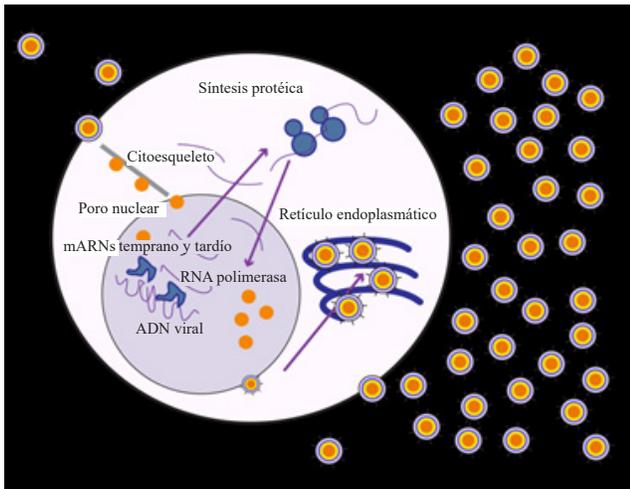


Figura 1. Diseminación del Herpes Virus Simple

Tomado y adaptado de Wikipedia. La biblioteca libre (11).

De las 74 ORF, la UL contiene 56 genes virales y la US posee solo 12 (10). Los llamados genes tempranos intermedios codifican las proteínas que regulan la expresión de los genes tempranos y tardíos del virus y son los primeros que se expresan inmediatamente después de la infección. Seguido a la expresión de los genes tempranos, se produce la síntesis de las enzimas involucradas en la replicación del ADN y la producción de ciertas proteínas del envoltorio. Posteriormente, ocurre la expresión de los genes tardíos, los cuales codifican las proteínas que forman las partículas del virión. La transcripción de los genes de los VHS es canalizada por la ácido ribonucleico (ARN)-polimerasa II (4, 10).

La penetración o entrada del virus dentro de la CH puede ser considerada como el paso más importante del ciclo infectante del VHS (7). Este proceso involucra a receptores en la superficie del virus y de la CH que permiten la cercanía de ambos e involucra varias glicoproteínas de la superficie del envoltorio del virus que se unen a los receptores transmembrana de la superficie de la CH. Esta interacción molecular permite formar un poro estable de entrada a través del cual, el contenido del virus es introducido a la CH.

Mediante la microscopía electrónica, se ha observado que las capas lipídicas externas del virus y de la CH se unen, esta fusión podría ser la forma usual de entrada (12). El virus también puede ser endocitado después de que se une a los receptores de la CH; esta fusión, cuando ocurre, es en el endosoma.

La interacción o fusión inicial ocurre cuando dos glicoproteínas del envoltorio del virus llamadas gB y gC se unen a la partícula de la membrana de la CH llamada sulfato de heparan (SH). Luego, la proteína del receptor mayor, la gD se une específicamente a uno de los 3 receptores de entrada de la CH (13): el mediador de entrada del herpes (HVEM), el nectin-1 y el SH. Estas interacciones permiten a las superficies de las membranas acercarse mutuamente y a las otras glicoproteínas del envoltorio viral interactuar con otras moléculas de la superficie de la membrana de la CH. El HVEM se une, y la gD cambia su configuración e interactúa con la gH y gL, las cuales forman un complejo. La interacción de estas proteínas de membrana puede producir un estado de hemifusión; la gB interactúa con el complejo gH/gL, creando un poro de entrada para la cápside del virus, esta proteína también interactúa con las moléculas de glicosaminoglicanos de la superficie de la CH (12).

Después de la infección de la CH, se produce una cascada de síntesis proteica del virus llamada: inmediata, temprana y tardía. Las proteínas producidas durante la fase temprana son usadas para la regulación de la replicación genética del virus. Igualmente, la proteína silenciadora del virión (PSV o UL41) es muy importante en la replicación viral (14). Esta enzima silencia la síntesis proteica de la CH, degrada el ARN mensajero (ARNm), ayuda a la replicación del virus y regula la expresión de las proteínas virales. Una vez en la CH, el genoma viral viaja y se introduce en el núcleo, mientras la PSV permanece en el citoplasma (15). Las proteínas tardías forman la cápside y los receptores de la superficie del virus. El ensamblaje de las partículas virales: genoma, el centro y la cápside se realizan en el núcleo de la CH.

La liberación del virus de la CH infectada requiere de la enzima heparenasa (HPSE) (16). Se ha demostrado que la HPSE, la cual está sobrerregulada por la NF-kB, es trasladada a la superficie de la CH infectada permitiendo liberar los viriones. En otras palabras, HPSE permite que la unión entre el virus y el receptor SH de la CH se relaje o disminuya, permitiendo liberar virus de la CH infectada. Asimismo, los niveles de la HPSE se incrementan gradualmente después que ocurre la infección y este incremento gradual es una estrategia preplanificada para que el VHS pueda pasar de un estado de unión a un estado de liberación, permitiendo una liberación fluida. Una vez liberados los viriones del VHS, estos son capaces de reiniciar el proceso de entrada en las células cercanas no infectadas (11, 16) (Figura 1).

El objetivo de esta revisión narrativa consistió en revisar y analizar el papel que juega el VHS-2 como factor y/o cofactor en el origen y evolución del cáncer del cuello uterino.

MÉTODOS

El presente estudio es una revisión narrativa realizada a partir de una búsqueda en las páginas electrónicas de *Pub Med*, *Google Scholar*, *Springer*, *Web of Knowledge*, *DOAJ*, *Hinari*, *Oxford Academic*, *JAMA Network*, *Embase*, *Research Life* en la literatura de habla inglesa y en *Scielo*, *Lantidex*, *Imbiomed-L*, *Redalyc* y *Google Scholar* en la literatura de habla española. Se usaron y buscaron empleando los términos: herpes virus simple tipo 2, y/o su asociación con epidemiología, virus del papiloma humano (VPH) y cáncer del cuello uterino. La búsqueda se realizó usando palabras solas o usando la combinación de *AND/Y* u *OR/O*. Dentro de los criterios de inclusión se consideraron: a) artículos de fuentes primarias publicados en revistas indexadas, con naturaleza de revisión, artículos originales de investigación, estudios comparativos, estudios de evaluación, capítulos de libros y metaanálisis de

acceso abierto; b) artículos en idioma inglés y español. Fueron excluidos de la revisión: cartas al editor, reportes de casos y estudios sin control. Igualmente, fueron excluidas las publicaciones que no tenían libre acceso. Si una publicación se encontraba con la misma población estudiada, se analizó la publicación más reciente o con mayor número de pacientes estudiados. Se revisaron los artículos publicados desde el año 1970 hasta junio 2020.

Se encontraron 4479 artículos durante la búsqueda primaria de la investigación. Se excluyeron 3200 de ellos por no poseer acceso libre al texto completo y/o no reunieron ciertos criterios de inclusión para la revisión. De los 1279 artículos para la revisión y consulta del texto completo, 150 fueron elegidos, los restantes 1129 fueron excluidos por no reunir todos los criterios de inclusión. Se encontraron 54 artículos repetidos por lo que los que los restantes 96 artículos fueron revisados para la elaboración del artículo de revisión narrativa.

Epidemiología del Herpes Virus Simple tipo 2

Como es sabido, las infecciones de transmisión sexual (ITS), también llamadas enfermedades de transmisión sexual (ETS) o enfermedades venéreas, son infecciones causadas por agentes patógenos que se transmiten por vía sexual, tales como relaciones sexuales vaginales, anales y orales (17). La Organización Mundial de la Salud (OMS) (18-20) reportó, en 2019, que aproximadamente un millón de personas adquieren una ITS cada día y cada año se estimó 376 millones de nuevas ITS de las 4 más frecuentes, como son *Chlamydia*, gonorrea, sífilis y tricomoniasis. Se estima que más de 500 millones de personas en el mundo están infectados por el HSV-2 (18, 19) y es considerada como una de las ITS más prevalentes en el mundo (21, 22).

Las lesiones causadas por los VHS fueron documentadas por primera vez por Hipócrates (460-377 AC), quien la llamó “herpes”, palabra derivada

*HERPES VIRUS SIMPLE TIPO 2 ¿FACTOR Y/O COFACTOR EN EL CÁNCER DEL CUELLO UTERINO?
REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA*

de reptiles, haciendo referencia a la formación de las vesículas en la piel (21). La infección por VHS-2 es causa frecuente de ulceraciones genitales, tanto en países desarrollados como en países en desarrollo (23); en Venezuela, representa la segunda causa después de las sífilis (24). El 78 % al 97 % de las infecciones por el HSV-2 son asintomáticas (25). EL VHS es considerado como un factor de riesgo en la adquisición de otras ITS tales como el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus de papiloma humano (VPH), asimismo, permite la persistencia de estos virus (21).

James y cols. (22), para 2016, reportaron una incidencia de la infección por VHS-2 del 0,6 % a nivel global (95 % IC: 0,6 – 0,8), lo cual representó 23,9 millones de infectadas dicho año, entre los 15 y 49 años de edad (95 % IC: 21,0 millones – 29,5 millones). Se infectaron 14,7 millones de mujeres y 9,2 millones de hombres; África fue el continente con más infecciones en dicho grupo etario, con 7,9 millones de nuevos casos, seguido por el área del Pacífico Occidental, con 4,8 millones, el área del Sureste Asiático, con 4,5 millones, el área de América, con 4,1 millones, el área de Europa con 1,5 millones y el área este del Mediterráneo, con 1 millón; pero la incidencia disminuye con la edad, lo contrario a la prevalencia de este virus.

El *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) estima que cada año se producen 776 000 primoinfecciones con el VHS-2 en los Estados Unidos de Norteamérica (EUN) (19). Según el CDC, el 11,9 % de las personas infectadas se encuentran entre los 15 a 49 años de edad. La infección por VHS-2 fue más común en mujeres que en hombres en los EUN durante el periodo 2015 - 2016, siendo un 15,9 % de mujeres vs. 8,2 % de hombres infectados (19). Ellos reportan que es posible que sea más común la transmisión de hombre a mujer que de mujer a hombre durante el acto sexual pene/vagina (26). Así mismo, reportan que la infección herpética es más frecuente en las personas de color no hispánicas (34,6 %) que entre los blancos no hispánicos (8,1 %). Igualmente, señalan que un número elevado de personas no saben

que están infectados; se estima que el 87,4 % de las personas infectadas entre los 15 - 49 años de edad en EUN, no han tenido un diagnóstico clínico de la enfermedad (19). McQuillan y cols. (27), reportaron que el porcentaje de personas infectadas por el HSV-2 disminuyó de un 18 % a un 12,1 % entre 1999 - 2000 a 2015 - 2016.

Looker y cols. (28), reportaron que la prevalencia o seroprevalencia del VHS-2 en el área de Latinoamérica y del Caribe es de 38,6 millones y una incidencia de 1 710 000 mujeres entre los 15 y 49 años de edad para 2003. En Brasil, Caldeira y cols. (21) reportaron, en 2013, una prevalencia del VHS-2 del 15,6 %. Recientemente, Patzi-Churqui y cols. (29), en Bolivia, reportaron una seroprevalencia inusualmente elevada, del 53 %. En Méjico, Sánchez y cols. (30) reportaron una seroprevalencia del VHS-2 del 9,9 % entre los 15 a 49 años de edad; siendo más frecuente en mujeres, un 12,2 % contra un 7,5 % de hombres. En Perú, Cárcamo y cols. (31) encontraron una seroprevalencia del 17,4 % en mujeres y un 14,6 % en hombres. Rodríguez y cols. (32) reportaron, en Costa Rica, una prevalencia del VHS-2 del 39,4 %. En Venezuela, Monsalve y cols. (33) reportaron una seroprevalencia del 21,1 % en la población general, en 2001. Por su parte, Núñez y cols. (34) reportaron una prevalencia del 28,6 % en mujeres entre 17 - 59 años de edad y Carrero y cols. (35) señalaron un 25 % en mujeres entre los 16 a 56 años, el mismo año 2006. La prevalencia descrita por Atencio y cols. (36) en 2013 fue 20 %. Más recientemente, en 2017, Luzardo y cols. (24) reportaron una incidencia del 22 % en dos etnias indígenas del estado Zulia, Venezuela.

El VHS-2 es transmitido por contacto de las lesiones herpéticas con las mucosas y secreciones genitales y orales. El virus puede contagiarse o diseminarse desde las mucosas o piel, oral o genitualmente, con apariencia normal, pero solamente una persona puede contagiarse cuando tenga contacto sexual con una persona que posea el VHS-2. Es muy frecuente que la transmisión ocurra cuando el contacto sucede con una persona que

tenga las lesiones visibles o la persona a contagiarse no sepa que la pareja está infectada (20, 37).

Trostein y cols. (38) demostraron que los episodios de diseminación son significativamente más prolongados en pacientes con lesiones genitales que en aquellos sin lesiones (media: 5,0 [IQR 3,0 – 9,0] vs. 2,0 [IQR, 1,0 – 3,5] días, $p < 0,001$). Más personas con infecciones sintomáticas tienen episodios de diseminación genital cuando se comparan con personas con infecciones asintomáticas, una media de 17,9 [IQR, 11,9 – 27,1] vs. 12,5 [IQR, 8,5 - 19,8] episodios por año ($p = 0,004$). Los episodios de diseminación o contagio más prolongados están asociados a un mayor número de copias virales detectables. Trostein y cols. (38) reportaron que las pacientes asintomáticas tienen una tasa de diseminación del 10,2 % en comparación con una tasa de contaminación del 20,1 % en las personas sintomáticas (RR=0,51; 95 % CI, 0,38 a 0,68, $p < 0,001$). Igualmente reportan que aquellas personas con 8 o más recurrencias por año tienen una tasa del 30,7 % de diseminación en comparación con el 19,1 % en personas que presentan de 1 - 7 recurrencias por año (RR = 1,61; 95 % CI, 1,27 a 2,03, $p < 0,001$).

Algunos autores reportan asociación con relaciones sexuales a una edad temprana, paridad, múltiples compañeros sexuales, compañero sexual promiscuo, estado civil, bajo nivel socioeconómico, bajo nivel educativo, cigarrillo, duchas vaginales, consumo de cocaína y otras ITS, especialmente el VIH (21, 34). Los factores de riesgo más influyentes para adquirir la seropositividad del VHS-2 son la edad, los años de actividad sexual y múltiples compañeros sexuales (21).

Epidemiología del cáncer del cuello uterino

En 2018, de acuerdo a la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer/Globocan (IARC) (39), el cáncer cervical o del cuello uterino (CCU) representó el noveno cáncer más frecuente para ambos sexos, a nivel

mundial, con 569 847 nuevos casos, representando el 3,2 %, asimismo, causó la muerte de 311 365 mujeres, siendo el 3,3 % de todos los cánceres, siendo el noveno cáncer más mortífero en el mundo. El CCU representa el segundo cáncer femenino más frecuente después del de mamas a nivel mundial (39). La Organización Panamericana de la Salud /Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) (40) reportaron 72 000 nuevos casos y casi 34 500 muertes causadas por el CCU en el continente americano durante el año 2018. La tasa de mortalidad fue 3 veces más alta en Latinoamérica y el Caribe que en Norteamérica, durante el año 2018 (40).

Es bien conocido que el origen y el desarrollo de las lesiones premalignas y malignas del CU es multifactorial. El factor más importante es el VPH, en especial los de alto riesgo como los tipos 16 y 18 (VPH-AR). Otros factores de riesgo han sido identificados en múltiples estudios como son: número de compañeros sexuales, inicio de relaciones sexuales a edades tempranas, compañero sexual promiscuo, tabaquismo, uso de pastillas anticonceptivos por largo tiempo, multiparidad, infecciones vaginales, desnutrición, deficiencias nutricionales, patologías inmunosupresivas, tales como infección por VIH, inflamación crónica debido a infecciones producidas por *Chlamydia trachomatis*, VHS-2, *Candida albicans*, gonorrea, vaginosis bacteriana, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum* y *Trichomonas vaginalis* (41- 43). Diferentes autores (44, 45) han mencionados que la asociación entre estas ITS y el CCU puede estar mediada por los efectos inflamatorios de las ITS.

Los tipos de VPH-AR juegan un papel central en la carcinogénesis del CCU. Estudios epidemiológicos y moleculares han demostrado inequívocamente que la infección persistente por los tipos de alto riesgo es el factor causal más importante en el inicio u origen, transformación maligna, desarrollo y evolución de las lesiones premalignas y malignas del CU (44 - 48).

Numerosos reportes han demostrado que la infección por VPH es generalmente transitoria y solo un pequeño porcentaje progresa hacia el cáncer (49). Las razones de este hecho no han sido determinadas o dilucidadas, pero ha sido aceptado que diferentes cofactores están involucrados en la evolución y desarrollo de las lesiones premalignas hacia el CCU en pacientes con infección por el VPH. Factores específicos como el genotipo de VPH, la carga viral del VPH, y la coinfección de varios genotipos de VPH, están involucrados en la progresión de las neoplasias intraepiteliales cervicales (NIC) (49 - 52). Asimismo, se ha investigado los potenciales roles en el proceso del origen, desarrollo y progresión de las NIC y el CCU que puedan tener los cofactores mencionados anteriormente (53-55). Se ha mencionado la interacción entre los patógenos de transmisión sexual, tales como *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* y VHS-2, y el VPH, como cofactores en la progresión de la neoplasia maligna del CU (56).

En 1973, Nahmias y cols. (57) reportaron que el riesgo de desarrollar una NIC y un CCU *in situ* es 2 veces y 8 veces más probable, respectivamente, en pacientes con VHS-2 al compararlas con el grupo control. También estimaron que el riesgo de aparición de estas lesiones en las pacientes infectadas con el VHS-2 fue de alrededor de 3,4 veces en un periodo de 1 a 6 años.

Herpes virus simple tipo 2 y cáncer del cuello uterino

El papel del VHS-2 en el origen y desarrollo del CCU ha estado sujeto a extensivos estudios e investigaciones virales, moleculares y epidemiológicas. Desde los años 60 y 70, la infección por VHS-2 ha sido considerada como un factor causante de alto riesgo en las lesiones premalignas y malignas del cuello uterino (21, 58 - 64). Sin embargo, Zur Hausen (65), en 1982, propuso la hipótesis de que el VHS-2 y el VPH actuarían sinérgicamente en la carcinogénesis del CCU. Diferentes estudios sobre el ADN, la carga viral, estudios epidemiológicos sobre la infección o

coinfección con el VPH, del VHS-2 se han realizado para determinar su papel principal o en sinergismo con el VPH en el origen y desarrollo del CCU (66). Estudios seroepidemiológicos en pacientes con infección del VHS-2 o con coinfección con el VPH, describen que tienen un riesgo más elevado de desarrollar NIC y CCU que mujeres sanas (62). Evidencias moleculares han demostrado un sinergismo entre el VHS-2 y el VPH en la etiología del CCU y la infección por el VHS-2 pudiera soportar o ayudar a la persistencia del VPH, por lo que aumenta el riesgo de desarrollar el CCU (21). El papel del VHS-2 en la carcinogénesis en humanos ha sido confirmado en animales modelos (67).

Frenkel y cols. (59), en 1972, demostraron la presencia del ADN del VHS-2 y el enlace covalente entre el ADN viral y ADN de las células cancerosas del CU. En 1974, Macnab (68), demostró que el VHS-2 inactivo es capaz de producir transformación de las células *in vitro* pero señaló que el papel que juega este virus en el desarrollo del CCU ha sido cuestionado (69), sin embargo, las pacientes con VHS-2 + tienen el riesgo aumentado de desarrollar el CCU y por lo tanto se considera a este virus como un cofactor (69). Smith y cols. (62), han afirmado que el VHS-2, es un cofactor de la etiología del CCU, principalmente en mujeres con infecciones mixtas de VPH/ VHS-2, donde la forma más viable de que el VHS-2 tenga participación en la progresión de NIC a CCU, sea por daños ocasionados en el ADN o por anomalías cromosómicas en las células epiteliales (CE) del cérvix (24).

Raju (66), menciona que estudios sobre el ADN viral, la carga viral, estudios serológicos y estudios epidemiológicos realizados con la coinfección con el VPH, han revelado el papel que tiene el VHS-2 o su acción sinérgica con el VPH en el CCU. El ADN del VHS-2, los niveles serológicos y la carga viral aumentan desde la cervicitis hasta llevar al CCU (de células escamosas y adenocarcinoma). Igualmente, los estudios serológicos en pacientes con infección

producida por solo el VHS-2 y en combinación con el VPH muestran niveles más elevados de anticuerpos en pacientes con NIC y CCU que en mujeres sanas. Sin embargo, los resultados de los estudios por reacción en cadena de polimerasa (PCR) del ADN del VHS-2 en pacientes con CCU son variables, debido a este hecho, permanece controversial y poco claro el papel en la aparición y desarrollo de las lesiones premalignas y malignas del CU (66). Aunque, diferentes autores (70, 71) han reportado que el CCU predispone a la infección del VHS-2.

Luego que se detectó el ADN del VHS-2 en las células cancerosas (CECs), se hipotetizó que la infección del VHS-2 podría iniciar las mutaciones y la carcinogenesis en las CECs infectadas por el VPH (65). Como se mencionó en el párrafo anterior, el papel del VHS-2 en el desarrollo del CCU ha sido cuestionado ya que el ADN del VHS-2 no es encontrado en forma consistente en especímenes de biopsias de pacientes con CCU (72), basado en eso, se ha propuesto por mucho tiempo que el VHS-2 actúa como agente de “golpeo y corrido” (*hit and run*) para explicar que es capaz de causar daño o cambios intracelulares como daño del ADN o alteraciones cromosómicas pero no se requiere la persistencia de los genes del ADN del VHS-2 para mantener la transformación de las CECs o sea la progresión de la enfermedad (63). Estudios moleculares han renovado el interés del posible sinergismo entre la infección producida por el VPH y el VHS-2 en la etiología del CCU (73-75). Estudios *in vitro*, sugieren que el subfragmento del gen XhoII del genoma del VHS-2 induce la transformación maligna de las CECs, infectadas e inmortalizadas por el VPH, y es retenido o mantenido en ellas (76). El VHS-2, al igual que el VPH, puede infectar las células de epitelio escamoso del cérvix a nivel de la unión escamocolumnar, sitio donde se originan las lesiones premalignas y malignas del CU. Se ha estimado que la cervicitis herpética se presenta en el 70 % al 90 % de los casos de primoinfección y en un 12 % al 20 % de las recurrencias de infecciones herpéticas (77).

La cervicitis herpética podría facilitar el acceso del VPH a las células basales del epitelio escamoso; asimismo, podría incrementar el riesgo oncogénico para desarrollar el CCU, por vía de la respuesta inflamatoria inducida por la infección herpética, que puede alterar o suprimir la respuesta inmune celular mediada por los linfocitos *T-helper* (77) o la otra vía, podría ser, aumentando la producción del óxido nítrico que podría resultar en el daño del ADN en las CECs infectadas por el VPH (78). Igualmente, la infección por el VHS-2 podría aumentar el riesgo del progreso de la infección producida por el VPH, incrementando la replicación del VPH o la integración del ADN del VPH al ADN de la célula infectada (79). Diferentes autores (63, 73, 80 - 82) han mencionado que el VHS-2 puede inducir rupturas cromosómicas, amplificación del ADN y duplicación cromosómica.

A diferencia de estos virus: el virus simio 40 y los adenovirus o el VPH, el VHS-2 aparentemente no codifica un oncogén viral que inhiba el p53 y/o el pRB (73). Croen (83), menciona que el CU podría albergar en forma latente o persistente la infección por VHS-2 como sucede en las neuronas sensoriales. Jones (73), reporta que la infección por VHS-2 a nivel de las células, tanto normales como las infectadas por el VPH, conlleva a mutaciones y/o desarreglos de los genes celulares que regulan el crecimiento celular. Croen (83), describe que en las células infectadas por VPH y VHS-2, la mutagénesis es más grave debido, probablemente, a la acción neoclásica del mtrII y mtrIII del VHS-2, que pueden contribuir a alterar las propiedades de crecimiento de la célula infectada, más que a la degradación de la p53 por el gen E6 del VPH, el cual, una vez secuestrado y degradado, no es capaz de controlar el crecimiento o progresión del ciclo celular (84, 85), sugiriendo que, en las células VPH (+) y VHS-2 (+), el virus herpético permite o contribuye a la proliferación atípica de la célula, es decir, que en estas células infectadas por ambos virus, el VHS-2 favorece la mutagénesis, conllevando al desarrollo de la NIC y CCU. Sin embargo, Jones (73), sugiere que el VHS-2 probablemente no es capaz

de inducir el CCU por sí mismo. Por supuesto, las células escamosas que sobrevivan a la infección de los dos virus, desarrollarán un CCU (73, 86, 87). La observación de que la mutagénesis producida por la infección del VHS-2 es un evento temprano durante el ciclo infeccioso (88, 89) sugiere que las células escamosas pueden ser mutadas durante la etapa no reproductiva de la infección o por un genoma viral defectuoso. Según Jones (73), el VHS-2 actúa o participa como un cofactor en la progresión de la NIC al CCU, ya que induce daño al ADN o produce alteraciones cromosómicas en las células escamosas, las cuales, son infectadas posteriormente por el VPH.

Smith y cols. (62), mencionan que la infección por el VHS-2 puede actuar en conjunción con la infección del VPH para incrementar el riesgo de padecer o desarrollar un CCU, y mencionan que el efecto de la infección por el VHS-2 es modesto en comparación con el fuerte efecto que tiene la infección del VPH.

En las pacientes con CCU, se ha demostrado consistentemente que presentan niveles elevados de anticuerpos contra el VHS-2 (74). Adam y cols. (90), encontraron en un 64 % ($p < 0,05$) de pacientes con CCU, la presencia de anticuerpos anti VHS-2. Smith y cols. (62), reportaron que la seropositividad del VHS-2 está asociada significativamente con el incremento del riesgo de desarrollar un CCU tanto de células escamosas (OR 1,72, IC 95 %: 1,21 a 2,44) como adenocarcinoma/carcinoma adenoescamoso (OR 2,43, IC 95 %: 1,22 a 4,81).

Darling y cols. (91), reportaron, en 1996, que el VHS-2 puede estar involucrado en el origen y desarrollo del 5 % al 10 % de CCU de células escamosas. Li y cols. (67), demostraron que las pacientes VHS-2 (+) tienen un 60 % más de posibilidades que las pacientes VHS-2 (-), de desarrollar CCU. Grossarth-Matice y cols. (92), reportaron que hay una relación directa entre los síntomas de la infección herpética y la incidencia del CCU. Pandit y cols. (93), sugirieron la probable asociación del CCU de células escamosas y

la infección del VHS-2, por lo que el virus puede ser un factor independiente en la transformación maligna del CU.

Caldeira y cols. (21), encontraron que un 15,1 % de las pacientes con citología vaginal (CV) normal y un 25 % con CV anormal, fue positivo al VHS-2. A pesar de que la infección herpética fue más elevada en el grupo con citologías anormales, no fue significativo el riesgo de adquirir la infección. Asimismo, evaluaron su asociación con la infección por VPH, encontrando 14,5 % de pacientes con infección mixta VPH/VHS-2 contra un 15,8 % con solo infección con el VHS-2. Los autores concluyeron que no encontraron ninguna asociación entre la infección de la VHS-2 ni de la coinfección VPH/VHS-2 con el riesgo aumentado de desarrollar lesiones premalignas y malignas del CU.

Múñoz y cols. (94) y de San José y cols. (95), no encontraron, en pacientes de España y Colombia, ninguna evidencia que soporte el sinergismo del VHS-2 y VPH en el desarrollo del CCU. Asimismo, Lahtinen y cols. (70), no encontraron ninguna relación entre el VHS-2 y el CCU en los países nórdicos; los autores reportan un riesgo relativo del VHS-2 de producir CCU del 0,9 %, concluyendo que el VHS-2 no tiene ningún rol en la carcinogénesis del CCU. Tran-Thanh y cols. (96), concluyeron que el ADN del VHS-2 no fue encontrado integrado al genoma de las células escamosas con lesiones premalignas y malignas del CCU.

Recientemente, Wang y cols. (97), no encontraron ninguna correlación entre el VHS-2 y VPH en 480 pacientes con lesiones premalignas y malignas. Asimismo, Farivar y cols. (98), en Irán, no encontraron la presencia del ADN del VHS-2 en 76 muestras de pacientes con CCU.

En Venezuela, Núñez y cols. (34) y Carrero y cols. (35), mencionan que no encontraron ningún papel del VHS-2 como factor independiente o como cofactor con el VPH en el origen y desarrollo del CC en Venezuela.

CONCLUSIÓN

El papel del VHS-2 en el origen y desarrollo del CCU ha estado sujeto a numerosos estudios. Se ha reportado una probable actuación sinérgica en la carcinogénesis del CCU, un papel como cofactor, o la posibilidad de que induzca mutaciones o produzca alteraciones cromosómicas en las células escamosas, que son infectadas posteriormente por el VPH. La infección por el VHS-2 podría aumentar el riesgo del progreso de la infección producida por el VPH, incrementando la replicación del VPH o la integración del ADN del VPH al ADN de la célula infectada.

El papel del VHS-2 en la carcinogénesis en humanos ha sido confirmado en modelos animales. Estudios seroepidemiológicos señalan que pacientes con infección del VHS-2 o con coinfección con el VPH, tienen un riesgo más elevado de desarrollar cáncer de cuello uterino. El ADN del VHS-2 no es encontrado en forma consistente en especímenes de biopsias de pacientes con CCU, pero, en pacientes con CCU, se ha demostrado consistentemente que presentan niveles elevados de anticuerpos contra el VHS-2.

Recientemente, varios autores, en diferentes países, han mencionado que no encontraron ningún papel del VHS-2 como factor independiente o como cofactor con el VPH, en el origen y desarrollo del cáncer cervical. Su papel continúa siendo controversial. De allí que se requieren más estudios clínicos, epidemiológicos, serológicos y moleculares para dilucidar la patogénesis del VHS-2 en la carcinogénesis del CCU tanto como factor independiente como cofactor con el VPH.

AGRADECIMIENTO

Se agradece la elaboración y adaptación de los gráficos presentados en la presente revisión por parte de la diseñadora gráfica Melissa Núñez de Ramírez.

Sin conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Wang J, Yuan S, Zhu D, Tang H, Wang N, Chen W, *et al.* Structure of the herpes simplex virus type 2 C-capsid with capsid-vertex-specific component. *Nat Commun.* 2018; 9(1):3668. doi: 10.1038/s41467-018-06078-4.
2. Davison AJ, Eberle R, Ehlers B, Hayward GS, McGeoch DJ, Minson AC, *et al.* The order Herpesvirales. *Arch Virol.* 2009; 154(1):171-177. doi: 10.1007/s00705-008-0278-4.
3. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. *Medical Microbiology* [Internet]. 8th Edition. Philadelphia: Elsevier Inc. 2016 [consultado 15 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://iums.ac.ir/files/microb/files/Murray.pdf>. Revisado el 10/08/2020
4. Mettenleiter TC, Klupp BG, Granzow H. Herpesvirus assembly: a tale of two membranes. *Curr Opin Microbiol.* 2006 ; 9(4):423-429. doi: 10.1016/j.mib.2006.06.013
5. Wagner EK, Sandri-Goldin RM. Herpes simplex viruses: molecular biology. In: Mahy BWJ, Van Regenmortel MHV, editores. *Encyclopedia of Virology.* Cambridge: Academic Press; 2008. p. 397-405.
6. Campadelli-Fiume G, Cocchi F, Menotti L, Lopez M. The novel receptors that mediate the entry of herpes simplex viruses and animal alphaherpesviruses into cells. *Rev Med Virol.* 2000; 10(5):305-319. doi: 10.1002/1099-1654(200009/10)10:5<305::aid-rmv286>3.0.co;2-t.
7. Banerjee A, Kulkarni S, Mukherjee A. Herpes Simplex Virus: The Hostile Guest That Takes Over Your Home. *Front Microbiol.* 2020; 11:733. doi: 10.3389/fmicb.2020.00733.
8. Ojala PM, Sodeik B, Ebersold MW, Kutay U, Helenius A. Herpes simplex virus type 1 entry into host cells: reconstitution of capsid binding and uncoating at the nuclear pore complex in vitro. *Mol Cell Biol.* 2000; 20(13):4922-4931. doi: 10.1128/MCB.20.13.4922-4931.2000.
9. Padeloup D, McElwee M, Beilstein F, Labetoulle M, Rixon FJ. Herpesvirus tegument protein pUL37 interacts with dystonin/BPAG1 to promote capsid transport on microtubules during egress. *J Virol.* 2013; 87(5):2857-2867. doi: 10.1128/JVI.02676-12.

HERPES VIRUS SIMPLE TIPO 2 ¿FACTOR Y/O COFACTOR EN EL CÁNCER DEL CUELLO UTERINO?
REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA

10. McGeoch DJ, Rixon FJ, Davison AJ. Topics in herpesvirus genomics and evolution. *Virus Res.* 2006; 117(1):90-104. doi: 10.1016/j.virusres.2006.01.002.
11. Herpes simplex virus [Internet]. Wikipedia. La biblioteca libre; [consultado 12 de agosto de 2020]. Disponible en: https://en.wikipedia.org/wiki/Herpes_simplex_virus
12. Subramanian RP, Geraghty RJ. Herpes simplex virus type 1 mediates fusion through a hemifusion intermediate by sequential activity of glycoproteins D, H, L, and B. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007; 104(8):2903-2908. doi:10.1073/pnas.0608374104.
13. Akhtar J, Shukla D. Viral entry mechanisms: cellular and viral mediators of herpes simplex virus entry. *FEBS J.* 2009; 276(24):7228-7236. doi: 10.1111/j.1742-4658.2009.07402.x.
14. Smith MC, Boutell C, Davido DJ. HSV-1 ICP0: paving the way for viral replication. *Future Virol.* 2011; 6(4):421-429. doi: 10.2217/fvl.11.24.
15. Taddeo B, Roizman B. The virion host shutoff protein (UL41) of herpes simplex virus 1 is an endoribonuclease with a substrate specificity similar to that of RNase A. *J Virol.* 2006; 80(18):9341-9345. doi: 10.1128/JVI.01008-06.
16. Hadigal SR, Agelidis AM, Karasneh GA, Antoine TE, Yakoub AM, Ramani VC, *et al.* Heparanase is a host enzyme required for herpes simplex virus-1 release from cells. *Nat Commun.* 2015; 6:6985. doi: 10.1038/ncomms7985.
17. Liang YY, Zhai HY, Li ZJ, Jin X, Chen Y, Chen SP. Prevalence of *Ureaplasma urealyticum*, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* and herpes simplex virus in Beijing, China. *Epidemiol Infect.* 2018; 147:e59. doi: 10.1017/S0950268818003163.
18. World Health Organization [Internet]. Ginebra: Sexual transmitted infections. June 2019; 2019 [consultado el 13 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sexually-transmitted-infections>.
19. World Health Organization [Internet]. Ginebra: Herpes simplex virus. Keys facts. 2020 [consultado el 15 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>.
20. Centers for Disease Control and Prevention [Internet]. Atlanta: Genital Herpes - CDC Fact Sheet (Detailed). 2020 [consultado el 15 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/std/herpes/stdfact-herpes-detailed.htm>.
21. Caldeira TD, Gonçalves CV, Oliveira GR, Fonseca TV, Gonçalves R, Amaral CT, *et al.* Prevalence of herpes simplex virus type 2 and risk factors associated with this infection in women in southern Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2013; 55(5):315-321. doi: 10.1590/S0036-46652013000500004.
22. James C, Harfouche M, Welton NJ, Turner KM, Abu-Raddad LJ, Gottlieb SL, *et al.* Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates, 2016. *Bull World Health Organ.* 2020; 98(5):315-329. doi: 10.2471/BLT.19.237149.
23. Paz-Bailey G, Ramaswamy M, Hawkes SJ, Geretti AM. Herpes simplex virus type 2: epidemiology and management options in developing countries. *Sex Transm Infect.* 2007; 83(1):16-22. doi: 10.1136/sti.2006.020966.
24. Luzardo A, Costa de Leon L, Monsalve F, Castellano M, Carrero Y, Fernandez R, *et al.* Detección del virus herpes simple tipo 2 en mujeres indígenas del estado Zulia. *Kasmera* [Internet]. 2017 [consultado el 15 de agosto de 2020]; 45(1):52-59. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/3730/373061522007/html/>
25. Nahmias AJ, Lee FK, Beckman-Nahmias S. Sero-epidemiological and -sociological patterns of herpes simplex virus infection in the world. *Scand J Infect Dis Suppl* [Internet]. 1990 [consultado en]; 69: 19-36. Disponible en:
26. Corey L, Wald A. Genital Herpes. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, *et al.* Editores. *Sexually Transmitted Diseases*. 4a ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p.399-437.
27. McQuillan G, Kruszon-Moran D, Flagge EW, Paulose-Ram R. Prevalence of Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2 in Persons Aged 14-49: United States, 2015-2016. *NCHS Data Brief* [Internet]. 2018 [Consultado en]; (304): 1-8. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db304.pdf>.
28. Looker KJ, Garnett GP, Schmid GP. An estimate of the global prevalence and incidence of herpes simplex virus type 2 infection. *Bull World Health Organ.* 2008; 86(10):805-812. doi: 10.2471/blt.07.046128.
29. Patzi-Churqui M, Terrazas-Aranda K, Liljeqvist JÅ, Lindh M, Eriksson K. Prevalence of viral sexually transmitted infections and HPV high-risk genotypes in

- women in rural communities in the Department of La Paz, Bolivia. *BMC Infect Dis.* 2020; 20(1):204. doi: 10.1186/s12879-020-4931-1.
30. Sánchez-Alemán MA, Del Villar-Tapia YG, Gutierrez JP, García-Cisneros S, Olamendi-Portugal ML, Herrera-Ortiz A, *et al.* Heterogeneity of Herpes Simplex Virus Type 2 Seroprevalence From a National Probability Survey In Mexico, 2012. *Sex Transm Dis.* 2018; 45(2):111-117. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000702.
 31. Cárcamo CP, Campos PE, García PJ, Hughes JP, Garnett GP, Holmes KK, *et al.* Prevalences of sexually transmitted infections in young adults and female sex workers in Peru: a national population-based survey. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12(10):765-773. doi: 10.1016/S1473-3099(12)70144-5.
 32. Rodríguez AC, Castle PE, Smith JS, Bratti C, Hildesheim A, Schiffman M, *et al.* A population based study of herpes simplex virus 2 seroprevalence in rural Costa Rica. *Sex Transm Infect.* 2003; 79(6):460-465. doi: 10.1136/sti.79.6.460.
 33. Monsalve F, Estévez J, Costa L, Salas M, Hernández M, Olaya J, *et al.* Seroepidemiología del virus herpes simple 2 en una población indígena Yukpa, Estado Zulia, Venezuela. *Rev Méd Chile.* 2001; 129(3): 247-252. doi: 10.4067/S0034-98872001000300002
 34. Núñez Troconis J, Carrero Y, Gotera J, Delgado de Fox M, Callejas D, Araujo M, *et al.* Virus del herpes simple tipo 2: influencia en el origen de las lesiones premalignas y malignas del cuello uterino. *Rev Obstet Ginecol Venezuela* [Internet]. 2006 [consultado el 15 de agosto de 2020]; 66(3):162-171. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322006000300006&lng=es.
 35. Carrero Y, Callejas D, Estévez J, Gotera J, Núñez J, Atencio R, *et al.* Relación entre el herpes simple tipo 2 y las lesiones preinvasivas de cuello uterino. *Rev Perú Med Exp Salud Pública* [Internet]. 2006 [consultado el 15 de agosto de 2020]; 23(4):253-258. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342006000400004&lng=es.
 36. Atencio R, Bracho A, Porto L, Callejas D, Gotera J, Pirela N, *et al.* Determinación del virus papiloma humano y virus herpes simple y su posible relación con la presencia y tipo de lesiones pre-invasivas del cuello uterino. *Kasmera* [Internet]. 2013 [consultado el 15 de agosto de 2020]; 41(2):145-153. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0075-52222013000200007&lng=en.
 37. Mertz GJ. Asymptomatic shedding of herpes simplex virus 1 and 2: implications for prevention of transmission. *J Infect Dis.* 2008; 198(8):1098-1100. doi: 10.1086/591914.
 38. Tronstein E, Johnston C, Huang ML, Selke S, Magaret A, Warren T, *et al.* Genital shedding of herpes simplex virus among symptomatic and asymptomatic persons with HSV-2 infection. *JAMA.* 2011; 305(14):1441-1449. doi: 10.1001/jama.2011.420.
 39. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer [Internet]. Ginebra: Cancer. 2018 [consultado el 20 de junio de 2020]. Disponible en: <https://geo.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>.
 40. Pan-American Health Organization [Internet]. Washington: Cáncer Cervicouterino. 2018 [consultado el 20 de junio de 2020]. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5420:2018-cervical-cancer&Itemid=3637&lang=es.
 41. Núñez-Troconis J, Delgado M, González J, Mindiola R, Velásquez J, Conde B, *et al.* Prevalence and risk factors of human papillomavirus infection in asymptomatic women in a Venezuelan urban area. *Invest Clin* [Internet]. 2009 [consultado el 15 de agosto de 2020]; 50(2):203-212. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332009000200007
 42. Vielot N, Hudgens MG, Mugo N, Chitwa M, Kimani J, Smith J. The Role of Chlamydia trachomatis in High-Risk Human Papillomavirus Persistence Among Female Sex Workers in Nairobi, Kenya. *Sex Transm Dis.* 2015; 42(6):305-311. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000287.
 43. Ye H, Song T, Zeng X, Li L, Hou M, Xi M. Association between genital mycoplasmas infection and human papillomavirus infection, abnormal cervical cytopathology, and cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2018; 297(6):1377-1387. doi: 10.1007/s00404-018-4733-5.
 44. Ghosh I, Mandal R, Kundu P, Biswas J. Association of Genital Infections Other Than Human Papillomavirus with Pre-Invasive and Invasive Cervical Neoplasia. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10(2):XE01-XE06. doi: 10.7860/JCDR/2016/15305.7173
 45. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Biological Agents [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks

HERPES VIRUS SIMPLE TIPO 2 ¿FACTOR Y/O COFACTOR EN EL CÁNCER DEL CUELLO UTERINO?
REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA

- to Humans, No. 100B. 2012. [consultado el 15 de agosto de 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304348/>
46. Schiffman MH, Castle P. Epidemiologic studies of a necessary causal risk factor: human papillomavirus infection and cervical neoplasia. *J Natl Cancer Inst.* 2003; 95(6):E2. doi: 10.1093/jnci/95.6.e2.
 47. Scheurer ME, Tortolero-Luna G, Adler-Storthz K. Human papillomavirus infection: biology, epidemiology, and prevention. *Int J Gynecol Cancer.* 2005; 15(5):727-746. doi: 10.1111/j.1525-1438.2005.00246.x.
 48. Verteramo R, Pierangeli A, Mancini E, Calzolari E, Bucci M, Osborn J, *et al.* Human Papillomaviruses and genital co-infections in gynaecological outpatients. *BMC Infect Dis.* 2009; 9:16. doi: 10.1186/1471-2334-9-16.
 49. Muñoz N, Castellsagué X, Berrington de González A, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine.* 2006; 24(Suppl 3):S3/1-10. doi: 10.1016/j.vaccine.2006.05.115.
 50. Flores R, Papenfuss M, Klimecki WT, Giuliano AR. Cross-sectional analysis of oncogenic HPV viral load and cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* 2006; 118(5):1187-1193. doi: 10.1002/ijc.21477.
 51. Riva E, Serraino D, Pierangeli A, Bambacioni F, Zaniratti S, Minosse C, *et al.* Markers of human papillomavirus infection and their correlation with cervical dysplasia in human immunodeficiency virus-positive women. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13(1):94-97. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01568.x.
 52. Clifford GM, Gonçalves MA, Franceschi S; HPV and HIV Study Group. Human papillomavirus types among women infected with HIV: a meta-analysis. *AIDS.* 2006; 20(18):2337-2344. doi: 10.1097/01.aids.0000253361.63578.14
 53. Vaccarella S, Herrero R, Dai M, Snijders PJ, Meijer CJ, Thomas JO, *et al.* Reproductive factors, oral contraceptive use, and human papillomavirus infection: pooled analysis of the IARC HPV prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15(11):2148-2153. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0556.
 54. Vaccarella S, Franceschi S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Clifford GM, *et al.* Sexual behavior, condom use, and human papillomavirus: pooled analysis of the IARC human papillomavirus prevalence surveys. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15(2):326-333. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-05-0577.
 55. Verteramo R, Pierangeli A, Calzolari E, Patella A, Recine N, Mancini E, *et al.* Direct sequencing of HPV DNA detected in gynaecologic outpatients in Rome, Italy. *Microbes Infect.* 2006; 8(9-10):2517-2521. doi: 10.1016/j.micinf.2006.07.001.
 56. Lv P, Zhao F, Xu X, Xu J, Wang Q, Zhao Z. Correlation between Common Lower Genital Tract Microbes and High-Risk Human Papillomavirus Infection. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2019; 2019:9678104. doi: 10.1155/2019/9678104.
 57. Nahmias AJ, Naib ZM, Josey WE, Franklin E, Jenkins R. Prospective studies of the association of genital herpes simplex infection and cervical anaplasia. *Cancer Res [Internet].* 1973 [consultado]; 33(6): 1491-7. Disponible en:
 58. Adam E, Sanders EK, Melnick JL, Levy AH, Rawls WE. Antibodies to herpesvirus type 2 in breast cancer and cervical cancer patients. *Cancer.* 1974; 33(1): 147-52. doi: 10.1002/1097-0142(197401)33:1<147::aid-cncr2820330122>3.0.co;2-2.
 59. Frenkel N, Roizman B, Cassai E, Nahmias A. A DNA fragment of Herpes simplex 2 and its transcription in human cervical cancer tissue. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1972; 69(12):3784-3789. doi: 10.1073/pnas.69.12.3784.
 60. Melnick JL, Adam E, Rawls WE. The causative role of herpesvirus type 2 in cervical cancer. *Cancer.* 1974; 34(Suppl 4): suppl:1375-1385. doi: 10.1002/1097-0142(197410)34:8+<1375::aid-cncr2820340807>3.0.co;2-c.
 61. Aurelian L, Strnad BC. Herpesvirus type 2-related antigens and their relevance to humoral and cell-mediated immunity in patients with cervical cancer. *Cancer Res [Internet].* 1976 [consultado]; 36(2 pt 2): 810-820. Disponible en: https://aacrjournals.org/cancerres/article-pdf/36/2_Part_2/810/2396290/crs0362p20810.pdf
 62. Smith JS, Herrero R, Bosetti C, Muñoz N, Bosch FX, Eluf-Neto J, *et al.* Herpes simplex virus-2 as a human papillomavirus cofactor in the etiology of invasive cervical cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002; 94(21):1604-1613. doi: 10.1093/jnci/94.21.1604.
 63. Galloway DA, McDougall JK. The oncogenic potential of herpes simplex viruses: evidence for a 'hit-and-run' mechanism. *Nature.* 1983; 302(5903):21-24. doi: 10.1038/302021a0.

64. Rawls WE, Tompkins WA, Figueroa ME, Melnick JL. Herpesvirus type 2: association with carcinoma of the cervix. *Science*. 1968; 161(3847):1255-1256. doi: 10.1126/science.161.3847.1255.
65. zur Hausen H. Human genital cancer: synergism between two virus infections or synergism between a virus infection and initiating events? *Lancet*. 1982; 2(8312):1370-1372. doi: 10.1016/s0140-6736(82)91273-9.
66. Raju K. Virus and cervical cancer: Role and implication: A review. *Biomed Res Ther* [Internet]. 2015 [consultado el 15 de agosto de 2020]; 2(3):220-230. Disponible en: https://www.academia.edu/11942349/Virus_and_Cervical_Cancer_Role_and_implication_A_Review
67. Li S, Wen X. Seropositivity to herpes simplex virus type 2, but not type 1 is associated with cervical cancer: NHANES (1999-2014). *BMC Cancer*. 2017; 17(1):726. doi: 10.1186/s12885-017-3734-2
68. Macnab JC. Transformation of rat embryo cells by temperature-sensitive mutants of herpes simplex virus. *J Gen Virol*. 1974; 24(1): 143-153. doi: 10.1099/0022-1317-24-1-143
69. Barnabas RV, Celum C. Infectious co-factors in HIV-1 transmission herpes simplex virus type-2 and HIV-1: new insights and interventions. *Curr HIV Res*. 2012; 10(3):228-237. doi: 10.2174/157016212800618156.
70. Lehtinen M, Koskela P, Jellum E, Bloigu A, Anttila T, Hallmans G, *et al.* Herpes simplex virus and risk of cervical cancer: a longitudinal, nested case-control study in the nordic countries. *Am J Epidemiol*. 2002; 156(8):687-692. doi: 10.1093/aje/kwf098.
71. Zhao Y, Cao X, Zheng Y, Tang J, Cai W, Wang H, *et al.* Relationship between cervical disease and infection with human papillomavirus types 16 and 18, and herpes simplex virus 1 and 2. *J Med Virol*. 2012; 84(12):1920-1927. doi: 10.1002/jmv.23353.
72. Park M, Kitchener HC, Macnab JC. Detection of herpes simplex virus type-2 DNA restriction fragments in human cervical carcinoma tissue. *EMBO J* [Internet]. 1983 [consultado el 16 de agosto de 2020]; 2(7):1029-1034. Disponible en: <https://www.embopress.org/doi/abs/10.1002/j.1460-2075.1983.tb01541.x>
73. Jones C. Cervical cancer: is herpes simplex virus type II a cofactor? *Clin Microbiol Rev*. 1995; 8(4):549-556. doi: 10.1128/CMR.8.4.549.
74. Al-Daraji WI, Smith JH. Infection and cervical neoplasia: facts and fiction. *Int J Clin Exp Pathol* [Internet]. 2009 [consultado el 16 de agosto de 2020]; 2(1):48-64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2491386/>
75. Hildesheim A, Mann V, Brinton LA, Szklo M, Reeves WC, Rawls WE. Herpes simplex virus type 2: a possible interaction with human papillomavirus types 16/18 in the development of invasive cervical cancer. *Int J Cancer*. 1991 Sep 30;49(3):335-40. doi: 10.1002/ijc.2910490304.
76. DiPaolo JA, Woodworth CD, Coutlée F, Zimonin DB, Bryant J, Kessous A. Relationship of stable integration of herpes simplex virus-2 Bg/II N subfragment Xho2 to malignant transformation of human papillomavirus-immortalized cervical keratinocytes. *Int J Cancer*. 1998; 76(6):865-871. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19980610)76:6<865::aid-ijc16>3.0.co;2-1.
77. Corey L, Wald A. Genital herpes. In: Holmes KK, Sparling PF, Mardh PA, Lemon SM, Stamm WE, Piot P, *et al.*, editores. *Sexually transmitted diseases*. 3 ed. New York (NY): McGraw-Hill; 1998. p. 285–312.
78. Paludan SR, Malmgaard L, Ellermann-Eriksen S, Boscá L, Mogensen SC. Interferon (IFN)-gamma and herpes simplex virus/tumor necrosis factor-alpha synergistically induce nitric oxide synthase 2 in macrophages through cooperative action of nuclear factor-kappa B and IFN regulatory factor-1. *Eur Cytokine Netw* [Internet]. 2001 [consultado el 16 de agosto de 2020]; 12(2): 297-308. Disponible en: https://www.jle.com/fr/mon_compte/login.phtml?authentication=doc
79. Hara Y, Kimoto T, Okuno Y, Minekawa Y. Effect of herpes simplex virus on the DNA of human papillomavirus 18. *J Med Virol* [Internet]. 1997 [consultado el 16 de agosto de 2020]; 53(1):4-12. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/%28SICI%291096-9071%28199709%2953%3A1%3C4%3A%3AAID-JMV2%3E3.0.CO%3B2-4?sid=nlm%3Apubmed>.
80. Chenet-Monte C, Mohammad F, Celluzzi CM, Schaffer PA, Farber FE. Herpes simplex virus gene products involved in the induction of chromosomal aberrations. *Virus Res*. 1986; 6(3):245-260. doi: 10.1016/0168-1702(86)90073-0.
81. Hamper B, Ellison SA. Chromosomal aberrations induced by an animal virus. *Nature*. 1961; 192:145-147. doi: 10.1038/192145a0.

HERPES VIRUS SIMPLE TIPO 2 ¿FACTOR Y/O COFACTOR EN EL CÁNCER DEL CUELLO UTERINO?
REVISIÓN NARRATIVA DE LA LITERATURA

82. Heilbronn R, zur Hausen H. A subset of herpes simplex virus replication genes induces DNA amplification within the host cell genome. *J Virol*. 1989; 63(9):3683-3692. doi: 10.1128/JVI.63.9.3683-3692.1989..
83. Croen KD. Latency of the human herpesviruses. *Annu Rev Med*. 1991; 42:61-67. doi: 10.1146/annurev.me.42.020191.000425.
84. Scheffner M, Werness BA, Huibregtse JM, Levine AJ, Howley PM. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *Cell*. 1990; 63(6): 1129-1136. doi: 10.1016/0092-8674(90)90409-8.
85. Kastan MB, Onyekwere O, Sidransky D, Vogelstein B, Craig RW. Participation of p53 protein in the cellular response to DNA damage. *Cancer Res* [Internet]. 1991 [consultado el 16 de agosto de 2020]; 51(23 Pt 1): 6304-6311. Disponible en: https://aacrjournals.org/cancerres/article/51/23_Part_1/6304/497277/Participation-of-p53-Protein-in-the-Cellular
86. Di Luca D, Costa S, Monini P, Rotola A, Terzano P, Savioli A, *et al*. Search for human papillomavirus, herpes simplex virus and c-myc oncogene in human genital tumors. *Int J Cancer*. 1989; 43(4):570-577. doi: 10.1002/ijc.2910430407.
87. Di Luca D, Rotola A, Pilotti S, Monini P, Caselli E, Rilke F, *et al*. Simultaneous presence of herpes simplex and human papilloma virus sequences in human genital tumors. *Int J Cancer*. 1987; 40(6):763-768. doi: 10.1002/ijc.2910400609.
88. Clarke P, Clements JB. Mutagenesis occurring following infection with herpes simplex virus does not require virus replication. *Virology*. 1991; 182(2):597-606. doi: 10.1016/0042-6822(91)90600-g.
89. Hwang CB, Shillitoe EJ. DNA sequence of mutations induced in cells by herpes simplex virus type-1. *Virology*. 1990; 178(1):180-188. doi: 10.1016/0042-6822(90)90392-5.
90. Adam E, Sanders EK, Melnick JL, Levy AH, Rawls WE. Antibodies to herpesvirus type 2 in breast cancer and cervical cancer patients. *Cancer*. 1974; 33(1):147-152. doi: 10.1002/1097-0142(197401)33:1<147::aid-cncr2820330122>3.0.co;2-2.
91. Daling JR, Madeleine MM, McKnight B, Carter JJ, Wipf GC, Ashley R, *et al*. The relationship of human papillomavirus-related cervical tumors to cigarette smoking, oral contraceptive use, and prior herpes simplex virus type 2 infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 1996 [consultado el 16 de agosto de 2020]; 5(7):541-548. Disponible en: <https://aacrjournals.org/cebip/issue/5/7>
92. Grossarth-Maticcek R, Frentzel-Beyme R, Kanazir D, Jankovic M, Vetter H. Reported herpes-virus-infection, fever and cancer incidence in a prospective study. *J Chronic Dis*. 1987; 40(10):967-976. doi: 10.1016/0021-9681(87)90147-0.
93. Pandit AA, Khilnani PH, Powar H, Bhave GG, Chadda NO. Detection of HSV-2 antigen in carcinoma cervix and premalignant conditions by immuno-cytochemistry. *J Postgrad Med* [Internet]. 1990 [consultado el 15 de agosto de 2020]; 36(4):185-190. Disponible en: <https://www.jpgmonline.com/article.asp?issn=0022-3859;year=1990;volume=36;issue=4;spage=185;epage=90;aulast=Pandit>
94. Muñoz N, Kato I, Bosch FX, De Sanjosé S, Sundquist VA, Izarzugaza I, *et al*. Cervical cancer and herpes simplex virus type 2: case-control studies in Spain and Colombia, with special reference to immunoglobulin-G sub-classes. *Int J Cancer*. 1995; 60(4):438-442. doi: 10.1002/ijc.2910600403.
95. de Sanjosé S, Muñoz N, Bosch FX, Reimann K, Pedersen NS, Orfila J, *et al*. Sexually transmitted agents and cervical neoplasia in Colombia and Spain. *Int J Cancer*. 1994;56(3):358-363. doi: 10.1002/ijc.2910560311.
96. Tran-Thanh D, Provencher D, Koushik A, Duarte-Franco E, Kessous A, Drouin P, *et al*. Herpes simplex virus type II is not a cofactor to human papillomavirus in cancer of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 188(1):129-134. doi: 10.1067/mob.2003.66.
97. Wang L, Zhu L, Li H, Ma N, Huang H, Zhang X, *et al*. Association between asymptomatic sexually transmitted infections and high-risk human papillomavirus in cervical lesions. *J Int Med Res*. 2019; 47(11):5548-5559. doi: 10.1177/0300060519865633.
98. Farivar TN, Johari P, Shafei S, Najafipour R. Lack of association between herpes simplex virus type 2 infection and cervical cancer--Taq Man realtime PCR assay findings. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012; 13(1):339-342. doi: 10.7314/apjcp.2012.13.1.339.

Recibido: 8 de octubre de 2021
Aprobado: 25 de marzo de 2022