



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**IMPACTO DE CONDUCTAS Y TOXICOMANÍAS EN LA
GÉNESIS DE INFECCIONES ORALES POR HERPES Y
PAPILOMAVIRUS.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

ABRIL VANESSA FERNÁNDEZ LÓPEZ

TUTOR: M.C. LUIS IVÁN MALDONADO CORTE



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A mi mamá, el mejor ejemplo a seguir y mi mayor inspiración. Gracias por tus lecciones, tu ayuda y tu amor infinito. Nunca podré agradecer todo lo que me has dado y el gran orgullo de que seas mi mamá.

A mi papá, quien me demostró su amor en cada desveló, por su apoyo incondicional, por sus palabras de aliento que me ayudaron a estar lista para enfrentarme a cualquier reto y a su preocupación por mantener mi alimentación matutina. Gracias papá y aunque no estamos juntos todo el tiempo, se que estás para mí cuando más te necesito.

A mi hermano Jorge, mi compañero y cómplice, quien ha sido esa parte esencial en mi vida. Gracias por todo lo que haces por mí.

Un agradecimiento muy especial, a la Universidad Nacional Autónoma de México, a la Escuela Nacional Preparatoria 6 y a la Facultad de Odontología por abrirme sus puertas, y otorgarme excelentes profesores y herramientas necesarias para mi crecimiento académico.

A mi tutor, Luis Iván Maldonado, que, a pesar de no conocerlo, me brindó su apoyo y enseñanza en esta última etapa de formación, de no ser por él, la elaboración del presente trabajo no se habría logrado con éxito.

A mis amigos, Mafer, Andy, Eli y Arturo, gracias por acompañarme en esta gran aventura llena de risas, sufrimiento, alegría y muchas emociones más. Sin ustedes, la universidad no habría sido lo mismo. Gracias a un amigo muy especial, Carlos por nunca dejarme sola, por cuidarme y por ser ese pilar que me ayudó a mantenerme firme en mis momentos de mayor debilidad. Por último, pero no menos importante, gracias a mis más recientes colegas y amigos, Kary e Isra, quienes han contribuido con mi formación en mi etapa laboral.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
OBJETIVO	2
CAPÍTULO 1. VIRUS HERPES HUMANOS	3
1.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES	3
1.1 VIRUS HERPES SIMPLE	5
1.2 VIRUS DE EPSTEIN- BARR	20
CAPÍTULO 2. PAPILOMAVIRUS HUMANO	27
2.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES	27
2.2 ESTRUCTURA Y REPLICACIÓN	27
2.3 PATOGENIA E INMUNIDAD	29
2.4 EPIDEMIOLOGÍA	31
2.5 MANIFESTACIONES ORALES, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO	32
CAPÍTULO 3. CONDUCTAS Y TOXICOMANÍAS COMO FACTOR DE RIESGO PARA INFECCIONES ORALES POR HERPES Y PAPILOMAVIRUS	45
CAPÍTULO 4. PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD.....	49
CONCLUSIONES	52
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54

INTRODUCCIÓN

En la presente investigación se desarrolla un estudio monográfico acerca de dos familias de virus que se han mostrado como cofactores para el desarrollo de lesiones benignas, potencialmente malignas y malignas. Las alteraciones originadas en cavidad bucal han sido asociadas principalmente al virus de Epstein-Barr y al papilomavirus, y su coinfección.

La etiología sugiere al alcoholismo y tabaquismo como factores de riesgo tradicionales pero recientemente también se asocia a las prácticas sexuales, especialmente en jóvenes.

El cáncer de células escamosas de cabeza y cuello ocupa el séptimo lugar a nivel mundial de las neoplasias más comunes y presenta un rango alto de mortalidad. Hasta el 60% de los casos son diagnosticados en etapas muy avanzadas.

Dentro del presente estudio, se analizan las generalidades de los virus herpes humano de los cuales se aborda el virus simple tipo 1 y 2, y el virus tipo 4 o también llamado virus de Epstein-Barr. Así como también, las manifestaciones clínicas que pueden presentarse cuando se ha replicado el virus dentro de la célula infectada, su diagnóstico y tratamiento. Se mencionan los factores de riesgo en la génesis de las infecciones orales, asimismo el impacto que conlleva la infección de los virus con el potencial carcinógeno.

Finalmente, se analizan los niveles de prevención ante las infecciones orales y la importancia que implica que el odontólogo conozca el tema para llevar una adecuada promoción de la salud.

OBJETIVO

Describir el efecto que tienen las prácticas sexuales, el alcoholismo y el tabaquismo en la etiología de infecciones orales por herpes y papilomavirus para que el odontólogo comprenda la importancia de la prevención, diagnóstico y tratamiento oportuno en aquellos pacientes con estos factores de riesgo. Así, promoverá una adecuada salud sexual y el consumo responsable de estas sustancias.

CAPÍTULO 1

VIRUS HERPES HUMANOS

1.1 Características generales

La familia herpesviridae tiene una gran importancia por su larga existencia que se remonta a cientos de millones de años. Uno de los primeros virus de esta familia del que se tuvo conocimiento fue el virus herpes simple, Hipócrates fue el primero en describir lesiones que pudieron estar asociadas a este virus.¹ El virus presenta múltiples duplicaciones del linaje viral dentro del huésped dada su gran historia.²

Su clasificación se basa en aspectos moleculares como la organización del genoma y la secuencia de nucleótidos y aminoácidos. Es así que en esta familia se encuentran tres subfamilias o subgrupos: alfa, beta y gammaherpesvirinae (cuadro 1).

Subfamilia	Virus	Principal célula diana	Zona de latencia	Forma de transmisión
Alfaherpesvirinae				
VHH-1	Herpes simple tipo 1	Células mucoepiteliales	Neurona	Contacto directo (infección de transmisión sexual)

VHH-2	Herpes simple tipo 2	Células mucoepiteliales	Neurona	Contacto directo (infección de transmisión sexual)
VHH-3	Virus de la varicela-zóster	Células mucoepiteliales y linfocitos T	Neurona	Respiratoria y contacto directo
Betaherpesvirinae				
VHH-5	Citomegalovirus	Monocitos, granulocitos, linfocitos y células epiteliales	Monocitos y células pluripotenciales mieloides	Contacto directo sexual, transfusiones, trasplantes y congénita
VHH-6	Herpesvirus linfótrofo	Linfocitos	Linfocitos T	Saliva
VHH-7	VHH-7	Linfocitos	Linfocitos T	Saliva
Gammaherpesvirinae				
VHH-4	Virus Epstein-Barr	Linfocitos B y células epiteliales	Linfocitos B	Saliva (enfermedad del beso)

VHH-8	Virus del sarcoma de Kaposi	Linfocitos y otras células	Linfocitos B	Contacto directo (sexual)
--------------	-----------------------------	----------------------------	--------------	---------------------------

Cuadro 1. Clasificación de los virus herpes humanos.⁴

Las infecciones por herpesvirus causan latencia al ir en contra de la replicación dentro de las células hospederas sin ser eliminados completamente, también se caracterizan por ser frecuentes, líticas, persistentes y ubicuas.⁵ Tanto el VHS-1 y VHS-2 comparten homología de ADN, tropismo celular y sintomatología.⁴

1.1 Virus herpes simple

Estructura

La partícula viral tiene un diámetro aproximado de 10 nm. El genoma comprende una única molécula de ADN que contiene alrededor de 150000 pares de bases. El núcleo está constituido por una cápside icosaédrica de 162 capsómeros y su envoltura está compuesta por una doble capa lipídica y espículas de 8 nm de largo formadas por glicoproteínas. El espacio existente entre la envoltura y la cápside es el tegumento, el cual contiene proteínas y enzimas que dan inicio a la replicación.⁴

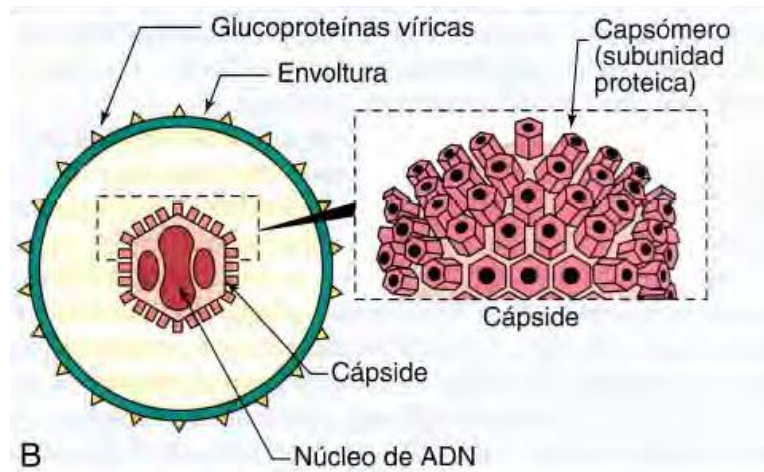


Figura 1. Estructura esquemática de la familia herpesvirus.⁴

Replicación

La replicación del virus requiere ciertas proteínas como la ADN polimerasa dependiente de ADN y algunas enzimas depuradoras como desoxirribonucleasa, timidina cinasa, ribonucleótido reductasa y proteasa. La ribonucleótido reductasa es la encargada de transformar los ribonucleótidos en desoxirribonucleótidos. La timidina cinasa fosforila los desoxirribonucleósidos para iniciar la replicación del genoma vírico.⁴

El mecanismo de infección depende de dos fases principales, inicialmente, el VHS-1 se une a su receptor en la membrana celular, el heparán sulfato, a través de sus proteínas gB y gC.³

Proteínas de adhesión vírica	gB, gC, gD, gE/ gI
Proteínas de fusión	gB, gH7gL
Proteínas estructurales y de evasión inmunitaria	gC, gE, gI

Cuadro 2. Glucoproteínas que codifica el VHS.^{3,4}

Más adelante, el virus interacciona con correceptoras localizados en la superficie celular, lo que le permiten un mejor anclaje a la superficie de la célula blanco.

El virus penetra a la célula hospedera mediante la fusión de su envoltura con la membrana celular. Ya que ha ocurrido este evento, el virón libera su cápside y se introduce en el citoplasma junto a la proteín-cinasa. Al unirse la nucleocápside a la membrana, envía su genoma al interior del núcleo. Y comienza la transcripción.⁴

La transcripción del genoma vírico está organizada en tres fases:

1. Proteínas precoces inmediatas (alfa): engloban proteínas de unión al ADN importantes para la regulación de la transcripción y el control de la célula anfitriona. Son denominadas proteínas de células infectadas (0, 4, 22, 27 y 47). Específicamente la proteína 0, 4 y 27 son necesarias para la replicación viral en la célula infectada y la proteína 47 inhibe la presentación de los antígenos víricos.³

2. Proteínas precoces (beta): incluyen diversos factores de transcripción y enzimas (polimerasa de ADN y timidina cinasa) que inhiben la expresión de los genes alfa e inician la degradación del ARN mensajero y del ADN celular.

A partir del momento en que se ha sintetizado la polimerasa, el genoma comienza a replicarse y se forman concatámeros circulares unidos por sus extremos. La replicación del genoma desencadena la transcripción de los genes tardíos que codifican las proteínas estructurales.

3. Proteínas tardías (gamma): están formadas principalmente por proteínas estructurales que aparecen tras el comienzo de la replicación del genoma vírico.

Las copias de ADN viral replicadas se unen a las proteínas de estructura que migran hacia el núcleo donde se introducen en procápsides vacías y se rellenan de ADN. Geman a partir del réticulo endoplasmático, adquieren proteínas asociadas al tegumento y después una envoltura a partir de la membrana del aparato de Golgi. Finalmente, el virus se libera por exocitosis o lisis celular.

Los encargados de regular el proceso y determinar el resultado de la infección de una célula son los factores codificados por el virus y los factores nucleares a través de su interacción. Estos pueden resultar en.

1. Infección abortiva o fracaso de la infección
2. Infección lítica o muerte celular
3. Infección persistente o infección sin destrucción celular
 - a. Crónicas (no líticas, productivas)
 - b. Latentes (síntesis limitada de macromoléculas víricas pero no hay replicación)
 - c. Recurrentes
 - d. Transformadoras (inmortalizadoras)

La infección lítica se produce cuando la replicación del virus conlleva la destrucción de la célula diana.

Cuando el VHS carece de los factores nucleares necesarios para transcribir los genes inmediatos se establece una infección latente en neuronas.⁴

Patogenia

La transmisión ocurre tras el contacto directo con lesiones o secreciones de individuos infectados a través de roturas del epitelio por lesiones.⁵

Dentro de la mucosa oral se hallan las terminaciones nerviosas libres de axones sensoriales del quinto nervio craneal.

Los axones entrantes de las tres ramas del trigémino. [Oftálmica (V1) maxilar (V2) y mandibular (V3)] convergen en el ganglio semilunar o de Gasser, donde se encuentra el soma de las neuronas sensoriales. Estas terminaciones libres están envueltas en una barrera hematoneural que les provee protección ante lesiones físicas y químicas. A pesar de ello, persiste una inflamación causada por la infección y produce un incremento en la permeabilidad de la barrera.²

Cuando ocurre la infección primaria, el virus se multiplica en la base de las células del sitio de exposición e infecta la neurona que las inerva. Posteriormente, asciende a través de la vaina periaxonal hasta el ganglio de Gasser, donde el virus se replica y persiste en un estado latente.^{1,2} A partir de este momento, el organismo comienza a producir anticuerpos especiales para el tipo de VHS involucrado.⁶

La mayoría de las infecciones son asintomáticas porque las defensas del hospedero detienen su progresión antes de que se manifieste la enfermedad.

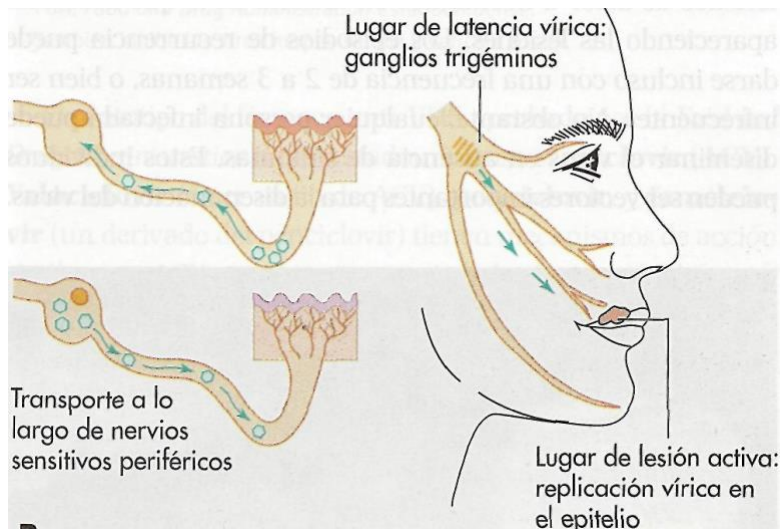


Figura 2. Zonas de replicación y latencia vírica.⁴

Inmunidad

Las respuestas innatas (linfocitos citolíticos e interferón) se hacen cargo de prevenir la expansión de la invasión del virus cuando penetra las barreras naturales del hésped. Estas son defensas del hospedador inespecíficas que ayudan a limitar y controlar la replicación. Se activan mediante la interacción con receptores citoplasmáticos o receptores de tipo toll (TLR) en los endosomas.

Cuando este mecanismo de defensa es ineficaz, las respuestas inmunitarias específicas para antígenos (anticuerpos y linfocitos) inician su función. Los anticuerpos neutralizan las partículas víricas extracelulares limitando su diseminación. La respuesta de los linfocitos T cooperadores de tipo 1 (TH1) y de los linfocitos citotóxicos es suficiente para destruir las células infectadas.⁴

La respuesta inmunitaria es la única manera de controlar las infecciones virales pero depende del historial inmunitario de cada individuo la gravedad de los síntomas y la rapidez en que se resuelven.

Al producirse una reexposición, la enfermedad será asintomática o con sintomatología leve debido a la presencia de la respuesta inmunitaria de memoria.⁴

Epidemiología

El herpesvirus afecta entre 35 a 40 billones de personas a nivel mundial por lo tanto, es una de las patologías más prevalentes que existen. Usualmente se adquiere durante la infancia y la adolescencia.²

La principal transmisión del VHS-1 es por contacto oral, no obstante la transmisión por contacto orogenital ha comenzado a incrementar.⁸ De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2016, el 67% de la población presentó lesiones orales y en menor cantidad lesiones genitales producidas por este subtipo de virus. La prevalencia estimada de la infección era más elevada en África (88%) y más baja en América (45%).

La transmisión del VHS-2 generalmente es por contacto sexual, autoinoculación, en su minoría, por vía transplacentaria o a través del parto.⁷ Sin embargo, la infección durante el embarazo puede causar aborto espontáneo, bajo peso al nacer, parto pretérmino e infección localizada o diseminada.⁴

En el mismo comunicado del año 2016, la OMS manifestó que las infecciones producidas por VHS-2 que se presentaron eran aproximadamente

de 491 millones de personas entre los 15 a 49 años. Siendo las mujeres las que tenían mayor predisposición a este tipo de virus. También se demostró que la prevalencia aumentaba con la edad, a pesar de que el mayor número de infecciones ocurría durante la adolescencia.¹¹

El virus puede transmitirlo un individuo infectado a pesar de ser asintomático. Este es un factor que contribuye a la alta prevalencia de la infección de VHS a nivel mundial.¹¹

Manifestaciones orales

El VHS es un patógeno que provoca lesiones dolorosas y recurrentes, cada subtipo del VHS (VHS-1 y VHS-2) se manifiesta de manera diferente de acuerdo a su severidad a pesar de que ambos pueden provocar lesiones bucales y genitales.⁴

Históricamente, el VHS-1 era asociado con infecciones que se presentaban arriba de la cintura y se les denominaba “de boca y ojos”, mientras que al VHS-2 se le atribuían infecciones que se manifestaban debajo de la cintura, en especial herpes genital. Actualmente, los sitios de infección pueden ser simultáneos.⁷

En general, el VHS-1 se desarrolla en la región orofacial y da lugar a lesiones vesiculares en lengua, labios, encías, mucosa y paladar (duro y blando). Algunas de las manifestaciones clínicas del VHS-1 son gingivostomatitis herpética, queratoconjuntivitis, herpes cutáneo, genital y labial, encefalitis, meningitis, esofagitis, neumonía y hepatitis.¹

Las manifestaciones del VHS-2 son herpes genital y cutáneo, gingivoestomatitis herpética, herpes neonatal, meningitis y hepatitis.¹

La lesión inicial producida por el VHS-1 se debe a la gingivoestomatitis herpética primaria, se caracteriza por ser una infección con actividad lítica dirigida a las células epiteliales que se limitan a la zona de entrada.² Ocorre principalmente en niños de entre 6 meses y 5 años, aunque también puede ocurrir en adultos.^{3, 6}

La gingivoestomatitis es recurrente en los siguientes sitios anatómicos: lengua, bermellón, mucosa gingival, bucal, paladar (duro y blando) y, con menos frecuencia en faringe y mucosa nasal. Su desarrollo es frecuente en zonas queratinizadas.

El primer signo de la gingivoestomatitis es la hiperemia de la mucosa oral y perioral, y continúa con lesiones vesiculares que se diseminan rápidamente en la encía, y paladar. Tienen un aspecto amarillento, su forma regularmente es plana y miden de 2 a 5 mm.⁹ Pueden llegar a ulcerarse, sangrar y producir laceraciones eritematosas que cursan con dolor, esto se debe a la hipervascularización subyacente del tejido conectivo durante la inflamación y la pérdida de la barrera que proveen las células epiteliales lo que conlleva a la exposición de las terminaciones nerviosas.² Generalmente no se requiere de tratamiento y la cicatrización se presenta a las tres semanas.⁹ Tras la primera infección, las úlceras pueden aparecer de nuevo periódicamente. (Figura 3 - 5)

Los síntomas comunes son fiebre, náuseas, hiporexia, letargia, irritabilidad y cefalea. En algunas ocasiones, los síntomas prodrómicos son el único malestar.²

El herpes labial es otra manifestación causada por el VHS-1. Es la más común y clínicamente se desarrolla cuando se activa el virus por estímulos como el estrés, ansiedad y traumatismos. Los síntomas presentes son menos graves, de menor duración y más localizados, ya que las lesiones suelen aparecer únicamente en las comisuras labiales. El herpes labial comienza con picor, escozor y parestesias. A los dos días se observan vesículas de ramillete de color amarillento.^{3,4} La duración media de las lesiones es de 7 días con un rango de 2 a 16 días.² (Figura 6 - 8)



Figura 3. Lesión vesicular causada por gingivostomatitis.²⁰



Figura 4. Herpes simple: infección primaria con gingivostomatitis. Erosiones múltiples en piel y mucosa.⁴²



Figura 5. Herpes simple. Gingivostomatitis. Lesiones con costra en el labio superior.⁴²



Figura 6. Herpes labial recorrente.²⁰



Figura 7. Herpes labial recorrente.⁴²



Figura 8. Herpes labial recurrente.⁴²

Diagnóstico

El diagnóstico suele ser clínico, pero si hay duda con la identificación se puede recurrir a los siguientes métodos de estudio: biopsia, citología exfoliativa, cultivo, microscopía electrónica, pruebas serológicas o por detección de antígenos virales empleando técnicas como ELISA o PCR.

El test de Tzanck permite confirmar cualquier forma de infección por herpes simple tipo I y II. Este método de diagnóstico consiste en la toma de una muestra del contenido líquido de las vesículas herpéticas o del frotis de la base de las lesiones úlcero-costrosas. Se utiliza la tinción de Giemsa o de azul de toluidina con el fin de observar el efecto citopático del virus (sincitios, ciplasma “balonizante” e inclusiones intranucleares de Cowdry de tipo A).

También se puede llegar a un diagnóstico preciso mediante la hibridación in situ o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el tejido o el líquido de la vesícula.

Tratamiento

El tratamiento del VHS es utilizado para modificar los síntomas, inhibiendo la replicación viral y el subsecuente daño epitelial. Por lo tanto el objetivo principal del manejo terapéutico no es la erradicación del virus.

El régimen farmacológico puede ser llevado mediante la administración de fármacos antiherpéticos. Éstos son análogos de nucleósidos activados por la timidina cinasa viral e inhiben la ADN polimerasa vírica.⁴

Entre ellos, se encuentra la acycloguanosina (Aciclovir) e inicialmente, se convirtió en el tratamiento mejor aceptado de manera rutinaria para el manejo de la infección, ya que actúa como inhibidor competitivo de las ADN polimerasas, pero solo en las células que están en curso de replicación del VHS. Este fármaco puede ser administrado sistémica o tópicamente.

El valaciclovir, penciclovir y famciclovir son análogos de nucleósidos que también se utilizan como prototipo para el tratamiento del VHS por su baja toxicidad, aunque tienen un mecanismo de acción similar, sus propiedades farmacológicas son diferentes. El penciclovir es un tratamiento tópico usado principalmente para el herpes oral y el herpes labial. El valaciclovir y famciclovir son administrados sistémicamente.¹

La forma de administración difiere en la acción del fármaco, si es sistémica reduce la activación y replicación del VHS y tópica resulta en la reducción de lesiones.¹

La vidarabina y la trifluridina son fármacos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) utilizados para las infecciones herpéticas pero su eficacia es menor.⁴

Desde luego, la administración a largo plazo puede conducir a un nivel de resistencia. La forma más frecuente de resistencia a estos fármacos es la que resulta de mutaciones que inactivan la timidina cinasa, impidiendo la correcta transformación del fármaco en su forma activa.

Desde luego, la administración de estos fármacos a largo plazo puede conducir a un nivel de resistencia que resultan en mutaciones e inactivan la timidina cinasa, como también impiden la correcta transformación del fármaco en su forma activa.

Se ha propuesto el uso de nuevos medicamentos antivirales o la combinación con aciclovir para disminuir la posible resistencia.⁶ Pero el desarrollo de nuevas terapéuticas no ha sido de gran interés para las farmacéuticas por la alta seguridad que mantienen los fármacos actuales.⁷

Dentro de los analgésicos encontramos ibuprofeno y paracetamol como opción para manejar el dolor y fiebre.⁵

- Posología ibuprofeno, procesos dolorosos de intensidad leve-moderada y cuadros febriles: 200-400 mg/4-6 h ó 400 mg/6-8 h; máx. 1200 mg/día ó 600 mg/6-8 h; máx. 2400 mg/día.
- Posología paracetamol, oral: ads.: 1g/6-8 h o ads. y niños > 12 años: 500-650 mg/4-6 h; máx. 4 g/día. Niños desde 0 meses: 15 mg/kg/6 h o 10 mg/kg/4 h. I.R.: Clcr < 10 ml/min: intervalo mín. entre tomas, 8 h; Clcr 10-15 ml/min, 6 h. Ancianos, reducir dosis en un 25%.

1.2 Virus de Epstein- Barr

Características generales

En 1964 el virus de Epstein-Barr (VEB) se descubrió de manera accidental al examinar un estudio con microscopía electrónica de células cultivadas del linfoma de Burkitt. Cuatro años más tarde, se demostró que el VEB es el agente etiológico de la mononucleosis infecciosa heterófila positiva. A partir de la década de 1980, se descubrió que el VEB está asociado a la enfermedad de Hodgkin, el carcinoma nasofaríngeo y la leucoplasia pilosa oral.¹⁰

Es un agente infeccioso que mantiene tropismo por células linfoides (linfocitos B), posee un rango de anfitriones muy limitados, sólo se une al receptor C3d y ocasionalmente por células epiteliales.⁴

Estructura y replicación

El VEB es un virus que pertenece a la subfamilia gammaherpesviridae. También conocido como virus del herpes humano tipo 4, está constituido por una cápside envuelta que lleva un genoma de ADN de doble hebra lineal y contiene 170000 pares de bases.¹¹

El resultado de la infección por el VEB puede originar los siguientes escenarios:

- Replicación en los linfocitos B o las células epiteliales permisivas que dan origen a la producción del virus.
- Origen a una infección latente en linfocitos B de memoria en presencia de linfocitos T competentes.
- Estimulación e inmortalización de los linfocitos B.⁴

EL virus presente en la saliva infecta tanto a las células epiteliales como a los linfocitos B que se encuentran en las amígdalas. El estímulo que lleva a la proliferación de los linfocitos se debe a la unión del virus con el receptor C3d, que es un receptor que induce su proliferación.

Las proteínas que codifica el VEB son importantes para la regulación de la expresión génica y la replicación del ADN, formando los componentes estructurales del virión y modulando la respuesta inmune del hospedero.

Después, la expresión de las proteínas de latencia y transformación, como los antígenos nucleares de Epstein-Barr (EBNA 1, 2, 3A, 3B y 3C), las proteínas latentes (PL), las proteínas latentes de membrana (PLM 1 y 2), y dos pequeñas moléculas de ARN codificadas por el VEB (EBER-1 y EBER-2), serán las que continúen con la proliferación del virus. Las proteínas de unión al ADN encargadas de establecer y mantener la infección son las moléculas EBNA y PL.

Luego de infectar a las células B, el genoma lineal del VEB se vuelve circular formando un episoma y la célula accede a los centros germinales de los ganglios linfáticos donde se diferencian en células de memoria. El virus establece su latencia en estos linfocitos, lo que permite detener la síntesis de proteínas del VEB. ^{4,10}

Patogenia e inmunidad

Las infecciones por este virus se establecen durante toda la vida del individuo, pero la evolución depende de su estado inmunitario.

El VEB se transmite más comúnmente a través de la saliva. Sin embargo, también puede ser mediante sangre, semen, transfusiones y trasplantes.¹²

Luego del primer contacto, el virus inicia la infección de los epitelios orales y se extiende a los linfocitos B del tejido linfático.⁴

El hu. sped controla al virus a través de una respuesta T específica. Empero, el VEB es regulado por mecanismos epigenéticos que le permiten reducir su patogenicidad para mantener la infección y así poder mantenerse dentro del huésped, estableciendo una infección latente.¹²

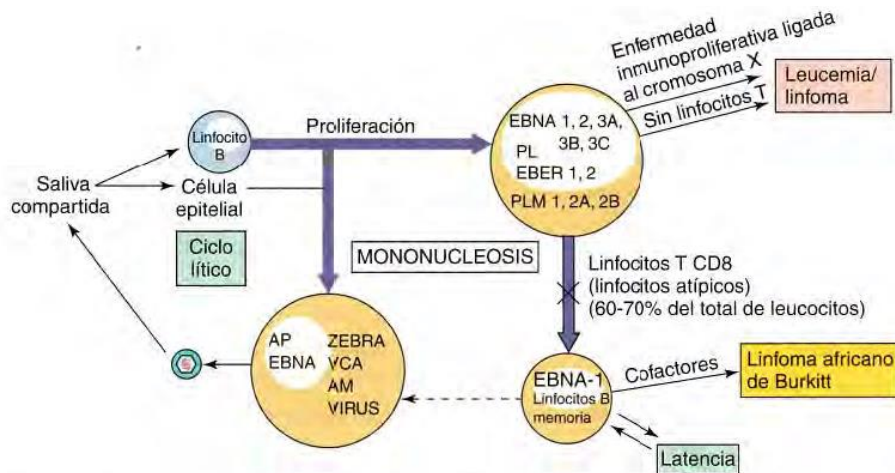


Figura 9. Evolución de la infección por virus de Epstein-Barr.⁴

El VEB expresa oncogenes como LMP-1 para activar las vías de señalización NF- κ B, JAK/STAT y BCL-2 relacionadas con la producción de citocinas, las cuales permiten la proliferación celular, la angiogénesis y la respuesta inflamatoria, siendo éste el proceso por el cual el virus evade el sistema inmune.¹²

Normalmente los factores del hospedador activan la proliferación y desarrollo de los linfocitos B pero con la presencia del VEB son sustituidos por sus proteínas e inmortaliza a los linfocitos B y promueven la creación de estirpes de linfocitos B inmaduros.⁴

La mononucleosis infecciosa comienza como consecuencia del ataque entre los linfocitos B infectados por el VEB y los linfocitos T protectores.⁴

Los anticuerpos que se producen en primer instancia de la infección son los componentes del virión VCA (antígeno de cápside vírica), AM (antígeno de membrana) y AE (antígeno precoz). Más adelante, cuando la infección se ha resuelto, se crean los anticuerpos contra los antígenos nucleares (EBNA).⁴

Manifestaciones clínicas

Las infecciones por VEB suelen ser asintomáticas sin embargo durante la adolescencia se incrementa el riesgo de desarrollar mononucleosis infecciosa, la cual es una enfermedad linfoproliferativa autolimitada.

Los síntomas que conlleva esta enfermedad son linfadenopatía, esplenomegalia y faringitis exudativa acompañada de fiebre, malestar y en algunas ocasiones hepatoesplenomegalia.¹⁰ Además se puede presentar ulceraciones en la mucosa oral.

El malestar y la fatiga se asocian a esta infección ya que la activación y proliferación de los linfocitos T requieren un amplio gasto de energía. Pero

estos serán los encargados de limitar la proliferación de los linfocitos B infectados por el VEB y así poder controlar la enfermedad.⁴

El tratamiento para los pacientes infectados por mononucleosis infecciosa no requieren un tratamiento especial, ya que tiene una baja frecuencia de complicaciones.⁴

Lesiones potencialmente oncogénicas

El VEB está clasificado como agente carcinógeno de tipo I por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) y la OMS por la relación que tiene con las lesiones oncogénicas. Esto permitió el conocimiento del desarrollo del carcinoma nasofaríngeo (CNF) y otros tipos de cáncer.¹²

La primera evidencia que relacionó al VEB con el carcinoma nasofaríngeo fue descrita en 1970 por Zur Hausen y colaboradores.

Una vez que el virus entra en la célula huésped, establece una infección latente y avanza a la fase productiva del ciclo lítico. En este momento, inmortaliza a la célula, estimula la proliferación, induce la expresión de BCL-2 (proteína que regula la apoptosis) y favorece la evasión de la apoptosis y la respuesta inmune.¹²

En el momento en el que los linfocitos B con infección latente dejan de proliferar, las moléculas (PLM, PL, EBNA, EBER) dependiendo del programa de latencia en que se encuentran (I, II, III) están implicadas en la alteración de

las vías de señalización celular y son las encargadas de promover el desarrollo de diferentes tipos de tumores de origen epitelial, linfóide o mesenquimal. En el caso del CNF tiene relación con la latencia de tipo II.¹²

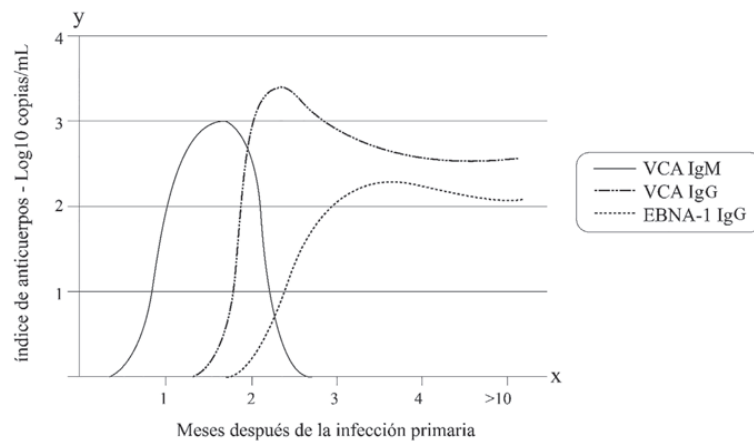


Figura 10. Desarrollo del VEB después de infectar células del epitelio nasofaríngeo y su posible evolución al cáncer.¹²

De acuerdo a la OMS, el CNF presenta tres variantes: carcinoma queratinizante de células escamosas (relacionado con el consumo de alcohol y tabaquismo), carcinoma no queratinizado mal diferenciado y carcinoma nasofaríngeo indiferenciado (asociación con VEB).¹²

Las adenopatías cervicales son la principal manifestación del CNF y pueden ser unilaterales o bilaterales, también presentan síntomas nasales, otológicos y neurológicos. Sólo el 5% de los pacientes pueden presentar metástasis.²²

El diagnóstico del CNF se lleva a cabo mediante la visualización del tumor por una endoscopia y una biopsia del tumor primario o de nódulos linfáticos.²²

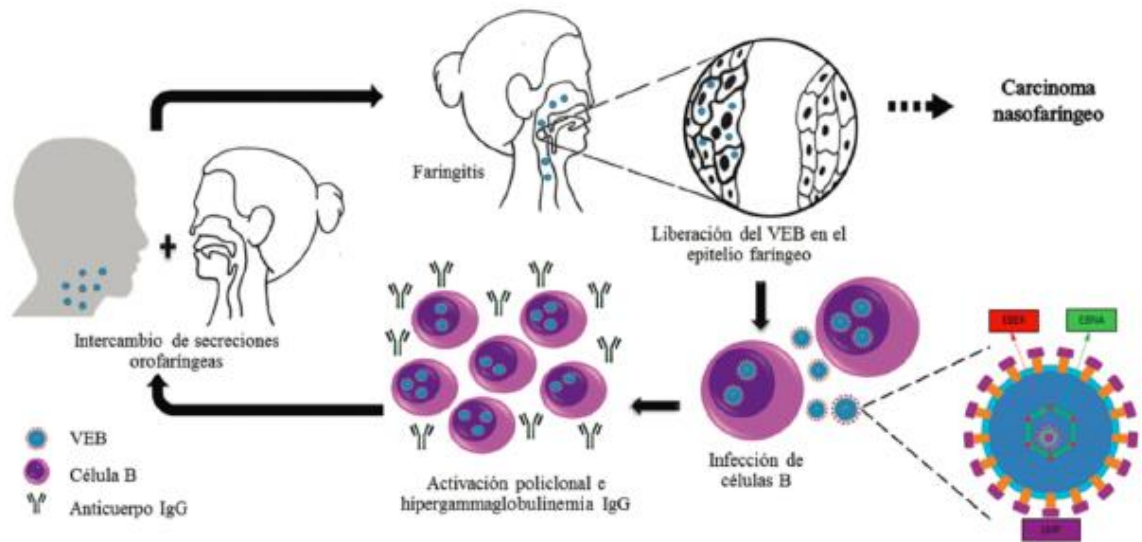


Figura 11. Rol del VEB en el carcinoma nasofaríngeo.¹²

CAPÍTULO 2

PAPILOMAVIRUS HUMANO

2.1 Características generales

El papilomavirus pertenece a la familia papillomaviridae. Es un virus capaz de producir infecciones líticas, crónicas, latentes y transformadoras.⁴ Generalmente prevalece en la mucosa oral y para su desarrollo e incubación depende de tres factores: permeabilidad celular, genotipo y el estado inmune del hospedero.¹⁴

El papilomavirus se clasifica de acuerdo: a su secuencia de ADN en género, especie, tipos y subtipos. El VPH con tropismo mucoso se puede subdividir en bajo (VPH 6 y 11) y alto riesgo (VPH 16 y 18).³²

2.2 Estructura y replicación

Las partículas virales están constituidas por un genoma de doble cadena helicoidal de ADN con 8000 pares de bases y una cápside icosaédrica de entre 50 y 55 nm de diámetro constituida por dos proteínas estructurales que forman 72 capsómeros.¹⁷

El ADN del VPH codifica los genes estructurales los cuales se identifican en tres regiones de la cápside: región temprana, tardía y de control. La primera se encarga de la regulación celular y transformación, corresponde al 45% del genoma viral e incluye los genes E1, E2, E4, E5, E6 y E7. La segunda comprende los genes L1 y L2, y su función es codificar a las proteínas estructurales de la cápside viral. La última regula diversas funciones celulares.⁴

Algunas funciones específicas de las proteínas las encontramos en el siguiente cuadro.

E1	Modulador, inicia la replicación y transcripción del ADN.
E2	Controla la replicación y transcripción del ADN.
E4	Interrupción de la citoqueratina en células escamosas.
E5	Interacción con proteínas celulares, ligada a transformación celular y receptores de factores de crecimiento.
E6	Proliferación y transformación celular. Ligada a P53 degradado
E7	Proliferación y transformación celular, activación de la transcripción. Unión a proteína Rb.
L1 y L2	Codifican a las proteínas de la cápside viral para la producción de nuevos virus.

Cuadro 3. Funciones de las proteínas.^{4, 17, 18, 23}

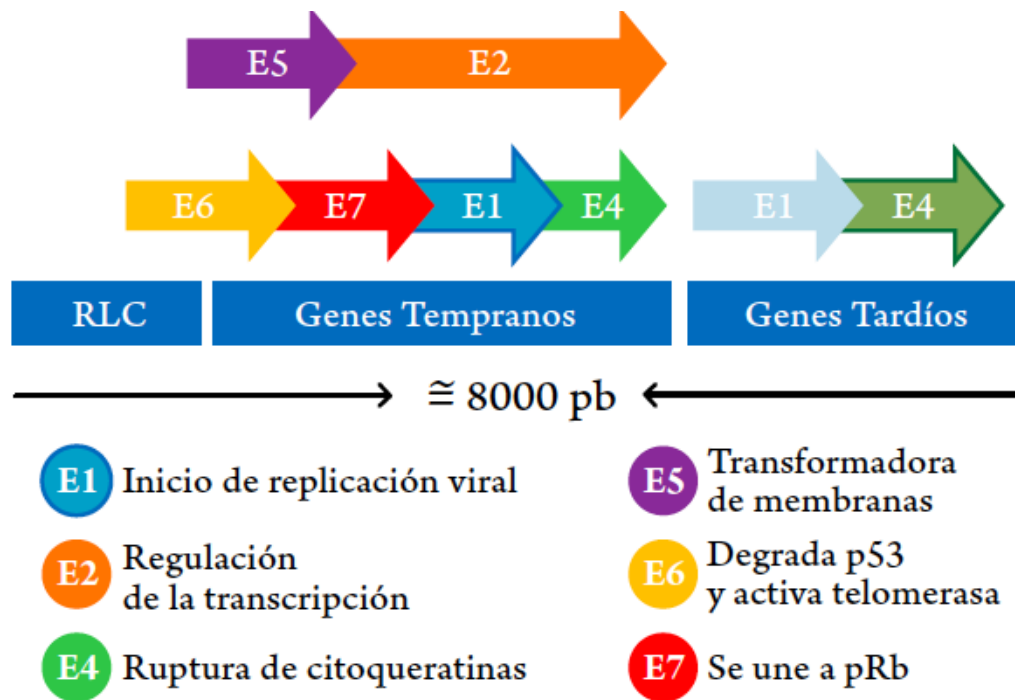
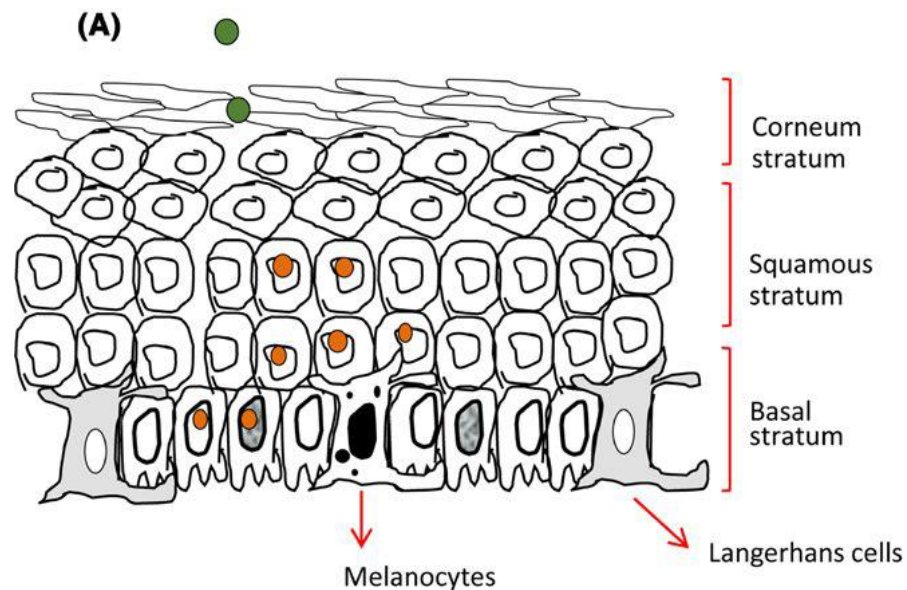


Figura 12. Organización genética del VPH.²⁶

2.3 Patogenia e inmunidad

La infección por VPH comienza cuando el virus se adhiere al nuevo huésped a través de microlesiones, a este proceso se le denomina endocitosis. Suele ocurrir por transmisión sexual, no obstante de manera no sexual también puede resultar el contagio, ya sea contacto piel-piel, piel-mucosa o mucosa-mucosa.¹⁵

La infección y replicación se llevan a cabo en el epitelio escamoso de la piel, en el caso de las verrugas y las membranas mucosas cuando se trata de papiloma genital, oral y conjuntiva.⁴



Figura

13. El VPH penetra en la mucosa oral cuando existe una pérdida de continuidad del epitelio. El virus utiliza a las células del estrato basal para integrarse.¹⁸

El genoma episomal entra al núcleo, donde la transcripción viral se inicia, la replicación es completada en paralelo con él de la célula basal y los genomas virales atados a los cromosomas del hésped y después son propagados a células hijas.

Ya que han infectado a las células poco diferenciadas de las capas basales del epitelio, comienza la transcripción de sus genes. A partir del momento en el que las células infectadas se diferencian y migran desde la capa basal hacia el estrato espinoso del epitelio, la replicación viral se estimula, y así produce la acumulación de viriones del núcleo y el ensamble de la cápside en el citoplasma.

En la replicación viral existen dos ciclos:

1. *La infección lítica* ocurre cuando llega el virus a las células con capacidad de replicación para introducirse en el citoplasma y finalmente en el núcleo donde se replicará en la zona episomal, sin integrarse al genoma celular. Las copias virales que se producen en esta fase son aproximadamente 20. Estas copias completan su estructura al ensamblarse la cápside y causan la muerte de la célula y quedan libres cerca de la superficie de los epitelios.
2. El segundo ciclo de la infección lisogénica, ya que el virus alcanzó el núcleo celular, se integra al genoma de la célula del huésped, principalmente en los segmentos E6 y E7.

Para la resolución de las infecciones por VPH, tiene gran importancia la acción de la inmunidad innata y la inmunidad celular. Sin embargo, el VPH puede suprimir las respuestas inmunitarias protectoras.

El anticuerpo contra la proteína L1 neutraliza el virus y la inmunoglobulina G que se produce durante la vacunación es segregada y puede proteger contra la infección.⁴

2.4 Epidemiología

Actualmente, alrededor de 100 genotipos de VPH han sido identificados, los cuales se han clasificado de acuerdo a su capacidad de inducir transformación maligna (no oncogénicos y oncogénicos). Por ello es de suma importancia conocer los que tienen mayor prevalencia. Las neoplasias originadas en orofaringe son las de mayor frecuencia y en el año de 2012 fueron responsables de 640,000 casos nuevos.

Son pocos los estudios longitudinales que nos permiten conocer datos estadísticos sobre la evolución de la infección por VPH en la cavidad oral. Sin embargo, de la información obtenida de un estudio realizado en E.U.A. de 2009 a 2012, se encontró una prevalencia de 7.4%. Otro estudio, analizado por Kreimer y cols., reveló una prevalencia global de 4%, siendo México el país con un porcentaje mayor.¹⁹

El VPH en la población mexicana ocupa un lugar especial en la patogenia del carcinoma oral de células escamosas, ya que la prevalencia en hombres y mujeres es de 43 y 17.5%, respectivamente.

Los factores epidemiológicos para considerar son: edad, sexo, raza y consumo de alcohol y tabaco. Usualmente comienza a muy temprana edad, se ha demostrado la presencia del virus en un 6% en niños, 11% en adolescentes y 23% en adultos.¹⁷

2.5 Manifestaciones orales, diagnóstico y tratamiento

La presencia de VPH en la mucosa oral está asociada con lesiones benignas, potencialmente malignas y malignas.

El primer momento en que se asoció una lesión benigna al VPH fue en el año de 1907. Después en 1976, ZurHausen propuso que el VPH tenía un rol importante en el desarrollo del cáncer cervical. Más tarde Syrjane et al en 1983 asociaron al virus como factor en cáncer de cabeza y cuello.¹⁷

Entre las lesiones benignas destacan el papiloma de células escamosas, la verruga vulgar, el condiloma acuminado y la hiperplasia focal.¹⁶

	Papiloma de células escamosas	Verruga vulgar	Condiloma acuminado	Hiperplasia epitelial focal (HEV)
Otros nombres que reciben		Verruga vírica, verruga común, "common wart"	Verruga genital, verruga venérea	Enfermedad de Heck
Incidencia	Mayor frecuencia entre los 30 y 50 años	Durante la infancia	Más frecuente en pacientes infectados por VIH	Excepcional en la población centroeuropea
Tamaño	Lesión solitaria de crecimiento rápido. Miden de 1 a 5 mm	Crecimiento rápido hasta alcanzar un tamaño máximo de 5 a 6 mm.	El tamaño de algunas lesiones aisladas puede ser mayor que el de los papilomas o	Crecimiento lento, aproximado a 5 mm

			de las verrugas	
Transmisión	Contacto directo	Se pueden propagar a otras zonas cutáneas o de la mucosa (autoinoculación)	Autoinoculación, relaciones sexuales orogenitales, transmisión vertical durante el parto	Asociadas: desnutrición e higiene, predisposición genética
Características clínicas	Consistencia blanda, a menudo pediculadas. Exofícticos en forma de coliflor con prolongaciones y superficie papilar verrugosa	Lesión blanca asintomática, superficie rugosa, sésil o pediculada.	Suelen aparecer a menudo agrupados	Nódulos redondos ligeramente sobreelevados, asintomáticos suelen presentar un color similar a la mucosa
Localización	Paladar blando, labios (superior e inferior), comisuras labiales, dorso de la lengua y frenillo lingual	Piel, mucosa oral (labios, paladar duro, dorso de la lengua y encías) y zonas donde el epitelio queratinizado se asemeja al epitelio cutáneo	Zona de mucosa labial, paladar blando, suelo de la boca y frenillo lingual	Labio inferior, mucosa oral y lengua Al extender la mucosa afectada, los nódulos desaparecen en la mucosa.
Método de identificación	Métodos inmunocitoquímicos o mediante la técnica de hibridación in situ	Hibridación in situ o reacción en cadena de polimerasa (PCR)	Hibridación o PCR	Hibridación o PCR

Tipo de VPH	6 y 11	2 y 57	6 y 11	13 y 32
Tratamiento	En niños son frecuentes las regresiones espontáneas, por lo que no requieren tratamiento. Los casos restantes se pueden solucionar mediante una escisión simple. Las recidivas son excepcionales	Escisión quirúrgica, crioterapia y electrocirugía	Escisión simple con bisturí o láser de CO2. Recidivas frecuentes en pacientes con VIH	En la mayoría de los casos persisten durante algunos años y tiene recidiva espontánea. La escisión quirúrgica no es necesaria

Cuadro 4. Lesiones benignas asociadas a VPH.^{16,21 23,27}



Figura 14. Papiloma de células escamosas en paladar blando.²¹



Figura 15. Papiloma de células escamosas en labio inferior.²³



Figura 16 y 17. Papiloma de células escamosas en paladar blando.⁴²



Figura 18. Condiloma acuminado en labio superior.⁴²



Figura 19. Condiloma acuminado en mucosa de labio inferior.⁴²



Figura 20. Condiloma en superficie ventral de la lengua.²⁷



Figura 21. Lesiones asociadas a hiperplasia epitelial multifocal localizadas en la mucosa del labio inferior.²⁷



Figura 22. Hiperplasia epitelial focal (HEV).²¹

Lesiones potencialmente malignas

La leucoplasia oral idiopática se encuentra dentro de la categoría de lesiones potencialmente malignas ya que puede tener una regresión espontánea o progresar a carcinoma.

Mantiene una prevalencia mundial de 0.5% a 3.46%. Se caracteriza por ser una lesión blanca, firme o queratósica no removible, el tamaño puede variar de mm a cm, por lo regular se desarrolla en paladar duro y blando, lengua y piso de boca. Los tipos de VPH relacionados son el 16 y 18.²⁷

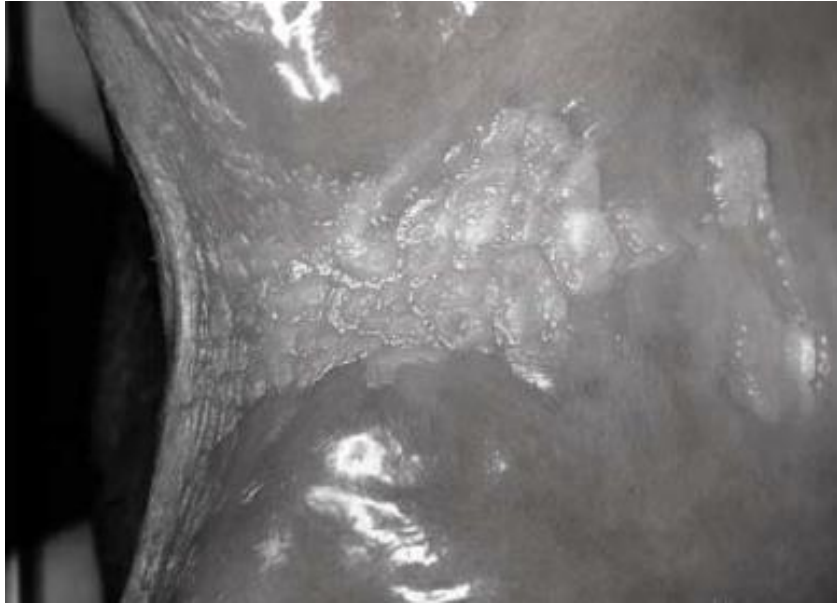


Figura 23. Leucoplasia oral en mucosa oral.³⁶

Lesiones malignas

El cáncer escamoso de las vías aerodigestivas superiores o también llamado carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC), está representado por el 2 a 3% de las lesiones malignas que han sido diagnosticadas en México.²⁶

Se estima que entre el 5% y 80% de las neoplasias malignas se asocian al VPH.¹⁹ Dentro de estas lesiones relacionadas a este virus, encontramos el cáncer de amígdala con un 70% y el 15 a 20% con los HNSCC.²⁵

Aproximadamente 100,000 nuevos casos de cáncer orofaríngeo han ocurrido anualmente alrededor del mundo.¹⁹ El HNSCC ocupa el lugar número 7 a nivel mundial, siendo una de las neoplasias más comunes con una incidencia anual aproximada de 700,000 y un rango de mortalidad que estima 350,000 en el 2018.²⁰

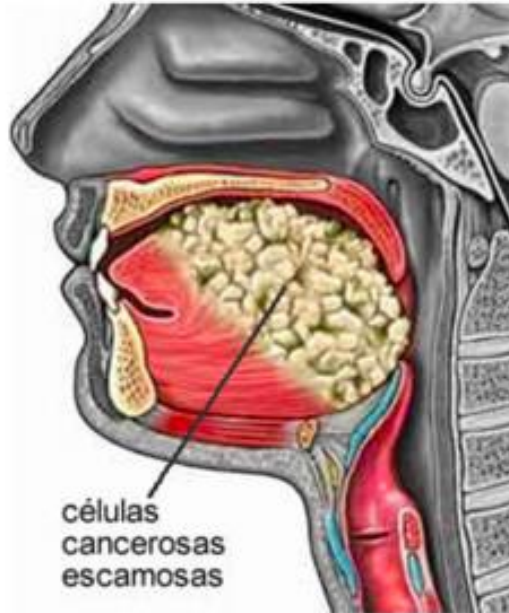


Figura 24. Esquema representativo de células cancerosas escamosas.²⁸

Solo un pequeño grupo de aproximadamente 25 a 30 genotipos de VPH son sexualmente transmitidos y pueden causar cáncer.²⁰

El VPH tipo 16 causa la mayoría de los casos positivos de cáncer orofaríngeo (CO), seguido del tipo 33, 35 y 18. El CO incluye lesiones en la base de la lengua, amígdalas (lingual, palatinas, orofaríngeas), paladar blando y úvula.¹⁹



Figura 25. Tumor en zona de la amígdala relacionado a VPH.³²



Figura 26. Carcinoma de células escamosas en base de lengua.⁴²

Los métodos de detección de VPH no determinan el resultado positivo o negativo en la evolución viral de ADN de células cancerígenas. Sin embargo, los marcadores moleculares de la actividad oncogénica del VPH son necesarios, ya que algunos autores han demostrado que solamente los tumores que contienen VPH activo (E6/E7 mRNA) pueden contribuir al desarrollo de cáncer.²⁴

Hasta el 60% de los casos son diagnosticados en etapas avanzadas y el pronóstico de supervivencia oscila entre 10 a 40% a 5 años.²⁶

Los oncogenes E6 y E7, al inhibir p53 y pRb desempeñan un papel clave en el control del ciclo celular, la apoptosis, el aumento de mutaciones y la inestabilidad genética.^{24,29}

E6 une e induce la degradación del tumor supresor p53 e interactúa con las proteínas proapoptóticas Bak y procaspasa -8, las cuales conducen a la inestabilidad celular y la disfunción del proceso de apoptosis.³¹

De la misma manera E6 activa una enzima relacionada con la inmortalidad de la célula llamada telomerasa. A la par, E7 se une e inactiva a la proteína retinoblastoma (pRb), la cual es la proteína responsable de regular el ciclo celular, generando un Rb disfuncional y favoreciendo la liberación del factor de transcripción E2F, promoviendo la progresión del ciclo y la sobreexpresión de p16INK4A.^{18, 31} (Figura 15)

En condiciones normales, p16 se une al complejo de Kinasas dependientes de ciclinas (cyclin D1 complex) para prevenir la fosforilación de la pRb. Como consecuencia de su inactivación resulta un incremento en p16.³¹

E7 también regula positivamente el *Mycgene*, el cual incrementa la proliferación celular.³¹

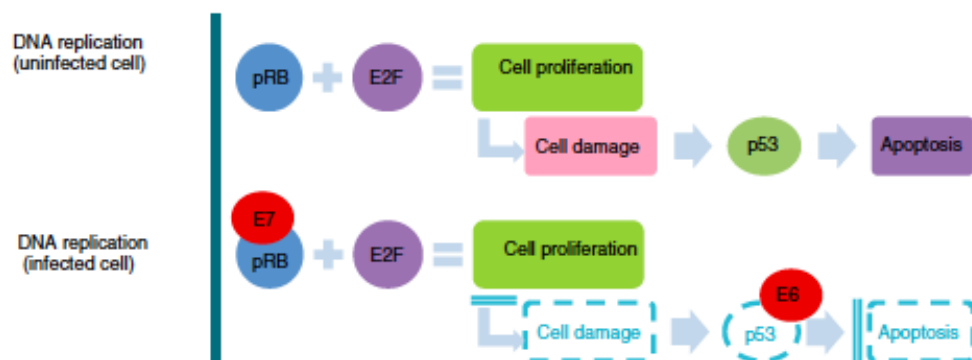


Figura 27. Diagrama comparativo de la replicación contra el mecanismo del VPH en el proceso oncogénico.³²

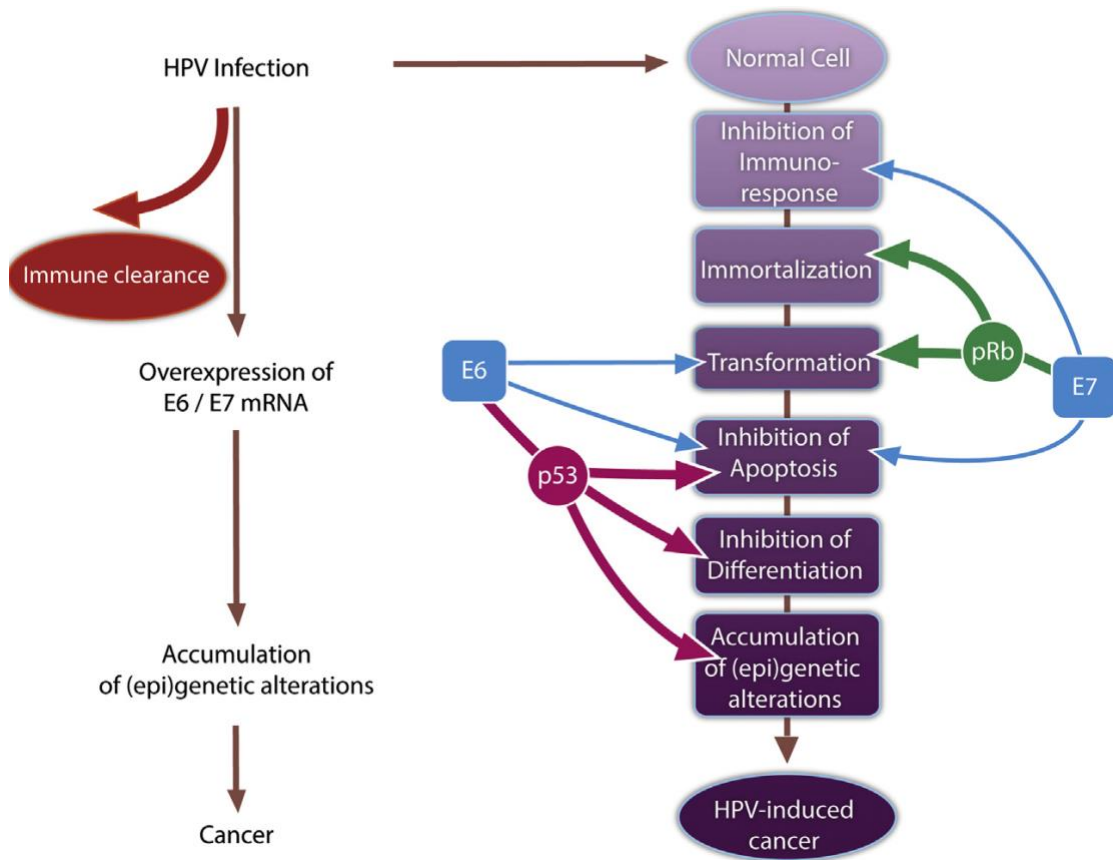


Figura 28. Representación gráfica de las principales alteraciones inducidas por los oncogenes virales E6 y E7. Después de la infección por VPH, la mayoría de las células infectadas son eliminadas por el sistema inmune. Si la infección persiste, la infección puede progresar hacia una lesión maligna.²⁴

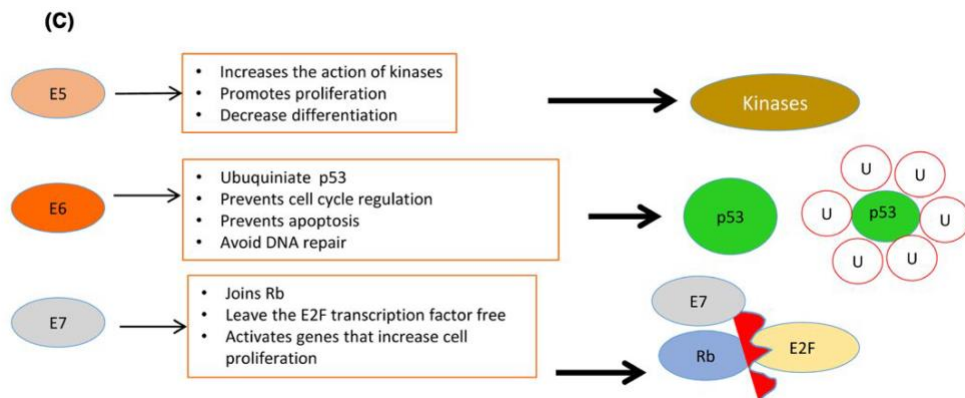


Figura 29. Los oncogenes E5, E6 y E7 afectan las quinasas, proteínas p53 y retinoblastoma.¹⁸

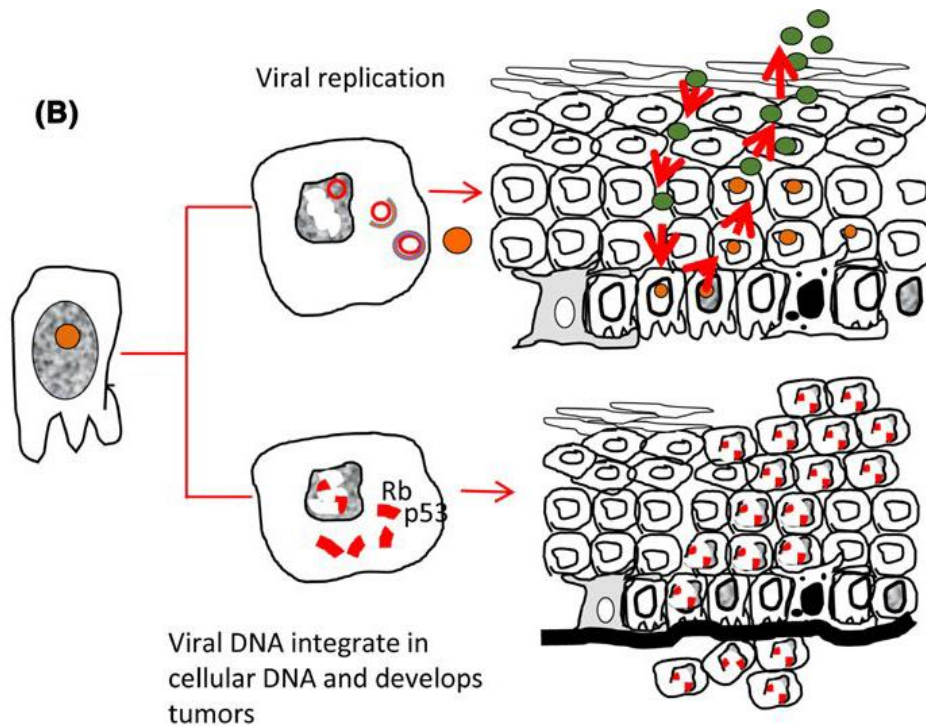


Figura 30. Si el sistema inmunológico no puede controlar al VPH, lo hará integrarse en el genoma celular utilizando el mecanismo de división celular para la replicación.¹⁸

La coinfección con el VEB y VPH no ha sido analizada a profundidad pero un estudio realizado por Jiang et al. indica que la relación de ambos virus pueden potencializar el desarrollo de cáncer de amígdala y base de la lengua.²⁵

Se ha demostrado que las proteínas oncogénicas del VPH (E6 y E7) y en el caso de VEB, la expresión de genes latentes (LMP1 y 2) no solo aumentan la invasión celular sino también la metástasis celular.²⁵

CAPÍTULO 3

CONDUCTAS Y TOXICOMANÍAS COMO FACTOR DE RIESGO PARA INFECCIONES ORALES POR HERPES Y PAPILOMAVIRUS

El alcohol, tabaquismo y otros factores de riesgo tradicionales para el desarrollo de cáncer parecen estar asociados de forma independiente al riesgo de un diagnóstico de VPH positivo.³⁰

La relación que tiene el alcohol como factor de riesgo en la génesis del VPH se debe a la modificación biológica del tejido mucoso, incrementando su potencial de permeabilidad en las infecciones virales. Además, podría influir sobre la respuesta inmunológica del hospedero.³⁶

Por otro lado, se ha reportado una frecuencia alta de ADN VPH en lesiones ulcerativas-erosivas benignas por traumas físicos (fracturas dentales y restauraciones mal adaptadas), debido a la exposición de células basales epiteliales, permitiendo así la entrada del VPH al huésped.³⁶

El consumo de tabaco puede alterar los factores determinantes de la prevalencia oral del VPH-16 como la incidencia, persistencia y reactivación de la infección.³⁹ En un estudio realizado por Sanders et al, se reportó que la prevalencia de VPH en fumadores es mayor respecto a los no fumadores (12.7 vs 5.1% respectivamente).³⁶

Es de gran importancia conocer el factor de riesgo implicado en el desarrollo de neoplasias malignas, puesto que las que están relacionadas a la infección por VPH tendrán una mejor respuesta al tratamiento y al pronóstico.²⁶ Shwartz y cols, encontraron que los pacientes positivos al VPH-16 tenían una reducción significativa de la enfermedad en comparación con pacientes

negativos al virus. Nichols et al, concluyeron que los pacientes con tumores VPH positivos habían mejorado la supervivencia a los 3 años.²⁹

Chen et al, realizaron un estudio al sureste de China en el cual no se encontró evidencia de la relación entre individuos fumadores y la carga de ADN del VEB en la nasofaringe. Sin embargo, el tabaquismo induce a los anticuerpos IgG en contra de la replicación del VEB. Los niveles elevados de anticuerpos en suero contra el antígeno de la cápside viral del VEB y la ADNasa del VEB puede reflejar la reactivación del virus en el hospedero. Los autores concluyeron que estos hallazgos combinados indican que el tabaco promueve la activación del VEB como un efecto sistemático.⁴⁰

La microflora de la nasofaringe es otro factor de riesgo que puede estar involucrado en la reactivación del VEB y en el riesgo de desarrollo de carcinoma nasofaríngeo, ya que es un nicho ecológico con las condiciones idóneas para la colonización de microorganismos. Algunas bacterias son capaces de producir cadenas cortas de ácidos grasos, como el ácido butírico, que induce la replicación del VEB. La microflora también puede estar afectada por el tabaquismo puesto que puede alterarla y convertirse en un mecanismo para la carcinogénesis.⁴⁰

Los factores de riesgo tradicionales como fumar y el consumo de alcohol han disminuido considerablemente en el desarrollo del cáncer oral.³⁰ Mientras que el cáncer en base de lengua y amígdalas orofaríngeas ha incrementado, mayormente en jóvenes.²⁵ En especial ha tenido un gran incremento en países como Australia, Canadá, Dinamarca, Japón, Holanda, Suecia, Taiwán, Estados Unidos de América y Reino Unido. Hipótesis actuales señalan que los cambios de conductas sexuales son los responsables del desarrollo de infecciones por VPH.³⁰

La transmisión principal del VPH se debe a las prácticas sexuales orales que se llevan a cabo con individuos previamente infectados. La prevalencia se atribuye al número de parejas sexuales a lo largo de la vida del individuo.

Artículos actuales relacionan a individuos del sexo masculino entre la tercera y cuarta década de vida con una mayor prevalencia tanto de VPH oral y cáncer orofaríngeo positivo a VPH. Las razones aun son desconocidas pero algunas investigaciones indican una menor frecuencia seroconversión después de la infección genital y una mayor transmisión de VPH a través de la práctica del sexo oral en mujeres.^{25, 30}

La prevalencia en mujeres es encontrada en edades por debajo de los 25 años, con una reducción progresiva en grupos sucesivos de edad.³⁶

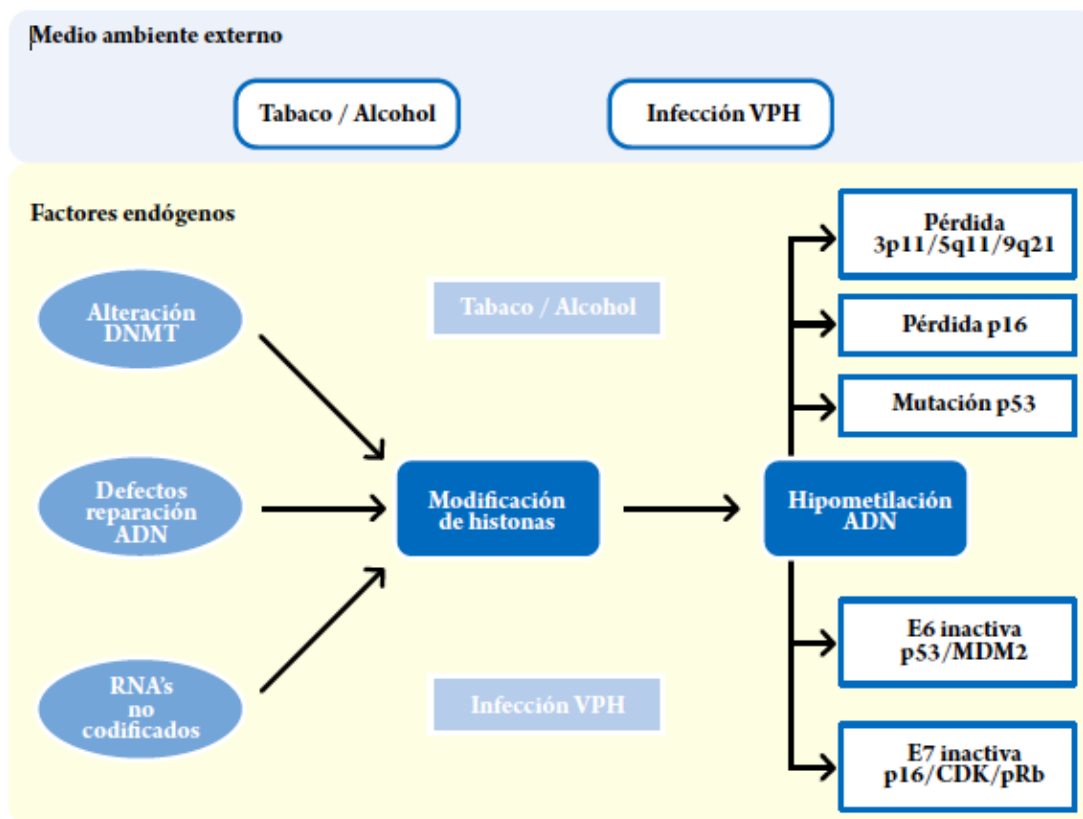


Figura 31. Mecanismos de alteraciones genéticas y epigenéticas del cáncer oral.²⁶

CAPÍTULO 4

PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN DE LA SALUD

La OMS en 1998, definió a la prevención como “las medidas destinadas no solamente a prevenir la aparición de la enfermedad, tales como la reducción de factores de riesgo, sino también a detener su avance y atenuar sus consecuencias una vez establecida”.

Para lograr lo anterior, existen tres niveles de prevención:

1. Prevención primaria: corresponde a las medidas orientadas a evitar la aparición de una enfermedad, buscando el control de los factores causales o predisponentes.^{34, 35}
2. Prevención secundaria: son las medidas dirigidas a detener o retardar el progreso de una enfermedad que ya está presente en un individuo. El diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado son esenciales para evitar o retardar la aparición de secuelas.
3. Prevención terciaria: se refiere a las acciones que tienen el objetivo de evitar, retardar o reducir la aparición de secuelas de una enfermedad. En esta etapa, se trata de minimizar el daño causado, y mejorar la calidad de vida del individuo.³⁵

Las medidas de prevención primaria incluyen detener el uso de tabaco, en cualquiera de sus modalidades, y limitar el consumo de alcohol. Así como también mantener buena salud bucal, hábitos nutricionales y disminuir el estrés. La detección proactiva del VPH es otra medida que puede prevenir y retrasar el desarrollo de lesiones malignas.²⁹

En el mismo nivel de prevención, la aplicación de vacunas contra el VPH específica para los tipos 6, 11, 16 y 18, tendría la capacidad de neutralizar los viriones y proporcionar protección para el desarrollo de lesiones en cavidad bucal.²⁶

Se han desarrollado y evaluado cuatro vacunas, entre ellas la vacuna monovalente a VPH 16. La primera vacuna aprobada, la vacuna tetravalente, contiene los serotipos 6, 11, 16 y 18 (Gardasil), se prepara mediante una proteína recombinante sintetizada en levaduras y se administra con un compuesto alumínico como adyuvante. La vacuna recombinante nonavalente (Gardasil 9), protege contra las mismas cuatro variedades de VPH que Gardasil y previene ciertos tipos de cáncer. Por último, la vacuna bivalente contiene los serotipos 16 y 18 (Cervarix) y es sintetizada mediante un sistema de expresión celular de un baculovirus, combinando con un compuesto de aluminio que permite la protección e inducción de altos y prolongados títulos de anticuerpos.³⁶

Después de la tercera y última dosis, tanto la vacuna tetravalente y bivalente, producen concentraciones elevadas de anticuerpos séricos, llegando a alcanzar una protección mayor a 90% frente a la infección durante 5 años.³⁷

En México, la vacuna contra el VPH (bivalente y tetravalente) se encuentra dentro del esquema nacional de vacunación de la Secretaría de Salud y se aplica de forma gratuita en Centros de Salud en niñas de 9 a 11 años o que cursan el 5º año de primaria.³⁸

En el caso del VEB, no existe tratamiento o vacuna eficaz para el control de la infección. Por lo tanto, la mejor manera de prevenir lesiones causadas por mononucleosis infecciosa es evitar el contacto con el virus.⁴

En el nivel de prevención secundario, es crucial la identificación de los biomarcadores (CD21 en VEB y p16INK4a en VHP), los cuales pueden predecir qué individuos tienen mayor probabilidad de desarrollar tumores y así llegar al diagnóstico certero con su respectivo tratamiento para detener la enfermedad.^{18, 25}

La promoción de la salud, según la carta de Ottawa, “consiste en proporcionar a los pueblos los medios necesarios para mejorar su salud y ejercer un mayor control sobre la misma”.³³

Las funciones de la promoción acertada son: alcanzar la equidad sanitaria reduciendo las diferencias en el estado actual de la salud, asegurar la igualdad de oportunidad y difundir los medios que permitan desarrollar la salud.³²

CONCLUSIONES

El desarrollo de las infecciones orales causada por herpes y papilomavirus ha tenido un aumento significativo a lo largo de los últimos años. De acuerdo a la OMS, se ha registrado un incremento de casos nuevos por lesiones orales entre 2012 y 2016. Lo que ha llevado a estudiar con más detalle sus manifestaciones clínicas y el tratamiento pertinente para cada una.

Estas dos familias de virus contienen proteínas que otorgan la capacidad para generar un ciclo celular descontrolado y así, dar inicio a la evolución de neoplasias malignas. La coinfección con el VEB y el VPH puede incrementar el desarrollo a cáncer oral.

Sin embargo, aún falta mucho por investigar para llegar al entendimiento de las causas exactas de la relación entre las toxicomanías y la evolución del cáncer. A pesar de ello, de acuerdo a diversos artículos publicados, el sexo masculino mantiene mayor prevalencia a VPH oral y cáncer orofaríngeo positivo a VPH.

Por lo anterior, es de suma relevancia que los cirujanos dentistas estén capacitados para realizar un examen bucodental adecuado en la consulta y así poder identificar lesiones de origen viral. De la misma manera, en caso de un posible diagnóstico el profesional deberá guiar al paciente para llevar un tratamiento médico para la solución de la infección y la prevención o detección temprana de neoplasias malignas. Asimismo, el odontólogo deberá mantener una buena comunicación con profesionales especialistas en el tema para establecer un tratamiento integral.

Haciendo énfasis en la importancia de la difusión de mantener una adecuada salud sexual y consumo responsable de sustancias nocivas, apoyado por el área de la promoción de la salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cole S. Herpes simplex virus epidemiology, diagnosis and treatment. Nurs Clin N Am [Internet] 2020 [citado febrero 2021];55:337-345. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2020.05.004>
2. Petti S, Lodi G. The controversial natural history of oral herpes simplex virus type 1 infection. Oral Diseases [Internet] 2019 [citado febrero 2021];25: 1850-1865. Disponible en doi: [10.1111 / odi.13234](https://doi.org/10.1111/odi.13234)
3. Bascones-Martínez A, Pousa-Castro X. Herpesvirus. Av. Odontostomatol [Internet] 2011 [citado febrero 2021];27 (1):11-24. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0213-12852011000100002&script=sci_abstract&lng=es
4. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Virus del herpes humanos. Microbiología médica. 8ª edición. Madrid, España:Elsevier; 2017.p. 429-446
5. Pleknik JR, Bertke AS, Krause PR. Herpes simplex virus 2 in autonomic ganglia: evidence for spontaneous reactivation. J Virol [Internet] 93 [citado febrero 2021] Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JVI.00227-19>
6. Crimi S, Fiorillo L, Bianchi A, D'Amico C, Amoroso G, Gorassini F, et al. Herpes virus, oral clinical signs and QoL: systematic review of recent data. Viruses [Internet]. 2019 [citado febrero 2021]; 11:1-18. Disponible en doi:10.3390/v11050463

7. Whitley R, Baines J. Clinical management of herpes simplex virus infections: past, present, and future [version 1; referees:2 approved]. F1000Research [Internet]. 2018 [citado febrero 2021];1726: 1-19. Disponible en: <https://doi.org/10.12688/f1000research.16157.1>
8. James C, Harfouche M, Welton N, Turner K ME, Abu-Raddad LJ, Gottlieb SL, et al. Herpes simplex virus: global infection prevalence and incidence estimates. Bull World Health Organ. [Internet] 2016 [citado febrero 2021]; 98:315-329. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.19.237149>
9. Aslanova M, Ali R, Zito PM. Gingivostomatitis herpética. Stat Pearls [Internet]. 2020 [citado marzo 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526068/>
10. Cohen J. Epstein – Barr virus infection. The new England Journal of Medicine [Internet]. 2000 [citado marzo 2021]; 343 (7). Disponible en doi: 10.1056 / NEJM200008173430707
11. Guidry JT, Bordwell CE, Scott RS. Epstein-Barr virus in the pathogenesis of oral cancers. Oral Diseases [Internet]. 2018 [citado febrero 2021];24: 497-508. Disponible en: doi:10.1111/odi.12656
12. Medina-Ortega AP, López-Valencia D, Mosquera-Monje SL, Mora-Obando DL, Dueñas-Cuéllar RA. Virus de Epstein-Barr y su relación con el desarrollo del cáncer. Iatreia [Internet] 2017[citado en febrero 2021];30(2):131-145. Disponible en: DOI 10.17533/udea.iatreia.v30n2a03.

13. OMS. Virus del herpes simple. [Internet] 2020 [citado en febrero 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/herpes-simplex-virus>
14. Peixoto T, Filbo B. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in oral cavity and oropharynx. Brazilian journal of otorhinolaryngology. [Internet] 2006 [citado febrero 2021];72(2). Disponible en doi: [10.1016/s1808-8694\(15\)30068-9](https://doi.org/10.1016/s1808-8694(15)30068-9)
15. Betz S. HPV-Related papillary lesions of the oral mucosa: a review. Head and neck pathology. [Internet] 2019 [citado en marzo 2021]; Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12105-019-01003-7>
16. Schneider A, et al. Tumores benignos de la mucosa oral. Quintessence. [Internet] 2012 [citado en marzo 2021]; 25(3):129-136. Disponible en doi: [10.1016/j.quint.2012.03.002](https://doi.org/10.1016/j.quint.2012.03.002)
17. Fernández A, Marshall M, Esguep A. Human papilloma virus and oral cancer. Narrative review of the literature. J oral Res [Internet] 2014 [citado en marzo]; 3(3):190-197. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4995319>
18. Lafaurie GI, Perdomo SJ, Buenahora MR, Amaya S, Díaz-Báez D. Human papilloma virus: an etiological and prognostic factors oral cancer?. J Invest Clin Dent. [Internet] 2018 [citado abril 2021]; 9. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jicd.12313>
19. Cab-Sánchez B, Hernández-Solís S, Rueda-Gordillo F, Conde-Ferrández L, Gómez-Carballo J, González-Losa M. Epidemiología de la infección oral por VPH en sujetos jóvenes sanos. Rev Chilena Infectol. [Internet]

2017 [citado abril 2021]; 34(6). Disponible en:
<https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v34n6/0716-1018-rci-34-06-0557.pdf>

20. Guerrero C, Tinoco C, Morales J, Gutiérrez A, Hernández A, Gaona J, Hernández I. Herpesvirus: relación con la enfermedad periodontal e implicaciones orales. *Rev Mex de Periodontol.* [Internet] 2019 [citado abril 2021]; 10(3). Disponible en: <https://dx.doi.org/10.35366/92124>
doi: 10.35366/92124
21. Stojanov I, Woo SB. Human papillomavirus and Epstein–Barr virus associated conditions of the oral mucosa. *Semin Diagn Pathol.* [Internet] 2015 [citado en abril 2021]; 32(1). Disponible en doi: 10.1053 / j.semmp.2014.12.003
22. Umaña B. Carcinoma nasofaríngeo. *Rev Medica de Costa Rica y Centroamerica* [Internet] 2015 [citado abril 2021]; 615. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2015/rmc152zb.pdf>
23. Rebolledo M, Fernández A, Rebolledo R, Brujes A. Rol del virus del papiloma humano en el desarrollo de carcinoma oral: una revisión. *Avances en odontoestomatología* [Internet] 2016 [citado abril 2021]; 32(3). Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0213-12852016000300002
24. Mirghani H, Amen F, Moreau J, Lacau J. Do high-risk human papillomaviruses cause oral cavity squamous cell carcinoma?. *Oral Oncology* [Internet] 2014 [citado abril 2021]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2014.11.011>

25. Jiang R, et al. Association between human papiloma virus/Epstein-Barr virus coinfection and oral carcinogénesis. J Oral Pathol Med. [Internet] 2014 [citado abril 2021]. Disponible en doi: 10.1111/jop.12221
26. García-Cuellar C, González I, Granados M. VPH y los carcinomas de cavidad bucal y bucofaringe. Cancerología. [Internet] 2009 [citado abril 2021]; 4. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/267990734>
27. Cháirez A, Vega M, Zambrano G, García C, Maya G, Cuevas G. Presencia del virus papiloma humano en la cavidad oral: Revisión y actualización de la literatura. Int. J. Odontostomat. [Internet] 2015 [citado en abril 2021] 9(2):233-238. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/ijodontos/v9n2/art09.pdf>
28. OMS. Panorama internacional de la mortalidad por cáncer. [Internet] 2021. [citado abril 2021]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer#:~:text=La%20magnitud%20del%20problema,2%2C21%20millones%20de%20defunciones\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer#:~:text=La%20magnitud%20del%20problema,2%2C21%20millones%20de%20defunciones))
29. Husain N, Neyaz A. Human papillomavirus associated head and neck squamous cell carcinoma: controversies and new concepts. Journal of Oral Biology and Craniofacial Research. [Internet] 2017 [citado abril 2021]; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jobcr.2017.08.003>
30. Kreimer A, et al. Summary form a n international cáncer seminar focus on human papillomavirus (HPV)-postive oropharynx cáncer, convenedby scientists at IARC and NCI. Oral Oncology [Internet] 2020

[citado abril 2021]; 108. Disponible en:
<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.104736>

31. Valls-Ontañón A, Hernández-Losa J, Somoza R, Bellosillo-Paricio B, Ramón S, Bescós-Atín C, Munill-Ferrer M, Alberola-Ferranti M. Impact of human papiloma virus in patients with oral and oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Med Clin*. [Internet] 2019 [citado abril 2021]; 152(5). Disponible en: DOI: 10.1016/j.medcle.2019.01.005
32. Boguña N, Capdevila L, Jané-Salas E. Relationship of human papillomavirus with diseases of the oral cavity. *Med Clin*. [Internet] 2019 [citado abril 2021] 153(4). Disponible en:
<https://doi.org/10.1016/j.medcle.2019.06.011>
33. OMS. Carta de Ottawa. [Internet]. Ottawa, Canadá. 1986 [citado abril 2021]. Disponible en:
<https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/Carta-de-ottawa-para-la-apromocion-de-la-salud-1986-SP.pdf>
34. OMS. Atención primaria. [Internet] 2019 [citado abril 2021] Disponible en:
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/primary-health-care>
35. Curso especial de posgrado en atención integral de salud para médicos generales. Promoción, prevención y educación para la salud. Disponible en:
<http://dsp.facmed.unam.mx/wpcontent/uploads/2013/12/Prevencion1.pdf>

36. Syrjänen S, Termine N, Capra G, Paderni C, Panzarella V, Campisani G. Oral HPV infection: current strategies for prevention and therapy. *Current Pharmaceutical design*. [Internet] 2012 [citado abril 2021]; 18. Disponible en doi: [10.2174 / 138161212803307581](https://doi.org/10.2174/138161212803307581)
37. Ochoa-Carrillo F. Estado actual de la vacunación contra el virus del papiloma humano. *Gaceta mexicana de oncología*. [Internet] 2012 [citado abril 2021]; 13(5). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-pdf-X1665920114798152>
38. Instituto Nacional de Cancerología. Vacuna contra el Virus del Papiloma Humano en México. Disponible en: <https://programamicaela.org/2020/06/30/vacuna-contra-el-virus-de-papiloma-humano-en-mexico/>
39. American Medical Association. Tobacco use and oral HPV-16 infection. [Internet] 2014 [citado abril 2021]; 312(14):1465-1467 Disponible en: doi:10.1001/jama.2014.13183
40. Chen Y, Xu Y, Zhao W, Xiao X, Zhou X, Lin L, Huang T, Liao J, Li Y, Zeng X et al. Lack of association between cigarette smoking and Epstein Barr virus reactivation in the nasopharynx in people with elevated EBV IgA antibody titres. *BMC Cancer*. [Internet] 2018 [citado abril 2021]; 18(190). Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4110-6>
41. Ragin C, Edwards R, Larkins-Pettigrew M, Taioli E, Eckstein S, Thurman N, Bloome J, Markovic N. Oral HPV infection and sexuality: a cross-sectional study in women. *Int J. Mol. Sci*. [Internet] 2011 [citado en abril 2021]; 12. Disponible en doi: 10.3390/ijms12063928

42. Wolf K, Johnson R, Saavedra A. Enfermedades virales de piel y mucosas. Fitzpatrick. Atlas de dermatología clínica. 7ª ed. Mc Graw Hill Education; 2013. p. 629-697.