Revista Habanera de Ciencias Médicas
Al servicio de la ciencia
AÑO 2026
Vol. 25. PUBLICACIÓN CONTINUA
ISSN 1729-519X
ecimed

CIENCIAS QUIRÚRGICAS

ARTÍCULO ORIGINAL

# Nomograma de tiempo libre de lesión en mujeres positivas al virus del papiloma humano

# Survival nomogram for lesion-free time in human papillomavirus-positive women.

Mario Gutiérrez Machado [1,2*]

[1] Hospital Provincial Universitario Gineco-Obstétrico "Mariana Grajales". Villa Clara, Cuba.
[2]Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara, Cuba.

***Autor para la correspondencia:** mariogma@infomed.sld.cu

**Cómo citar este artículo**
Gutiérrez Machado M: FNormograma de tiempo libre de lesión en mujeres positivas al virus del papiloma gumano. Rev haban cienc méd [Internet]. 2026 [citado ]; 25. Disponible en: http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/6192

**Recibido: 04 de octubre de 2025**
**Aprobado: 25 de agosto de 2026**

## RESUMEN

**Introducción:** La infección por virus de papiloma humano es el factor causal principal en la génesis de lesiones cervicouterinas.

**Objetivo**: Diseñar un nomograma de tiempo libre de lesión en mujeres positivas al papiloma humano.

**Material y métodos**: Cohorte prospectiva desde enero de 2020 hasta diciembre de 2024 de 78 mujeres positivas al virus del papiloma humano sin lesión inicial; seguimiento semestral, evento, diagnóstico histológico de lesión cervicouterina. Se estimó Kaplan–Meier, se compararon curvas con log-rank y se ajustó un modelo de Cox multivariado. El modelo fue validado internamente por bootstrap (1 000 réplicas) y validación cruzada K-fold (K=5). Se construyó un nomograma a partir del modelo final y se evaluó su capacidad discriminativa mediante curvas ROC dependientes del tiempo a 24 y 40 meses.

**Resultados**: De 78 mujeres, 16 (20,5 %) desarrollaron lesión durante el seguimiento. Variables independientes en el modelo final: sangrado postcoital (HR=14,99; IC95 %: 3,24–69,39), infección por Chlamydia trachomatis (HR=10,13; IC95 %: 2,53–40,63) y genotipo 16 (HR=3,65; IC95 %: 1,21–10,97). C-index (concordancia) del modelo: 0,849. El nomograma mostró AUC dependiente del tiempo = 0,82 (IC95 %: 0,65–0,97) a 24 meses y AUC = 0,87 (IC95 %: 0,77–1,00) a 40 meses (mejor desempeño a 40 meses). Validación interna por bootstrap corrigió el optimismo conservando C-index ajustado≈0,837.

**Conclusiones**: El nomograma facilita estimar riesgo individual de desarrollar lesión cervicouterina entre mujeres positivas al papiloma humano y muestra mejor capacidad discriminativa a 40 meses que a 24 meses, lo que refuerza su utilidad para vigilancia a largo plazo.

**Palabras Claves:**
**Virus del papiloma humano, nomograma supervivencia, lesiones cervicouterinas, curvas ROC dependientes del tiempo.**

## ABSTRACT

**Introduction:** Human papillomavirus infection is the main causal factor in the genesis of cervical lesions.

**Objective:** To design and validate a nomogram to predict lesion-free survival in human papillomavirus-positive women.

**Material and Methods:** Prospective cohort study (January 2020–December 2024) of 78 human papillomavirus-positive women without initial lesion; 6-months follow-up; event; and histological diagnosis of cervical lesion. Kaplan–Meier was estimated, curves were compared with log-rank, and a multivariate Cox model was fitted. The model was internally validated by bootstrap (1,000 replicates) and K-fold cross-validation (K=5). A nomogram was constructed from the final model and its discriminatory capacity was evaluated using time-dependent ROC curves at 24 and 40 months.

**Results:** : Of 78 women, 16 (20.5%) developed a lesion during follow-up. The independent variables in the final model were: postcoital bleeding (HR=14.99; 95%CI: 3.24–69.39), Chlamydia trachomatis infection (HR=10.13; 95%CI: 2.53–40.63), and genotype 16 (HR=3.65; 95%CI: 1.21–10.97). Model C-index (concordance): 0.849. The nomogram showed a time-dependent AUC = 0.82 (95%CI: 0.65–0.97) at 24 months and AUC = 0.87 (95%CI: 0.77–1.00) at 40 months (best performance at 40 months). Bootstrap internal validation corrected optimism, maintaining an adjusted C-index of ≈0.837.

**Conclusions:** The nomogram facilitates estimating individual risk of developing cervical lesions among HPV-positive women and shows better discriminatory capacity at 40 months than at 24 months, reinforcing its usefulness for long-term surveillance.

Keywords:
**Human papillomavirus, nomogram, survival, cervical lesions, time-dependent ROC curves.**

Este es un artículo de Acceso Abierto distribuído según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 que permite el uso, distribución y reproducción no comerciales y sin restricciones en cualquier medio, siempre que sea deidamente citada la fuente primaria de publicación.

## INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) continúa siendo la principal causa de lesiones intraepiteliales y cáncer cervical.[1] Los genotipos de alto riesgo (en especial 16 y 18) están muy asociados a progresión de lesión.[2,3] En los últimos años se han desarrollado herramientas predictivas (nomogramas), basadas en modelos de supervivencia que permiten estimar riesgo individual y optimizar controles clínicos; además, el uso de curvas ROC dependientes del tiempo es una práctica recomendada para evaluar la discriminación de modelos de supervivencia en distintos momentos del seguimiento.[4]

Tener positividad al VPH de alto riesgo es causa necesaria para el cáncer cervicouterino, pero no suficiente, ya que no todas las mujeres infectadas desarrollarán lesiones precancerosas y cáncer.[5,6] Por lo que resulta imprescindible identificar entre las portadoras del VPH, aquellas con mayor riesgo de progresión.[7]

La coinfección con infecciones de transmisión sexual como Chlamydia trachomatis y alteraciones del microbioma han sido asociadas con mayor persistencia de VPH y mayor riesgo de progresión a lesión, lo más probable, por mecanismos de disrupción epitelial e inmunomodulación.[8] Estas asociaciones han sido documentadas en estudios y meta-análisis recientes.[9,10]

Dado lo anterior, el **objetivo** del presente trabajo es diseñar un nomograma de tiempo libre de lesión en una cohorte de mujeres VPH positivas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional analítico, longitudinal, de cohorte prospectiva en el Servicio de Patología del tracto genital inferior del hospital provincial universitario ginecoobstétrico “Mariana Grajales” de Santa Clara, Villa Clara, Cuba; que incluyó 78 mujeres con resultado positivo para VPH, sin lesión cervicouterina al inicio, desde enero de 2020 hasta diciembre de 2024.

En este perÍodo en la provincia se realizó un estudio en 300 mujeres con antecedentes de citologías de Papanicolau negativas escogidas al azar en el municipio de Santa Clara, Villa Clara; y se les realizo test de VPH, de las cuales 174 resultaron positivas al genotipo 16, 18 y a un grupo de otros VPH. Estas mujeres se atendieron en el Servicio de Patología del tracto genital y colposcopia y se les repitió citología confirmatoria, y a todas se les realizo colposcopia universal. En un primer momento, 96 mujeres tuvieron lesiones cervicouterinas y 78, no. Todas llevaron seguimiento sistemático y particularizado en el grupo de mujeres con lesión; los 78 restantes se mantuvieron con un seguimiento citocolpohistologico cada seis meses de las cuales en el período de cuatro años se detectaron en 16 de ellas lesiones cervicouterinas.

**Criterios de exclusión**

Antecedente de lesiones de alto grado tratadas, inmunosupresión significativa o pérdida del seguimiento.

**Variables y seguimiento**

Variables registradas: edad, número de parejas sexuales, antecedentes de ITS, resultado para Chlamydia trachomatis, Mycoplasma, tabaquismo, sangrado postcoital, genotipos VPH (16, 18, otros).

**Seguimiento semestral**

Citología, colposcopia y confirmación histológica mediante biopsia cuando fue indicado.

Evento primario: aparición de lesión cervicouterina confirmada histológicamente.

**Análisis estadístico**

Estimación de supervivencia libre de lesión con Kaplan–Meier. Comparación entre estratos con Prueba de Log-Rank. Selección de variables para el modelo multivariado mediante criterios clínicos y $p<0.10$ en análisis bivariante; ajuste por regresión de Cox, comprobación del supuesto de riesgos proporcionales con residuos de Schoenfeld. Construcción del nomograma a partir de los coeficientes del modelo final (Cox semiparamétrico).

Evaluación de discriminación mediante índice C (concordancia) y curvas ROC dependientes del tiempo a 24 y 40 meses. No hubo perdidas del seguimiento.

Validación interna por bootstrap (1 000 réplicas) y validación cruzada K-fold (K=5). Software: R v4.2 (paquetes survival, rms, timeROC) y SPSS v25. Se consideró $p<0,05$.

**Consideraciones éticas**

La investigación cumplió con los principios éticos que rigen las investigaciones médicas en seres humanos, plasmados en la Declaración de Helsinki, actualizada en 2024. El proyecto fue aprobado por los Comités de Ética para la investigación del Hospital Provincial Universitario Ginecoobstétrico “Mariana Grajales” y la autorización de la Dirección General de Salud del Municipio de Santa Clara. Además, con el consentimiento informado de las mujeres por escrito, donde se declaró explícitamente que los resultados solo se usarían con fines investigativos.

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0

## RESULTADOS

Se incluyeron 78 mujeres VPH positivas sin lesión al inicio; seguimiento mediano 44 meses. Durante el período de observación, 16 (20,5 %) desarrollaron lesión cervicouterina confirmada.

**Supervivencia global**

La supervivencia global libre de lesión fue de 79,5 % en el seguimiento, con tiempo medio libre de lesión estimado en 43,9 meses (área bajo la curva de Kaplan–Meier). La mediana no pudo estimarse ya que 50 % de eventos no fue alcanzado durante el seguimiento en la muestra global.

Para la determinación de las variables pronósticas se empleó el método de Kaplan Meier para modelar los tiempos libres de lesión en relación con la aparición de la lesión cervicouterina. Se tuvo en cuenta que las entradas de los pacientes al estudio, y su salida, ocurrió en tiempos diferentes. Mediante el contraste de los estratos, dados por las categorías de las variables, y la aplicación del Método de Log-Rank, se identificaron las posibles variables pronósticas.

Este método refirió una distribución probabilística Chi cuadrado y su valor de significación asociado. Las variables que exhibieron valores de significación menores de 0,10 fueron consideradas significativas en el aporte al tiempo libre de lesión.

Se aplicó la regresión de Cox para riesgos proporcionales, la cual generó un modelo predictivo multivariado para datos de tiempo de espera hasta la ocurrencia del diagnóstico. La selección de las variables de la escala ocurrió a partir de los predictores obtenidos del estudio de supervivencia de Kaplan Meier. En la construcción del modelo se utilizó el método de selección hacia atrás (backward).

A partir de los puntajes se calculó el riesgo de que ocurriera en el instante (t), mediante la siguiente expresión matemática: $h(t)=h0(t)e\ (\beta1X1+\beta2X2+\beta3X3+\beta4X4+\ldots+\beta pXp$. Donde p es el número de variables predictoras y h0(t) es el riesgo línea base (basal), el cual se multiplicó por la exponencial del valor del predictor lineal, en el que se incluyeron las variables predictoras, así como los coeficientes correspondientes a cada una de estas. El valor uno representó la presencia de la característica o atributo asociado a la variable y el cero, su ausencia.

Se procedió a la calibración como medida que expresa la concordancia entre los resultados observados y las predicciones del modelo, a través de la Prueba de Gronnesby y Borgan, variante del test de Hosmer Lemeshow para la regresión de Cox. Para evaluar la discriminación, se usó el área bajo la curva ROC (AUC, por sus siglas en inglés), la cual se puede determinar para diferentes momentos del tiempo. Para la comprobación del supuesto de riesgos proporcionales se aplicó la Prueba de los residuos de Schoenfeld para cada una de las variables que intervienen en el modelo.

La representación gráfica del modelo estadístico pronóstico se logró con la construcción del nomograma, que calculó la probabilidad individual de aparición de la lesión, mediante la integración de diversas variables pronósticas. El nomograma otorgó a cada variable de pronóstico una puntuación en la escala de puntos en la parte superior. Al sumar estas puntuaciones se ubicó el valor en la puntuación total de la escala en la parte inferior, lo que permitió finalmente predecir la supervivencia, y trazar una línea vertical y ofrecer la posibilidad de predecir el tiempo libre de lesión en diferentes momentos. Al igual que en la regresión logística se aplicaron los mismos métodos de validación interna.

Para el análisis del tiempo libre de lesión en las 78 mujeres sin lesión inicial, se utilizaron:

1. Curvas de Kaplan-Meier: Para estimar la función de supervivencia global y por subgrupos según las variables predictoras.

2. Prueba de Log-Rank: Para comparar las curvas de supervivencia entre categorías de cada variable ($p< 0,10$ considerado significativo para inclusión en modelo multivariante).

3. Regresión de Cox de riesgos proporcionales: Para construir el modelo multivariante que estima el hazard ratio (HR) de cada predictor. Se utilizó método de selección hacia atrás. Se verificó el supuesto de proporcionalidad de riesgos mediante la Prueba de residuos de Schoenfeld ($p> 0,05$ indica no violación del supuesto).

4. Evaluación del modelo de Cox:

- Calibración: Prueba de Gronnesby y Borgan (análoga a Hosmer-Lemeshow para Cox)
- Discriminación: Índice de concordancia de Harrell (C-index), equivalente al AUC para datos de supervivencia

Validación del modelo

Se realizaron procedimientos de validación interna para evaluar la robustez y generalizabilidad del modelo:

1. Validación cruzada K-fold (K=10 para regresión logística, K=5 para Cox): Los datos se dividieron aleatoriamente en K subconjuntos; el modelo se entrenó en K-1 subconjuntos y se probó en el subconjunto restante, que repite el proceso K veces y promedia los resultados.

2. Bootstrap: Se generaron 1000 muestras bootstrap con reemplazo a partir de la muestra original. En cada muestra se desarrolló el modelo y se evaluó su rendimiento, se calculó el optimismo promedio y corrigió las estimaciones iniciales.

3. Validación temporal: El modelo de regresión logística se evaluó adicionalmente mediante validación temporal (temporal validation), al aplicarlo a los datos de seguimiento de las pacientes (n=78) para evaluar su capacidad predictiva en un contexto temporal diferente.

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0

**Construcción de nomogramas**

Para facilitar la aplicación clínica del modelo, se construyó nomograma con la función `nomogram` del paquete RMS (Regression Modeling Strategies) de R:

1. Nomograma de tiempo libre de lesión: Basado en el modelo de Cox, permite estimar la probabilidad de permanecer libre de lesión a 24 y 40 meses, a partir de las características clínicas de la paciente.

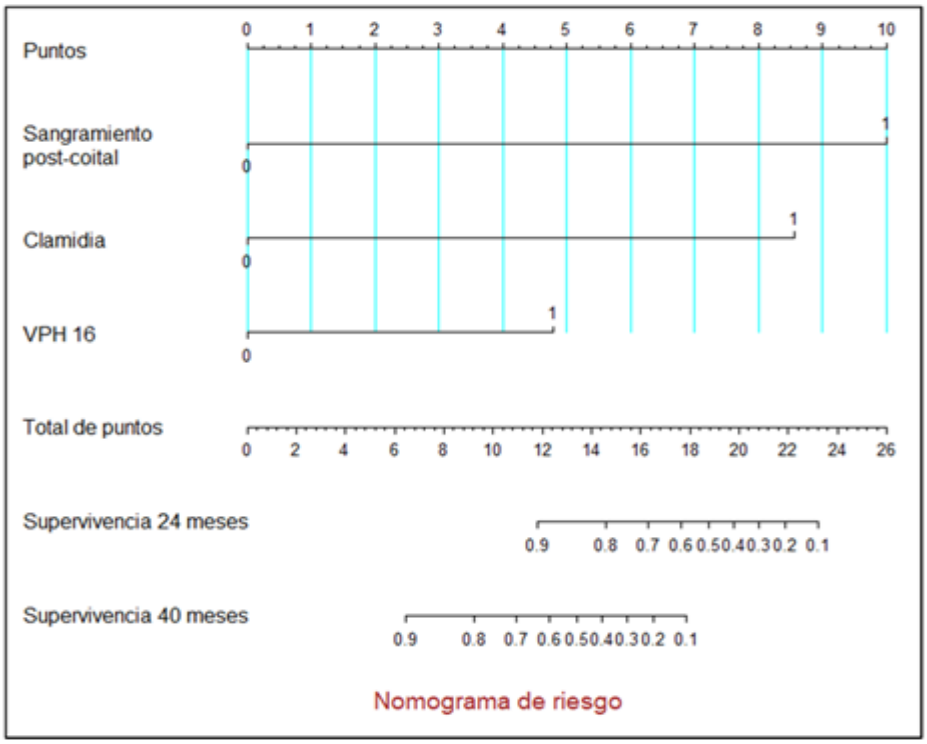



**Figura 1: Normograma de riesgo de lesión cervicouterina ara las 24 y 40 meses de seguimiento**

| Predictores | Puntajes |
|---|---|
| Sangramiento postcoital | 10 |
| Clamidia | 8,6 |
| VPH 16 | 4,8 |

**La evaluación de la capacidad discriminativa mediante ROC dependientes del tiempo mostró como se observa en la Figura 1:**

**A 24 meses: AUC = 0,82 (IC95 %: 0,65–0,97).**

**A 40 meses: AUC = 0.,87 (IC95 %: 0,77–1,00).**

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0

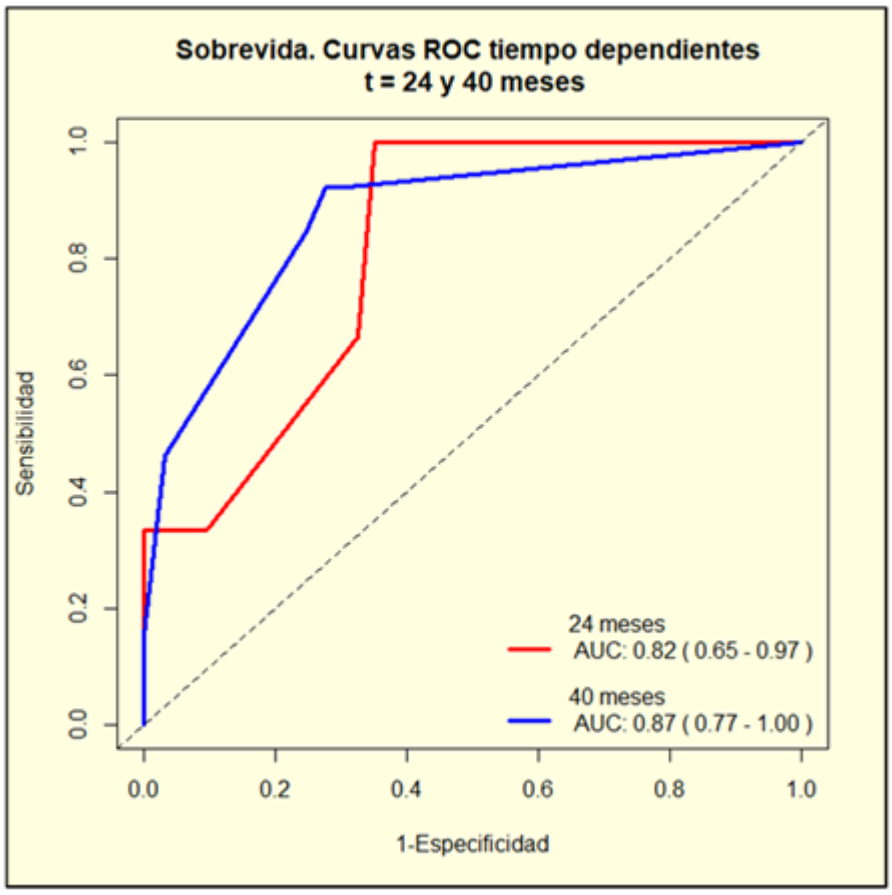



**Figura 2 Curvas RCC dependientes del timpo para el evento aparición de lesión cervicouterina**

**Fuente:** Gráfico de salida del R al obtener las curvas ROC

***Los ejes tuvieron el siguiente significado:***
***Eje X: Tasa de falsos positivos (1 - especificidad) en un tiempo t dado.***
***Eje Y: Tasa de verdaderos positivos (sensibilidad) en ese mismo tiempo t.***

El nomograma presentó mejor discriminación a los 40 meses que al os 24 meses, lo que sugiere que el modelo mantiene y mejora su capacidad predictiva a lo largo del seguimiento. El uso de ROC temporales permite comparar desempeño en distintos horizontes y es una práctica recomendada para modelos de supervivencia.

## DISCUSIÓN

En esta cohorte de 78 mujeres VPH positivas sin lesión inicial, se identificaron tres predictores independientes del tiempo hasta aparición de lesión: sangrado postcoital, infección por *Chlamydia trachomatis* y genotipo VPH 16. La asociación entre *C. trachomatis* y mayor riesgo/progresión ha sido descrita en trabajos y meta-análisis recientes que sugieren que la coinfección favorece la persistencia de VPH y la progresión de lesión, por mecanismos que incluyen daño epitelial e inmunomodulación.[11,12]

No todas las mujeres infectadas progresan a lesiones intraepiteliales de alto grado o carcinoma. La persistencia y progresión dependen de cofactores como hábitos sexuales, inmunosupresión y coinfecciones por otros patógenos genitales.[1,2]

La coinfección con infecciones de transmisión sexual como *Chlamydia trachomatis* y alteraciones del microbioma han sido asociadas con mayor persistencia de VPH y mayor riesgo de progresión a lesión, en lo probable, por mecanismos de disrupción epitelial e inmunomodulación. Estas asociaciones han sido documentadas en estudios y meta-análisis recientes.[13,14,15,16]

Diversos estudios han documentado que microorganismos como *Mycoplasma genitalium, Chlamydia trachomatis, Trichomonas vaginalis* y *Gardnerella vaginalis* podrían actuar como moduladores del microambiente cervical, favoreciendo la carcinogénesis.[17,18,19] Sin embargo, la interacción entre estos patógenos y el genotipo específico del VPH no está completamente esclarecida.[6]

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0

*Chlamydia spp* como cofactor crítico se evidencia por la asociación, con un (OR=4.2) respalda su rol en la inflamación crónica y la integración del ADN del VPH.[2] Induce inflamación persistente mediante IL-6.

Liu[13] reveló mediante modelos 3D de epitelio cervical que la infección por *C. trachomatis* aumenta la tasa de integración del ADN del VPH en 3.8 veces.

Un metanálisis de Bhuvanendran Pillai[14] que incluyó 12 estudios y 5 342 mujeres, mostró OR=3.9 (IC95%:2.8-5.4) para progresión a lesiones graves en coinfecciones VPH/Chlamydia.

Nuevos hallazgos de Chen L *et al*,[15] sugieren que M. genitalium produce una proteasa que degrada la E-cadherina, facilitando la invasión celular.

Un estudio longitudinal de Yu y colaboradores,[16] encontró que la persistencia de M. genitalium por >12 meses aumentó 2.9 veces el riesgo de lesiones graves.

En la diferenciación entre genotipos, la fuerte asociación del VPH 16 coincide con su mayor oncogenicidad.[20,21]

El sangrado poscoital como variable en el nomograma coincide con estudios que demuestran que la infección por *C. trachomatis* produce un microambiente inflamatorio cervical que aumenta la fragilidad vascular.[22,23,24,25] Los mecanismos fisiopatológicos identificados incluyen un infiltrado inflamatorio con predominio de neutrófilos y linfocitos CD4+, el aumento de metaloproteasas, como MMP-2 y MMP-9 en tejido cervical y la alteración de la angiogénesis con sobreexpresión de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).[14,15,19]

La relevancia clínica de estos hallazgos radica en que el sangrado poscoital podría servir como indicador clínico de coinfección por *Chlamydia* en mujeres positivas al VPH, en particular, para lugares con recursos limitados donde las pruebas moleculares rutinarias no están disponibles.[7,8]

El nomograma construido mostró alta discriminación aparente (C-index 0,849) y buen comportamiento en la validación interna. Un hallazgo relevante fue la mayor AUC a 40 meses respecto a 24 meses. Esto puede interpretarse como que, para este conjunto de predictores, la capacidad de separar mujeres que desarrollarán lesión frente a las que no lo harán mejora con el seguimiento prolongado: el riesgo acumulado y la resolución de incertidumbres tempranas (p. ej. aclaración de coinfecciones, cambios de estado viral) puede permitir que el modelo distinga mejor en horizontes más largos. El análisis de curvas ROC dependientes del tiempo es una herramienta adecuada para documentar ese comportamiento temporal y comparar desempeño en distintos tiempos.[26]

Entren las fortalezas del estudio, es un diseño prospectivo, con confirmación histológica de eventos y validación interna robusta. Como **limitaciones**, tamaño muestral modesto (78 pacientes, 16 eventos), ausencia de validación externa en una cohorte independiente y posible variabilidad en manejo terapéutico durante el período del estudio.

**Implicaciones clínicas**

El nomograma facilita priorizar vigilancia (colposcopia/biopsia) en mujeres VPH positivas con sangrado postcoital y/o coinfección por C. trachomatis y/o VPH16; su mejor desempeño a 40 meses sugiere utilidad en planificación de seguimiento a largo plazo.

## CONCLUSIONES

Se diseñó un nomograma de tiempo libre de lesión en mujeres positivas al papiloma humano. El modelo presenta buena discriminación y calibración, y su capacidad predictiva fue superior a los 40 meses frente a los 24 meses. La herramienta puede aplicarse para estratificar riesgo y priorizar vigilancia clínica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Silva S, Ayoub HH, Johnston C, Atun R, Abu-Raddad LJ. Estimated economic burden of genital herpes and HIV attributable to herpes simplex virus type 2 infections in 90 low- and middle-income countries: A modeling study. PLoS Med [Internet]. 2022;19(12):e1003938. Disponible en: https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003938

2. Letafati A, Marvi SS, Nikzad A, Soltani M. Assessing HPV awareness and Knowledge in Future Health Professionals: A Survey of Health Science Students in Iran. J Community Health [Internet]. 2025;1. Disponible en: http://doi.org/10.1007/s10900-025-01486-2

3. Arrossi S, Straw C, Sanchez Antelo V. Implementación de las directrices de la OMS para el cribado, diagnóstico y tratamiento del cáncer cervicouterino: conocimientos y percepciones de los profesionales de la salud de Argentina. BMC Cancer [Internet]. 2024; 24:996. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12885-024-12650-7

4. Mendoza-Hernández MA, Hernández-Fuentes GA, Sánchez-Ramírez CA, Rojas-Larios F, Guzmán-Esquivel J. Time-dependent ROC curve analysis to determine the predictive capacity of seven clinical scales for mortality in patients with COVID-19: Study of a hospital cohort with very high mortality. Biomed Rep [Internet]. 2024;20(6):100. Disponible en: https://doi.org/10.3892/br.2024.1788

5. Khan I, Harshithkumar R, More A, Mukherjee A. Virus del Papiloma Humano: Un Enigma Desentrañado sobre la Carga Universal de Neoplasas Malignas. Pathogens [Internet]. 2023; 12(4):564. Disponible en: https://doi.org/10.3390/pathogens12040564

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0

6. Lu Y, Wu Q, Wang L. Chlamydia trachomatis aumenta la persistencia del VPH mediante inmunomodulación. BMC Infect [Internet]. 2024; 229. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12879-024-09094-6

7. Geisler WM, Koltun WD, Abdelsayed N, Burigo J, Mena L. Safety and efficacy of WC2031 versus vibramycin for the treatment of uncomplicated urogenital Chlamydia trachomatis infection: a randomized, double-blind, double-dummy, active-controlled, multicenter trial. Clin Infect Dis [Internet]. 2012;55(1):82-8. Disponible en: https://doi.org/10.1093/cid/cis291

8. Chen X, Lu Y, Chen T, Li R. The Female Vaginal Microbiome in Health and Bacterial Vaginosis. Front Cell Infect Microbiol [Internet]. 2021;11:631972. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.631972

9. Rodríguez Puga R. Actualización de la Declaración de Helsinki, avances en ética y protección de la investigación médica. Rev Cubana Med Milit [Internet]. 2025 [Citado 03/08/2025];54(1):e025076247. Disponible en: https://revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/76247

10. Arbyn M, Weiderpass E, Bruni L, de Sanjosé S, Saraiya M. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018: a worldwide analysis. Lancet Glob Health [Internet]. 2020;8(2):e191-e203. Disponible en: http://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30482-6

11. Huang J, Deng Y, Boakye D, Tin MS, Lok V, Zhang L, et al. Global distribution, risk factors, and recent trends for cervical cancer: A worldwide country-level analysis. Gynecologic Oncology [Internet]. 2022; 164(1):e85-92. Disponible en: http://doi.org/10.1016/j.ygyno.2021.11.005

12. Mitra A, MacIntyre DA, Marchesi JR, Lee YS, Bennett PR, Kyrgiou M. The vaginal microbiota, human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia: what do we know and where are we going next? . Microbiome [Internet]. 2016;4(1):58. Disponible en: http://doi.org/10.1186/s40168-016-0203-0

13. Lu Y, Wu Q, Wang L, Ji L. Chlamydia trachomatis enhances HPV persistence through immune modulation. BMC Infect Dis [Internet]. 2024 ;24(1):229. Disponible en: http://doi.org/10.1186/s12879-024-09094-6

14. Bhuvanendran Pillai A, Mun Wong C, Zainal Abidin N, Fazlinda Syed NS, Fathulzhafran Mohamed HM, Rasidah Abd Ghani S, et al. Chlamydia Infection as a Risk Factor for Cervical Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Iran J Public Health [Internet]. 2022;51(3):508-517. Disponible en: https://doi.org/10.18502/ijph.v51i3.8926

15. Chen L, Luo D, Xiao H, Zeng Z, Luo H, Gao S, et al. Mycoplasma genitalium protein of adhesion inhibits human urethral epithelial cells apoptosis via CypA/PI3K/AKT/mTOR-dependent autophagy. Front Microbiol [Internet]. 2025;16:1570659. Disponible en: http://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1570659

16. Yu J, Zhou Y, Luo H, Su X, Gan T. Mycoplasma genitalium infection in the female reproductive system: Diseases and treatment. Front Microbiol [Internet]. 2023;14:1098276. Disponible en: https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1098276

17. Ili C, López J, Reyes ME, Viscarra T, Buchegger K, Zanella L, et al. Detección e integración del virus del papiloma humano de alto riesgo en lesiones pre-neoplásicas en mujeres del sur de Chile: un estudio transversal. Rev chil infectol [Internet]. 2024 [Citado 11/08/2025];41(1):27-35. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182024000100027&lng=es

18. Segui-Pérez C, de Jongh R, Jonkergouw RLW, Pelayo P, Balskus EP. Prevotella timonensis degrades the vaginal epithelial glycocalyx through high fucosidase and sialidase activities. mBio [Internet]. 2024;15(9):e0069124. Disponible en: http://doi.org/10.1128/mbio.00691-24

19. Noguera-Julián M, Rocafort M, Guillén Y, Rivera J, Casadellà M, Nowak P, et al. Gut Microbiota Linked to Sexual Preference and HIV Infection. EBioMedicine [Internet]. 2016;5:135-46. Disponible en: http://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.01.032

20. Zhang H, Ca, Xia Y. Asociación entre la infección por el virus del herpes humano y el carcinoma cervical: una revisión sistemática y un metaanálisis. Virol J [Internet]. 2023; 20: 288. Disponible en: http://doi.org/10.1186/s12985-023-02234-5

21. Chuqi L, Yongzhen G, Lulu W, Ruixia G, Dongmei L. Asociación entre el virus del herpes simple tipo 2 y las infecciones por el virus del papiloma humano de alto riesgo: un estudio poblacional de la Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición, 2009-2016. The Journal of Infectious Diseases [Internet].2025;231(4):e650-e658. Disponible en: http://doi.org/10.1093/infdis/jiaf033

22. Uruguay. Ministerio de Salud Pública. Dirección General de la Salud. Manual Nacional de Inmunizaciones 2024. 2ed. Montevideo: MSP; 2024 [Citado 11/08/2025]. Disponible en: https://www.paho.org/sites/default/files/2024-12/manual-nacional-inmunizaciones2024.pdf

23. Zeng W, Liang Y, Zhou J, Lin H, Huang L, He D, et al. Vaginal microecological changes of different degrees of cervical lesions in Hakka women in Meizhou City. J Obstet Gynaecol [Internet]. 2023;43(1):2186780. Disponible en: http://doi.org/10.1080/01443615.2023.2186780

24. Gupta A, Singh K, Fatima S, Ambreen S, Zimmermann S, Younis R, et al. Correction: Gupta et al. Neutrophil Extracellular Traps Promote NLRP3 Inflammasome Activation and Glomerular Endothelial Dysfunction in Diabetic Kidney Disease. Nutrients [Internet]. 2023;15(11):2429. Disponible en: http://doi.org/10.3390/nu15112429

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0

25. Gutiérrez Machado M, Suárez González JA. El co-test con genotipificación del virus del papiloma humano en mujeres con citología negativa: una estrategia necesaria para la prevención del cáncer cervical. Rev cubana obstet ginecol [Internet]. 2025 [Citado 14/08/2025];51:e677. Disponible en: https://revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/677

26. Yong L, Li L, Wu J. Evaluación de modelos de nomogramas para predecir la supervivencia en tumores del estroma gastrointestinal gástrico mediante análisis de la base de datos SEER. Sci Rep [Internet]. 2024; 14:11494. Disponible en: http://doi.org/10.1038/s41598-024-62353-z

**Financiación**

El autor niega fuentes de financiación externa para el desarrollo de la investigación.

**Conflicto de intereses**

El autor declara no tener conflicto de intereses.

Este es un artículo en Acceso Abierto distribuido según los términos de la Licencia Creative Commons Atribución–NoComercial 4.0