

BIOLOGÍA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y SU RELACIÓN CON EL CÁNCER

DIMAS E. HERNÁNDEZ

CÁTEDRA DE CLÍNICA Y TERAPÉUTICA MÉDICA "B", ESCUELA JOSÉ MARÍA VARGAS, UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA, CARACAS

RESUMEN

El virus del papiloma humano es un virus oncogénico involucrado en el desarrollo de neoplasias epiteliales. En el presente trabajo se realizó una revisión de la biología del virus incluyendo su estructura, función, y la respuesta inmunológica a la infección viral. Además, se estudiaron las neoplasias asociadas, su relación con el virus de inmunodeficiencia humana, y la forma de prevenir la infección viral a través de la vacunación. Esta medida conducirá en el futuro a reducir la infección y por ende el desarrollo de estas neoplasias.

PALABRAS CLAVE: VPH, neoplasias, vacunación, respuesta.

SUMMARY

The Human Papillomavirus is an oncogenic virus involved in the development of the epithelial neoplasias. In the present work a revision of the biology of the virus, including the structure, function and immunologic response to the viral infection, was done. In addition we study associated neoplasias, and the relationship with the Human Immunodeficiency Virus, and the way to prevent the infection through the vaccination were studied for us. This approach will be able to decrease the virus infection and the development of neoplasias in the future.

KEY WORDS: HPV, neoplasias, vaccination, response.

Recibido: 04/04/2017 Revisado: 31/07/2017

Aceptado para publicación: 22/08/2017

Correspondencia: Dr. Dimas E. Hernández, Escuela José María Vargas, San José, Caracas. Telefax: 0212-5629928. E-mail: dimas78@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus oncogénico responsable del desarrollo de cáncer en diversos epitelios: cuello uterino, cabeza y cuello, y canal anal predominantemente. En el presente trabajo realizamos una revisión de la estructura del VPH, su función y la respuesta inmunológica a la infección. Además, incluimos estudios relevantes sobre las neoplasias asociadas, su relación con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y la forma de prevenir la infección a través de la vacunación. El objetivo principal de este manuscrito, es servir de material de instrucción para todos los médicos entrenados en el área de la oncología.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

El VPH es un virus pequeño, sin envoltura, formado por un ADN de doble cadena el cual establece una infección persistente que puede permanecer subclínica en la piel o el aparato genital por 10 a 20 años, pero puede promover la aparición de verrugas. Este virus expresa

una gran diversidad, y se han descrito hasta la actualidad más de 90 genotipos de VPH. Los VPH se pueden clasificar en un subgrupo que infecta el epitelio plano estratificado y otro que infecta el epitelio de las mucosas (Cuadro 1).

Los VPH asociados a las mucosas pueden a su vez subdividirse en dos subtipos de acuerdo a su habilidad para producir tumores; el subtipo de bajo riesgo que induce la formación de *condiloma acuminata* (ejemplo: VPH-6 y VPH-11) y el subtipo de alto riesgo (ejemplo: VPH-16 y VPH-18) los cuales están asociados con la neoplasia intraepitelial, la cual puede progresar a carcinoma ano genital. Todos los genotipos de VPH están formados por genes tempranos (E) cuya función principal es la de garantizar que el material genético del VPH (episoma) se replique de manera independiente sin estar integrado en el genoma de la célula, y genes tardíos (L) los cuales codifican las proteínas de la cápside. La infección viral ocurre por alteración de la barrera epitelial, pero solamente los keratinocitos basales, que se están replicando, son infectados por el VPH. Existen evidencias experimentales que el VPH interactúa con un receptor a nivel de los keratinocitos basales el cual es una

Cuadro 1. Tipos de virus del papiloma humano (VPH) y lesiones asociadas.

VPH asociado a mucosas			VPH cutáneo	
Tipo de VPH	riesgo	Lesión clínica	Tipo de VPH	Lesión clínica
6	B	verruga genital	1	verruga plantar
11	B	verruga genital	2	verruga común
34, 40, 42	B	verruga ano genital, NI	3	verruga plana
72, 73	B	papiloma oral (PI)	5	verruga benigna (EV), CCE (EV)
16	A	cáncer ano genital	8	verruga benigna (EV), CCE (EV)
18	A	cáncer ano genital	36	queratosis actínica (EV)
31	A	cáncer ano genital	48	CCE (PI)
			49	verrugas, queratosis actínica (PI, EV)
33	A	cáncer ano genital		

B: bajo grado; A: alto grado; NI: neoplasia intraepitelial; EV: epidermodisplasia verruciforme; CCE: carcinoma cutáneo de células escamosas; PI: paciente inmunosuprimido.

integrina $\alpha 6 \beta 4$ donde se adhiere y estimula señales corriente debajo de los keratinocitos. Aunque la infección por el VPH puede ocurrir en células indiferenciadas que se están dividiendo, la replicación viral solo ocurre en células que están programadas para diferenciarse. Esto ocurre porque las células programadas para diferenciarse producen factores específicos de diferenciación los cuales son utilizados por el VPH para aumentar su transcripción. Los VPH no requieren de un ciclo viral lítico para liberarse de los keratinocitos ya que estos últimos al llegar al estrato córneo en la superficie del epitelio, son disgregados junto a las partículas virales y de esta manera se diseminan en el microambiente. El genoma del VPH es un ADN circular de 8 kilobases (kb) el cual no codifica una ADN polimerasa viral ni otras enzimas que controlan la síntesis del ADN viral; por lo tanto, el VPH utiliza toda la maquinaria genética de la célula infectada para garantizar su replicación. Existe una paradoja en cuanto a la infección por el VPH porque aunque esta ocurre en la capa basal de los keratinocitos en división, la replicación viral ocurre solamente en la capa de keratinocitos que están programados para diferenciarse y frenar el crecimiento. Para sobreponerse a este hecho biológico, los VPH a través de sus proteínas tempranas logran mantener activa la maquinaria utilizada en la síntesis del ADN de la célula y de esta manera emplearla para la replicación viral. Una vez que se logra la integración del VPH y el control de la replicación del genoma viral, ejerce entonces su control sobre el ciclo celular para de esta manera garantizar la progresión a la transformación neoplásica. El ciclo celular está controlado por la formación secuencial, activación y posterior inactivación de un grupo de enzimas llamadas kinasas dependientes de ciclinas (cdk). Estas cdk son responsables del control de la replicación del ADN, su reparación, y finalmente la división celular. Las cdk forman un complejo con una familia de proteínas

llamadas ciclinas por su naturaleza cíclica de síntesis y destrucción durante el ciclo celular. Además, existen pequeñas proteínas inhibitorias de las cdk que mantienen en equilibrio el ciclo celular. La regulación coordinada de estas proteínas es alterada por las proteínas codificadas por el virus (Figura 1). La replicación del VPH en forma de episoma en la célula diferenciada representa una infección viral productiva; en cambio, la integración en el genoma de la célula huésped representa el comienzo de la transformación maligna y el final de nuevas infecciones virales de la célula transformada. La integración viral ocurre a través de los genes

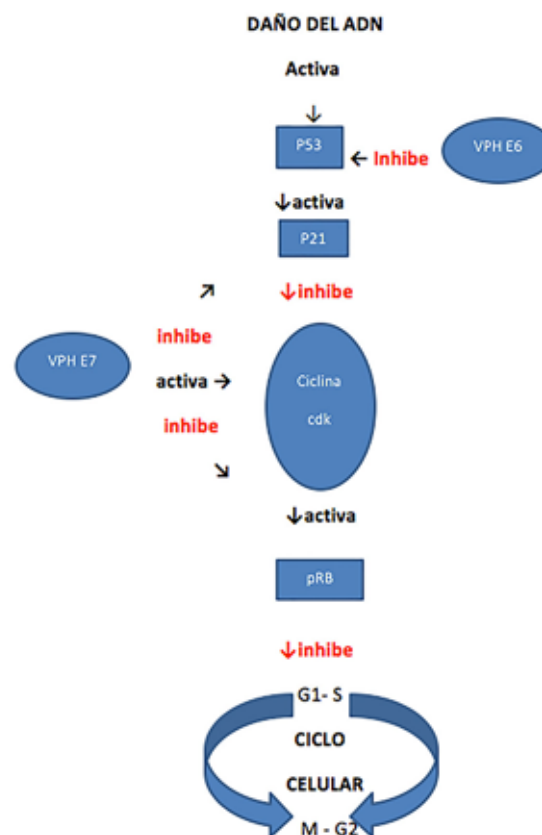


Figura 1. Oncoproteínas del VPH y su efecto sobre el ciclo celular.

tempranos 1 y 2 (E1 y E2), estos genes codifican proteínas que regulan la expresión genética viral y su replicación. La proteína E1 tiene actividad helicasa con lo cual se rompen los puentes de hidrógeno a nivel de las bases nitrogenadas, y de esta manera se permite que otras enzimas puedan copiar el ADN; y la proteína E2 codifica una proteína que se une al ADN viral y regula la transcripción. El proceso de integración del VPH a través de E1 y E2 produce una alteración en la expresión de proteínas virales E6 y E7 las cuales se encuentran presentes en el cáncer de cuello uterino asociado al VPH. La proteína E6 del VPH tiene aproximadamente 150 aminoácidos; además, posee dos cisteínas que forman un sitio de unión del zinc el cual se considera importante en la función de la E6. La función biológica más importante de la proteína E6 es la inactivación de la proteína supresora p53. La proteína p53 inhibe la proteína inhibitoria del ciclo celular p21 y la mdm-2. El gen p53 se considera el “guardián del genoma”, es el responsable de reparar las células mutadas antes de entrar en la mitosis, si no se pueden reparar, es capaz de activar los genes que inducen la apoptosis y dirigir las células mutadas a este proceso; por lo tanto, la interacción entre la proteína E6 del VPH y la proteína supresora p53 se considera crucial en el proceso de transformación maligna porque permite la proliferación de las células epiteliales con inestabilidad cromosómica y alto nivel de mutaciones provocadas por el VPH. La proteína E6 es capaz de lograr la degradación de la proteína p53 uniéndola a una enzima, la ubiquitina ligasa, y de esta manera ser metabolizada en el proteosoma. La proteína E7 tiene aproximadamente 100 aminoácidos, un residuo carboxi-terminal con un sitio de unión del zinc, similar a la proteína E6. Esta proteína es capaz de inhibir otra proteína supresora, la proteína del retinoblastoma (pRB) y de esta manera se liberan factores de transcripción, como el E2F, los cuales promueven la actividad

de proteínas relacionadas con el crecimiento celular. Además, la proteína E7 es capaz de aumentar la actividad de las ciclinas A y E, el activador de kinasas cdk-2, y de esta manera pueden favorecer el paso de la célula de la fase G1 a la S. Otra función de la proteína E7 es la inhibición de las proteínas supresoras p21 y p27. Finalmente, vemos como las proteínas E6 y E7 actúan como oncoproteínas eliminando las funciones supresoras de las proteínas p53, p21, p27 y pRB; además, aumentando la actividad de las ciclinas dependientes de kinasas eliminando sus mecanismos inhibitorios. Esto conlleva a un crecimiento sin control de células alteradas ya que se han perdido los puntos de chequeo del ciclo celular inducidos por estas oncoproteínas ⁽¹⁻³⁾.

RESPUESTA INMUNOLÓGICA A LA INFECCIÓN POR EL VPH

En los últimos años se han venido desarrollando ensayos que permiten detectar anticuerpos contra las proteínas E y L del VPH; sin embargo, hasta ahora no han tenido la suficiente sensibilidad y especificidad para definir pronóstico y progresión, tanto de las lesiones benignas o malignas inducidas por la infección por el VPH ⁽¹⁾. Otra área de investigación en la inmunidad humoral ha sido el estudio de los niveles de anti-Gal. El antigalactosil (α 1→3) galactosa (anti-Gal) es un anticuerpo natural IgG que representa el 1 % del total de la IgG circulante. Este anticuerpo interactúa específicamente con el epítipo (la parte del antígeno que es reconocido por el sistema inmune) α -galactosil presente en la superficie de algunas células. Las células humanas normales no expresan en su superficie el epítipo α -galactosil; sin embargo, las células alteradas en el cáncer de mama y cáncer de cuello uterino expresan este epítipo y desencadenan un aumento de los niveles séricos de anti-Gal. El anti-Gal ejerce una función de vigilancia antitumoral en humanos, y se ha demostrado que es capaz de bloquear la capacidad de metastizar

de varias líneas de células tumorales. Ha sido reportado un incremento en un 42 % de los niveles séricos de anti-Gal en pacientes con neoplasia intraepitelial cervical (NIC) 3 y en un 22 % - 30 % con NIC 1. Esta reactividad serológica se puede relacionar con la expresión anormal de residuos α -galactosil en algún momento de la evolución de la infección por el VPH sugiriendo una respuesta humoral en contra del virus ^(4,5). Otras investigaciones han mostrado la presencia anormal de residuos α -galactosil en el cuello uterino con cambios coilocíticos ⁽⁶⁾. Más recientemente, se han encontrado niveles elevados de anti-Gal en el moco cervical de pacientes con la infección por el VPH y NIC 1, siendo los niveles mayores en este último ⁽⁷⁾. Todas estas investigaciones apuntan hacia una participación activa de la inmunidad humoral en la infección por el VPH a nivel del cuello uterino y posiblemente estén relacionados con la regresión inicial de las lesiones o su progresión hacia el carcinoma invasor. La inmunidad celular ejerce un papel determinante en las enfermedades asociadas al VPH. Este hecho ha sido claramente demostrado a través de estudios epidemiológicos en pacientes con defectos de la inmunidad celular. Esta población incluye cohortes de individuos con alteraciones genéticas (epidermodisplasia verruciforme), infección por el VIH y trasplantados con terapia inmunosupresora. Estos pacientes tienen tendencia a desarrollar lesiones benignas más agresivas asociadas al VPH; así como, mayor riesgo de conversión hacia tumores malignos ⁽¹⁾.

NEOPLASIAS ASOCIADAS

Cáncer de cuello uterino: el VPH es el agente etiológico presente en más del 90 % de los pacientes con cáncer de cuello uterino. En Venezuela, los genotipos 16 y 18 son los más frecuentes en su etiología, seguidos por el genotipo 52, 33, 45 y 31 ⁽⁸⁾.

Cáncer de cabeza y cuello: con referencia al

carcinoma escamoso de cabeza y cuello, en 71 pacientes evaluados se encontró la presencia del VPH, predominantemente el genotipo 16, en el 67 % de las muestras estudiadas. Los sitios con mayor frecuencia fueron la cavidad oral (35 %) y la laringe (29 %). Hubo en algunos casos, sobre todo en la cavidad oral y la laringe, la combinación del genotipo 6 junto al 51. Se observó además, que los estadios clínicos avanzados, tenían mayor positividad al VPH ^(9,10). También se ha estudiado el impacto sobre el pronóstico del carcinoma escamoso de cabeza y cuello asociado al VPH genotipo 16 y el grupo no relacionado con la infección por el VPH. En estudio retrospectivo realizado por Fakhry y col. ⁽¹¹⁾, se encontró una mejor supervivencia global después de la progresión de la enfermedad (2,6 años vs. 0,8 años) en el grupo con el VPH genotipo 16 comparado con el grupo sin la infección por el VPH.

Carcinoma del canal anal: este carcinoma es otra neoplasia asociada a la infección por el VPH. Se estima que el 90 % de los casos se encuentran relacionados a este virus, y de ellos, en el 84 % se detecta el VPH genotipo 16 ⁽¹²⁾.

Cáncer de pene: en esta neoplasia la prevalencia de la infección por el VPH es de un 40 % - 60 %, y el genotipo predominante es el 16, el cual representa el 63 % de todos los casos positivos para el VPH. En Venezuela, se han descrito cinco casos producidos por VPH de bajo potencial oncogénico (genotipos: 6, 11 y 13) ^(13,14).

Cáncer de vulva: el 48 % de los pacientes con cáncer de vulva expresan la presencia del VPH, y de ellos el 96 % son del genotipo 16 y 18 ⁽¹⁵⁾.

Carcinoma escamoso de piel: actualmente existe controversia en cuanto a la participación del VPH en la génesis de esta neoplasia. Hay evidencias que van en favor y estudios que revelan lo contrario. En estos momentos se tiende al consenso de que el VPH puede intervenir en la inducción del tumor pero no en su persistencia ⁽¹⁶⁾.

Carcinoma de pulmón de células no pequeñas: en el año 1979 se planteó por primera

vez la posible participación del VPH en la génesis del cáncer de pulmón. En los últimos 30 años se han publicado varios meta-análisis los cuales han reportado en promedio una infección por el VPH en el 24 % de los pacientes, y predominantemente el genotipo 16 y 18; sin embargo, existe mucha heterogeneidad en los estudios y su participación en la carcinogénesis continúa siendo controversial ⁽¹⁷⁾.

Cáncer de mama: se realizó un estudio venezolano en 24 muestras de cáncer de mama y se encontró la presencia del genoma del VPH en el 41 % del total de las muestras. El genotipo más frecuente fue el 51 (30 %), seguido por el 18 y 33 (23 %). La mayoría de los tumores eran luminal A con un Ki67 bajo. La presencia del VPH en cáncer de mama puede afectar su patrón de crecimiento y su potencial metastásico ⁽¹⁸⁾.

Carcinoma de esófago: existen resultados contradictorios en cuanto la presencia del VPH en el carcinoma de esófago. Prakash S y col. ⁽¹⁹⁾, estudiaron 18 pacientes y encontraron la presencia del VPH en el 50 % de ellos. Hubo similar respuesta clínica al tratamiento en ambos grupos. Antonsson y col. ⁽²⁰⁾, no detectaron la presencia del VPH en 241 muestras de anatomía patológica.

Adenocarcinoma colorrectal: existen también en esta neoplasia datos controversiales en cuanto a la detección del VPH. El estudio más reciente incluyó más de 2 000 muestras provenientes Israel, España, y EE.UU; además, se utilizaron dos métodos diferentes de detección. No se encontró la presencia del VPH en ninguna muestra analizada ⁽²¹⁾.

INFECCIÓN POR EL VPH Y SU INTERACCIÓN CON EL VIH

El carcinoma invasor del cuello uterino y el carcinoma del canal anal son neoplasias asociadas a la infección por el VPH las cuales están estrechamente vinculadas a la infección por el VIH.

Carcinoma invasor del cuello uterino: en el año 1993 fue incluido el cáncer invasor del cuello uterino como enfermedad definitoria del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Esta inclusión fue controversial porque para ese momento, un aumento de la incidencia de NIC se había establecido en mujeres VIH positivo. Aunque este hallazgo fue relacionado con la inmunosupresión, no había datos claros acerca de la incidencia del cáncer invasor. Parte del razonamiento de la inclusión del cáncer invasor provenía de estudios realizados en el África sub-sahariana donde más de la mitad de la población infectada por el VIH son mujeres las cuales tienen muy poco acceso a la pesquisa de cáncer de cuello uterino. Además, se pensó que el período de incubación prolongado de aproximadamente 10 años entre la infección inicial por el VPH, el desarrollo del NIC hasta cáncer invasor no se podía observar en una población cuya expectativa de vida por la infección por el VIH era mucho menor. Para ser considerada una enfermedad definitoria de SIDA esta debe cumplir los siguientes requisitos, en primer lugar tener relación con el nivel de los linfocitos T-CD4 +, ser más frecuente a medida que disminuye el nivel de estas células, disminuir su aparición con el uso de la terapia antirretroviral de alta eficacia (TAAE), y aumentar la sobrevivencia con esta terapia. Estos requisitos se cumplen a cabalidad con el sarcoma de Kaposi y los linfomas no-Hodgkin, pero no con el cáncer invasor del cuello uterino. El estudio de la INTERAGENCIA de mujeres con el VIH encontró un mayor riesgo de desarrollar NIC con la disminución de los niveles de linfocitos T-CD4 + y además, un mayor número de los genotipos del VPH oncogénicos. El efecto de la TAAE en estas lesiones pre invasoras es controversial. En un estudio que incluyó 49 mujeres con la infección por el VIH avanzado, después de 5 meses con la TAAE la prevalencia de NIC disminuyó de 66 % a 49 %, la regresión de lesiones de alto

grado a lesiones de bajo grado ocurrió en un 23 % de las pacientes, y la regresión de lesiones de bajo grado a un cuello uterino sano ocurrió en el 43 % de las pacientes; esto se observó sin cambio en el nivel de ADN del VPH en el cuello uterino. En un estudio de cohorte realizado en 5 ciudades norteamericanas, el efecto de la TAAE se evaluó con citología vaginal cada 6 meses. Las pacientes con la TAAE en un 40 % mostraron regresión de las lesiones y no hubo progresión de los NIC. Varios estudios prospectivos recientes han documentado que la persistencia del VPH entre las mujeres infectadas por el VIH es mayor que en aquellas no infectadas por el VIH. En un estudio de cohorte con un seguimiento de 10 años, se encontró que si se incorporan las medidas adecuadas de prevención y control, la incidencia de cáncer invasor de cuello uterino no difiere en las pacientes VIH positivo o negativo. Estudios de los efectos de la TAAE en la incidencia del cáncer invasor de cuello uterino no han mostrado una disminución de su frecuencia. Como observamos los beneficios de la TAAE no se han reproducido en todos los estudios, y la TAAE tiene poca efectividad en eliminar el VPH e inducir la regresión de los NIC. Finalmente, observamos que hay muy poca evidencia para seguir considerando al carcinoma invasor de cuello uterino como enfermedad definitoria de SIDA en la era de la TAAE, ya que no parece tener estrecha relación con los niveles de linfocitos T-CD4 + y la respuesta a la TAAE ⁽²²⁾.

Carcinoma del canal anal: el carcinoma del canal anal (CCA) es una entidad frecuente en pacientes masculinos con la infección por el VIH que tienen sexo con hombres (HSH). Además, existen evidencias que las lesiones precursoras, como son las infecciones por el VPH tienen una mayor incidencia en este grupo de enfermos. Datos reportados en los últimos años han sugerido que la incidencia de este cáncer asociada a la infección por el VIH no

ha disminuido a pesar de la introducción de la TAAE en 1996. No ha sido demostrado que la mejoría en la inmunosupresión producida por la TAAE afecte al VPH y por lo tanto, se espera un incremento del CCA en los próximos años a medida que los pacientes masculinos con SIDA vivan más debido a la TAAE. En concordancia con esta predicción, estudios realizados en San Francisco e Inglaterra han demostrado que la incidencia del CCA ha aumentado en HSH desde la introducción de la TAAE. En análisis reciente de un grupo de pacientes con el VIH en EE.UU se encontró que el único cáncer que ha venido en ascenso en esta población es el CCA. Este cáncer aumentó de 19/100 000 personas por año en la era pre TAAE (1992-1995) a 48,3/100 000 personas por año inmediatamente después de la introducción de la TAAE (1996-1999); en años más recientes (2000-2003) ha llegado a 78,2/100 000 personas por año. Estos datos incluyen tanto hombres y mujeres VIH positivos; si se incluyen solamente los hombres, esta incidencia es mucho mayor. Referente a los genotipos de VPH más frecuentes asociados a lesiones precursoras del CCA en hombre, se ha encontrado que el genotipo más identificado es el 16, incluso en portadores asintomáticos. En otros estudios también se han encontrado los genotipos 52,18, 35 y 70 predominantemente en las lesiones del VPH. En Venezuela, en un estudio realizado en el año 2007 en 40 pacientes con el VIH y HSH, se encontró que los genotipos más frecuentes reportados en portadores asintomáticos fueron el 6, 18, 53 y 68 ⁽²³⁾. Los niveles de linfocitos T-CD4 + se han estudiado buscando una relación con el desarrollo del CCA. Algunos estudios han asociado los niveles bajos de linfocitos T-CD4 + con una mayor incidencia de citologías anormales en HSH; en cambio, otros no han encontrado esta relación y han reportado CCA con niveles de linfocitos T-CD4 + elevados; por lo tanto, no existe una relación evidente entre los niveles de los linfocitos T-CD4

+ y el desarrollo del CCA. Finalmente, después de haber analizado la relación entre el VPH, los niveles de linfocitos T-CD4+ y la TAAE, vemos como las neoplasias asociadas al VPH persisten en la población VIH positiva a pesar de la TAAE y podrían convertirse en un problema de salud pública en la población que vive con el VIH ⁽²²⁾.

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VPH

Recientemente se ha estimado que el 10 % de los cánceres en el mundo durante un año (> 1 millón de casos por año) son causados por infecciones virales, esto conlleva a más de medio millón de muertes por año debido a neoplasias asociadas a virus. Este número de casos de cánceres es atribuible a un pequeño número de virus: VPH 600 000, virus de la hepatitis B 380 000, virus de la hepatitis C 220 000 y virus de Epstein-Barr 110 000. Estos datos revelan la importancia de desarrollar vacunas que impidan la infección por el virus. Las vacunas contra el VPH se encuentran disponibles desde el año 2006 (*Gardasil*[®], Merck, Kenilworth, NJ; *Cervarix*[®], Glaxo SmithKline, Brentford, UK), y han sido aprobadas en más de 100 países ofreciendo una protección completa a las niñas y mujeres jóvenes a los VPH oncogénicos genotipos 16 y 18. Ambas vacunas ejercen una protección de al menos 5 años. En diciembre del año 2014 apareció el *Gardasil*^{®-9}, esta vacuna incorpora otros 5 genotipos oncogénicos y tiene la potencialidad de prevenir el 90 % del carcinoma de cuello uterino, vulva, vagina, pene y CCA causados por los VPH 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58. Debido a la larga latencia y a la prolongada fase pre invasora después de la infección por el VPH, se necesitan muchos años de seguimiento para demostrar una reducción significativa de las neoplasias asociadas a la infección por el VPH. El Centro de Control de Enfermedades de Atlanta (CDC) recomienda que todos los jóvenes, hembras y varones, a la edad de 11 o 12 años sean

vacunados. En adultos se recomienda hasta los 21 años en mujeres y hasta los 26 años en hombres. Además, el CDC extiende la recomendación hasta los 26 años en hombres homosexuales o bisexuales, y en hombres y mujeres hasta los 26 años si tienen compromiso del sistema inmune. Se deben administrar tres dosis, la segunda uno o dos meses después de la primera y la tercera a los seis meses. En el año 2014 la Organización Mundial de la Salud (OMS), propuso el esquema de dos dosis con un intervalo de seis meses, con el objetivo de simplificar la vacunación a ser aplicada en niñas entre los 9 años y 13 años para la prevención del carcinoma de cuello uterino. A pesar de estas recomendaciones, el porcentaje de cobertura con la vacuna sigue siendo baja, incluso en los países desarrollados, aproximadamente cubre solamente el 36 % de las hembras y el 14 % de los varones. Existen en la actualidad muchas barreras que vencer para aumentar esta cobertura de la vacuna; una de ellas es el costo, la falta de educación de la población en lo referente a la infección por el VPH y la ausencia de reconocimiento por parte de las autoridades de salud que la infección por el VPH es un problema de salud pública ⁽²⁴⁾.

Finalmente podemos concluir que el VPH representa un virus ampliamente distribuido en la población general, y es el virus oncogénico responsable de más de la mitad de los cánceres relacionados a infecciones virales; por lo tanto, la prevención de la infección es la herramienta fundamental para reducir la incidencia y mortalidad asociada a estas neoplasias.

REFERENCIAS

1. Alani RM, Münger K. Human papillomavirus and associated malignancies. *J Clin Oncol*. 1998;16(1):330-337.
2. Angeletti PC, Zhang L, Wood C. The viral etiology of AIDS-associated malignancies. *Adv Pharmacol*. 2008;56:509-557.

3. Oldak M, Maksym R, Smola-Hess S. Integrin $\beta 4$, keratinocytes and papillomavirus infection. *Int J Mol Med*. 2006;17 (2):195-202.
4. Tremont-Lukats IW, Arbona-Haddad EI, Ávila JL, Hernández D, Rojas M, Martínez A. Immunoreactivity against Gal(α 1 $\square$ 2)Gal and Gal(α 1 $\square$ 3)Gal epitopes in sera from patients with cancer. *J Tumor Marker Oncol*. 1995;10(1):55-63.
5. Tremont-Lukats IW, Ávila JL, Hernández D, Vásquez J, Texeira GM, Rojas M. Antibody levels against α -galactosyl epitopes in sera of patients with squamous intraepithelial lesions and early invasive cervical carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1997; 64(2):207-212.
6. Tremont-Lukats IW, Ávila JL, Tapia F, Hernández D, Cáceres-Dittmar G, Rojas M. Abnormal expression of galactosyl (α 1 $\square$ 3) galactose epitopes in the squamous cells of the uterine cervix infected by human papillomavirus. *Pathobiology*. 1996; 64 5) 239-246.
7. Hernández D, Cohen A, Fisher D, Correnti M, Harner R. Antibody levels against galatosyl(α 1 $\square$ 3) galactose epitopes in cervical mucus from patients with human papillomavirus infection. *Gynecol Oncol*. 2002;84(3): 374-377.
8. Correnti M, Medina F, Cavazza ME, Rennola A, Ávila M, Fernandes A. Human papillomavirus (HPV) type distribution in cervical carcinoma, low-grade, and high-grade squamous intraepithelial lesions in Venezuelan women. *Gynecol Oncol*. 2011;121(3):527-531.
9. Vieitia D, Liuzzi J, Ávila M, De Guglielmo Z, Prado Y, Correnti M. Human papillomavirus detection in head and neck squamous cell carcinoma. *Ecancermedalscience* 2014;8:475.
10. Fakhry C, Gillison ML. Clinical implication of human papillomavirus in head and neck cancers. *J Clin Oncol*. 2006;24(17):2606-2611.
11. Fakhry C, Zhang Q, Nguyen-Tan PF, Rosenthal D, El-Naggar A, Garden AS, et al. Human papillomavirus and overall survival after progression of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32 (30):3365-3373.
12. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 2006;118 (12):3030-3044.
13. Bleeker MCG, Heideman DAM, Snijders PJF, Horenblas S, Dillner J, Meijer CJ. Penile cancer: Epidemiology, pathogenesis and prevention. *World J Urol*. 2009;27(2):141-150.
14. Dorfman S, Cavazza M, Cardozo J. Penile cancer associated with so-called low-risk human papillomavirus. Report of five cases from rural Venezuela. *Trop Doct*. 2006; 36(4):232-233.
15. De Sanjose S, Alemany L, Ordi J, Jous S, Alejo M, Bigby SM, et al. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2 000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer*. 2013;49(16):3450-3461.
16. Aldabagh B, Angeles JGC, Cardones AR, Arron ST. Cutaneous squamous cell carcinoma and human papilloma virus: Is there an association? *Dermatol Surg*. 2013;39(1pt1):1-23.
17. Ragin C, Obikoya-Malomo M, Kim S, Chen Z, Flores-Obando R, Gibbs D, et al. HPV-associated lung cancers: An international pooled analysis. *Carcinogenesis*. 2014;35 (6):1267-1275.
18. Fernandes A, Bianchi G, Feltri AP, Pérez M, Correnti M. Presence of human papillomavirus in breast cancer and its association with prognostic factors. *Ecancermedalscience*. 2015;9:548.
19. Prakash Saxena PU, Fernandes DJ, Vidyasagar MS, Singh A, Sharan K. Detection of human papillomavirus in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus planned for definitive chemo-radiotherapy, and a study of their clinical characteristics. *J Cancer Res Ther*. 2016;12(2): 871-875.
20. Antonsson A, Knight L, Whiteman DC. Human papillomavirus not detected in esophageal adenocarcinoma tumors specimens. *Cancer Epidemiol*. 2016;41:96-98.
21. Gornick MC, Castellsague X, Sánchez G, Giordano TJ, Vinco M, Greenson JK, et al. Human papilloma virus is not associated with colorectal cancer in a large international study. *Cancer Causes Control*. 2010;21(5):737-743.
22. Hernández D. Cáncer asociado a la Infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana. Caracas, Venezuela: Editorial Quantum CA; 2014.
23. González Natera R, Saravia Molina VJ, Comegna M. Genotipificación de la infección por el virus del papiloma humano en pacientes hombres con virus de inmunodeficiencia humana que tienen sexo con hombres. *Med Interna (Caracas)*. 2008;24(1):22-32.
24. Bailey HH, Chuang LT, duPont NC, Eng C, Foxhall LE, Merrill JK, et al. American Society of Clinical Oncology statement: Human papillomavirus vaccination for cancer prevention. *J Clin Oncol*. 2016;34(15):1803-1812.