

Universidad de Ciencias Médicas

Dr Serafín Ruíz de Zarate Ruíz

Facultad de Estomatología



Título: Papilomavirus y cáncer bucal. Una aproximación al tema.

Autores:

- Ana Beatriz Padrón Manso **
- Rafael Martínez Pérez*
- Betsy Sandra Carrazana Guerra*

**Residente de Segundo Año de Estomatología General Integral

*Residente de Primer Año de Estomatología General Integral.

Tutor: Dra. Sandra Betsy Guerra Moreno***

***Especialista de 1er. Grado en Estomatología General Integral. Máster en Salud Bucal Comunitaria. Profesora Asistente.

“Año 62 de la Revolución”

Resumen

Se realizó una revisión bibliográfica por residentes de primer y segundo año de Estomatología General Integral, en el período comprendido entre noviembre del 2019 y abril del 2020 con el objetivo de describir la epidemiología de la infección por el Virus del Papiloma Humano y su asociación con las lesiones malignas y premalignas de la cavidad bucal. Para ello se revisaron 84 fuentes bibliográficas en formato digital e impreso, contenidas en bases de datos como Scielo, Hinari y Cochrane. El material encontrado se agrupó en fichas, se revisó y estudió minuciosamente. La discriminación y ordenamiento de la información permitió arribar a conclusiones. Se concluyó que la aparición del cáncer bucal en edades cada vez más tempranas se encuentra relacionada con la presencia de este virus.

Palabras clave: Virus del Papiloma Humano, cáncer bucal.

Introducción

El cáncer constituye un proceso neofornativo de origen policelular que se caracteriza por desdiferenciación citológica, autonomía de la homeostasis local y general, propiedades de infiltración con citólisis del tejido normal vecino y capacidad de metástasis a otras regiones del organismo.¹ El primero en hablar de cáncer fue Hipócrates; la palabra deriva del latín cangrejo porque el tumor se adhiere a todo lo que agarra con la misma obstinación que este crustáceo.² El cáncer supone un problema de salud a nivel mundial, es una de las tres causas más importantes de mortalidad humana.³ La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró que en el año 2012 murieron 7108 769 personas por cáncer y se prevé que en 2030 más de 16 millones de personas mueran por esta causa debido a los cambios demográficos y a una mayor exposición a los factores de riesgo. En Cuba, en las últimas tres décadas, las enfermedades cardiovasculares y las neoplasias malignas han pasado a ser los principales problemas de salud como consecuencia de la constante mejoría de los niveles de salud, especialmente en la prevención de las enfermedades transmisibles y el incremento de la esperanza de vida al nacer.⁴

El cáncer bucal constituye una enfermedad destructiva de la región de la cabeza y el cuello capaz de infiltrar e invadir los tejidos, propagarse a otras zonas por las vías linfática y sanguínea y producir metástasis a distancia⁵; es considerado un problema de salud pública al ocupar el lugar número once con respecto a la frecuencia y el número trece en relación a la mortalidad por cáncer.⁶ El cáncer oral puede ser considerado, si se excluye el de piel, como el más común de cabeza y cuello (38%).¹ El cáncer bucal incluye: el cáncer del labio, la cavidad bucal y la bucofaringe, es la sexta causa más frecuente de incidencia de cáncer para todos los grupos de edad a nivel mundial, particularmente en regiones donde los hábitos de tabaquismo y alcoholismo tienen una alta prevalencia. Es más frecuente en hombres, se incrementa linealmente a partir de los 40 años de edad y presenta amplias variaciones geográficas y temporales.⁶

En los últimos 10 años la tasa de incidencia se encuentra entre 7.8 y 11.3 por cada 100000 hombres y entre 2.9 y 4.7 por cada 100 000 mujeres. Hay una razón de 3

hombres por mujer. Las tasas de mortalidad oscilan entre 3.8 y 5.2 en hombres y entre 1.6 y 2.1 por cada 100 000 mujeres. La tasa de supervivencia observada a 5 años se estima en alrededor de 41.6 %.⁸ La localización más frecuente es lengua.⁷ El labio tiene las más altas tasas de supervivencia y lengua las más bajas.⁸ La información de los últimos años sobre la distribución por estadíos clínicos al momento del diagnóstico, refiere que alrededor del 30 % de los pacientes con cáncer de la cavidad bucal no fueron estudiados. La distribución de las etapas I y II fue de 58 % y de las etapas III y IV alrededor del 42 %. En los últimos años se ha observado un incremento sucesivo de las etapas III y IV a expensas de una disminución de los diagnósticos en etapas tempranas (I y II). En estadios tempranos el cáncer bucal localizado es a menudo asintomático en el momento de la primera consulta. Su detección temprana produce una reducción significativa de la morbilidad y mortalidad, e incrementa la curación y supervivencia.⁹

En Brasil el cáncer oral ocupa el quinto lugar en el sexo masculino (9,2% de los casos de cáncer) y el séptimo entre las mujeres (3,6%) y corresponde al 6,7% de todos los casos de cáncer; en los Estados Unidos el cáncer de labio, faringe y boca produce unas 8 000 muertes al año, es decir, casi una por hora.¹⁰

En Cuba el cáncer bucal se encuentra entre las 10 primeras causas de incidencia de esta enfermedad en los hombres -representa el 4% de todas las neoplasias malignas informadas en este sexo-⁷ y en el año 2011 fallecieron 626 personas por cáncer de labio, cavidad bucal y faringe (tasa 5,6 x 100 000 habitantes); se observó un aumento en la mortalidad por esta enfermedad en el país. Villa Clara se encuentra entre las provincias que muestra las tasas brutas más altas de mortalidad por cáncer; y por coincidencia, es de las más envejecidas del país. Esta lesión puede aparecer en diversas zonas de la cavidad oral, presenta una alta prevalencia en la región labial y se localiza preferentemente en el labio inferior (90- 95%).¹¹ El cáncer de labio es una neoplasia frecuente, representa el 0,6-1% del total de los tumores malignos en el hombre, es el 15% o más de todas las lesiones malignas de cabeza y cuello y se informa como el segundo tumor maligno de esta región, solo precedido por el cáncer de piel; algunos lo informan como la neoplasia maligna más frecuente de la cavidad bucal (25-30%).¹² En Cuba, dentro de los pertenecientes a la cavidad bucal, ocupa el segundo lugar en incidencia con una tasa de 1,3 en el sexo masculino, solo superado por el cáncer de lengua, mientras que la tasa de mortalidad por cáncer de labio es de 0,1 por cada 100 000 habitantes en el sexo masculino y ocupa el tercer lugar dentro de las defunciones pertenecientes a la cavidad bucal, al igual que en la población mundial.¹³

Los factores más cercanos e influyentes en el desarrollo del cáncer bucal son el alcohol y el tabaco en cualquiera de sus formas.¹³ El tabaquismo está asociado al 75% de los cánceres de la boca, causa una crónica irritación de las membranas mucosas de la boca, tanto el humo como el calor emanado de un cigarrillo, cigarros y pipas. El tabaco contiene más de 19 carcinógenos conocidos, y la combustión de éstos y sus productos secundarios, es el principal modo de acción. El masticar o inhalarlo causa irritación por contacto directo con las membranas mucosas.

Si el tabaco es el factor de riesgo incontrovertible en el desarrollo del cáncer bucal, el abuso del consumo de alcohol tiene su papel preponderante en la carcinogénesis por la presencia de nitrosamidas, micotoxinas, uretato, asbesto y componentes fungicidas empleadas en su cultivo y conservación como el arsénico. Hay un mayor riesgo si ambos se asocian, siendo esta práctica muy común, ya que ambos efectos pueden tener un efecto sinérgico. Las lesiones premalignas, confirmadas histopatológicamente por la presencia de displasia epitelial, están relacionadas con los hábitos de uso de bebidas alcohólicas y tabaco; la severidad de la displasia es proporcional a los fumadores más fuertes que a los que fuman más moderados.¹⁴

También existen factores dietéticos como las deficiencias nutritivas, sobre todo en los alcohólicos. Hay datos epidemiológicos que sugieren que los carotenos de la dieta tienen un efecto protector y que existe una relación inversa entre el consumo de frutas y vegetales y la incidencia del cáncer de cabeza y cuello.¹⁵

Otros factores asociados al cáncer bucal son la higiene oral deficiente y la irritación crónica. Los traumatismos crónicos y repetidos en un mismo sitio durante largo tiempo constituyen ejemplos de irritación crónica y de su papel en la promoción de condiciones para el desarrollo del cáncer oral. Éste es un factor a tener presente en la prevención de estas lesiones: las prótesis mal adaptadas, los raigones dentales que lastiman constantemente blandos bucales, las obturaciones defectuosas capaces de traumatizar, son elementos con posibilidad de alterar las poblaciones celulares bucales y motivar la multiplicación anormal de las mismas.¹⁶

También existen otro grupo de factores de riesgo y enfermedades que son acompañantes del carcinoma bucal tales como las neoplasias benignas que aunque no son potencialmente malignizables, pueden constituir elementos promotores del cáncer y la exposición a elevadas radiaciones ionizantes.¹⁷

Aunque la etiología del cáncer es discutida, el sexo, la raza, la herencia y la edad se reconocen como factores genéticos determinantes de riesgo, según las distintas localizaciones.¹⁸ Hasta algunos años se creía que la incidencia del cáncer bucal es mayor a partir de la sexta década de vida, pero estudios actualizados evidencian que la incidencia ha aumentado a partir de edades más tempranas.¹⁹ Se ha demostrado que en la génesis de las lesiones premalignas y las neoplasias malignas en edades tempranas, juega un papel fundamental el Virus del Papiloma Humano.

La infección por Papilomavirus Humano (VPH) es una de las enfermedades virales más difundidas en la población mundial. La vía de transmisión del VPH es diversa puede ocurrir por vía perinatal, por infección transplacentaria, por líquido amniótico, por sangre, por contacto sexual, por autoinoculación y algunos autores sugieren una posible transmisión por saliva.²⁰

La carencia de información acerca del virus del papiloma humano como factor de riesgo del cáncer bucal en nuestro medio motivó la realización de este trabajo, que persigue dar respuesta al siguiente problema científico: ¿Qué características presenta la infección por HPV como factor de riesgo del cáncer bucal?

Objetivo

- Describir la epidemiología de la infección por el Virus del Papiloma Humano y la asociación de los tipos de HPV con las lesiones malignas y premalignas en la cavidad bucal.

Desarrollo

Se realizó una revisión bibliográfica por Residentes de primer y segundo año de Estomatología General Integral, en el período comprendido entre noviembre del 2019 y abril del 2020 sobre el Virus del Papiloma Humano y su asociación con las lesiones malignas y premalignas de la cavidad bucal. Para ello se revisaron 84 fuentes bibliográficas en formato digital e impreso, contenidas en bases de datos como Scielo, Hinari y Cochrane. El material encontrado se agrupó en fichas, se revisó y estudió minuciosamente. La discriminación y ordenamiento de la información permitió arribar a conclusiones.

Los virus son los agentes infecciosos más pequeños (varían de 20 a 300 nanómetros de diámetro aproximadamente) y solo contienen un tipo de ácido nucleico (Ácido Ribonucleico o Ácido Desoxirribonucleico) como genoma. El ácido nucleico está recubierto y protegido por la cápside, estructura formada por cápsómeros y algunos presentan una envoltura de lipoproteínas. La unidad infecciosa integra se denomina virión.²¹

Los virus son partículas inertes que adquieren vitalidad y se reproducen cuando entran a una célula de un huésped susceptible. El núcleo del virión es el responsable de la infección puesto que este carece de los constituyentes citoplasmáticos imprescindibles de las formas de vida superiores, es incapaz de realizar las funciones metabólicas o la síntesis de proteínas. El ácido nucleico viral contiene la información necesaria para programar a la célula infectada del huésped a sintetizar las macromoléculas específicas del virus necesarias para producir la progenie viral. Antes de que la mayoría de los virus infecten a las células y se repliquen, ciertas moléculas específicas (ligandos) localizadas en su cubierta proteica más externa (envoltura) se unen a un receptor de la pared de una célula afín. Si existe compatibilidad, el virión atraviesa la pared celular y penetra en el citoplasma de la célula, tras su entrada en ella, algunos virus se desprenden de su envoltura y esta se integra en la superficie de la célula huésped. Dentro de la célula, el virión experimenta una desorganización suficiente para posibilitar que los segmentos de sus ácidos nucleicos se integren en el genoma del huésped. Los virus ADN pueden entrar inmediatamente en el núcleo y fusionarse con el ADN de la célula huésped.²²

Aunque cada familia viral utiliza un mecanismo de replicación celular de una forma diferente, todos los virus modifican las vías metabólicas y de síntesis proteicas habituales de la célula huésped de algún modo para servir a sus propias necesidades. Este proceso suele conducir a la muerte de la célula huésped, lo que permite que los virus dispersos tras la replicación infecten las células del tejido adyacente.²³

Algunos viriones permanecen integrados sin producir lesión en el genoma de la célula huésped durante largos periodos. Esto tiene lugar si el sistema inmunitario del organismo atenúa la actividad del virus, o si la infección carece lo suficiente de carácter tóxico como

para que no se produzca la muerte celular. Este estado de actividad atenuada se ha denominado latencia vírica. Durante esta etapa no suele haber lesiones clínicas manifiestas ni se expresan antígenos víricos detectables sobre la superficie de la célula infectada. Se considera que la latencia vírica tiene un importante papel en la carcinogénesis, al actuar como cofactor predisponente imprescindible para el desarrollo de muchas neoplasias.²⁴

Clasificación de los virus

Existen diferentes tipos de clasificaciones de los virus, una de las más útiles en el aspecto clínico, es la que los agrupa según la sintomatología producida en los seres humanos por la infección de estos microorganismos. Comprende dos grupos principales: el de las enfermedades generalizadas y el de las enfermedades que afectan a órganos específicos. Existe un sistema universal de taxonomía de los virus en el cual se separan en grupos de mayor tamaño, llamados familias, con base en la morfología del virión, estructura del genoma y estrategias de multiplicación. Las familias de virus que comúnmente se encuentran en la cavidad oral son: virus herpes, virus Coxsackie y papovavirus.²⁵

Virus del Papiloma Humano

Los virus del papiloma humano (VPH) forman parte de la familia Papovavirus. Son virus que contienen ADN bicatenario circular, del cual una sola de las cadenas es codificadora de proteínas.²⁶ El genoma se divide en tres partes: una región temprana, que codifica las proteínas reguladoras E1, E2, E4, E5, E6 y E7; una región tardía, que se expresara como las proteínas estructurales L1 y L2; y una tercera región no codificadora que regula la replicación viral y la expresión génica.²⁷ Tienen un diámetro de 50 nanómetros aproximadamente, estructuralmente, están constituidos por una nucleocápside sin envoltura externa.²⁸

Según el análisis de la secuencia de ADN, se han identificado hasta la fecha más de 100 subtipos de VPH. Se habla de tipos y no de serotipos, ya que la clasificación de estos virus se basa en la secuenciación del gen estructural L1. Cuando este tiene una diferencia de más de 50% de las bases con los genes L1 conocidos, se está en presencia de un nuevo tipo viral. En cambio, los serotipos serían eventualmente grupos de virus caracterizados por sueros específicos, cosa que no ocurre con el VPH.²⁹

Se les considera de “alto grado” o de “bajo grado” de malignidad según si están asociados a lesiones proliferativas benignas o malignas. La mayoría de los datos obtenidos en la actualidad provienen del estudio de los VPH asociados al carcinoma del cuello uterino por razones de importancia médica y epidemiológica. No obstante, muchas de esas consideraciones son extrapolables a las lesiones producidas por estos virus en la mucosa bucal.³⁰

Estos virus tienen especial tropismo por los epitelios de las células escamosas y su ciclo productivo es mantenido solo por las células epiteliales; en un epitelio infectan las células basales encargadas de la síntesis de ADN, en donde inician su replicación.³¹

Patogenia

Los distintos virus del papiloma humano dan lugar a la aparición de lesiones cutáneas o mucosas que presentan aspectos macroscópicos e histológicos característicos de cada tipo. Dentro de cada grupo o clase de lesiones, los distintos patrones histológicos pueden ser asignados, de manera específica, a los correspondientes tipos de virus del papiloma humano.³²

Hasta el momento, no ha sido posible la propagación en cultivo de tejidos de ninguno de los distintos tipos de virus del papiloma. Por esta razón, este grupo de agentes solamente ha podido ser estudiado de manera amplia durante los últimos años cuando, con el advenimiento de las técnicas de ingeniería genética, ha sido posible dar un nuevo enfoque al problema.³³ La formación de partículas de virus del papiloma nunca ha sido observada en tejidos de crecimiento rápido como, por ejemplo, las células de la capa basal de la epidermis o de las mucosas.³⁴ La infección de dichas células da lugar a la captación del ADN del virus, ácido nucleico que persiste en el interior de las mismas como un episoma circular pero sin llegar a ser integrado en el ADN de los cromosomas de la célula anfitriona. La persistencia del genoma viral constituye un estímulo para la replicación del ADN de la célula receptora e induce la producción de cambios característicos de la infección por el correspondiente tipo de virus. Por esta razón, no cabe esperar el hallazgo, al microscopio electrónico, de partículas de virus del papiloma humano en los carcinomas originados como consecuencia de infecciones por tipos específicos de virus del papiloma; a pesar de ello, estas células cancerosas deben contener, de alguna forma, el ADN del virus demostrable por medio de técnicas bioquímicas.³⁵

En las células en fase de diferenciación y de queratinización la situación es distinta. En este caso, se observa tanto la replicación independiente del ADN como la maduración de las partículas de tal manera que, en relación con el tipo de infección, pueden formarse grandes cantidades de partículas víricas en el estrato escamoso las cuales, más tarde, pueden ser detectadas a nivel del estrato corneo. Este distinto comportamiento biológico explica los resultados obtenidos por medio de un antisuero, marcado por peroxidasa, frente a los antígenos específicos de cada grupo o tipo de virus del papiloma, y que ponen de manifiesto la presencia de antígenos víricos solamente en las zonas superficiales, queratinizadas, de los papilomas. Este hecho no es la consecuencia, como a veces ha sido sugerido de manera incorrecta, de una infección por parte del virus del papiloma de las células de las capas superficiales de la piel sino, al contrario, el resultado y la expresión de la infección de las células de la capa basal las cuales, aparte del correspondiente ADN infectante, no contiene proteínas pertenecientes a la estructura del virus. Se puede decir que la presencia de las partículas víricas en las células en fase de diferenciación, sin periodos de mitosis, indica y traduce siempre la existencia de una infección de las células de la capa basal subyacente, libres de partículas víricas.³⁶

En el ciclo reproductivo del VPH el genoma viral se encuentra en bajo número de copias en el núcleo de las células basales y en forma episomal, aunque este estado es variable. Por factores desconocidos, en un momento de esa relación entre el virus y la célula el primero provoca la integración de su genoma al genoma celular. Esto ocurre al azar, pero

muy frecuentemente se observa esa inserción cercana a los denominados “sitios frágiles” cromosómicos, que son sectores del ADN celular que tienden a romperse con más facilidad que otros, y provocar un fenotipo mutado.³⁷

En todo caso, en los VPH de alto grado de malignidad la inserción al genoma celular se hace a través del gen viral E2. Cuando este genoma se integra, E2 sufre deleciones que lo inactivan. El gen E6 se asocia a la proteína p53 y, luego de acoplarla a ubiquitina, la hidroliza a través del proteosoma celular. Simultáneamente E6 activa la transcripción de la enzima telomerasa. Al mismo tiempo E7 se une a la proteína pRB e inhibe su función. Como consecuencia, los mecanismos de transformación celular inducido por las cepas altamente oncogénicas actúan, por una parte, destruyendo a p53 y permitiendo entonces la acumulación de ADN mutado.³⁸

¿En qué se diferencian las cepas altamente oncogénicas de VPH de las no oncogénicas? Básicamente en que las secuencias de sus genes E6 y E7 no son similares y, por consiguiente, en las cepas no oncogénicas esos genes intervienen en el ciclo productivo del virus, pero no degradan a p53 ni a pRB.³⁹

Epidemiología

Prevalencia

El virus del papiloma humano es una de las causas más comunes de infecciones por transmisión sexual. Instituciones como los CDC de Estados Unidos (Centers for Diseases Control and Prevention) han señalado que el riesgo de adquirir una infección por el virus del papiloma humano en varones o mujeres sexualmente activos es por lo menos de un 50% durante su vida sexual activa.⁴⁰

Los estudios coordinados por la International Agency for Research on Cancer (IARC) en más de 18.0000 mujeres mayores de 15 años en 13 países han mostrado tasas de prevalencia de ADN de HPV que van desde 1,6% en España y Hanoi (Vietnam), con tasas de incidencia muy bajas de cáncer cervical, hasta 27% en Nigeria, con una tasa de cáncer cervical muy alta (10). Existe una relación directa entre la prevalencia de la infección por HPV y la incidencia de cáncer cervical.⁴¹ En Estados Unidos la prevalencia de HPV en adolescentes y mujeres jóvenes oscila entre 51% y 64%. La prevalencia de la infección por HPV en hombres es menos definida fundamentalmente por la dificultad en la obtención de las muestras adecuadas para la detección de ADN.⁴² Los estimativos generales de infección por HPV en hombres oscilan entre 16% y 45% y son similares o superiores a los encontrados en mujeres. En el varón la infección se produce, como en las mujeres con el inicio de las relaciones sexuales, cada vez en edades más tempranas de la vida y casi todos los hombres son asintomáticos. Estudios epidemiológicos han postulado la existencia de un agente transmitido sexualmente de hombre a mujer, por ello se cree que el hombre cumple un papel importante en la transmisión del HPV.⁴³ Se ha encontrado que a mayor diferencia de edades con la pareja sexual masculina, se incrementa el riesgo de infección por HPV (16) y esto probablemente se explique por la experiencia sexual del hombre durante los años transcurridos y por la multiplicidad de compañeras sexuales, a diferencia de las mujeres.⁴⁴

La prevalencia es mayor en mujeres menores de 25 años y disminuye paulatinamente hasta llegar a los niveles más bajos en la cuarta o quinta décadas ⁴⁵. No obstante, existen autores que han observado un segundo pico después de la quinta década, dando lugar a una curva bimodal, muy común en los países latinoamericanos. El primer pico representa la rápida adquisición de las infecciones después del comienzo de la actividad sexual, suele durar de 8-10 meses y en condiciones de inmunidad habituales es eliminada en la mayoría de los casos. El segundo pico se da en mujeres posmenopáusicas, estaría dado por la reactivación de infecciones latentes (pero todavía no se demuestra un estado de latencia para el HPV) o puede representar nuevas infecciones .⁴⁶

A nivel global las estadísticas indican que la prevalencia por el virus del papiloma humano se calcula entre el 9 y 13%, esto es, 630 millones de personas infectadas en todo el mundo.⁴⁷

En las mujeres estudiadas de los grupos de edad de 15 a 25 años, 80% de las infecciones por el virus del papiloma humano es transitorio, es decir la anomalía desaparece por sí sola. No se sabe cuál es el mecanismo, pero se considera que esto representa una inmunidad mediada a nivel celular. También se ha demostrado que el 70% de las lesiones de los virus del papiloma humano desaparece en un año y el 91% en dos años. Esto sugiere que se trata de un virus que si bien se disemina con facilidad, sus signos también se resuelven y entran en remisión.⁴⁸ La duración promedio de las infecciones por el virus del papiloma humano es de ocho meses, aunque cierto tipo es persistente. El resultado final de una infección por HPV está determinado por el tipo de HPV; por la respuesta inmune del huésped, que se refiere a los factores genéticos e inmunológicos son importantes para el desarrollo de la enfermedad por HPV aunque su papel no ha sido establecido con claridad, y por otros cofactores, es decir por elementos que aumentan la probabilidad de progresión de la infección hacia el cáncer como ser el consumo de tabaco y alcohol.⁴⁹

Incidencia

La adquisición de la infección es muy común, en adolescentes y en personas jóvenes. Se estima que el 75% de la población sexualmente activa puede adquirir la infección durante la vida. La incidencia calculada en Estados Unidos es de 6.2 millones de casos nuevos por año. El factor de riesgo más consistente y documentado para la infección por HPV es el número de compañeros sexuales. Otros factores de riesgo para adquirir la infección por HPV son la iniciación temprana de relaciones sexuales.⁵⁰

Influencia geográfica en la distribución de HPV.

Es importante considerar la influencia geográfica en la distribución del tipo de HPV. En países en vías de desarrollo el 20% de los cánceres en mujeres son causados por HPV, o sea que es la causa más importante de cánceres en mujeres. Mientras que el 10% de los cánceres de la cavidad oral son producidos por el HPV .⁵¹ En Argentina, el promedio de muerte por cáncer oral entre 1997 y 2000 fue de 1,15 por 100.000 habitantes. La incidencia estimada a partir de los datos de mortalidad con la aplicación del sistema

desarrollado por el IARC está entre 2,67 y 2,95 nuevos casos por 100.000 habitantes por año.⁵²

El estudio de prevalencia efectuado de acuerdo con las áreas geográficas en el mundo calcula por ejemplo que en Canadá es de un 13.3%, en Centroamérica de un 14.5%, en Sudamérica del 16.6%, en Europa del 15.3%, en China del 18% y en África (en particular el sur de África) hasta el 41%. Por lo tanto esta enfermedad tiene una incidencia variable en diferentes partes del mundo, al igual que el tipo de virus que prevalece en cada área.⁵³ La persistencia de la infección por el virus del papiloma humano es en promedio de un año y puede extenderse hasta dos años por el tipo; es importante entender que cuanto mayor sea el grado de persistencia, más alto es el riesgo de que aparezca una lesión de alto grado o de tipo canceroso.⁵⁴

A pesar de la importancia clínica del estudio de la prevalencia y de la incidencia de esta infección, en Cuba no existen tales estudios, por lo que los autores de este trabajo consideran que esto constituye un problema para el diagnóstico de tal infección.

Asociación de los tipos de HPV con las lesiones bucales

Se han identificado los tipos que se incluyen en las lesiones orales: 1,2,3,4,6,7,10,11,13,16,18,31,32,33,35 y 57. El 13 y 32 son exclusivos de cavidad bucal.⁵⁵ Estos virus poseen marcado epiteliotropismo e inducen lesiones hiperplásicas como: vegetaciones, verrugosidades y papilomas tanto en mucosa oral como en piel.⁵⁶ La mayoría son de bajo grado de riesgo (no oncogénico) y están asociados con lesiones papilomatosas benignas; 6 y 11 están asociados a papiloma bucal y son considerados los subgrupos más comúnmente hallados en cavidad bucal; 6 y 4 asociado a verruga vulgar; 11 asociados a condiloma acuminado; 13 y 32 asociado a hiperplasia epitelial focal y tienen bajo potencial de progresión maligna.⁵⁷ En contraste, los genotipos de alto riesgo (oncogénicos) como el tipo 16, 18, 31, 33 y 35; se asocian con leucoplasia y carcinoma escamocelular y son considerados desde 1995, carcinogénicos sobre bases epidemiológicas y moleculares por la Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC, Lyon; Francia) perteneciente a la OMS.⁵⁸

Recientes estudios detectaron al genoma de HPV en 23,3% de los pacientes de un grupo control, en 45,7% de leucoplasias orales y 39,4% de carcinomas oral de células escamosas. Solamente HPV-16 ($p=0,0005$) fue detectado perceptiblemente con más frecuencia en las leucoplasias (40%) y carcinomas oral de células escamosas (33,3%) comparado con los controles (0%). No se encontró ninguna relación significativa entre la presencia de genoma viral y las variables clinicopatológicas principales. Según estos resultados, la presencia de HPV-16 se asocia perceptiblemente a leucoplasia oral y a las lesiones de carcinoma oral de células escamosas, por lo tanto según este estudio el virus puede ser un elemento carcinógeno en esta patología.⁵⁹

Se ha detectado al HPV en lesiones benignas, premalignas y malignas de la cavidad bucal. Entre las lesiones bucales benignas se incluyen: el papiloma bucal, verruga vulgar bucal, condiloma acuminado bucal e hiperplasia epitelial focal, hiperplasia fibrosa, hiperplasia papilomatosa; entre las lesiones premalignas o malignas se incluyen:

lesiones producidas por acción del tabaco, queratosis, queratoquiste odontogénico, ameloblastoma, liquen plano oral, leucoplasia vellosa, carcinoma escamocelular.⁶⁰

Implicaciones de la presencia de ADN de HPV en mucosa oral normal

Existe poca información de la prevalencia de ADN de HPV en la mucosa bucal clínicamente sana. Sin embargo se ha podido demostrar en algunos trabajos científicos la presencia de tipos de HPV de alto riesgo oncogénico, en muestras de mucosa bucal normal. Los subtipos más frecuentemente hallados fueron: 16 (10%) y 18 (11%). Se desconoce el significado de este hallazgo, pudiendo pensarse que el virus todavía no ha producido lesión o que en muchos casos las lesiones pueden remitirse espontáneamente.⁶¹ No obstante, la proporción es muy inferior a la demostrada en los carcinomas. Algunos autores han demostrado que la infección por HPV de alto riesgo puede ser un cofactor en la carcinogénesis oral y que la infección latente por el virus es común. La presencia del virus del papiloma humano no sería suficiente para ocasionar la transgresión maligna, siendo necesarios probablemente cambios genéticos adicionales para la progresión a un estadio neoplásico.⁶² El hallazgo de ADN de HPV en mucosas normales, señalaría que el virus por sí solo no podría asociarse a malignidad, ya que el curso clínico de una infección puede ser la regresión, la persistencia o la progresión en dependencia de múltiples cofactores tales como compromiso inmune, tabaquismo, carencias nutricionales, acción hormonal, alcoholismo y predisposición genética.⁶³ El ADN de HPV ha sido demostrado en muestras orales de sujetos sanos en numerosos estudios, dejando aclarado que la mucosa oral puede actuar como un reservorio para nuevas infecciones por HPV y /o una fuente de recidiva de lesiones por HPV. Si bien los hallazgos de HPV en mucosa normal varían de 0,1% hasta 60%, el conocimiento de la prevalencia de HPV en ella es un importante paso para poder aportar la evidencia epidemiológica necesaria para establecer la asociación entre HPV y carcinoma de células escamosas. Además en mucosa oral normal se observó HPV de alto riesgo y con una alta prevalencia del 55%.⁶⁴

HPV y lesiones bucales premalignas

Durante los últimos años se puso en evidencia la implicación del HPV en el desarrollo de lesiones precancerígenas y del carcinoma escamocelular de la cavidad bucal.⁶⁵ La alta prevalencia de la infección por este virus en el caso de lesiones bucales premalignas indica que la infección podría ser un evento temprano en el proceso de transformación maligna. La asociación epidemiológica del HPV con carcinoma de células escamosas, así como la evidencia biológica dada por la transformación de las células epiteliales por oncogenes del virus sugiere que los HPV específicos son importantes para el proceso de malignización, sin que este determine el tamaño ni el estado del tumor⁶⁶.

Es conveniente aclarar que la detección temprana de las lesiones bucales precancerosas asociadas al HPV resulta primordial para el tratamiento oportuno del paciente. Asimismo, la persistencia de la infección por el HPV en lesiones bucales, es importante, más aún si se encuentra asociada con hábitos tales como el tabaquismo y el alcoholismo. La combinación de factores de riesgo podría potenciar cambios celulares de lesiones clínicamente benignas con transformación premalignas y/o malignas de la cavidad bucal.

Papel de la infección por HPV en las lesiones orales malignas

El HPV es considerado un factor de riesgo en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, ya que se asocia con el riesgo de desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, no todos los tipos de HPV se asocian con la producción de cáncer.

En 1985 fue descrita por primera vez la relación entre HPV y el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello. Estudios epidemiológicos y biológicos recientes han relacionado al HPV de alto riesgo (HPV-16 y HPV-18) con algunos cánceres de cabeza y cuello, en concreto con lesiones escamosas de cavidad oral.⁶⁷ A través de las técnicas de biología molecular (PCR), se halló que aproximadamente del 20 al 70% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello tienen HPV tipo 16 o 18. ⁶⁸ De éstos el más frecuentemente detectado fue el 16 encontrándose en el 75% de los cánceres bucales. Mientras que el tipo 18 fue detectado en un 30% de los carcinomas bucales. Algunos estudios sugieren que la carcinogénesis de la mucosa oral procede a través de mecanismos diferentes en aquellos HPV de alto riesgo y es posible que cuando una combinación de varios tipos de HPV están juntos, actúen sinérgicamente y causando malignidades. ⁶⁹ Los carcinomas orales, como otras malignidades relacionadas al HPV en la zona aerodigestiva superior, parecen tener bajo número de ADN de HPV, produciendo generalmente productos más débiles de PCR que especímenes cervicales positivos de HPV. El papel de la infección por HPV en la carcinogénesis oral se plantea por la posibilidad de inmortalización de los queratinocitos infectados. A pesar que la infección por HPV ha sido implicada como un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer oral; sugerido por las similitudes histológicas entre las lesiones de la mucosa oral y genital y por estudios *in vitro* que demostraron que el HPV puede persistir en los queratinocitos orales, la comprensión del rol del HPV en carcinogénesis oral se ha obstaculizado debido a la amplia variación de la prevalencia de HPV (10-80%) hallada en los diferentes estudios; en lesiones orales preneoplásicas y neoplásicas, incluso empleando los métodos de PCR. No obstante, las razones de estas discrepancias son todavía confusas por las diferencias en los métodos de muestreo, los perfiles de los pacientes y los sistemas de detección los que podrían llevar a conclusiones inexactas. Además la presencia de HPV también ha sido observada en lesiones orales benignas y en la mucosa normal de pacientes sin verrugas o tumores. La patogénesis de los tumores orales también se ha relacionado con infección viral persistente HPV con interacciones moleculares con HIV que contribuirían a las alteraciones genéticas que desencadenarían el desarrollo de tumor participando como cofactores en el desarrollo del carcinoma epidermoide oral por activación, amplificación y sobre expresión de oncogenes preexistentes dentro de los tejidos neoplásicos.⁷⁰

Manifestaciones clínicas

Las lesiones mucosas que contienen uno o más subtipos del VPH se presentan clínicamente como zonas únicas o múltiples de engrosamiento del epitelio, a menudo con superficie papilar. La presencia de proyecciones superficiales finas de aspecto piloso (papilares) es común en algunas lesiones. Las lesiones pueden estar elevadas y mostrar un tallo fino (pediculadas), o ser planas y difusas sobre una base ancha (sésiles). La

mayoría son blanquecinas, pero las lesiones más planas y de base ancha pueden ser rojizas o presentar color rosado de la mucosa oral normal, esto depende del grado de queratinización de la mucosa generalmente son asintomáticas.

En la cavidad oral ha sido asociado con:

Papiloma plano

Hiperplasia epitelial papilar focal, frecuente en la parte posterior de la cavidad oral, paladar blando, uvula, las superficies dorsal y ventral de la lengua, la encía y la mucosa yugal. Que contiene células coilocíticas, así como VPH-6 y VPH-11.

Algunos investigadores sostienen que todas las formas de hiperplasia epitelial papilar focal tienen una etiología viral. Dado que los papilomas también presentan una serie de rasgos morfológicos observados en la verruga vulgar y en el condiloma acuminado, en los cuales se ha demostrado el papel etiológico del VPH, podría tratarse de lesiones de etiología también vírica, a pesar de hallarse el virus en cantidades indetectables empleando los métodos actuales de laboratorio.

Clínica

Los papilomas planos son las neoplasias benignas más frecuentes del epitelio oral. Es una lesión papilar exofítica que suele medir menos de un cm de diámetro. Puede ser sésil, pediculado, blanco (queratinizado) o rosado (no queratinizado). Se presentan en cualquier localización de la boca en pacientes de todas las edades. No obstante, la incidencia es más alta en el paladar blando, en pilares faríngeos y en la úvula. Suelen ser lesiones solitarias, aunque a veces pueden presentarse lesiones múltiples en pacientes jóvenes. En el epitelio, los coilocitos pueden ser evidentes o no. Aunque estas lesiones no parecen contener material genómico del VPH, la investigación mediante hibridación in situ del ADN señala que suelen ser detectables los subtipos 6 y 11 del VPH.

Histopatología

El papiloma plano se caracteriza por una capa papilar gruesa de epitelio plano queratinizado o no queratinizado y un núcleo central de tejido conjuntivo fibrovascular. Las proyecciones papilares pueden ser largas y digitiformes, o cortas, redondeadas y romas. El epitelio presenta, generalmente, un patrón de maduración normal, aunque a veces se ha observado un grado leve de hiperplasia basal. Las variaciones histológicas que se observan en el papiloma plano pueden representar el espectro morfológico normal de una lesión única, o pueden indicar que el papiloma plano constituya un grupo heterogéneo de lesiones papilares con etiologías diferentes.

Tratamiento

Consiste en la extirpación quirúrgica sencilla de la base de la lesión y una pequeña área del tejido conjuntivo que la rodea, las recidivas son raras.

Verruga vulgar

Hiperplasia epitelial papilar focal, que contiene comúnmente células coilocíticas del VPH-2 o el VPH-6; se presenta frecuentemente en las manos y en la parte anterior de la boca de los niños.

La verruga común se conoce generalmente como verruga cuando se presenta sobre la piel. Se encuentra comúnmente en las manos y dedos de los niños. El virus que contiene las células epiteliales puede propagarse por autoinoculación; las lesiones se extienden desde los dedos a otros puntos, en especial los labios, el paladar duro y las encías. Los subtipos 2 y 6 del VPH están presentes en casi todas las lesiones.

Clínica

Las lesiones son pápulas o nódulos exofíticos, queratinizados y sésiles, con superficies verrugosas (coliflor). Las lesiones miden de 2 a 5 mm de diámetro, aunque a veces se presentan lesiones de mayor tamaño. Las lesiones de la piel y la mucosa oral son de aspecto similar, salvo en que las lesiones orales suelen ser blancas, mientras que las lesiones cutáneas suelen ser de color marrón grisáceo. Esta diferencia de coloración entre las lesiones cutáneas y las mucosas está relacionada principalmente con el entorno húmedo de la boca, en comparación con el entorno seco de la superficie cutánea.

Histopatología

Las lesiones están constituidas por proliferaciones epiteliales papilares, que contienen múltiples proyecciones digitiformes que presentan hiperqueratosis y una destacada capa de células granulosas. Existen grados leves de hiperplasia basal, así como crestas epiteliales orientadas radialmente. Se ha observado un número variable de células epiteliales superficiales con núcleos retraídos y aclaramiento perinuclear (coilocitosis), lo cual indica infección por VPH. El tejido conjuntivo presenta espacios vasculares dilatados y cantidades variables de células de inflamación crónica. El estudio ultraestructural e inmunohistoquímico de las lesiones muestra partículas víricas.

Tratamiento

Algunas lesiones revertirán espontáneamente. Las que persisten deberían ser extirpadas quirúrgicamente. Puede producirse recidiva de las lesiones intraorales, pero es rara.

Condiloma acuminado

Áreas focales múltiples, papilares o sésiles, de hiperplasia epitelial de las mucosas genital y oral, que contienen coilocitos y VPH-6 y VPH-11 y son difíciles de erradicar.

El condiloma acuminado, denominado vulgarmente verruga genital o venérea, se presenta con mayor frecuencia en los órganos genitales, aunque son frecuentes las lesiones orales. Las lesiones son causadas por el virus del papiloma humano (generalmente VPH-6 y VPH-11). Aunque muchas lesiones orales se adquieren a través del contacto sexual orogenital algunos casos se transmiten por contacto no sexual o por autoinoculación a partir de las lesiones genitales. Suele manifestarse en el dorso de la lengua, en los labios, en la mucosa bucal, en la encía y en el paladar.

Clínica

El condiloma acuminado se presenta en forma de pápulas o placas sésiles, solitarias o múltiples, de color rosado, con una superficie en empedrado o como lesiones papilares pediculadas. Las lesiones orales se presentan generalmente sobre la mucosa no queratinizada de los labios, el suelo de la boca, las superficies lateral y ventral de la lengua, la mucosa yugal y el paladar blando. Pueden existir lesiones gingivales, aunque son raras.

Histopatología

Las lesiones se caracterizan por una proliferación epitelial que presenta superficies anchas, romas o redondeadas. El epitelio puede ser no queratinizado o para queratinizado, las lesiones presentaran a menudo un grado intenso de acantosis y/o hiperplasia pseudoepitelomatosa con un grado entre moderado e intenso de hiperplasia basal. En la región basal suele existir un mayor número de figuras mitóticas. El estrato espinoso del epitelio es generalmente hipercelular, con un grado variable de pleomorfismo nuclear. Un rasgo característico del condiloma acuminado es la presencia de un numero variable de células espinosas superficiales que muestran núcleos retraídos con zonas claras perinucleares (coilocitos), que indican una infección por VPH. El tejido conjuntivo suele estar edematoso, mostrando espacios vasculares prominentes y un grado variable de inflamación crónica.

Tratamiento

Un condiloma pequeño, solitario, se trata con éxito mediante una extirpación simple que incluya un estrecho borde de mucosa clínicamente normal alrededor de la base del tallo. Las lesiones múltiples aisladas pequeñas se tratan de modo similar. Las grandes lesiones carnosas son más difíciles de tratar. Aunque el podofilino tópico se emplea para tratar las lesiones genitales, es peligroso para tratar lesiones orales.

Hiperplasia epitelial focal o enfermedad de Heck

Diversas zonas, papilares o sésiles, de hiperplasia epitelial de la mucosa oral, en pacientes jóvenes de grupos de población específicos, que con frecuencia revierte espontáneamente; el epitelio se encuentra engrosado en gran medida y contiene coilocitos, así como VPH-13 y VPH-32.

Esta afección se encuentra principalmente en grupos de indios nativos de América del Norte, Centroamérica y Brasil, pueblos nativos nórdicos y otros grupos de Europa y África.

Las lesiones suelen ser múltiples y, a menudo, afectan la mucosa yugal y labial. Las lesiones son sésiles y pueden ser de color rosa o blanco. Aunque la mayoría de las lesiones aparecen en niños, también pueden encontrarse en grupos de edades más avanzadas. Recientemente, se han encontrado lesiones en sujetos VIH-positivos y en otros pacientes inmunodeprimidos. En niños, la mayoría de las lesiones remiten espontáneamente. Si las lesiones persisten pueden extirparse quirúrgicamente.

Histopatología

La superficie de las lesiones de hiperplasia epitelial focal se caracteriza por capas considerablemente engrosadas de paraqueratina y acantosis externa. Las células epiteliales del estrato espinoso superior presentan núcleos aumentados de tamaño y citoplasma vacuolado claro (coilocitos) que indican infección por VPH. La capa de células basales muestra un aumento de la actividad mitótica. Un hallazgo frecuente es la presencia en el estrato espinoso de células con una disposición poco habitual del material nuclear, que se asemeja a figuras mitóticas anormales, y que se denomina células o cuerpos mitosoides. El tejido conjuntivo subyacente suele ser laxo y estar bien vascularizado, y presenta un infiltrado variable de linfocitos.

Técnicas diagnósticas de HPV empleadas en cavidad bucal

La clarificación de los riesgos asociados con la infección oral por HPV esta obstaculizada por la ausencia de un método gold estándar para la detección oral de HPV. La detección temprana de lesiones asociadas al HPV en la mucosa bucal resulta imprescindible en la prevención del cáncer bucal por lo que hay consenso sobre la necesidad de desarrollar una prueba de laboratorio sensitiva validada para detectar HPV. Muchas investigaciones serían necesarias para determinar el uso del test de HPV con respecto a la prevención, terapia, resultado y vigilancia de la recurrencia de lesiones orales. Existe la posibilidad de encontrar material genético de HPV en mucosa normal o lesionada, ya sea en lesiones benignas o malignas. En mucosa sana y en relación con el método de estudio empleado, es posible el hallazgo de HPV en el 13-40% de las muestras, con material obtenido por biopsias, citología exfoliativa (citobrush, hisopo o espátula) o por enjuague bucal (33). Los métodos citológicos se han usado principalmente para el diagnóstico de enfermedad en la mujer, poniendo de manifiesto las alteraciones morfológicas que la infección por HPV podría producir. Existen muchas técnicas con una gran variabilidad en cuanto a su sensibilidad y especificidad para detectar ADN viral. De acuerdo a los datos obtenidos se hallan tres categorías de sensibilidad: métodos inmunológicos ponen de manifiesto la presencia de anticuerpos frente a HPV (51). Esta determinación tiene una limitada sensibilidad produce resultados de difícil interpretación y habitualmente no permite diferenciar los distintos genotipos que producen la infección. Su utilización estaría dirigida fundamentalmente a estudios epidemiológicos y de prevalencia. No se recomiendan para el diagnóstico de la enfermedad. La hibridación del ADN es una técnica que permite determinar la presencia del virus y más específicamente de su ADN (28). La hibridación realizada con dos tipos de sondas múltiple, (una contiene genotipos de bajo riesgo y la otra contiene los de alto riesgo) tiene una limitada sensibilidad y no permite averiguar genotipo exacto, lo que conlleva a determinados problemas de tipo epidemiológicos y social (14); *in situ* puede detectar más de 10 copias del ADN viral por célula; el Southern blot puede detectar de 1 a 10 copias del ADN viral por célula. Las dos primeras técnicas tienen una sensibilidad moderada y el análisis de la longitud de los fragmentos de restricción de la amplificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR-RFLP) puede detectar hasta una copia del ADN viral por célula y permite el genotipado individual de HPV por lo que está considerado el de más alta sensibilidad (55). Algunos reportes han considerado que el uso de exfoliación celular podría subestimar la detección viral, mientras que otros han obtenido resultados similares con análisis de biopsias.

Las biopsias tienen como limitante de que no provee información sobre el genotipo del virus infectante, además de no permitir a veces la detección del virus porque las células aparecen como normales (56). El empleo de microscopio electrónico tiene como limitaciones que sólo puede emplearse en lesiones en las que el número de partículas virales resulta muy alto, además de ser un método muy costoso y laborioso (28). Para resumir los mejores métodos diagnósticos son las pruebas moleculares entre las que se cuentan la hibridación con sondas genéricas o específicas para cada genotipo, bien sea del genoma completo o de fragmentos amplificados mediante la PCR.

Los autores del presente trabajo consideran que la falta de un sistema simple de cultivo de células de monocapa para el análisis y propagación del virus ha retrasado de forma sustancial el desarrollo de estrategias diagnósticas y terapéuticas para la infección por VPH. La utilización de biopsias, es el método utilizado en Cuba. Se considera que esto pudiera perjudicar el diagnóstico diferencial pues con este método se corre el riesgo de que se observen los coilocitos o no.

Conclusiones

La infección por HPV es una de las causas más comunes de infecciones por transmisión sexual, siendo cada vez más las edades tempranas las más afectadas. Casi todas las infecciones son transitorias, controladas por la respuesta inmune, sólo algunas se vuelven crónicas o persistentes y éstas son las que tienen mayor potencial oncogénico. La aparición del cáncer bucal en edades cada vez más tempranas se encuentra relacionada con la presencia de este virus. Los tipos HPV-16 y HPV-18 son los más relacionados con las lesiones escamosas de la cavidad bucal. Las manifestaciones clínicas en la cavidad bucal son: el papiloma plano, la verruga vulgar, el condiloma acuminado y la hiperplasia epitelial focal o enfermedad de Heck.

Referencias bibliográficas

1. Colectivo de autores. Guías Prácticas de Estomatología. La Habana. Editorial Ciencias Médicas, 2007. (5p)
2. De Oliveira LR, Ribeiro-Silva A, Zucoloto S. Perfil de la incidencia y la supervivencia de los pacientes con carcinoma de células escamosas oral en una población brasileña Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_issuetoc&pid=1676244420090001&lng=es&nrm=1.
3. García-García V, Bascones Martínez A. Cáncer oral: Puesta al día. Av Odontoestomatol, Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v25n5/original1.pdf>
4. García García V, González-Moles MA, Bascones Martínez A. Bases moleculares del cáncer oral. Revisión bibliográfica. Av Odontoestomatol [Internet]. 2013 [aprox.9p.]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852005000600002
5. Organización Panamericana de la Salud. Plan de Acción Regional de Prevención y Control del Cáncer [monografía en Internet]. Washington DC; 2010. Disponible en: <http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/NC/pcc-stakeholders-08.htm>
6. Rodríguez Salvá A, Martín García A. El Registro Nacional de Cáncer de Cuba. Procedimientos y Resultados. Rev Bras Cancerolog. [Internet]. 2011;171-77. Disponible en: http://www.inca.gov.br/rbc/n_47/v02/pdf/artigo6.pdf
7. Ariosa Argüelles JC, Valentín González F, Rodríguez González GM, Rodríguez Reyna JC. Cáncer bucal. Estudio de cinco años. Rev Méd Electr [Internet]. 2013 Disponible en: <http://www.cpimtz.sld.cu/revista%20medica/ano%202013/vol6%202006/tema11.htm>

8. Sansó Soberats FJ, Alonso Galbán P, Torres Vidal RM. Mortalidad por cáncer en Cuba. Rev Cubana Salud Pública. 78-94. Disponible en:<http://www.scielosp.org/pdf/rcsp/v36n1/spu09110.pdf>
9. García García V, González-Moles MA, Bascones Martínez A. Bases moleculares del cáncer oral. Revisión bibliográfica. Av Odontoestomatol [Internet].2013 Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852005000600002&lng=es.doi: 10.4321/S0213-12852005000600002
10. De Moura Campos Montoro JR, Hilton Alves H, De Souza L, Livingstone D, Daniel Melo H, Costa Tiveron R. Factores pronósticos en el carcinoma de células escamosas de la cavidad oral. Rev Bras Otorrinolaringol. [Internet].2014Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992008000600008&lng=en. doi: 1590/S0034-72992008000600008.
11. Ariosa Argüelles JC, Valentín González F, Rodríguez González GM, Rodríguez Reyna JC. Cáncer bucal. Estudio de cinco años. Rev Méd Electr [Internet]. 2012[aprox.6p.].Disponible en: <http://www.cpimtz.sld.cu/revista%20medica/ano%202012/vol6%202006/tema11.htm>
12. García-Montesinos Perea B, Val Bernal JF, Saiz Bustillo R. Estudio inmunohistoquímico del carcinoma epidermoide de labio. Med Oral Patol Oral Cir Bucal [Internet]. 2011 [aprox.7p.]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-444720050050012&lng=es.
13. Colectivo de autores. Tratamiento del cáncer bucal. En: Normas de tratamiento cáncer de cabeza y cuello. La Habana: Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR); 2010.
14. Santana Garay JC. Prevención y Diagnóstico del cáncer Bucal. La Habana: Ciencias Médicas; 2002.
15. Arias F, Villafranca E, Dueñas MT, Vera R. Factores pronósticos en el carcinoma de cabeza y cuello. Anales Sis San Navarra [Internet].2014 Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol24/suple1/PDF/06-FP%20cabeza.pdf>.
16. Duarte Ruiz B, Cuesta Gil M, Navarro Cuellar I, Castrillo T. Cáncer de cavidad oral: generalidades y diagnostico precoz. En: Navarro Vila C, Garcia Marin F, Ochandiano Caicoya S. Cirugía Oral. España: ARAN Ediciones SL; 2008. p. 52-66.
17. Shiboski CH, Da Costa MM, Palefsky JM, Jordan RCK. Lack of association between HPV infection and oral tongue carcinoma in young and older patients. S362. San Francisco: Proceedings of the 7th Int Conference on Head and Neck Cancer; 2008. p. S362.
18. García-Cuellar CM, González Ramírez IC, Granados García M. VPH y los Carcinomas de Cavidad Bucal y Bucofaringe. Cancerología. [Internet]. 2017
19. Gallegos-Hernández JF. El cáncer de cabeza y cuello. Factores de riesgo y prevención Cir Ciruj [Internet]. 2006 [aprox.6p.]. Disponible en: <http://redalyc.uaemex.mx/redalyc/html/662/66274413/66274413.html>

20. Flores-de la Torre C, Hernández-Hernández DM, Gallegos-Hernández JF. El virus del papiloma humano como factor pronóstico en pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello. *Cir Ciruj* Disponible en: <http://www.nietoeditores.com.mx/download/Cirurgia%20y%20Cirujanos/mayojuño2010/esp/CIR%20CIR%203%20esp%206%20HUMANO.pdf>
21. Harald zur Hausen. Virus, oncogenes y cáncer. 2013. (20 p) Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213128520100002.
22. Schwartz S, Daling J, Doody D, Wipf G, Carter J, Madeleine M, et al. Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst* 2011;90: 1626-36
23. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2012;24 Suppl 3:42-51
24. Javier Reyes Jimenez. *Infectología Clínica*.2010.(6p) Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S021312852010000200002
25. Ha PK, Califano JA. The role of human papillomavirus in oral carcinogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med* 2011; 15:188-96
26. Snijders PJ, Hogewoning CJ, Hesselink AT, Berkhof J, Voorhorst FJ, Bleeker MC, et al. Determination of viral load thresholds in cervical scrapings to rule out CIN 3 in HPV 16, 18, 31 and 33-positive women with normal cytology. *Int J Cancer* 2011; 119:1102-7.
27. Luciani S, Winkler J. Prevención del cáncer cervicouterino en el Perú: lecciones aprendidas del proyecto demostrativo tamizaje y tratamiento inmediato (TATI) de las lesiones cervicouterinas. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2014.
28. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. 2015; 366:991-8
29. Tarkowski TA, Koumans EH, Sawyer M, Pierce A, Black CM, Papp JR, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection and abnormal cytologic test results in an urban adolescent population. *J Infect Dis* 2014; 189:46-50.
30. Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis* 2013; 6:21-31.
31. Sánchez-Alemán MA, Uribe-Salas F, Conde-González CJ. La infección por el virus del papiloma humano, un posible marcador biológico de comportamiento sexual en estudiantes universitarios. *Salud Pública Mex* 2009; 44:442-7.
32. Gómez García E, Gómez Mampaso S, Conde Somoza E, Manganto Pavón E, Navio Niño S, Allona Almagro A. Infección por Papilomavirus en el hombre. Estado actual. *Actas Urol Esp* 2011; 29:365-72.
33. Colectivo de autores. *Microbiología Estomatológica. Fundamentos y guía práctica*. 2011. (10p) Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?Script=sci_arttext&pid=S0213-12852010000200002

34. Colectivo de autores. Patología clínica: frecuencia de infección por virus del papiloma humano en citologías vaginales. 2011. Disponible en: <http://www.geosalud.com/VPH/canceroral.htm>
35. Peter A.Reichart, Hans Peter Philipsen. Atlas de Patología Oral. 2008. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S02131285201000200002
36. Julio Cesar Santana Garay. 2. ed. Atlas de patología del complejo bucal. Editorial Ciencias Médicas. La Habana. 2010.
37. Valderrama CM, Campos FE, Cazares González E, Cárcamo CP, García PJ. Factores asociados a lesiones cervicales o presencia del Virus del Papiloma Humano en dos poblaciones de estudiantes de Lima. Rev Peruana Med Experim Salud Pública. 2010; 24:234-9.
38. Franco EL, Villa LL, Ruiz A, Costa C. Transmission of cervical human papillomavirus infection by sexual activity: Differences between low and high oncogenic risk types. J Infect Dis 2009; 172:756-63.
39. Reina JC, Muñoz N, Sánchez GI. El estado del arte en las infecciones producidas por El Virus del Papiloma Humano. Colomb Méd 2016; 39:189-95.
40. Kaye JN, Starkey WG, Kell B, Biswas C, Raju KS, Best JM, et al. Human papillomavirus type 16 in infants use of DNA sequence analyses to determine the source of infection. J Gen Virol 2016; 77:1139-43.
41. Tenti P, Zappatore R, Migliora P, Spinillo A, Belloni C, Carnevali L. Perinatal transmission of human papillomavirus from gravidas with latent infections. Obstet Gynecol 2010; 93:475-9.
42. Tseng CJ, Lin CY, Wang RL, Chen LJ, Chang YL, Hsieh TT, et al. Possible transplacental transmission of human papillomavirus. Am J Obstet Gynecol 2009; 166: 35- 40.
43. Scully C, Field JK, Tanzawa H. Genetic aberrations in oral or head and neck squamous cell carcinoma 2: Chromosomal aberrations. Oral Oncol 2016; 36:311-27.
44. Summersgill KF, Smith ME, Levy BT, Allen JM, Haugen TH, Turek LP. Human papillomavirus in the oral cavities of children and adolescents. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2011;92:62-9.
45. Gutman LT, Herman ME, Phelps WC. Transmission of human genital papillomavirus genital disease: comparison of data from adults and children. Pediatrics 2010; 91:31-8.
46. Syrjänen SM. Basic concepts and practical application of recombinant DNA techniques in detection of human papillomavirus (HPV) infection. APMIS 1999; 98:95-110.
47. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. Am J Med 2007;102 (5A):3-8.
48. Ferreccio C, Prado RB, Luzoro AV, Ampuero SL, Snijders PJ, Meijer CJ, et al. Population-based prevalence and age distribution of human papillomavirus among women in Santiago de Chile. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2015; 13:2271-6.

49. Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, Snijders PJ, Arslan A, Anh PT, et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer* 2013;119:2677-84.
50. Steele C, Fidel Jr PL. Cytokine and chemokine production by human oral and vaginal epithelial cells in response to *Candida albicans*. *Infect Immun* 2015; 70:577-83.
51. Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, Wang D, Turek LP, Haugen TH. HPV prevalence and concordance in the cervix and oral cavity of pregnant women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2015;12:45-56.
52. Schneider A, Kirschhoff T, Meinhardt G, Gissmann L. Repeated evaluation of human papillomavirus 16 status in cervical swabs of young women with a history of normal Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 2006;79:683-8.
53. Lörincz A. Molecular methods for detection of human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol Clin of North Am* 2010;23:707-15.
54. Chang F, Syrjänen S, Kellokoski J, Syrjänen K. Human papillomavirus (HPV) infections and their associations with oral disease. *J Oral Pathol Med* 2010;20:305-17.
55. Adler-Storthz K, Newland JR, Tessin BA, Yeudall WA, Shillitoe EJ. Identification of human papillomavirus types in oral verruca vulgaris. *J Oral Pathol Med* 2016;15:230-5.
56. Miller CS, White DK. Human papillomavirus expression in oral mucosa, premalignant conditions, and squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2016;82:57-68.
57. Yang YY, Koh LW, Tsai JH, Tsai CH, Wong EF, Lin SJ, Yang CC. Involvement of viral and chemical factors with oral cancer in Taiwan. *Jpn J Clin Oncol* 2012;34:176-83.
58. Taira AV. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis* 2014; 10:1915-23.
59. Llamas-Martínez S, Esparza-Gómez G, Campo-Trapero J, Cancela-Rodríguez P, Bascones-Martínez A, Moreno-López LA, et al. Genotypic determination by PCR-RFLP of Human Papillomavirus in normal oral mucosa, oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma samples in Madrid (Spain). *Anticancer Res* 2012;28:3733-41.
60. de Villiers EM. Heterogeneity of the human papillomavirus group. *J Virol* 2005; 63:4898-903.
61. Jiménez C, Correnti M, Salma N, Cavazza M, Perrone M. Detección del Virus Papiloma Humano en entidades clínicas benignas de la cavidad bucal, mediante la reacción de la polimerasa e hibridación molecular. *Acta Odontol Venez* 2016;39:1-6.
62. Sugerman PB, Shillitoe EJ. The high risk human papillomaviruses and oral cancer: evidence for and against a causal relationship. *Oral Dis* 2007;3:130-47.
63. Gimeno M, Lacruz C, Salmerón JI, Acero J. Detección de papilomavirus humano (HPV) en carcinoma epidermoide de paladar en paciente HIV positivo. *Rev Esp Patol* 2012;35:331-6.

64. Li X, Lee NK, Ye YW, Waber PG, Schweitzer C, Cheng QC, et al. Allelic loss at chromosomes 3p, 8p, 13q, and 17p associated with poor prognosis in head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005;86:1524-9.
65. Gutiérrez RA, Colacino MC, Picconi MA, Alonio V, Teysiée A, Keszler A. Detección y tipificación del HPV en lesiones orales. *Dermatol Arg* 2013;12: 114-9.
66. Lambropoulos AF, Dimitrakopoulus J, Framgoulides E, Katopodi RM, Kotsis A, Karakasis D. Incidence of human papillomavirus 6,11,16,18 and 33 in normal oral mucosa of a Greek population. *Eur J Oral Sci* 2002;105:294-7
67. González-Losa MR, Manzano-Cabrera L, Rueda Gordillo F, Hernández Solís SE, Puerto Solís M. Low prevalence of high risk Human Papilomavirus in normal mucosa by hybrid capture 2. *Brazilian J Microbiol* 2011;39:32-4.
68. Koyama K, Uobe K, Tanaka A. Highly sensitive detection of HPV-DNA in paraffin sections of human oral carcinomas. *J Oral Pathol Med* 2011;36:18-24
69. Medina M.L. Consideraciones actuales sobre la presencia de papilomavirus humano en la cavidad oral. *Avances en Odontoestomatología*. Madrid mar.-abr.2015. Disponible en http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852010000200002
70. Van Oijen MG, Leppers VD, Straat FG. The origins of multiple squamous cell carcinoma in the aerodigestive tract. *Cancer* 2010;88:884-93.
71. Elamin F, Steingrimsdottir H, Wanakulasuriya S, Johnson N, Tavassoli M. Prevalence of human papillomavirus infection in premalignant and malignant lesion of the oral cavity in UK subjects: a novel method of detection. *Oral Oncol* 2013;34: 191-7.
72. Al-Bakkal G, Ficarra G, McNeill K, Eversole LR, Sterrantino G, Birek C. Human papilloma virus type 16 E6 gene expression in oral exophytic epithelial lesions as detected by-in situ rtPCR. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;87:197-208.
73. J. Philip Sapp, Lewis R. Eversole. *Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea: Virus del Papiloma Humano*. 2012
74. Zur Hausen H. Papillomavirus infections - a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* 1996;1288:F55-78.
75. Nishioka S, Fukushima K, Nishizaki K, Gunduz M, Tominaga S, Fukazawa M, et al. Human papillomavirus as a risk factor for head and neck cancers: a case control study. *Acta Otolaryngol Suppl* 1999;540:77-80.
76. Flaitz CM, Hicks MJ. Molecular piracy: the viral link to carcinogenesis. *Oral Oncol* 2011;34:448-53.
77. Syrjänen S. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. *J Clin Virol* 2011;32 Suppl 1:S59-66.
78. Vasallo FJ, López-Pintor R, De Arriba L, Hernández G, López AF. Papiloma oral. *Cient Dent* 2010;6:123-5.
79. Dunne EF, Unger ER, Sternberg M (February de 2007). «Prevalence of HPV infection among females in the United States». *JAMA : the journal of the American Medical Association* **297** (8): 813–819.

80. Greer CE, Wheeler CM, Ladner MB, et al (2014). «Distribución de tipo de papilomavirus humano (VPH), y respuesta serológica a partículas de virus VPH tipo 6 en pacientes con verrugas genitales». *J. Clin. Microbiol.* 2058–63. Disponible en: <http://www.geosalud.com/VPH/vphcaoral.htm>
81. Edwards QT, Saunders-Goldson S, Morgan PD, Maradiegue A, Macri C (2008). «Neoplasia intraepitelial vulvar: variados signos y síntomas: qué necesita Ud. saber». *Advance for nurse practitioners* **13** (3): 49–52. Disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/001035.htm>
82. Gillison ML (2006). «Virus del papiloma humano y prognosis de carcinoma orofaríngeo de células escamosas: implicaciones en estudios clínicos de cánceres de cabeza y cuello». *J. Clin. Oncol.* **24** (36): 5623–5
83. Noel J, Lespagnard L, Fayt I, Verhest A, Dargent J (2011). «Evidencia de infección con VPH, pero con falta del virus de Epstein-Barr en linfopitelioma (semejante al carcinoma de cervix uterino: reporte de dos casos y revisión de literatura». *Hum. Pathol.* **32** (1): 135–8
84. Parfenov, Michael (28 October 2014). «Characterization of HPV and host genome interactions in primary head and neck cancers». *PNAS* **111** (43): 15544–15549.