

Presencia de ADN de virus de papiloma humano en nodulaciones esofágicas: asociación con sexo, práctica de sexo oral y hábito de fumar

Drs. Luis Villasmil¹, Jhon Cruz², Militza Quintero², Danmarys Hernández², Gerardo Moreno¹, Mariela Paoli¹, Juan Puig².

RESUMEN

Objetivo: Determinar la presencia de ADN para virus de papiloma humano en nodulaciones esofágicas y su asociación con el sexo, la práctica de sexo oral y el hábito de fumar.

Métodos: Estudio descriptivo, transversal de 107 biopsias de nódulos esofágicos papilomatosos tomadas de voluntarios que firmaron su consentimiento y acudieron a la consulta de gastroenterología. Se registraron variables demográficas, hallazgos endoscópicos, localización en el esófago, hallazgos anatómo-patológicos, práctica de sexo oral y hábito de fumar. La presencia de ADN de virus de papiloma humano se realizó mediante reacción en cadena de polimerasa GP5+/GP6+. El riesgo (OR) fue evaluado mediante análisis estadístico con el paquete SPSS.

Resultados: 50 participantes (46,7 %) eran sexo masculino y 57 (53,3 %) femenino, con edad promedio de $55,94 \pm 13,47$; en 91,6 % de las biopsias se encontró coilocitos y en 34,7 % se detectó virus de papiloma humano. Hubo mayor frecuencia de ADN para virus de papiloma humano en el sexo femenino (45,6 % vs 24 %. OR=2,66; IC 95 %: 1,155-6,105; $p=0,02$). La práctica de sexo oral fue de 82,2 %, más frecuente en el sexo masculino (92 % vs 73,37 %); no se encontró asociación entre sexo oral y el ADN viral. El 39,3 % tenía hábito de fumar, sin diferencia por sexo o presencia de VPH.

Conclusiones: Las mujeres tienen un riesgo incrementado de desarrollar lesiones en el esófago con presencia de ADN de VPH. No hubo asociación entre la práctica de sexo oral y la presencia de ADN viral.

Palabras clave: VPH, Coilocitos, Sexo oral, Esófago

SUMMARY

Objective: To determine the presence of human papillomavirus DNA in esophageal nodulation and its association with sex, oral sex and smoking.

Methods: Descriptive, cross-sectional study of 107 biopsies of papillomatous esophageal nodules taken from volunteers who signed their consent and went to the gastroenterology office. Demographic variables, endoscopic findings, location in the esophagus, anatomic-pathological findings, oral sex practice and smoking habit were recorded. The presence of human papilloma virus DNA was performed by polymerase chain reaction GP5 + / GP6 +. The risk (OR) was evaluated through statistical analysis with the SPSS package.

Results: 50 participants (46.7%) were male and 57 (53.3%) women, with an average age of $55,94 \pm 13,47$; 91.6% of the biopsies found koilocytes and 34.7% human papilloma virus was detected. There was increased frequency of DNA for human papillomavirus in women (45.6% vs 24%; OR=2.66; 95% CI: 1, 155-6, 105; $p = 0,02$). The practice of oral sex was 82.2%, more frequent in males (92% vs. 73,37%); no association between oral sex and viral DNA was found; 39.3% had smoking, no difference by sex or presence of human papillomavirus.

Conclusions: Women have an increased risk of developing injuries in the esophagus with the presence of human papillomavirus DNA. There was no association between the practice of oral sex and the presence of viral DNA.

Key Word: HPV, Koilocyte, Oral sex, Oesophagus

INTRODUCCIÓN

El cáncer esofágico es la novena neoplasia en todo el mundo, pero es la sexta causa de muerte por cáncer, mundialmente es responsable de 287 000 muertes al año (1,2). La incidencia del carcinoma esofágico de

¹Universidad de Los Andes, Facultad de Medicina. ²LABIOMEX-ULA

células escamosas varía considerablemente de un lugar a otro, lo que sugiere un papel importante para los factores ambientales en su etiología (3,4). El cáncer de esófago representa alrededor de 1 % de todos los cánceres diagnosticados en los Estados Unidos (5), pero es mucho más común en otras partes del mundo, como en zonas del sur de Francia, las áreas costeras del mar Caspio en el norte de Irán, en las provincias de Henan y Shanxi al norte de China, en India y en Tanskei, África del sur, en donde se presenta con una incidencia mayor a 130 casos por cada 100 000 habitantes (6, 7) y con más frecuencia en hombres de raza negra donde el riesgo de desarrollar cáncer es 1 en 39 (8), pareciendo existir una variación racial en los tipos de cánceres esofágico, con predominancia de los cánceres de células escamosas en individuos negros y el adenocarcinoma en individuos blancos (9, 10). En Sudamérica, la tasa de incidencia general es baja, se estima en 7,1 por 100 000 para varones y en 2 por 100 000 para mujeres; Colombia, Chile, Argentina y Uruguay, son considerados los países con mayor riesgo (11). El principal tipo de cáncer de esófago en estas áreas es el carcinoma de células escamosas (12). Estudios epidemiológicos y experimentales han sugerido que el tabaquismo, el consumo excesivo de alcohol, el estado socioeconómico bajo, agentes químicos específicos y las deficiencias nutricionales, son los principales factores de riesgo para el cáncer de esófago, pero estos no han explicado la variación geográfica de la enfermedad (13). Varios estudios han reportado la presencia de ADN del virus del papiloma humano (VPH) en los tumores esofágicos, sin embargo, su detección ha variado considerablemente entre los diferentes estudios (14). Syrjänen y col. (15), en 1982, fueron los primeros en sugerir la asociación de VPH con lesiones de células escamosas benignas y malignas de esófago, abriendo una nueva área de investigación en la asociación entre el cáncer y el VPH. Las pruebas de la participación de VPH en la carcinogénesis de esófago han sido sugeridas por distintas líneas de investigación como lo son: la presencia de VPH en tumores de células escamosas esofágicas benignas (16), la evidencia de estudios en animales (17), la detección de VPH en cáncer de esófago y sus lesiones precursoras detectada por inmunohistoquímica y métodos de detección molecular de ADN viral (18), la evidencia seroepidemiológica

(anticuerpos contra el VPH en pacientes con cáncer de esófago) (19) y los estudios de transformación *in vitro* de células epiteliales del esófago por VPH oncogénicos (20). En Venezuela, los trabajos precursores de Matos y col. (21), en 1989, trataron de establecer una relación entre lesiones papilomatosas en esófago y la presencia de VPH, con resultados no concluyentes. Por otra parte, se ha considerado la influencia del comportamiento sexual en la incidencia de cáncer de cuello uterino, de orofaringe y de la cavidad bucal, en donde factores como un número alto de parejas sexuales, la edad de la primera relación y una historia de verrugas genitales, se han asociado con el riesgo de desarrollar cualquiera de estas enfermedades (22-24). Dado lo anterior se podría suponer que factores de riesgo similares intervienen en la evolución de las lesiones papilomatosas esofágicas, siendo el comportamiento sexual y, más precisamente, la práctica del sexo oral, lo que podría estar asociado al desarrollo de estas lesiones en relación con la presencia de VPH (23). El objetivo del presente trabajo es establecer la relación entre el sexo, el comportamiento sexual (sexo oral) y la presencia de lesiones coilocíticas asociadas a VPH.

MÉTODOS

Un total de 107 hombres y mujeres, con edades entre 21 y 90 años, que acudieron voluntariamente a la consulta de la Unidad de Gastroenterología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), en la ciudad de Mérida, estado Mérida, Venezuela, por dispepsia, entre el mes de marzo de 2012 y marzo de 2013, a quienes se les detectó nódulo esofágico en estudio endoscópico, fueron incluidos para estudiar dichas lesiones esofágicas papilomatosas, modalidad de prácticas sexuales y presencia de VPH determinada por prueba molecular de reacción en cadena de polimerasa (PCR), para establecer una posible asociación. Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal con estos 107 participantes de los cuales 50 fueron hombres con una edad promedio de 58 años y 57 mujeres con una edad promedio de 54 años, quienes firmaron un formulario de consentimiento informado. Se les aplicó un cuestionario donde se interrogaba sobre su comportamiento sexual y en particular la práctica del sexo oral.

A aquellos participantes que presentaron nódulos esofágicos se les tomó una biopsia a través de una endoscopia, la muestra se almacenó en solución salina al 0,8 %, y posteriormente se dividió en dos partes, una para el estudio anatomopatológico y fotografías de los cortes al microscopio de luz blanca marca *Axiophot-Zeiss*, y la otra parte para las pruebas moleculares. La purificación de ADN se realizó por el método del fenol: cloroformo: isoamilalcohol (25). El *pellet* de ADN fue resuspendido en 50µl de *buffer* TE 10mM pH 8. La pureza y concentración del ADN obtenido fue determinada por espectrofotometría con la relación 260/280 nm (21). La integridad del ADN total extraído se comprobó mediante la amplificación por PCR del gen de β -globina humano utilizando los oligonucleótidos PC04 y GH20 de 268 pb (26). La detección de ADN de VPH se realizó utilizando la reacción anidada *GP5+/GP6+* sobre los amplificadores *MY09/ MY11* descritos en la literatura (27). El análisis molecular se visualizó en geles horizontales de acrilamida 29:1, 6 % concentración final de poliacrilamida como se describe en la literatura (28).

Los resultados finales se analizaron con el paquete estadístico SPSS 20. Estos resultados se presentan en tablas y gráficos, las variables categóricas en número absoluto y porcentaje y las variables cuantitativas en media y desviación estándar. La asociación entre variables categóricas se determinó mediante la aplicación del *chi* cuadrado y cuando fue pertinente se calculó el *odds ratio*. La diferencia entre medias de las variables cuantitativas se determinó con la aplicación de la *t* de *Student* o la prueba de *Mann Whitney*, dependiendo de su distribución. Se consideró significativa una $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se procesaron 107 biopsias para estudio anatomopatológico y extracción de ADN de nodulaciones blanco-amarillentas de tamaño entre 3 a 4 mm (Fig. 1), distribuidas en diferentes segmentos del esófago, de participantes voluntarios que asistieron a la consulta pública del IAHULA por presentar dispepsia. En el cuestionario para determinar hábitos, 42 de los participantes (39,3 %) declararon ser fumadores, sin diferencia por sexo. En cuanto a la práctica de sexo

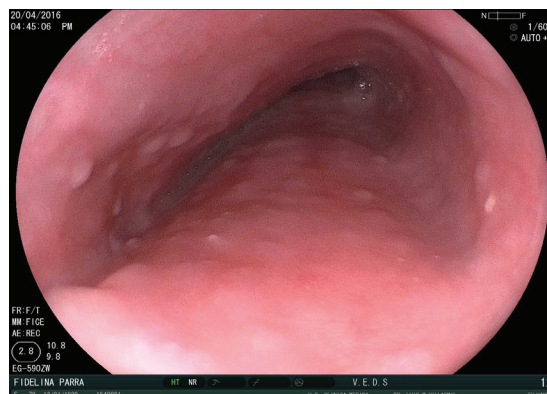


Figura 1. En la fotografía se aprecian nodulaciones blanco amarillentas de tamaños entre 3 a 4 mm a nivel de esófago en su tercio medio distal y tercio inferior proximal, ocupando la cara anterior y ambas caras laterales.

oral, 88 (82,2 %), respondieron haberlo practicado, siendo significativamente mayor en el sexo masculino (92 % de los hombres y 73,7 % de las mujeres; $p=0,01$). En el análisis endoscópico, los nódulos esofágicos se encontraron mayoritariamente en la región del tercio medio, 82 muestras del total (76,6 %), seguido del tercio superior con 13 muestras (12,1 %) y el tercio inferior con 12 muestras (11,2 %) (Tabla 1).

Tabla 1
Distribución de las variables estudiadas según el sexo

VARIABLES	Masculino n=50 (46,7)	Femenino n=57 (53,3)	Total n=107
Edad (años)	58,14 ± 13,28	54,02 ± 13,45	55,94 ± 13,47
Fumador	20 (40,0)	22 (38,6)	42 (39,3)
Sexo Oral	46 (92,0)	42 (73,7) *	88 (82,2)
Ubicación Nódulo Esofágico			
Tercio Superior	3 (6,0)	10 (17,5)	13 (12,1)
Tercio Medio	41 (82,0)	41 (71,9)	82 (76,6)
Tercio Inferior	6 (12,0)	6 (10,5)	12 (11,2)
Biopsia			
Positiva	47 (94,0)	51 (89,5)	98 (91,6)
Negativa	3 (6,0)	6 (10,5)	9 (8,4)

Datos en N (%) y $X \pm DE$. Chi cuadrado: * $p=0,01$.

El análisis anatomopatológico reveló que 98 muestras (91,6 %) presentaron células típicas tipo coilocitos (Fig. 2 y Tabla 1). Todas las muestras extraídas fueron adecuadas para el control de calidad de ADN por amplificación del fragmento de la β -globina de 264 pb.

PRESENCIA DE ADN DE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN NODULACIONES ESOFÁGICAS: ASOCIACIÓN CON SEXO, PRÁCTICA DE SEXO ORAL Y HÁBITO DE FUMAR

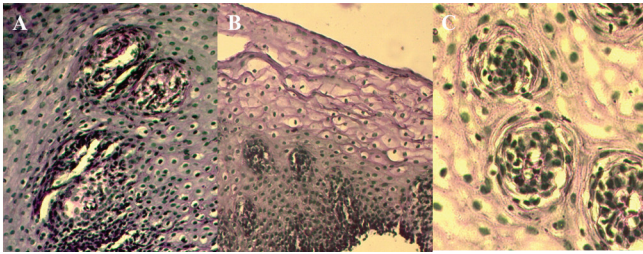


Figura 2. Análisis anatomopatológico al microscopio de luz (Olympus XB60) de cortes al micrótopo de biopsias tomadas a pacientes participantes en el presente estudio. A. Proliferación escamosa nodular alineada en la configuración papilar con cambios coilocíticos asociados a la presencia de virus (10X). B. Epitelio plano estratificado con vacuolización perinuclear y moderadas atipias nucleares (10X). C. Proliferación escamosa nodular alineada en la configuración papilar con cambios coilocíticos asociados a la presencia de virus (40X).

Asimismo, la población total en estudio presentó un 35,5 % de positividad para la presencia de ADN de VPH mientras que un 64,5 % fue negativo. En el gráfico 1 se presenta la asociación entre biopsia con o sin coilocitos (biopsia positiva o negativa) y la presencia o no de ADN para VPH (VPH positivo o negativo); se observa que no hubo asociación, ya que el 34,7 % de aquellos con biopsia positiva y el 44,4 % con biopsia negativa tuvieron presencia de ADN para VPH (VPH positivo). De igual forma, de aquellos con biopsia positiva, el 65,3 % tuvo VPH negativo y de aquellos con biopsia negativa, el 55,6 % tuvo VPH negativo.

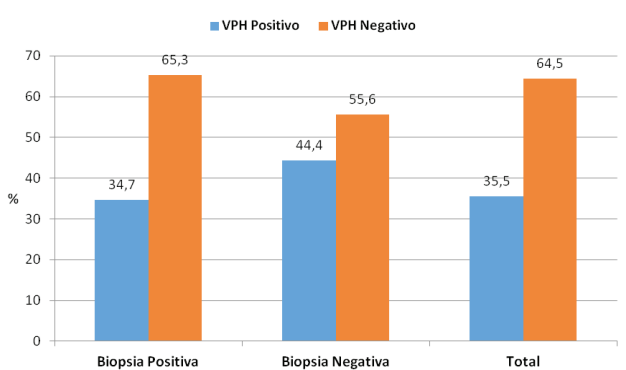


Gráfico 1

Distribución de los participantes según la biopsia positiva o negativa para coilocitos y la presencia o no de ADN para VPH (VPH positivo o negativo). Asociación no significativa.

La distribución por sexos para la presencia de ADN de VPH fue significativamente mayor en las mujeres, con 45,6 % positivas frente a 24 % de hombres positivos (Gráfico 2); se encontró una fuerte asociación entre el sexo de la persona y la presencia de ADN de VPH, en particular para las participantes femeninas, el riesgo de tener ADN de VPH en las nodulaciones esofágicas es de 2,66 veces mayor en ellas (OR: 2,66; IC95 %: 1,155-6,105 p=0,02).

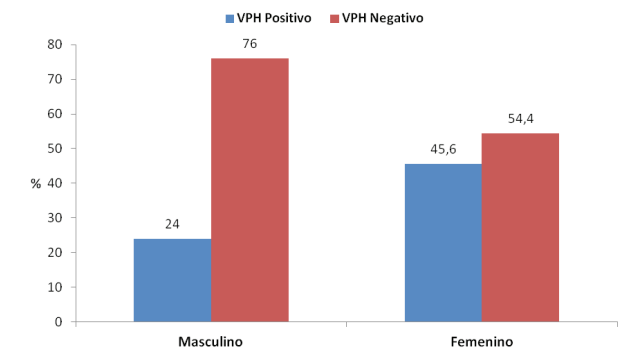


Gráfico 2

Distribución de los participantes según sexo y la presencia de VPH. Porcentajes. *p=0,02; OR: 2,66; IC95%: 1,155-6,105.

En la tabla 2 se presenta la distribución de otras variables estudiadas según la presencia de VPH positivo o negativo. Con respecto a los fumadores, se observa que no hubo asociación significativa, ya que el 34,29 % de aquellos con VPH positivo eran fumadores, similar al 42 % con VPH negativo. Tampoco se observó asociación con la práctica de sexo oral, ya que la mayoría de los participantes tanto con VPH positivo como con VPH

Tabla 2

Distribución de las variables estudiadas según la presencia de VPH positivo o negativo

Variabes	VPH Positivo n=38 (35,5)	VPH Negativo n=69 (64,5)
Fumador	13 (34,29)	29 (42,0)
Sexo Oral	30 (78,9)	58 (84,1)
Ubicación Nódulo Esofágico:		
Tercio Superior	4 (10,5)	9 (13,0)
Tercio Medio	28 (73,7)	54 (78,3)
Tercio Inferior	6 (15,8)	6 (8,7)

Datos en N (%)

negativo respondieron tener práctica de sexo oral (78,9 % vs 84,1 %). Se observa que la mayoría de los nódulos esofágicos, tanto VPH positivos como negativos se ubicaron en el tercio medio del esófago.

En vista de que hubo una mayor frecuencia de ADN para VPH en el sexo femenino, se presenta en el gráfico 3 la distribución de los participantes de sexo femenino según la práctica de sexo oral y la presencia de VPH; se observa que no hay asociación entre estas variables, ya que tanto en el grupo VPH positivo como en el VPH negativo, la mayoría practicaba sexo oral (73,1 % vs 74,2 %).

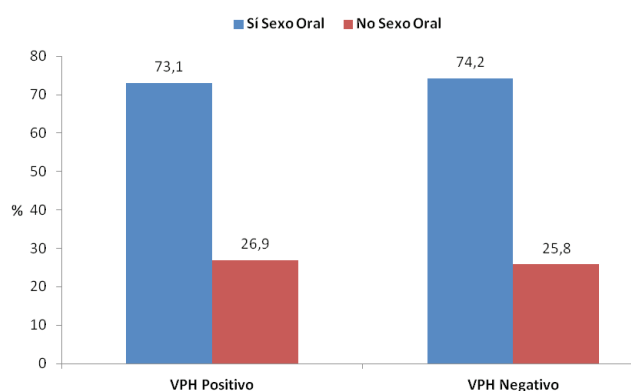


Gráfico 3

Distribución de los participantes de sexo femenino según la práctica de sexo oral (Sí sexo oral n=42; No sexo oral n=15) y la presencia de VPH (VPH positivo n=26; VPH negativo n=31). (Asociación no significativa).

DISCUSIÓN

El cáncer de esófago es una de las neoplasias más agresivas, con una alta tasa de mortalidad ocupando el octavo lugar entre los cánceres a nivel mundial (29). Sin embargo, la incidencia varía notablemente, incluso dentro de un mismo país, con tasas que van de 130 por 100 000 en China, a menos de 5 por 100 000 en Estados Unidos y Suramérica (10). Se ha propuesto que esta variación es influenciada por factores ambientales como la dieta, deficiencias nutricionales, el hábito de fumar y el consumo de alcohol que causan inflamación e irritación crónica (3), así como la presencia de microorganismos

y virus (16). En los países desarrollados el alto consumo de alcohol en combinación con el fumar cigarrillos son los factores de riesgo más comunes, en contraste con los países en desarrollo, donde las deficiencias nutricionales, el tabaco y la exposición a nitrosaminas son de gran importancia, (4, 7, 8, 12, 30). La presencia de VPH en tumores malignos del esófago se ha demostrado con una variación entre 20 % a 70 %. Por su parte, la presencia de VPH en lesiones benignas tipo papilomas ha sido también estudiada, pero estas lesiones tienen baja incidencia y se desconoce la historia natural de las mismas (12, 16). La asociación de algún tipo de VPH con tejido normal o lesiones benignas es opuesto a los tipos de VPH asociados a lesiones cancerosas lo cual permite establecer el concepto de VPH de alto y bajo riesgo oncogénico (30, 31).

En el presente trabajo se han estudiado nodulaciones blanco-amarillentas presentes en los distintos segmentos esofágicos, mediante anatomía patológica, y presencia de VPH por prueba molecular, para correlacionar con hábitos de tabaquismo y comportamiento sexual. Los estudios histológicos realizados reportan un alto porcentaje de presencia de células coilocíticas (91,6 %), no obstante, su asociación con la presencia de VPH por prueba molecular PCR anidada *GP5+/GP6+*, no fue significativa. La presencia de coilocitos ha sido considerada una entidad patognomónica de la infección por VPH y se ha identificado en lesiones papilomatosas en esófago (16), pero en este estudio no se logró detectar ADN viral en todas las biopsias con células coilocíticas. La detección de VPH en este tipo de tejido reviste una serie de dificultades de carácter técnico con respecto a las pruebas moleculares, que pueden generar falsos negativos en la detección viral, pues las muestras pueden presentar baja carga viral y los métodos de PCR varían su sensibilidad. Esto explicaría el bajo porcentaje de VPH detectado en las biopsias, cuando se compara con la presencia de células coilocíticas. Por otro lado, la positividad de VPH en biopsias sin coilocitos (negativas), se explica porque en estas lesiones papilomatosas hay partículas virales como expresión del gen que son detectables mediante PCR por la producción de vibriones, sin producir una lesión evidente (32, 33).

En el presente estudio se encontró una significativa mayor frecuencia de ADN para VPH en las nodulaciones esofágicas en el sexo femenino que en el masculino. Pudiera esto estar relacionado con la presencia de secreciones previas o fluido seminal, descargadas durante el acto sexual oral, que pueden ayudar a que el virus se traslade e invada la mucosa esofágica femenina de una manera más eficiente; mientras que la menor frecuencia en el sexo masculino podría ser debido a la anatomía particular de la zona genital del sexo femenino, que impide el contacto directo con el cuello uterino donde se presentan estas lesiones de VPH. Sin embargo, no se pudo demostrar asociación de VPH esofágico con la práctica de sexo oral. Al respecto, no se encontraron artículos en la literatura que sirvan de comparación con los resultados, específicamente sobre lesiones esofágicas, ya que la mayoría de los estudios se refieren a la asociación entre el comportamiento sexual y los lesiones de VPH o el cáncer en la cavidad oral; D'Souza y col. (34), encontraron un alto riesgo de infección oral por VPH con el incremento del número de parejas con el que se practica sexo oral, e inclusive con la práctica de besar con la boca abierta, dando un paso adelante para mejorar la comprensión del perfil epidemiológico en la transmisión del VPH a nivel oral, además de aclarar la historia natural y el perfil epidemiológico de la vía oral en la infección por VPH en los individuos sanos. La inmensa mayoría de las infecciones orales por VPH son propensas a ser eliminadas sin ninguna intervención, como es el caso de las infecciones cervicales (35). El hecho de que la infección por VPH oral esté presente en un subconjunto de la población y que los cánceres de la orofaringe son excesivamente raros, permite soportar esta hipótesis de aclaramiento viral. Dado que se aprecia una reducción de la persistencia de la infección por VPH tipo 16 a nivel oral, será muy importante determinar cuáles son los tipos de VPH que se encuentran asociados a cánceres de la orofaringe que siguen aumentando en el tiempo (36). Por otra parte, se ha relacionado el hábito de fumar y el consumo de alcohol con el desarrollo de cáncer en el esófago, sin embargo, no está clara la relación con lesiones benignas del esófago (27), ni con ADN para VPH del mismo. En este estudio, no se encontró asociación de biopsias con presencia de coilocitos o de ADN para VPH con el hábito de fumar. A pesar de que existe evidencia de

que el tabaquismo facilita la reproducción vírica (37), no se encontraron artículos que relacionen este hábito de fumar con lesiones de VPH, sino con carcinoma de esófago. Las personas con fuerte o moderado hábito de fumar, tienen un riesgo incrementado para desarrollar, tanto carcinoma de células escamosas como adenocarcinoma de esófago, las investigaciones sugieren que, cuando se ingiere tabaco procesado, se aportan carcinógenos, principalmente nitrosaminas, que se ponen en contacto con la mucosa esofágica, existiendo una correlación directa del número de cigarrillos fumados por día y del tiempo como fumador, con el riesgo de cáncer de esófago (38). La incidencia del cáncer de células escamosas a nivel esofágico incrementa dramáticamente en presencia de factores que causan irritación crónica e inflamación, tales como la ingesta excesiva de licor en combinación con el hábito de fumar (39).

De estos resultados se concluye que las mujeres tienen un riesgo incrementado de desarrollar lesiones en el esófago con presencia de ADN de VPH. Estudios posteriores con sistemas de PCR más sensibles o secuenciación del ADN detectado, permitirán determinar el tipo viral predominante en estas lesiones. Es de hacer notar que el solo hecho de encontrar células tipo coilocitos en la biopsia de esófago no significa que ese paciente presente VPH, además, cuando el resultado de anatomía patológica no encuentra dichas células debe realizarse estudio de PCR para descartar la presencia del virus, como se observó en este estudio.

AGRADECIMIENTOS:

Al Instituto de Microscopia Electrónica Dr. Ernesto Palacios Pru de la Universidad de Los Andes por las fotografías con el microscopio de luz de los cortes anatomopatológicos.

El presente trabajo fue financiado por ingresos propios del Laboratorio de Biología y Medicina Experimental, LABIOMEX de la Universidad de Los Andes.

REFERENCIAS

1. Thrift A, Whiteman D. The incidence of esophageal adenocarcinoma continues to rise: analysis of period and

- birth cohort effects on recent trends. *Ann Oncol.* 2012; 23 (12): 3155 - 3162
2. Pérez J, Frisancho O. Cáncer de Esófago: características epidemiológicas, clínicas y patológicas en el Hospital Rebagliati – Lima. *Rev gastroenterol Perú.* 2009; 29 (2): 118-123.
 3. Zhang Y. Epidemiology of esophageal cancer. *World J Gastroenterol.* 2013; 19 (34): 5598 - 5606.
 4. Kollarova H, Machova L, Horakova D, Janoutova G, Janout V. Epidemiology of esophageal cancer – an overview article. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2007; 151 (1): 17–20.
 5. National Cancer Institute [Internet]. Bethesda: A Snapshot of Esophageal Cancer. Actualizado October 2013. Disponible en: www.cancer.gov/researchandfunding/snapshots.
 6. Parkin D, Laara E, Muir CS. Estimates of the world-wide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer.* 1988; 41 (2): 184 – 97.
 7. Sagar P. Aetiology of cancer of the oesophagus: geographical studies in the footsteps of Marco Polo and beyond. *Gut.* 1989; 30 (5): 561 – 564.
 8. Chalasani N, Wo J, Waring J. Racial differences in the histology, location and risk factors of esophageal cancer. *J Clin Gastroenterol.* 1998; 26 (1): 11 – 13.
 9. Mqoqi N, Kellett P, Sitas FJ, Jula M. Incidence of histologically diagnosed cancer in South Africa 1998-1999. Johannesburg: National Cancer Registry of South Africa, 2004.
 10. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55 (2): 74 – 108.
 11. Torre L, Siegel R, Ward E, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends—An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev;* 2016. 25 (1): 16 - 27.
 12. Katsanos KH, Christodoulou DK, Tsianos EV. Esophageal squamous papilloma. *Ann Gastroenterol.* 2005, 18 (4): 456 - 457
 13. Cook RL, Thompson EL, Kelso NE, Friary J, Hosford J, Barkley P, *et al.* Sexual behaviors and other risk factors for oral human papillomavirus infections in young women. *Sex Transm Dis.* 2014; 41 (8): 486 - 492.
 14. Matsha T, Erasmus R, Kafuko A, Mugwanya D, Stepien A, Parker M, *et al.* Human papillomavirus associated with oesophageal cancer. *J Clin Pathol.* 2002; 55 (8): 587 – 590.
 15. Syrjänen K, Pyrhönen S, Aukee S, Koskela E. Squamous cell papilloma of the esophagus: a tumour probably caused by human papilloma virus (HPV). *Diagn Histopathol.* 1982; 5 (4): 291 – 296.
 16. Syrjänen KJ. HPV infections and oesophageal cancer. *J Clin Pathol.* 2002; 55 (10): 721 – 728.
 17. Gaukroger J, Bradley A, O'Neil B, Smith K, Campo S, Jarrett W. Induction of virus-producing tumors in athymic nude mice by bovine papillomavirus type 4. *Vet Rec.* 1989; 125 (15): 391 – 392.
 18. Saeed M, Elaziz M, Elemam I. Detection of Human Papilloma Virus Type 16 and 18 E6 Early Protein among Sudanese Esophageal Tumors Patients using Immuno histochemistry. *World J. Biol. Med. Science.* 2016; 3 (1): 1-8.
 19. Bjorge T, Hakulinen T, Engeland A, Jellum E, Koskela P, Lehtinen M *et al.* A prospective seroepidemiologic study of the role of human papillomavirus in esophageal cancer in Norway. *Cancer Res.* 1997; 57(18), 3989 - 3992.
 20. Syrjänen K, Syrjänen S. Papillomavirus infections in human pathology. New York: Wiley & Sons; 2000
 21. Matos M, Golindano C, Guirola E, Wright H, Capozzolo N, Nishimura M. Esophageal lesions caused by human papillomaviruses (HPV). *GEN.* 1990; 44 (4): 377 – 384.
 22. Kreimer A, Alberg A, Daniel R, Gravitt P, Viscidi R, Garrett E, *et al.* Oral human papillomavirus infection in adults is associated with sexual behavior and HIV serostatus. *J Infect Dis.* 2004; 189 (4): 686 – 98.
 23. Almonte M, Dos Santos I, Asare A, Gilham C, Sargent A, Bailey A, *et al.* Sexual behavior and HPV infection in British women, by postal questionnaires and telephone interviews. *J Med Virol.* 2011 83 (7): 1238 – 1246.
 24. Kreimer A. Oral sexual behaviors and the prevalence of oral human papillomavirus infection. *J Infect Dis.* 2009; 199 (9): 1253 – 1254.
 25. Sambrook J, Fritsch E, Maniatis T. Molecular cloning: a laboratory manual. Third edition. New York: Cold Spring Harbor Laboratory; 2003.
 26. Saiki R, Scharf S, Faloona F, Mullis K, Horn G, Erlich H, *et al.* Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. 1985. *Biotechnology.* 1992; 24: 476 - 480.
 27. Quintero M, Cruz J, Bastidas M, Márquez L, Puig J. Detección y tipificación del virus del papiloma humano (VPH) mediante PCR-RFLP. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2008; 68 (1): 25 - 31.
 28. Cruz J, Quintero M, Bastidas M, Quintero W, Hernández D, Duque C, *et al.* Electroforesis horizontal en geles de poliacrilamida en la detección y tipificación del virus de papiloma humano. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2015; 75 (3): 172 - 176.
 29. Enzinger P, Mayer R. Esophageal Cancer. *N Engl J Med.* 2003; 349 (23): 2241 - 2252.
 30. Stemmermann G, Heffelfinger S, Noffsinger A, Hui Y, Miller M, Fenoglio-Preiser C. The molecular biology of esophageal and gastric cancer and their precursors: oncogenes, tumors suppressor genes, and growth factors. *Hum Pathol.* 1994; 25 (10): 968 – 981.
 31. Day N, Varghese C. Oesophageal cancer. *Cancer Surv.* 1994; 19-20: 43 – 54.
 32. Villa L. Human papillomaviruses and cervical cancer. *Adv Cancer Res.* 1997; 71: 321 - 341.

33. Turek L. The structure, function and regulation of papillomaviral genes in infection and cervical cancer. *Adv Virus Res.* 1994; 44: 305 – 356.
34. D'Souza G, Agrawal Y, Halpern J, Bodison S, Gillison M. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *J Infect Dis* 2009; 199 (9): 1263 – 1269.
35. Arias-Pulido H, Peyton C, Joste N, Vargas H, Cosette M. Human papillomavirus type 16 integration in cervical carcinoma in situ and in invasive cervical cancer. *J Clin Microbiol.* 2006; 44 (5): 1755 - 1762
36. Kadaja M, Silla T, Ustav E, Ustav M. Papillomavirus DNA replication-from initiation to genomic instability. *Virology.* 2009; 384 (2): 360 – 368.
37. Cáceres M, Quintero M, Cruz J, Bastidas M, Puig J. Identificación de la mutación R579X en el exón 18 del gen RB1, en pacientes con lesiones cervicales asociadas a infección por virus del papiloma humano. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2012; 72 (4): 255 - 260
38. Rodriguez A, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle P *et al.* Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100 (7): 513 – 517.
39. Chaturvedi A, Engels E, Anderson W, Gillison M. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (4): 612 – 619.

Viene de pag. 164

Difteria en Venezuela. (continuación)

Las vacunas para uso en intervenciones de salud pública a gran escala deberán cumplir los requisitos de calidad actuales de la OMS: ser inocuas y producir un efecto significativo contra la propia enfermedad en todos los grupos de población objetivo; si se destinan a lactantes o niños de corta edad, adaptarse con facilidad a los calendarios y plazos previstos en los programas nacionales de vacunación infantil; no interferir significativamente con la respuesta inmunitaria a otras vacunas administradas simultáneamente; estar formuladas de forma que cumplan limitaciones técnicas comunes, por ejemplo en términos de capacidad de refrigeración y almacenamiento; y tener precios adecuados para los diferentes mercados.

El toxoide diftérico cumple satisfactoriamente todos los requisitos generales de la OMS.

En la mayoría de los casos, el toxoide diftérico se administra en una combinación fija con otras vacunas. En la vacunación infantil, se utiliza por lo general la DTwP (antitosferínico de células enteras) o la DTaP (antitosferínico acelular), frecuentemente en combinación con otros antígenos administrados simultáneamente, como las vacunas contra *Haemophilus influenzae* de tipo b, la poliomielitis y la hepatitis B, para reducir el número de inyecciones. Esta práctica es acertada, siempre que los acontecimientos adversos sean poco frecuentes y se garantice la inmunogenicidad de cada uno de los componentes.

El calendario recomendado de vacunación contra la difteria varía considerablemente entre países. Según el calendario del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) de la OMS, la serie primaria de vacunas DTwP o DTaP debe administrarse en tres dosis, comenzando a partir de las seis semanas de vida, y en intervalos de al menos cuatro semanas. Los toxoides diftérico y tetánico inducen respuestas inmunitarias por lo general satisfactorias en lactantes menores de 6 semanas; sin embargo, las vacunas DTwP o DTaP se recomiendan solo para lactantes de 6 semanas o más, para mejorar la respuesta inmunitaria al componente antitosferínico. Tras la serie primaria de tres dosis de toxoide diftérico, prácticamente todos los lactantes cuentan con concentraciones protectoras de antitoxina. Si los recursos lo permiten, deben administrarse dosis adicionales tras completarse la serie primaria. Muchos programas nacionales de inmunización ofrecen una o dos dosis de refuerzo, por ejemplo, una a los dos años de edad y otra entre los cuatro y los siete años. Se logran respuestas serológicas similares o mejores tras la vacunación primaria de adultos. Para niños de uno a siete años no inmunizados previamente, se recomienda el calendario siguiente: dos dosis con un intervalo de dos meses, y una tercera dosis de vacunas DTwP o DTaP entre seis y doce meses después.

Para la inmunización primaria de niños mayores, adolescentes y adultos se recomienda el calendario siguiente, con la combinación dT: dos dosis con un intervalo de entre uno y dos meses, y una tercera dosis transcurridos entre seis y doce meses. Los habitantes de zonas no endémicas o de endemicidad baja deben recibir dosis de refuerzo de DT aproximadamente a los diez años de haber completado la serie primaria, y cada diez años durante el resto de su vida.

Debe prestarse especial atención a la inmunización del personal de los servicios de salud que pueda estar expuesto a *C. diphtheriae* por su actividad profesional.

Continúa en pag. 203