

Epidemiología del virus del papiloma humano.

José Núñez-Troconis

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina,
Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

Palabras clave: virus del papiloma humano; taxonomía; nomenclatura; epidemiología; cáncer de cuello uterino; cáncer de vulva; cáncer de vagina.

Resumen. La presente revisión narrativa fue realizada con el objeto de investigar y recopilar la información más reciente y relevante sobre la epidemiología del Virus del Papiloma Humano y su relación con las patologías asociadas a él, en especial la patología maligna del área genital femenina. La revisión de la literatura fue realizada electrónicamente en PubMed, Medline, ISI, DOAJ, Springer, Embase, Web of Knowledge, DOAJ, y Google Scholar para los artículos escritos en el idioma inglés. Los portales Scielo, Latindex, Imbio-med-L, Redalyc y Google Scholar fueron revisados en búsqueda de artículos escritos en el idioma español. La búsqueda incluyó las palabras claves: epidemiología del virus del papiloma humano, taxonomía viral, estructura del virus del papiloma humano, clasificación del virus del papiloma, nomenclatura del virus del papiloma humano, patologías asociadas al virus del papiloma humano, virus papiloma humano y cáncer del cuello uterino, virus del papiloma humano y cáncer de vulva, y virus del papiloma humano y cáncer de vagina. Se buscaron, revisaron y analizaron las publicaciones desde enero de 1987 hasta agosto de 2021. Esta revisión narrativa investigó la epidemiología del virus del papiloma humano y sus patologías asociadas, en especial las malignas del área genital femenina.

Epidemiology of human papillomavirus.

Invest Clin 2022; 63 (2): 170 – 184

Key words: human papillomavirus; taxonomy; nomenclature; epidemiology; cervical cancer; vulvar cancer; vaginal cancer.

Abstract. The present narrative review was conducted to investigate and to compile the most recent and relevant information about the epidemiology of the Human Papilloma Virus and its relationship with the pathologies associated with it. Literature searches were performed electronically in PubMed, Medline, ISI, DOAJ, Springer, Embase. Web of Knowledge, DOAJ, and Google Scholar for original articles written in the English language and Scielo, Latindex, Imbiomed-L, Redalyc, and Google Scholar for original articles written in the Spanish language. The searches included the keywords: epidemiology of human papillomavirus, viral taxonomy, the structure of human papillomavirus, classification of human papillomavirus, the nomenclature of human papillomavirus, pathologies associated to human papillomavirus, human papillomavirus and cervical, human papillomavirus and vulvar cancer and human papillomavirus and vaginal cancer Publications from January 1987 to August 2021 reviewed. This narrative review researched the epidemiology of the human papillomavirus and its pathologies associated especially the female genital area.

Recibido: 30-08-2021

Aceptado: 30-11-2021

INTRODUCCIÓN

Los virus del papiloma (VPs) son virus muy antiguos que infectan a los vertebrados como los mamíferos, peces, reptiles, y aves. Muestran una gran diversidad genotípica y una amplia variación en la presentación fenotípica de la infección¹. Los VPs tienen preferencia para infectar epitelios escamosos diferenciados o estratificados y en los humanos, la piel es uno de ellos². Las lesiones cutáneas producidas por los VPs fueron mencionadas previamente por los griegos y los romanos². La palabra papiloma viene del latín moderno papilloma, término formado por papilla, “pezón de mama de mujer”, que a la vez es el diminutivo de pápula, que se traduce como “inflamación que adopta la forma de una protuberancia en forma de pezón”, y

el sufijo castellano “oma”, derivado del griego “omá”, en este caso con el significado de tumor, como en melanoma, mieloma, etc. Probablemente esta voz latina se vincule con la vieja raíz indoeuropea “pap”, “hincharse”, de la que quizá derivaron: “pippalaka” en sánscrito, hace unos 2500 años y la palabra latina “pappa”, muy difundida en el lenguaje infantil como “comida”, imitando el sonido que emite un niño cuando tiene hambre; en la lengua griega pappas, “padre y pappos, abuelo, pappe, teta”, en el idioma inglés de los años 1100 a 1500 d.C.; o “pap”, en el alto germano hablado entre los siglos XII y XVI d.C.; “papas”, en lituano; “pape”, en el antiguo francés (siglos IX al XIV d.C.), una especie de alimento acuoso a base de cereales y carne; y “papa” en español y portugués. Existen registros de que “papilla y su plural

papillae”, ya aparecían en escritos médicos a finales del siglo XVII, mientras que papula, como inflamación, hacia los inicios del siglo XVIII, y papiloma entre 1855 y 1870. De este modo, papiloma (papilloma) se traduce como “tumor en forma de pezón o tetilla”. La palabra “papilomatosis” deriva de la palabra “papilloma, papillomat”, más el sufijo griego “osis”, que denota enfermedad³.

Los VPs pertenecen a la familia *Papillomaviridae* y son una familia de virus pequeños, heterogéneos, con 55 nm de diámetro, no envueltos con un genoma de doble cadena de ADN (ADNc) con 5.748 a 8.607 pares de bases (bp) y está compuesto en aproximadamente en un 42 % de Guanina-Citosina (36%-59%). Los VPs pueden infectar epitelios mucosos y queratinizados y puede coevolucionar con su huésped sin producir enfermedad, sin embargo, algunos de estos virus son patógenos capaces de intervenir en la producción de cáncer^{4,5}. En los viriones no se han encontrado componentes de naturaleza lipídica ni glucídica y contienen el ADNc⁶. La cápside viral o envoltorio que cubre o protege el ADNc tiene aproximadamente 600 Å de diámetro y consiste de 360 copias arreglados en 72 capsómeros arreglados a su vez en un enrejado icosaédrico⁷⁻¹⁰. Cada capsómero es un pentámero compuesta por 2 proteínas: la proteína mayor o L1 y la proteína menor o L2. La proteína L1 contiene 5 monómeros de 55-kDa y, la proteína L2 tiene 12 copias de 74-kDa, posiblemente asociadas con 12 capsómeros pentavalentes^{7,10,11}. Cada cápside envuelve una copia del ADNc asociado a las histonas centrales: histonas H2a, H2b, H3 y H4¹²⁻¹⁴. El genoma de los VPs en especial los que afectan al humano ha sido dividido en tres regiones principales: 1- La región reguladora no codificante de aproximadamente entre 400 a 1.000 bp, la cual se denomina región no codificante o región larga de control (LCR) o región reguladora superior (URR); esta región posee el promotor principal p97 junto con la secuencia del potenciador o aumentador y del silenciador que regulan la replicación del ADN a través

del control de la transcripción de los marcos de lectura abiertos (ORF) y esta región posee el más alto grado de variación en el genoma viral; 2- La región que incluye genes de expresión temprana (E), como los ORF E1, E2, E4, E5, E6 y E7 que intervienen en la replicación del virus y dan origen a proteínas no estructurales y, 3- La región que contiene los genes de expresión tardía (L), que dan origen a dos proteínas estructurales de la cápside viral L1 y L2¹⁵⁻¹⁷. En total se encuentran 9 ó 10 ORFs y en todos los papilomavirus están localizados en una sola de las 2 cadenas del ADN genómico^{12,16}. La LCR contiene elementos de respuesta para factores de transcripción celulares, tales como AP1, SP1, Oct1, etc., así como para las proteínas virales E1 y E2, que controlan la replicación y la expresión del genoma viral. En algunos papilomavirus se pueden identificar dos ORF denominados E3 y E8¹⁸. Las proteínas codificadas en el genoma que forman parte de la estructura de la cápside del virión son solo dos: L1 y L2. Las demás proteínas virales cumplen diferentes funciones durante el ciclo replicativo del VPH. En la Tabla 1 se pueden observar las proteínas codificadas en el genoma del virus y sus funciones.

La clasificación de los papilomavirus ha sido algo complicada debido a varios factores. A diferencia de otros virus, los papilomavirus no generan una respuesta inmunitaria humoral adecuada y persistente, tanto en humanos como en otros mamíferos, por lo cual no ha sido posible desarrollar un sistema de clasificación por serotipos, a lo que se agrega la ausencia de modelos de infección celulares o de animales de laboratorio^{5,12}. Para la clasificación de los PVs se han tomado dos criterios básicos: a) el huésped, estos virus son altamente específicos de especie, y, b) la secuencia genética, que permite la diferenciación entre los virus aislados; la secuencia más utilizada para la clasificación de los papilomavirus es la del gen L1. Se establece un nuevo tipo de VP cuando la secuencia del gen L1 varía en más de 10% respecto a tipos virales ya conocidos. Si la diferencia es de 2 a 10 %, se les

Tabla 1
Funciones de las proteínas del VPH.

| | |
|------------------|---|
| No estructurales | <p>E1. Esencial para la replicación y transcripción.</p> <p>E2. Esencial para la replicación, segregación genómica y encapsidación.</p> <p>E4. Regula la expresión de genes tardíos, controla la maduración viral y la salida de los viriones.</p> <p>E5. Estimula la actividad transformante de E6 7 E7, promueve la fusión celular originando aneuploidía e inestabilidad cromosómica y contribuye a la evasión de la respuesta inmunitaria.</p> <p>E6. Se une e induce la degradación de la p53 inhibiendo la apoptosis, interactúa con proteínas del sistema inmunitario innato, contribuye a la evasión de la respuesta inmune y a la persistencia del virus, activa la expresión de la telomerasa.</p> <p>E7. Se une e induce la degradación de la pRB, incrementa la actividad de las cinasas dependientes de ciclinas, afecta la expresión de los genes de la fase S por interacción directa de factores de transcripción E2F y con la histona deacetilasa, contribuye a la evasión de la respuesta inmune.</p> |
| Estructurales | <p>L1. Proteína principal o mayor de la cápside. Reconoce los receptores de la célula huésped, es latamente inmunogénica e induce anticuerpos neutralizantes.</p> <p>L2. Proteína secundaria o menor de la cápside, participa en la unión y en la entrada del virión a la célula y en el transporte al núcleo, en la liberación del genoma y ensamble de los viriones.</p> |

E: Early o temprana; L: late o tardía.

clasifica como subtipos virales y si la diferencia es menor a 2% se definen como variantes virales^{19,20}. En los primeros VPs se empezó a utilizar la palabra tipo y un número, para denominar a los diferentes virus descubiertos, lo cual puede llevar a pensar que un tipo es equivalente a una especie de VPs^{15,21}.

Los virus de la familia *Papillomaviridae* fueron clasificados inicialmente como una subfamilia de los *Papovaviridae* en 1962, pero se reclasificaron en 2002 como una familia independiente. De acuerdo al International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) en su actualización del 2020, la familia *Papovaviridae* está dividida en 2 subfamilias: la *Firstpapillomaviridae* y la *Secondpapillomaviridae*. La subfamilia *Firstpapillomaviridae* tiene 53 géneros y 133 especies y la subfamilia *Secondpapillomaviridae* tiene 1 género²²⁻²⁵ (ver Tabla 2).

En relación a los VPs que afectan al humano, Virus del Papiloma Humano (VPH) el Centro Internacional de Referencia del Virus del Papiloma Humano del Instituto Karolinska ha reportado hasta el 2021, la identificación de 228 diferentes tipos de VPHs. Los VPH que afectan el área genito-anal pertenecen al género *Alphapapillomavirus*; este género ha sido dividido en dos grupos: los de bajo riesgo, que se asocian principalmente con verrugas genitales benignas y los de alto riesgo que se asocian y consideran por su alto potencial oncogénico como agentes etiológicos del cáncer del cuello uterino, vagina, vulva, pene y ano^{12,20}.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó la búsqueda en las páginas electrónicas de Pub Med, Google Scholar,

Tabla 2
Sub-Familia *Firstpapillomaviridae*.

| Géneros | |
|---------|------------------------------------|
| 1 | <i>Alphapapillomavirus</i> |
| 2 | <i>Betapapillomavirus</i> |
| 3 | <i>Chicapapillomavirus</i> |
| 4 | <i>Deltapapillomavirus</i> |
| 5 | <i>Dyochicapapillomavirus</i> |
| 6 | <i>Dyodeltapapillomavirus</i> |
| 7 | <i>Dyoepsilonpapillomavirus</i> |
| 8 | <i>Dyoetapapillomavirus</i> |
| 9 | <i>Dyoetapapillomavirus</i> |
| 10 | <i>Dyoiotapapillomavirus</i> |
| 11 | <i>Dyokappapapillomavirus</i> |
| 12 | <i>Dyolambdapapillomavirus</i> |
| 13 | <i>Dyomupapapillomavirus</i> |
| 14 | <i>Dyonupapapillomavirus</i> |
| 15 | <i>Dyomegapapillomavirus</i> |
| 16 | <i>Dyoomiokronpapillomavirus</i> |
| 17 | <i>Dyophipapillomavirus</i> |
| 18 | <i>Dyopipapillomavirus</i> |
| 19 | <i>Dyopsipapillomavirus</i> |
| 20 | <i>Dyorhopapillomavirus</i> |
| 21 | <i>Dyosigmapapillomavirus</i> |
| 22 | <i>Dyotapapillomavirus</i> |
| 23 | <i>Dyothetapapillomavirus</i> |
| 24 | <i>Dyousilonpapillomavirus</i> |
| 25 | <i>Dyoxipapillomavirus</i> |
| 26 | <i>Dyozetapapillomavirus</i> |
| 27 | <i>Epsilonpapillomavirus</i> |
| 28 | <i>Etapapillomavirus</i> |
| 29 | <i>Gamma papillomavirus</i> |
| 30 | <i>Iotapapillomavirus</i> |
| 31 | <i>Kappapapillomavirus</i> |
| 32 | <i>Lambdapapillomavirus</i> |
| 33 | <i>Mupapapillomavirus</i> |
| 34 | <i>Nupapillomavirus</i> |
| 35 | <i>Omegapapillomavirus</i> |
| 36 | <i>Omikronpapillomavirus</i> |
| 37 | <i>Phicapapillomavirus</i> |
| 38 | <i>Pipapillomavirus</i> |
| 39 | <i>Psipapillomavirus</i> |
| 40 | <i>Rhopapillomavirus</i> |
| 41 | <i>Sigmapapillomavirus</i> |
| 42 | <i>Thapapillomavirus</i> |
| 43 | <i>Thetapapillomavirus</i> |
| 44 | <i>Treisdeltapapillomavirus</i> |
| 45 | <i>Treisepsilon papillomavirus</i> |
| 46 | <i>Treisetapapillomavirus</i> |
| 47 | <i>Treisiotapapillomavirus</i> |
| 48 | <i>Treiskappapapillomavirus</i> |
| 49 | <i>Treisthetapapillomavirus</i> |
| 50 | <i>Treissetapapillomavirus</i> |
| 51 | <i>Upsilon papillomavirus</i> |
| 52 | <i>Xipapillomavirus</i> |
| 53 | <i>Zetapapillomavirus</i> |

Sub-Familia *Secondpapillomaviridae*.

| Género |
|----------------------------|
| <i>Alphapapillomavirus</i> |

Springer, Web of Knowledge, DOAJ, Hinari, Oxford Academic, JAMA Network, Embase, Research Life en la literatura de habla inglesa y en Scielo, Latindex, Imbiomed-L, Redalyc y Google Scholar en la literatura de habla española. Se emplearon los términos y/o palabras claves (DeCS/MESH): epidemiología del virus del papiloma humano, taxonomía viral, estructura del virus del papiloma humano, clasificación del virus del papiloma, nomenclatura del virus del papiloma humano, patologías asociadas al virus del papiloma humano, virus del papiloma humano y cáncer del cuello uterino, virus del papiloma humano y cáncer de vulva, y virus del papiloma humano y cáncer de vagina. La búsqueda se realizó usando palabras solas o usando la combinación de AND/Y o 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 meta-análisis 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. Cuando se encontraron dos publicaciones 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 1995 hasta junio de 2021.

Se encontraron 452 artículos durante la búsqueda primaria de la investigación. Se excluyeron 325 de ellos por no poseer acceso libre al texto completo y no reunieron ciertos criterios de inclusión para la revisión. De los 127 artículos para la revisión y consulta del texto completo, 65 fueron elegidos para la revisión, los restantes 62 fueron excluidos por no reunir los criterios de inclusión. Se encontraron 19 artículos repetidos por lo que los restantes 46 artículos fueron revisados para la elaboración del artículo de revisión narrativa.

Epidemiología del VPH

Los estudios epidemiológicos realizados en la última década sobre el VPH han demostrado que es la enfermedad de transmisión sexual más común y diseminada en el mundo^{26,27}. Chesson y col.²⁸ estimaron que la mujer y el hombre tienen una probabilidad del 49,1% de adquirir el VPH desde su inicio de la actividad sexual hasta los 44 años, teniendo un solo compañero y hasta un 99,9% de probabilidad cuando el número de parejas sexuales es mayor de 5, con un promedio de 80,9% para las mujeres y un 89,1% para los hombres. Los mismos autores²⁸ reportaron que el riesgo promedio de adquirir una infección por VPH desde su debut sexual hasta los 70 años es del 82,2% al 86,2% en las mujeres y del 89,9% al 92,2% en los hombres; siendo un 100% de probabilidad en aquellas personas que tuviesen más de 15 parejas sexuales durante el año. Sin embargo, muchas de estas infecciones son transitorias y no presentan ningún impacto clínico; en las mujeres se estima que el 90% de las infecciones por el VPH son eliminadas o aclaradas en un 90% en un término de 2 a 3 años^{26,29,30}. Ochoa-Carrillo²² ha mencionado que el 42,5% de las mujeres en el mundo tienen la presencia del VPH en cualquier momento de su vida. Bruni y col.^{26,31} reportaron que un promedio de 11,7% (rango: 6,1%-35,5% dependiendo del área geográfica del mundo y de la edad) de la población femenina a nivel mundial con citologías cervicovaginales normales (CCV), presenta la infección del VPH.

La prevalencia del VPH en las mujeres con CCV negativa está muy asociada a la edad. Bruni y col.²⁶ han reportado que hay 3 patrones de distribución de la infección por el VPH de acuerdo a la edad; en el primer patrón, muy similar en casi todos los países desarrollados del mundo, ocurre una elevación de la prevalencia dentro del primer año del comienzo de la actividad sexual, generalmente durante la adolescencia y la década entre 20 a 30 años, generalmente en personas de 25 o menos años, para comenzar a

descender y estabilizarse, formando una meseta o *plateau* a partir de los grupos etarios de edad mediana. El otro patrón de comportamiento de la infección por VPH es aplanado a través de todos los grupos etarios, y se observa en los países asiáticos en especial India. El tercer patrón bimodal consiste en una primera elevación de la prevalencia en el primer año del comienzo de la actividad sexual, seguido de una meseta o *plateau* en las edades medias de la vida de la mujer y una segunda elevación o repunte de la prevalencia de la infección después de los 40 años; este patrón se observa sobre todo en el continente americano y africano^{26,31}.

Alrededor del mundo, el pico de la infección por VPH se observa en mujeres jóvenes, menores de 25 años, y comienza a declinar hasta que llegan a la madurez cuando se alcanza el *plateau* o meseta de la infección; sin embargo, en Centro y Suramérica, se observa un segundo pico en mujeres alrededor de los 40 años y en África Occidental alrededor de los 55 años. Este segundo repunte es menos acentuado en el Sur-Este Asiático, Sur de Europa, y Sur de África; en el resto de las regiones del mundo no se observa este repunte³¹.

Como se mencionó anteriormente para el año 2010, la prevalencia de la infección del VPH en mujeres con CCV negativas era 11,7% (rango: 11,65% a 11,7%): para los países o regiones subdesarrollados es 11,8% (rango: 11,6% a 12,0%) y para los países o regiones desarrollados es 11,3% (rango: 11,2% a 11,3%). Para el continente africano la prevalencia es 21,1% (rango: 20,2% a 22,0%), siendo la región del África del Este la que presenta la mayor prevalencia con 33,6% (rango: 30,2% a 37,1%). El continente asiático presenta una prevalencia de 9,4% (rango: 9,2% a 9,6%), el sureste asiático presenta la prevalencia más elevada de la región con 14,0% (rango: 13,0% a 15,0%) y la parte occidental del continente como Turquía, Bahrein, y Emiratos Árabes Unidos presenta la prevalencia más baja del mundo con 1,7% (rango: 1,1% a 2,5%). Europa presenta

una prevalencia del 14,2% (rango: 14,1% a 14,4%). Europa del Este presenta la prevalencia más elevada del continente europeo con 21,4% (rango: 20,1% a 22,7%). El continente americano presenta una prevalencia de 11,5% (rango: 11,4%–11,6%) y el área o región del Caribe presenta la prevalencia más elevada de la región con 35,4% (rango: 29,0% a 42,2%) y la región de Norteamérica presenta la prevalencia más baja del continente con un 4,7% (rango: 4,6% a 4,7%). En Venezuela, Núñez-Troconis y col.³² reportaron una prevalencia del 14,6% de infección del VPH en CCV negativas, sin embargo, en el 2017, Toro y López³³ reportaron una presencia de la infección del VPH en el 28,5% en mujeres con CCV negativas para malignidad.

El VPH puede llegar a afectar hasta 20% de la población en un momento dado; la incidencia de la infección varía dependiendo del tipo de VPH, del grupo etario de la población y la predilección del virus por el tejido mucoso o el tejido cutáneo^{22,34}. Este tipo de infección afecta al 10,4% de la población femenina, alrededor del mundo. Diferentes autores^{34,35} han mencionado que los VPH que afectan el área ano-rectal también están asociados a lesiones verrugosas no malignas en piel y mucosa.

En 2019, Bruni y col.³⁶ reportaron una prevalencia ajustada actualizada de la infección del VPH de un 9,9% a nivel global. McQuillan y col.³⁷ reportaron en los Estados Unidos de Norteamérica (EEUU) para los 2013 y 2014 una prevalencia de cualquier tipo de VPH genital del 42,5% en los adultos comprendidos entre los 18 a 59 años de edad, independientemente de los resultados de la CCV: 45,2% de prevalencia en los hombres y 39,9% en las mujeres. En el año 2009, Núñez-Troconis³⁸ reportó en una prevalencia del VPH del 15,6% en Venezuela.

Basados en su capacidad oncogénica los VPH se han clasificado en bajo y alto riesgo. Entre los de bajo riesgo (BR) tenemos que los VPH: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81, y CP6108 se asocian con el condiloma acuminado, la neoplasia intraepitelial

de bajo grado y las infecciones asintomáticas. Entre los de alto riesgo (AR) tenemos los VPH: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82. Hay tres tipos de VPH de probable alto riesgo: 26, 53 y 66 que se relacionan con el cáncer del cuello uterino, vagina y vulva^{12,22}.

Los genotipos de BR más comunes en el continente americano y europeo son el 6 y el 11, aunque son menos frecuentes en África y Asia³⁹; el VPH 6 es el más común de los tipos de BR en el continente americano: 0,9% en Latinoamérica y 2% en Norteamérica; es menos frecuente en Asia con un 0,2%.

Los tipos de VPH más comunes a nivel mundial, en mujeres con CCV normal son los tipos de AR o de mayor capacidad oncogénica, tales como los tipos 16, 18, 52, 31, 58, 39, 51, y 56. McQuillan y col.³⁷ reportaron en EEUU que la prevalencia de los VPH-AR fue de 22,7% en adultos en edades comprendidas entre los 18 y 59 años: 25,1% de prevalencia en los hombres y 20,4% en las mujeres. A nivel mundial, se estima que el 22,5% (95% intervalo de confianza: 21.9% a 23.2%) de las infecciones producidas por el VPH, es a causa del VPH-16. Las regiones del mundo que tienen menor incidencia de infecciones por el VPH-16 son África del Sur con 13,7%, África del Este con 11,3% y África del Oeste con 11,1%; le siguen Norteamérica con 24,3%, Oeste de Europa con 24,4%, el Sur de Europa con 28,9% y el Sureste Asiático con el porcentaje más alto con 32,3%³¹. El VPH de AR más frecuente después del VPH-16 a nivel internacional es el 18 y, el VPH-45 es el menos frecuente con un 0,5% entre los VPH-AR. El VPH-31 es especialmente más frecuente en Europa con un 2,3%; el VPH-52 se encuentra en un 2,3% en Norteamérica, un 2,4% en África y en un 0,7% en Asia³¹.

Patologías asociadas al VPH

Los VPHs se dividen en 2 grupos de acuerdo a su preferencia epitelial: 1. los que afectan el epitelio cutáneo o la piel y 2. los que afectan los epitelios cutáneos mucosos². Los VPHs que afectan a la piel o epitelio cu-

táneo pertenecen al género beta y algunos miembros de los géneros gamma, mu y un, mientras que al género alfa pertenecen los que afectan los epitelios mucosos y algunos que afectan el epitelio cutáneo^{2,21}. También han sido agrupados de acuerdo al área del cuerpo donde producen la infección: 1. región de la piel; 2. región ano-genital y 3. región oral. A su vez, los VPHs que afectan los epitelios muco-cutáneos han sido subdivididos en BR, principalmente asociados con las verrugas y los AR, que son los VPHs asociados a procesos malignos.

Las infecciones por el VPH puede ser clínicas, sub-clínicas y latentes tanto en la piel como en las áreas muco-cutáneas. Las lesiones clínicas son las que pueden ser observadas como las verrugas. Las sub-clínicas son aquellas que necesitan elementos adicionales para su diagnóstico tales como aplicaciones de ácido acético, colposcopia del cuello uterino, anoscopia de canal anal y estudios microscópico de las lesiones. Las infecciones latentes se detectan con la demostración de la presencia del ADN del VPH en muestras clínicas de piel o mucosas histológicamente normales².

Las lesiones clínicas están asociadas con la expresión genética completa del virus y la producción de partículas virales completas y cuando la infección se hace persistente, las funciones celulares normales son anuladas o abolidas y se interrumpen los eventos tardíos en el ciclo de vida del virus.

Aproximadamente el 70% de las infecciones por VPHs se resuelven o curan espontáneamente en 1 año y el 90% en un plazo de 2 a 3 años^{26,29,30,40}. El aclaramiento o cura del virus depende de una respuesta inmune celular efectiva y adecuada, mientras que en las infecciones persistentes existe una falla en la respuesta inmune celular contra el virus, y en el caso de los VPH-AR se traduce en el riesgo de progresión de la infección hacia lesiones cancerosas⁴¹.

En la Tabla 3 se puede observar las patologías producidas por el VPH y los tipos involucrados.

Tabla 3
Patologías asociadas al VPH.

| Enfermedad | Patología | Tipos de VPH más frecuentemente asociados |
|-------------------------------------|---|---|
| Verrugas Comunes | | 2,4,7 |
| Verrugas Planas | | 3,10 en ocasiones: 26,27,28,29,41 |
| Verrugas Plantar | | 1,2,4 |
| Epidermodisplasias Verruciformes | Verrugas Planas | 3,10 |
| | Placas parecidas a Pitiriasis | 5,8; menos comunes 9,12,14,15, 17, 19,20, 21–25, 36–39, 47,49 |
| | Carcinoma Escamo-celular por exposición al sol | 5, 8, menos comunes 14,17,20,47 |
| Verrugas Anogenitales | Verrugas Externas | 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81, 89 |
| | Papilomas del Cuello Uterino | 6,11 |
| | Tumor de Buschke–Lowenstein | 6 |
| | Papulosis Bowenoide | 16,55 |
| Precánceres y Cánceres Anogenitales | Grupo 1: Carcinogénicos para los Humanos | 16,18, 31, 33, 45, 51, 52 |
| | Grupo 2A: Probablemente Carcinogénicos para los Humanos | 68 |
| | Grupo 2B: Posiblemente Carcinogénicos para los Humanos | 26, 53, 64, 65, 66, 67, 69, 70, 73, 82 |
| Lesiones Orales | Papilomas Orales | 2,6,7,11,16,18,32,57 |
| | Papilomas Laríngeos | 6,11 |
| | Hiperplasia Focal (Enfermedad de Heck) | 13,32 |
| | Carcinoma Orofaringeo | 16,18 |

Cánceres asociados al VPH

Los cánceres asociados al VPH en el área genital del sexo femenino se ubican, como se mencionó anteriormente, en vulva, vagina y cuello uterino.

Según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) para el año 2018, el VPH causó el 31,1% de los cánceres para ambos sexos alrededor del mundo, representando la segunda causa de tipo infeccioso causante de cáncer (CA) después del *Helicobacter pylori* (36,3%). En el continente africano representó la primera causa con un 48,4% de todos los CAs; en Asia fue la segunda causa con el 24,4%; en Eu-

ropa ocupó el segundo lugar con 38,6% y en Oceanía y el continente americano fue la primera causa con un 46,9% y un 43,6%, respectivamente⁴².

Según la misma agencia, el VPH fue la primera causa de CAs atribuibles a infecciones a nivel mundial para el sexo femenino con un 56,1% de los cánceres. Asimismo, representó la primera causa de CA para el sexo femenino en todos los continentes: África: 71,4%, Asia: 50,3%, Europa: 56,8%; Oceanía: 67,9% y América: 63,4%⁴².

En lo que respecta nuestro continente, la zona del Caribe ocupa el primer lugar con una incidencia del 67,2%, Suramérica con

64%, Norteamérica con 60,6% y Centroamérica con 60,3%⁴².

De acuerdo a la IARC, el VPH representó el 71,7% de las causas de CA producidas por infecciones en el sexo femenino en los países con bajo nivel de ingresos; para los países de bajo a medianos ingresos fue el 72,8%, en los países de medianos a elevados ingresos fue del 46,3% y en los países de ingresos elevados representó el 45,7%⁴².

El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades de EEUU (CDC) reportó un promedio de 45.330 casos de CAs asociados al VPH entre los años 2013 y 2017; 25.405 casos ocurrieron en mujeres y 19.925 en hombres; el 96% de ellos, se debieron a VPH-AR^{43,44}.

Cáncer de Vulva

El 43% de los CAs de vulva a nivel mundial son atribuibles al VPH. La vulva tiene 2 tipos histológicos de CAs con factores de riesgo diferente: 1. el tipo verruga basaloides y 2. el tipo queratinizante. Los primeros son más comunes en mujeres jóvenes y se consiguen generalmente con una lesión intraepitelial vulvar adyacente (NIV) y en un 86% están asociados al VPH, y tienen factores de riesgo muy similares a los del cáncer del cuello uterino (CaCu). Los tipos queratinizantes representan la mayoría de los cánceres de vulva (CaV), en más del 60%; estas lesiones se originan a partir de lesiones crónicas vulvares como el liquen escleroso y la hiperplasia escamosa. Sus precursores VIN son lesiones más diferenciadas y no están relacionadas con la infección del VPH. Estas lesiones cancerosas son más frecuentes en mujeres de mayor edad y están raramente asociadas al VPH, en un 6%, o con otros de los factores de riesgo característicos del CaCu^{38,45}.

Según la IARC para el 2020, se registraron 45.240 casos del CaV a nivel mundial y, su distribución por continente fue la siguiente: Europa: 36,5%, Asia: 26,90%, América: 24,1%, África: 11,4%, y Oceanía: 1,2%. El CaV causó la muerte de 17.427 mujeres,

con la siguiente distribución por continente: Europa: 37,3%, Asia: 27,7%, América: 17,9%, África: 16,4% y Oceanía: 0,65%⁴⁶. Para el continente americano, la IARC reportó una incidencia para el año 2020 de 10.870 casos que se distribuyeron de la manera siguiente: Norteamérica con el 64,8% y resto del continente americano con el 35,2%. Se reportaron 3.127 decesos: 55,8% correspondieron a Norteamérica y 44,2% para el resto del continente⁴⁶.

de Martel y col.⁴⁵ reportaron para el año 2012 a nivel global que el VPH estaba involucrado en la producción del CaV en un 24,9% y en el 72,6%, los tipos 16 y 18 contribuyeron en el origen de este Ca. Los autores reportaron que los tipos 6/11/16/18/31/33/45/52/582 contribuyeron en un 87,1% en el origen del CaV. La prevalencia del VPH en los casos de NIV 2/3 es del 85,3% (33), siendo el tipo 16 el más frecuentemente aislado en estas lesiones premalignas. El CDC de EEUU^{40,41} reportó un promedio anual de 4.114 casos de CaV, representando el 16,2% de 25.405 CAs genitales del sexo femenino atribuidos al VPH de CaV entre 2013 y 2017.

Según Bruni y col.³⁶ el tipo 16 es la causa más frecuente de CaV y NIV 2/3 atribuibles al VPH con 19,4% y 67,1% a nivel mundial, respectivamente. En el continente africano representa el 58% de los VPHs causantes o atribuible al CaV. En América, se aisló en el 26,5% de los CaV y en el 56,7% de los NIV 2/3. En Asia, representó el 18,1% y el 80% para el CaV y los NIV 2/3, respectivamente. En Europa, se encontró en el 13,8% de los CaV y en el 69,9% de los NIV 2/3. En el continente de Oceanía es encontrado en el 27,3% de los CaV y en el 71,2% de los NIV 2/3.

Cáncer de vagina

El cáncer de vagina (CaVa) comparte los mismos factores de riesgo del CaCu y es aceptado que comparten la misma etiología como es la infección por el VPH, aunque hay evidencias limitadas sobre ello. Las mujeres con CaVa tienen más probabilidad de tener

antecedentes de tener otros CAs anogenitales en especial del CaCu. El ADN del VPH es aislado en el 70% de los CaVa invasivos y en el 91% de las neoplasias intraepiteliales vaginales (NIVa) 2/3^{45,47}.

Según la IARC para el 2020, se registraron 17.908 casos del CaVa a nivel mundial y, su distribución por continente fue la siguiente: Asia: 54,5%, América: 17,1%, Europa: 16,5%, África: 11,2%, y Oceanía: 0,8%. El CaVa causó la muerte de 7.995 mujeres, siendo la distribución por continente la siguiente: Asia: 57,6%, Europa: 15,8%, África: 13,8% América: 12,1%, y Oceanía: 0,7%⁴⁶. Para el continente americano, la IARC reportó una incidencia para el año 2020 de 3.061 de casos que se distribuyeron: Norteamérica con el 53,2% y el resto del continente americano: 46,8%. Se reportaron 965 decesos: 48,8% correspondieron a Norteamérica y 51,2% para el resto del continente⁴⁸.

de Martel y col.⁴⁵ reportaron para el año 2012 que el VPH estaba involucrado en la producción del CaVa en un 78% y, los tipos 16 y 18 contribuyeron en un 63,7% en el origen de este CA, a nivel global. Los autores reportaron que los tipos 6/11/16/18/31/33/45/52/582 contribuyeron en un 85,3% en el origen del CaV. El ADN del VPH se encontró en el 70% de la CaVa invasivos. El CDC de EEUU⁴⁴ reportó un promedio anual de 867 casos de CaVa, atribuidos al VPH, representando el 7,3 % del total de CAs genitales del sexo femenino entre 2013 y 2017⁴³⁻⁴⁵.

Según Bruni y col.³⁶ el VPH 16 fue el tipo más frecuente de VPH, causante de CaVa y NIVa 2/3 con 43,6% y 56,1% a nivel mundial, respectivamente. En el continente africano representa el 31,6% de los VPHs causantes o atribuible al CaVa. En América, se aisló en el 42,4% de los CaVa y en el 46,3% de los NIVa 2/3. En Asia, representó el 39,4% y el 53,8% para el CaVa y los NIVa 2/3, respectivamente. En Europa, se encontró en el 47,4% de los CaVa y en el 65,6% de los NIVa 2/3. En el continente de Oceanía es encontrado en el 46,2% de los CaVa y en el 53,8% de los NIV 2/3.

Cáncer del cuello uterino

Según la IARC para el 2020, se registraron 604.127 casos del CaCu a nivel mundial y, su distribución por continente fue la siguiente: Asia: 58,2%, África: 19,4%, América: 11,7%, Europa: 9,6%, y Oceanía: 0,4%. El CaCu causó la muerte de 341.831 mujeres, siendo la distribución por continente la siguiente: Asia: 58,5%, África: 22,5%, América: 11,1%, Europa: 9,2%, y Oceanía: 0,4 %⁴⁹. Para el continente americano, la IARC reportó una incidencia para el 2020 de 74.410 casos que se distribuyeron: Norte-América con el 20,1% y resto del continente americano: 79,9%. Se reportaron 32.925 decesos: 16,7% correspondieron a Norte-América y 83,3% para el resto del continente⁴⁹.

de Martel y col.⁴⁵ reportaron para el año 2012 a nivel global, 630.000 casos de cáncer atribuidos al VPH: 570.000 en mujeres y 60.000 en hombres. Quinientos treinta mil casos de los 570.00 casos ocurridos en mujeres (93%) correspondieron al CaCu. Según los autores, el 70,8% de los CaCu debido al VPH se atribuyeron a los tipos 16 y 18, igualmente reportaron que los tipos 6/11/16/18/31/33/45/52/582 contribuyeron en un 89,5% en el origen del CaCu.

Bruni y col.³⁶ reportaron en el año 2019 que la prevalencia de los VPH 16/18 a nivel mundial en pacientes con CCV normales fue 3,9%, con lesiones de bajo grado (LBG) 25,8%, con lesiones de alto grado (LAG) 51,9% y en CaCu fue de 69,4%. En los países subdesarrollados, la prevalencia fue de 3,8% en pacientes con CCV normales, 25,1% en mujeres con LBG, 46,7% en pacientes con LAG y un 69,5% en mujeres con diagnóstico de CaCu. Las cifras para los países desarrollados fueron: citologías normales: 3,8%, LBG: 25,9%, LAG: 54,1% y cáncer: 71,8%. La distribución por continente se observa en la Tabla 4. Los hallazgos a nivel global de acuerdo al tipo histológico del CA fueron los siguientes: el CA epidermoide o escamoso: 68,4%, el adenocarcinoma: 71% y en los CA no especificados: 72,8%.

Tabla 4
Prevalencia de la infección por los VPH tipos 16/18
Porcentaje

| Continente | Citología Normal | LBG | LAG | Cáncer |
|------------|------------------|------|------|--------|
| África | 3,8 | 24,9 | 38,6 | 67,2 |
| América | 4,5 | 26,7 | 56,9 | 68,2 |
| Asia | 3,4 | 21,2 | 42,1 | 68,9 |
| Europa | 3,8 | 27,1 | 54,5 | 74,0 |
| Oceanía | 8,3 | 27,1 | 59,1 | 76,6 |

LBG: Lesión de bajo grado; LAG: Lesión de alto grado.

CONCLUSIÓN

Los CAs del área genital femenina presentan cofactores importantes en su origen y evolución, siendo uno de los importantes el VPH. Es importante conocer bien su epidemiología y comportamiento para poder controlar este virus y por lo tanto disminuir la incidencia y mortalidad por estos CAs, en especial el del cuello uterino. La prevención primaria de la infección por este virus es esencial y en eso está basada la vacuna que nos permitirá reducir en una alta proporción de CAs, en especial al del cuello uterino.

Conflicto de Interés

El autor declara que no existen.

Número ORCID del autor

- Jose Nuñez-Troconis:
0000-0002-5334-7265

REFERENCIAS

1. **Willemsen, Bravo IG.** 2019. Origin and evolution of papillomavirus (onco)genes and genomes *Phil. Trans. R. Soc. B* 374:20180303. [Http://doi.org/10.1098/rstb.2018.0303](http://doi.org/10.1098/rstb.2018.0303).
2. **Cubie HA.** Diseases associated with human papillomavirus infection. *Virology*. 2013; 445(1-2):21-34. [doi: 10.1016/j.virol.2013.06.007](https://doi.org/10.1016/j.virol.2013.06.007).
3. **Etimología de papiloma.** Diccionario Etimológico. Disponible en: <http://etimologias.dechile.net/?papiloma#:~:text=La%20palabra%20papiloma%20viene%20del,en%20este%20caso%20con%20el>. Revisado el 11/06/2021.
4. **Van Doorslaer K, Chen Z, Bernard HU, Chan PKS, DeSalle R, Dillner J, Forslund O, Haga T, McBride AA, Villa LL, Burk RD, Ictv Report Consortium.** ICTV Virus Taxonomy Profile: Papillomaviridae. *J Gen Virol*. 2018;99(8):989-990. [doi: 10.1099/jgv.0.001105](https://doi.org/10.1099/jgv.0.001105).
5. **Van Doorslaer K, Bernard HU, Chen Z, de Villiers EM, zur Hausen H, Burk RD.** Papillomaviruses: evolution, Linnaean taxonomy and current nomenclature. *Trends Microbiol*. 2011;19(2):49-50; author reply 50-1. [doi: 10.1016/j.tim.2010.11.004](https://doi.org/10.1016/j.tim.2010.11.004).
6. **Belnap DM, Olson NH, Cladel NM, Newcomb WW, Brown JC, Kreider JW, Christensen ND, Baker TS.** Conserved features in papillomavirus and polyomavirus capsids. *J Mol Biol*. 1996;259(2):249-263. [doi: 10.1006/jmbi.1996.0317](https://doi.org/10.1006/jmbi.1996.0317).
7. **Finnen RL, Erickson KD, Chen XS, Garcea RL.** Interactions between papillomavirus L1 and L2 capsid proteins. *J Virol*. 2003;77(8):4818-4826. [doi: 10.1128/jvi.77.8.4818-4826.2003](https://doi.org/10.1128/jvi.77.8.4818-4826.2003).
8. **Chen XS, Garcea RL, Goldberg I, Casini G, Harrison SC.** Structure of small virus-like particles assembled from the L1 protein of human papillomavirus 16. *Mol Cell*. 2000;5(3):557-567
9. **Baker TS, Newcomb WW, Olson NH, Cowsett LM, Olson C, Brown JC.** Structures of

- bovine and human papillomaviruses. Analysis by cryoelectron microscopy and three-dimensional image reconstruction. *Biophys J.* 1991;60(6):1445-1456. doi: 10.1016/S0006-3495(91)82181-6.
10. **Trus BL, Roden RB, Greenstone HL, Vrhel M, Schiller JT, Booy FP.** Novel structural features of bovine papillomavirus capsid revealed by a three-dimensional reconstruction to 9 Å resolution. *Nat Struct Biol.* 1997;4(5):413-420. doi: 10.1038/nsb0597-413.
 11. **Doorbar J, Gallimore PH.** Identification of proteins encoded by the L1 and L2 open reading frames of human papillomavirus 1a. *J Virol.* 1987;61(9):2793-2799. doi: 10.1128/JVI.61.9.2793-2799.1987.
 12. **Santos-López G, Márquez-Domínguez L, Reyes-Leyva J, Vallejo-Ruiz V.** Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social.* 2015;53(2): S166-S171. Revisado en Junio 11, 2021]. ISSN: 0443-5117. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457744942008>.
 13. **Hiller T, Iftner T.** The human papillomavirus. In: Prendiville W, Davies P, editors. *HPV Handbook*. London, U.K.: Taylor & Francis Group; 2004. p. 11-26. Disponible en: https://www.zervita.de/gfx_content/Dokumente/HPVHandbook1-1.pdf
 14. **Larsen PM, Storgaard L, Fey SJ.** Proteins present in bovine papillomavirus particles. *J Virol.* 1987;61(11):35963-3601. doi: 10.1128/JVI.61.11.3596-3601.1987.
 15. **Burk RD, Chen Z, Van Doorslaer K.** Human papillomaviruses: genetic basis of carcinogenicity. *Public Health Genomics.* 2009;12(5-6):281-290. doi: 10.1159/000214919.
 16. **Conway MJ, Meyers C.** Replication and assembly of human papillomaviruses. *J Dent Res.* 2009;88(4):307-317. doi: 10.1177/0022034509333446.
 17. **Doorbar J, Quint W, Banks L, Bravo IG, Stoler M, Broker TR, Stanley MA.** The biology and life-cycle of human papillomaviruses. *Vaccine.* 2012; 30 Suppl 5: F55-70. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.06.083
 18. **Senba M, Mori N.** Mechanisms of virus immune evasion lead to development from chronic inflammation to cancer formation associated with human papillomavirus infection. *Oncol Rev.* 2012; 6(2):e17. doi: 10.4081/oncol.2012.e17
 19. **Picconi MA, Alonio LV, García Carrancá A, Lizano M, Cervantes Vázquez G, Distefano AL, Mural J, Bazan G, Teyssie AR.** Variantes moleculares de virus papiloma humano (HPV) tipos 16 y 18 en adenocarcinomas de cérvix [Molecular variants of human papillomavirus (HPV) types 16 and 18 in adenocarcinomas of the cervix]. *Medicina (B Aires).* 2000;60(6):889-894.
 20. **de Villiers EM.** Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology.* 2013;445(1-2):2-10. doi: 10.1016/j.virol.2013.04.023.
 21. **Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM.** Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology.* 2010;401(1):70-79. doi: 10.1016/j.virol.2010.02.002.
 22. **Ochoa-Carrillo FJ.** Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I/III. *GAMO* 2014;13: 308-315. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-virus-del-papiloma-humano-desde-X1665920114805966>
 23. **Taxonomy.** ICTV. Disponible en: <https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>. Revisado en Junio 12, 2021.
 24. **Papillomaviridae.** Virus taxonomy. 2020 Release. ICTV 9th Report. Available at: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_9th_report/dsna-viruses2011/w/dsna_viruses/121/papillomaviridae. Revisado en: Junio 12, 2021.
 25. **Human Reference clones.** International Human Papillomavirus Reference Center. Swedish National HPV Reference Laboratory. Karolinska Institutet. Available at https://www.hpvcntr.se/human_reference_clones/. Revisado en Junio 12, 2021.
 26. **Bruni L.** The frequency of HPV infection worldwide. No 35. *HPV World*. Internet. Consultado el 12/07/2021. Disponible en: <https://www.hpvworld.com/>
 27. **de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, Clifford G, Bruni L, Muñoz N, Bosch FX.** Worldwide prevalence and genotype

- distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(7):453-459. doi: 10.1016/S1473-3099(07)70158-5.
28. **Chesson HW, Dunne EF, Hariri S, Markowitz LE.** The estimated lifetime probability of acquiring human papillomavirus in the United States. *Sex Transm Dis*. 2014;41(11):660-664. doi: 10.1097/OLQ.0000000000000193.
 29. **Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE, Solomon D, Burk R;** Proyecto Epidemiológico Guanacaste Group. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(7):513-517. doi: 10.1093/jnci/djn044.
 30. **Winer RL, Hughes JP, Feng Q, Xi LF, Chernes S, O'Reilly S, Kiviat NB, Koutsky LA.** Early natural history of incident, type-specific human papillomavirus infections in newly sexually active young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(4):699-707. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-1108.
 31. **Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S.** Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis*. 2010;202(12):1789-1799. doi: 10.1086/657321.
 32. **Núñez-Troconis J, Delgado M, González J, Velásquez J, Mindiola R, Whitby D, Munroe D.** Human papillomavirus false positive cytological diagnosis in low grade squamous intraepithelial lesion. *Invest. Clín*. 2009; 50(4):447-454. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S053551332009000400004&lng=es.
 33. **Toro de Méndez M, López de Sánchez M.** Infección por virus papiloma humano en pacientes con citología de cuello uterino negativa. *Rev Obstet Ginecol Ven* 2017; 77(1):11-20. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S004877322017000100003&lng=es.
 34. **Mayo TT, Imtiaz R, Doan HQ, Sambrano BL, Gordon R, Ramirez-Fort MK, Tying SK.** Human Papillomavirus: Epidemiology and Clinical Features of Related Cancer. En: Hudnall SD (ed.). *Viruses and Human Cancer*. New York: Springer Science+Business Media; 2014. p. 199-228. doi: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0870-7_9
 35. **Benuto ARE, Berumen CJ.** Virus oncógenos: el paradigma del virus del papiloma humano. *Dermatol Rev Mex* 2009;53(5):234-242. Disponible en: <https://www.medicigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=27435>
 36. **Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S.** ICO/IARC information centre on HPV and cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary Report 17 June 2019* (updated 2019-07-27 08:33:24). Revisado en Junio 15, 2021.
 37. **McQuillan G, Kruszon-Moran D, Markowitz LE, Unger ER, Paulose-Ram R.** Prevalence of HPV in Adults Aged 18-69: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief*. 2017 Apr;(280):1-8.
 38. **Núñez-Troconis J, Delgado M, González J, Mindiola R, Velásquez J, Conde B, Whitby D, Munroe DJ.** Prevalence and risk factors of human papillomavirus infection in asymptomatic women in a Venezuelan urban area. *Invest Clin*. 2009;50(2):203-212.
 39. **Kombe Kombe AJ, Li B, Zahid A, Mengist HM, Bounda GA, Zhou Y, Jin T.** Epidemiology and Burden of Human Papillomavirus and Related Diseases, Molecular Pathogenesis, and Vaccine Evaluation. *Front Public Health*. 2021; 8:552028. doi: 10.3389/fpubh.2020.552028.
 40. **Veldhuijzen NJ, Snijders PJ, Reiss P, Meijer CJ, van de Wijgert JH.** Factors affecting transmission of mucosal human papillomavirus. *Lancet Infect Dis*. 2010;10(12):862-874. doi: 10.1016/S1473-3099(10)70190-0. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2015; 15(10):1130.
 41. **Stanley M.** HPV - immune response to infection and vaccination. *Infect Agent Cancer*. 2010; 5:19. doi: 10.1186/1750-9378-5-19.
 42. **World Health Organization.** Cancers attributable to infections. International Agency for Research on Cancer. Revisado en Agosto 6, 2021. Disponible en: <https://>

- gco.iarc.fr/causes/infections/toolspie?mode=2&sex=2&population=who&continent=0&country=0&population_group=1&cancer=0&key=attr_cases&lock_scale=0&pie_mode=1&nb_results=5
43. **Senkomágo V, Henley SJ, Thomas CC, Mix JM, Markowitz LE, Saraiya M.** Human Papillomavirus-Attributable Cancers - United States, 2012-2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019;68(33):724-728. doi: 10.15585/mmwr.mm6833a3.
 44. **United States Cancer Statistics.** Centers for Disease Control and Prevention. Cancers Associated with Human Papillomavirus, United States—2013–2017. U.S. Cancer Statistics Data Briefs, No. 18. September 2020. Revisado en Agosto 9, 2021. Disponible en: <https://www.cdc.gov/cancer/uses/about/data-briefs/no18-hpv-assoc-cancers-UnitedStates-2013-2017.htm>
 45. **de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, Plummer M.** Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol.* 2012;13(6):607-615. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70137-7.
 46. **World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Vulva.** Cancer Today, Source: Globocan 2020. Revisado en: Agosto 9, 2021. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/21-Vulva-fact-sheet.pdf>
 47. **De Vuyst H, Clifford GM, Nascimento MC, Madeleine MM, Franceschi S.** Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer.* 2009;124(7):1626-1636. doi: 10.1002/ijc.24116.
 48. **World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Vagina.** Cancer Today, Source: Globocan 2020. Revisado en: Agosto 10, 2021. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/22-Vagina-fact-sheet.pdf>
 49. **World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Cuello uterino** Cancer Today, Source: Globocan 2020. Revisado en: Agosto 10, 2021. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/23-Cervix-uteri-fact-sheet.pdf>