



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

FACTORES DE RIESGO DEL VIRUS DEL PAPILOMA
HUMANO (VPH) 16 CON MANIFESTACIONES
CLÍNICAS EN CAVIDAD ORAL.

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:

ELIZABETH ANDREA MERA RAMÍREZ

TUTOR: C.D. OSCAR HERMOSILLO MORALES

MÉXICO, D.F.

2016



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.



Agradezco y dedico este trabajo a una gran mujer, mi Madre que gracias a su tenacidad y esfuerzo me enseñó a esforzarme día con día por todo lo que anhelo y lógralo, saber que la vida no es fácil pero siempre existen los medios para tener éxito en ella.

Agradezco a mi alma mater UNAM, la máxima casa de estudios que me ha acogido. Mostrándome mis debilidades y las virtudes que he desarrollado en esta hermosa carrera.

Agradezco a todas y cada una de esas personas que formaron y forman una parte importante de mi vida; a mi familia que me ha apoyado y siempre está ahí cuando la he necesitado; a esas entrañables amistades; a los magníficos profesores entregados, que transmiten sus conocimientos, siempre te motivan a seguir adelante, desarrollar tus talentos como estudiante y ahora futuros colegas; han aportan siempre a la ciencia y a la humanidad para mejorar la calidad de vida; así como a los pacientes que confiaron en nuestras manos para enseñarnos por medio de ellos. Así mismo desarrollamos habilidades en esas clínicas-prácticas para poder atender con ética y profesionalismo a nuestra población mexicana.

Para concluir agradezco a la vida por estos momentos memorables donde puedo presenciar el concluir la licenciatura, con la promesa que día con día me esforzare, para ser siempre la mejor, estando siempre preparada para los siguientes retos de mi vida.

GRACIAS.



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVO	7
CAPÍTULO 1 GENERALIDADES GENÉTICA Y CÁNCER	8
1.2 Ciclo celular	8
1.3 Control del ciclo celular	8
1.4 Definición de cáncer	13
1.5 Características del cáncer	13
1.6 Carcinogénesis.....	15
1.6.1 Carcinógenos víricos: Virus del Papiloma Humano.....	17
1.7 Mecanismos de reparación del ADN.....	19
1.8 Iniciación promoción y progresión	20
1.9 Angiogénesis tumoral	21
1.10 Oncogenes	22
CAPÍTULO 2 FACTORES ETIOLÓGICOS ASOCIADOS CON EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	24
2.1 Carcinoma Epidermoide (carcinoma de células planas).	24
2.2 Factores carcinogénicos	25
2.3 Factores ambientales genéticos: edad y género.	26
2.3.1 Alcohol.....	27
2.3.2 Tabaco	28
2.3.2 Hábitos sexuales	33



2.4 Localización en cavidad oral.....	34
2.4.1 Anatomía normal	34
2.4.2 Lesiones Orales y el Virus Papiloma Humano.....	36
2.4.3 Propagación y metástasis.....	39
2.4.4 Pronóstico.....	41
CAPÍTULO 3 TÉCNICAS ESPECIALES EN PATOLOGÍA QUIRÚRGICA.	44
3.1 Biopsia.....	44
3.1.1 Biopsia Incisional	44
3.1.2 Biopsia Escisional.....	44
3.2 Citología exfoliativa	45
3.3 Hibridación in situ (ISH).....	46
3.4 Inmunohistoquímica (método de Coons).	46
3.5 Reacción en cadena de polimerasa (PCR) y expresión de proteínas	47
CAPÍTULO 4 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO	50
4.1 Mundial.....	50
4.1.1 Variabilidad geográfica.	52
4.2 Nacional	53
CONCLUSIONES	56
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57



INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano es un virus que pertenece a la familia Papovirus (Papovavirus), virus ADN de 55-50 nm de diámetro sin cubierta; su genoma es una molécula circular de ADN de doble filamento que cuenta de 8 000 pares de bases, incluida dentro de una cubierta proteínica esférica o cápside (72 capsómeras) constituido por dos proteínas estructurales, de los cuales se han identificado aproximadamente 70-120 subtipos de virus genéticamente distintos al VPH.

Estos se encuentran involucrados en la génesis de varios cánceres como: cuello uterino, región anogenital, cánceres orales y laríngeos; clasificándolos como alto, medio y bajo riesgo dependiendo de su asociación con las diferentes neoplasias malignas, aunado al factor edad desarrolla un papel importante en la mayoría de los carcinomas, apareciendo en los últimos años de vida >55 años; siendo el cáncer la principal causa de muerte en mujeres de 40-79 años y en hombres de 60-79 años de edad.

Las alteraciones originadas en el epitelio de la cavidad bucal asociados a infección del VPH tienen poca probabilidad de progresión a una displasia de alto grado, dependiendo el subtipo del VPH, ya que la mayoría presenta regresión espontánea, debido al tiempo que transcurre entre la infección inicial y la enfermedad clínica indicando que pueden intervenir varios cofactores (alteraciones genéticas, efectos hormonales, tabaquismo, inflamación crónica y carencia de micronutrientes) para manifestar progresión de la enfermedad.

Siendo el propósito determinar que la infección por el Virus del Papiloma Humano es el factor más importante para el desarrollo de una displasia así como identificar el VPH y subtipos (16) de alto riesgo en mujeres



con displasia; ya que son el grupo de pacientes que requieren un seguimiento estrecho.



OBJETIVO

Permitir conocer el papel del Virus del Papiloma Humano en el desarrollo de lesiones premalignas y malignas en sitios anatómicos específicos de la cavidad oral como en orofaringe, lengua y labio.

Identificar el papel etiológico del Virus del papiloma humano subtipo 16 asociado a otros factores y sus manifestaciones en cavidad oral ya que actualmente es la infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo, siendo la población femenina las portadoras de la infección; en donde el Cirujano Dentista debe realizar el diagnóstico precoz mediante la exploración clínica y auxiliares de diagnóstico para detectar las primeras manifestaciones del virus en cavidad oral.

CAPÍTULO 1 GENERALIDADES GENÉTICA Y CÁNCER

1.2 Ciclo celular

La serie de sucesos por los que una célula da lugar a dos células hijas se denomina ciclo celular y comprende el periodo entre dos divisiones mitóticas. Las células proliferativas realizan un ciclo de división de 24 horas de duración, el ciclo se divide en cuatro fases: G₁, S, G₂ Y M (fig.1).^{1,2,3}

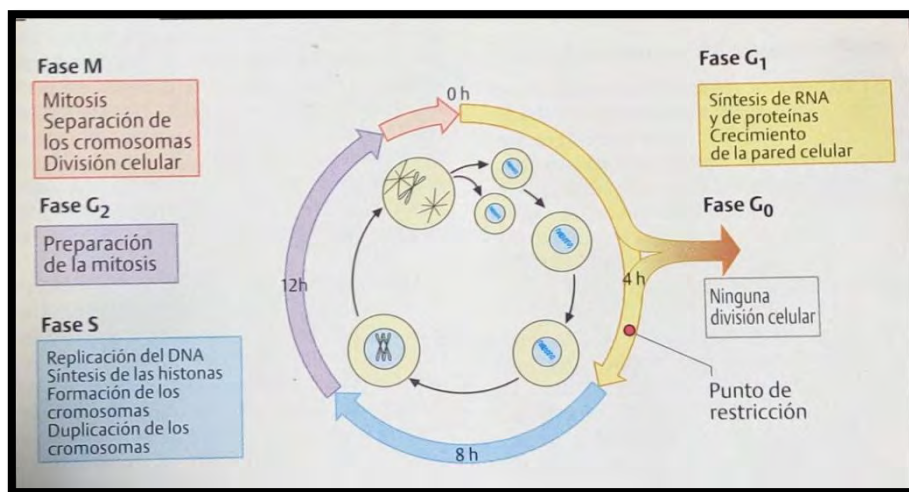


Figura 1 Fases del ciclo celular

1.3 Control del ciclo celular

Está controlada por procesos de conversión reversible, en cada fase se forman **protein -quinasas Ser/Tr** específicas que se conocen como **Cinasas** dependientes de la ciclina (CDK), se unen a proteínas activadoras (ciclina) para transformarse en cinasas activas.^{1, 2, 3,4}

Para la iniciación del ciclo celular es importante la transición G₁ a S, se activan por el complejo CDK4-ciclina d, que por fosforilización de proteínas pRB libera el factor de transcripción E2F que antes estaba unido a pRB el



cual activa la transcripción de los genes necesarios para la replicación del ADN. 1, 2, 3,4

Si el ADN resulta dañado por la acción de mutágenos o de radiaciones ionizantes la proteína p53 retarda su ingreso en la fase S; si los sistemas de reparación del ADN no pueden solucionar los daños, la p53 promueve la apoptosis de la célula. 1, 2, 3,4

Los genes que codifican las proteínas **pRB** y **p53** pertenecen a los **genes supresores de tumores**. 1, 2, 3,4

La apoptosis es la muerte celular programada la cual implica al gen p53, una expresión elevada de la proteína p53 activa el mecanismo de apoptosis conduciendo a la degeneración celular mientras que su inactivación conduce a la pérdida del control proliferativo. La proliferación celular es limitada ya que las células al final de su cromosoma tienen secuencias repetitivas llamadas **telómeros** a medida que las células se dividen estas se acortan hasta una longitud mínima para después pasar a la apoptosis. Existe una enzima encargada del mantenimiento de la longitud de los telómeros la **telomerasa**; cuando esta enzima está activa alarga los telómeros inhibiendo la apoptosis produciendo el crecimiento descontrolado de las células. 2, 3,5, Fig. 2.

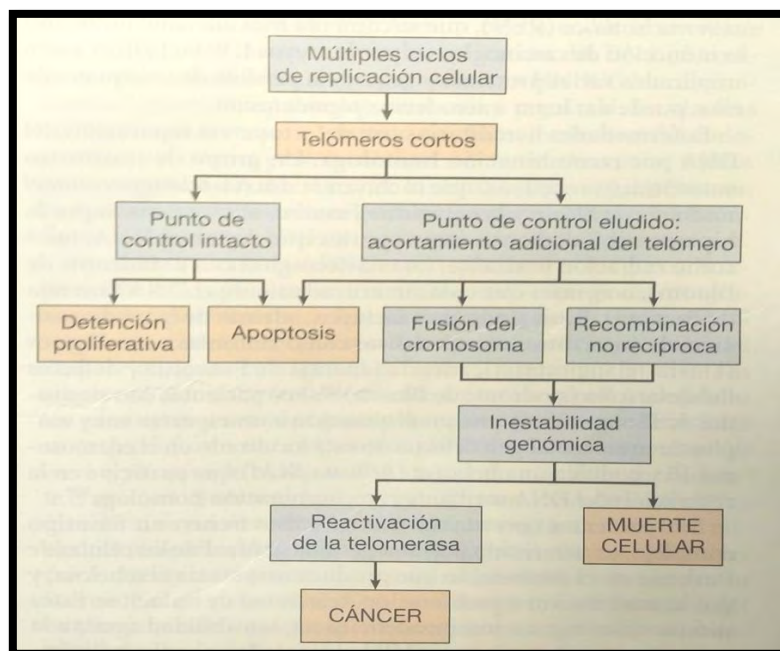


Figura 2 Respuestas celulares al acortamiento del telómero. Las figuras muestran la respuesta de las células normales que tienen puntos de control intacto del ciclo celular y células con defectos en los puntos de control. 5



Apoptosis: productos de genes involucrados en la muerte programada de las células, o apoptosis son las deficiencias del mecanismo que regulan este proceso, pueden contribuir al fenotipo maligno. (Proteínas BCL2 inhiben la apoptosis). Ambos grupos de proteínas funcionan regulando la liberación de citocromo C de la mitocondria. La proteína p53 es un regulador del punto de chequeo del ciclo celular y un regulador de apoptosis.^{2, 4}

Factores de crecimiento: su función principal función es estimular la actividad de genes necesarios para el crecimiento y división celular. Mediada por la unión de receptores específicos que afectan a la expresión de genes capaces de:

- 1.-Promover la entrada de células en el ciclo celular
- 2.-Eliminar los bloqueos sobre la progresión del ciclo celular (promoviendo la replicación)
- 3.-Prevenir la apoptosis
- 4.-Fomentar la biosíntesis de componentes celulares (ácidos nucleicos, proteínas, lípidos, hidratos de carbono) necesarios para que una célula de origen a dos células hijas.⁶

Pueden producir una proliferación no controlada si la actividad de los factores está mal regulada.

Muchos genes de vías de factores de crecimiento son protooncógenes; la mutación con ganancia de función de estos genes puede convertirlos en oncogenes capaces de provocar una proliferación celular formadora de tumoraciones.^{4,6,7, Fig. 3}



FIGURA 3 PRINCIPALES COMPONENTES DEL CICLO CELULAR Y SUS INHIBIDORES.⁵

Componentes del ciclo celular

Principal función

Cinasas dependientes de ciclina

- CDK4 Forma un complejo con la ciclina D. el complejo fosforila RB, permitiendo que la célula progrese hasta el punto de restricción G₁.
- CDK2 Forma un complejo con la ciclina E al final de G₁, que está implicado en la transición G₁/S. Forma un complejo con la ciclina A en la fase S que facilita la transición G₂/M.
- CDK1 Forma un complejo con la ciclina B que actúa sobre la transición G₂/M.

Inhibidores

- Familia Cip/kip: p21, p27 Bloquea el ciclo celular uniéndose a los complejos ciclina-CDK. p21 se induce por el gen supresor p53. p27 responde a los supresores del crecimiento como el factor de crecimiento transformador β
- Familia INK4/ARF: p16INK4A, p14ARF P16INK4a se une al complejo ciclina D-CDK4 y favorece los efectos inhibidores de RB. p14ARF aumenta los niveles de p53



inhibiendo la actividad MDM2.

Componentes de los puntos de control

- p53

Supresor tumoral alterado en la mayoría de los casos; produce una parada del ciclo celular y apoptosis. Actúa principalmente a través de p21 para producir la detención del ciclo celular. Produce apoptosis induciendo la transcripción de genes propapoptóticos tales como Bax. Los niveles de p53 están regulados negativamente por MDM2 a través de un bucle de retroalimentación. Se requiere p53 para el punto de control G₁/S y es componente esencial del punto de control G₂/M.

- Mutando en ataxia- telangiectasia

Activado por mecanismos que son sensibles a la rotura de la doble cadena del ADN. Trasmite señales para detener el ciclo celular tras el daño del ADN. Actúa a través de mecanismos dependientes de p53 y a través de la inactivación de la fosfatasa CDC25, que rompe el complejo ciclina B-CDK1. Componente de una red de genes que incluyen el BRCA1 y el BRCA2, que relacionan el daño del ADN con la parada del ciclo celular y la apoptosis.



1.4 Definición de cáncer

El cáncer es una enfermedad que se origina por alteraciones en el material genético conduciendo a un fenotipo celular caracterizado por la proliferación descontrolada y su capacidad de invadir órganos vitales, siendo la principal causa de mortalidad asociada a cáncer.^{6,8}

Las alteraciones en el ADN de las células cancerosas se presentan en forma de cambios en la secuencia de nucleótidos o alteraciones epigenéticas que alteran procesos internos de la célula formando interacciones anormales en el entorno tisular.⁶ El cáncer es un trastorno caracterizado por alteración del equilibrio entre la proliferación y los mecanismos normales de la muerte celular conduciendo al desarrollo de una clona con capacidad de invadir y destruir tejidos adyacentes y diseminarse a sitios distantes en forma de metástasis.¹⁰ Es una enfermedad multifactorial causado tanto por factores intrínsecos como extrínsecos.^{8,10}

EPIGENÉTICA: la formación que determina la conformación compacta de la cromatina, tiene que ver con modificaciones químicas que ocurren en el ADN como en las histonas que influyen en la expresión de un gen.^{6,7}

1.5 Características del cáncer

Características propias de las células cancerosas.

- Proliferación autónoma, independiente de señales externas.
- Incapacidad para responder a señales que frenan la proliferación.
- Inmortalización que capacita a una división interrumpida.
- Resistencia a la inducción fisiológica o farmacológica de muerte.
- Alteraciones del metabolismo energético celular.
- Evasión de la respuesta inmune

- Inestabilidad genómica.

Características que implican la interacción con el entorno normal

- Capacidad de inducir angiogénesis tumoral.
- Capacidad de reclutar células normales que apoyan la progresión tumoral.
- Capacidad de invadir tejidos vecinos y diseminarse por sangre a órganos distantes.
- Un microambiente con características pro-inflamatorias. Fig. 4.

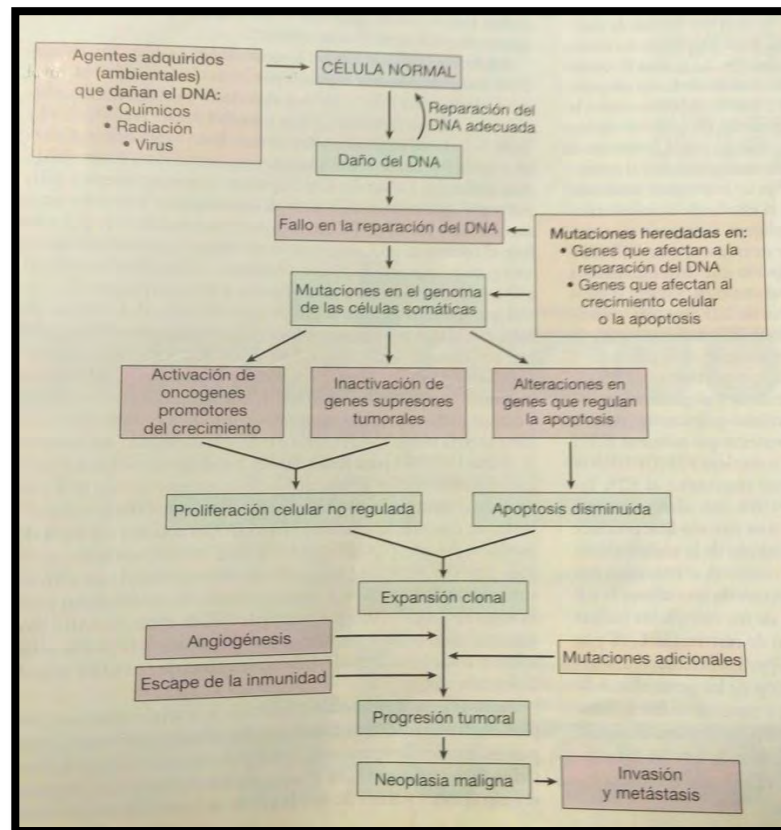


Figura 4 Algoritmo que muestra un esquema simplificado de la base molecular del cáncer ⁵.



1.6 Carcinogénesis

Un gran número de agentes producen daño genético e inducen la transformación neoplásica de las células, alterando el material genético generado por eventos físicos, químicos o biológicos; cada grupo de agentes puede actuar conjuntamente y tener efectos sinérgicos con otros.^{4,6, 7}

1.-Agentes químicos: alquitrán, hidrocarburos, benzopireno, N-nitrosornicotina y metales.

2.-Biologicos: virus.

La infección con los virus es la portación de genes cuya expresión promueve la proliferación celular incrementando las mutaciones.⁶

El cáncer cervicouterino se asocia con la infección de Virus del Papiloma Humano (variantes 16 y 18). La frecuencia de infección es muy elevada, pocas mujeres desarrollan cáncer debido a que no todos los subtipos del VPH portan los **oncogenes E6 Y E7**, que se integra al genoma de las células infectadas. Este es un evento accidental con muy baja frecuencia para inducir cáncer, aumentando el riesgo de que ocurra la inserción de los oncogenes E6 Y E7 dando inicio al proceso carcinogénico.^{3, 6, 9, 10}

La carcinogénesis viral produce formas alteradas de genes que se introducen y se expresan de inmediato en las células afectadas comportándose como alelos dominantes.^{3,6, 9, 10}

VIRUS: complejos núcleoproteicos parasitarios que constan solo de una molécula de ácido nucleído (ADN O ARN) y una cubierta de proteínas.¹

Los virus son microorganismos simples y pequeños que infectan a los seres humanos, animales, plantas y otros microorganismos (bacteriófagos).^{4, 7, 8} Están constituidos por una cadena simple o doble de



ADN o ARN, rodeada por una cubierta proteica denominada cápside. Estas dos estructuras forman la nucleocápside o núcleo central del virus. El núcleo del virus (**virión**) es el responsable de la infección.^{4, 12} El virión carece de citoplasma para las formas de vida superiores, es incapaz de realizar funciones metabólicas y síntesis de proteínas; por lo cual el virus es un parásito que penetra en la célula huésped de una vida superior para poder replicarse y realizar la síntesis de macromoléculas.^{3,9, 10, 11}

Los virus solo pueden penetrar células que presenten un receptor superficial específico para dicho virus. La compatibilidad de un virus con una célula se llama **tropismo**.^{3, 5, 9, 10, 11}

Antes de que los virus infecten a la célula y se repliquen, las moléculas específicas (ligandos) localizados en su cubierta proteica más externa (envoltura) deben unirse a un receptor de la pared de una célula trópica (afín). Cuando se presenta la compatibilidad el virión atraviesa la pared celular penetrando en el citoplasma celular. Tras su entrada a la célula algunos virus se desprenden de su envoltura integrándola en la superficie de la célula del huésped. Una vez en su interior el virión experimenta una desorganización suficiente para que los segmentos de sus ácidos nucleicos se integren en el genoma del huésped.^{5,11}

Los virus ADN pueden entrar inmediatamente en el núcleo y fusionarse con el ADN de la célula huésped, mientras que los virus ARN permanecen en el citoplasma durante su ciclo intercelular.^{5, 11}

La excepción de estos mecanismos son los **retrovirus** ARN, que utilizan el ADN de la célula huésped para replicar su genoma de ARN.⁵

Todos los virus modifican las vías metabólicas y síntesis proteica habituales del huésped para realizar su función; conduciendo a la muerte de la célula del huésped, permitiendo que los virus replicados dispersos infecten a las células del tejido adyacente.^{5,11}



LATENCIA: etapa prolongada de algunas infecciones víricas, en donde el núcleo del virus es integrado en los componentes celulares, no es detectable clínicamente, no expresa antígenos víricos sobre la superficie de la célula infectada; algunos viriones permanecen integrados de forma inofensiva en el genoma de la célula huésped durante periodos prolongados. Estos se deben a la presencia del sistema inmunitario del organismo que atenúa la actividad del virus (latencia vírica).¹¹

Se considera que la latencia vírica representa un papel importante en la **carcinogénesis**, actuando como cofactor predisponente para el desarrollo de una serie de neoplasias.¹¹

1.6.1 Carcinógenos víricos: Virus del Papiloma Humano

Los virus del papiloma humano (VPH) forman parte de la familia *Papovavirus* o *Papovirus*, son virus ADN (bicatenarios) con un virión esférico que mide 55-50nm de diámetro. Estructuralmente están constituidos por una nucleocápside sin envoltura externa.^{3,4, 9, 10, 11}

Se han identificado aproximadamente 70-120 tipos genéticamente distintos de VPH. Algunos tipos producen papilomas escamosos benignos (verrugas).^{4,5} Los virus del papiloma humano se han implicado en la génesis de varios cánceres como: cuello uterino, región anogenital, cánceres orales y laríngeos.^{4,5} el VPH es un grupo heterogéneo de virus de ADN tipificado molecularmente de acuerdo con la secuencia de ácidos nucleicos que componen su genoma y definidos por tener marcos de lectura L1, E6 Y E7.^{4, 9} Los VPH han sido clasificados como de alto riesgo, riesgo intermedio y bajo riesgo dependiendo de su asociación con neoplasias malignas.⁹ El VPH subtipo 16 de alto riesgo se asocian con CECC, y con lesiones precursoras de carcinoma como leucoplasias y liquen plano.^{3,9, 10}



El VPH presenta tropismo por las células epiteliales y se encuentra en la mucosa oral normal en estado latente, y en otras lesiones benignas, premalignas y malignas. En la cavidad oral, las entidades clínicas que contienen uno o más de los subtipos del VPH son el papiloma (VPH -6 Y VPH- 11), verruga vulgar (VPH- 2 Y VPH -45) y el condiloma acuminado (VPH-6, VPH-11 Y VPH-45); se han asociado algunos subtipos a lesiones epiteliales hiperplásicas, displásicas y neoplásicas.^{3, 10,11}

Los productos del proceso del gen del VPH E6 Y E7 se unen a las proteínas supresoras p53 y/o RB del gen del queratinocito huésped, realizando un ciclo celular incontrolado. Otra posibilidad es que las oncoproteínas E6 Y E7 de virus induzcan hiperexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF-R).^{3, 9 10,11}

Estudios epidemiológicos describen que el carcinoma del cuello uterino está producido por agentes transmitidos por vía sexual; la secuencia de ADN del VPH 16 y 18, menos habitualmente, el VPH 31, 33, 35, 51 se encuentran aproximadamente en el 85%de los cánceres escamosos invasores y sus precursores (displasias graves y carcinoma in situ).^{3, 5,10}

La integración del ADN vírico es importante en la transformación maligna; el patrón de integración es clonal, en donde el ADN vírico está interrumpido en una zona constante en el proceso de integración: casi siempre está dentro de la secuencia codificante E1/E2 del genoma vírico. Como la región E2 del ADN vírico reprime la transcripción de los genes víricos precoces E6 Y E7, su interrupción produce la sobreexpresión de las proteínas E6 Y E7 de los VPH 16 Y 18. La replicación de los virus ADN es dependiente de las células huésped y las proteínas E6 Y E7que inhiben a los factores del ciclo celular. La E6 se une a p53 y E7 se une a RB, induciendo su degradación; E7 interfiere con la actividad de transcripción de p53 y p21. E6 y E7 bloquean las vías del ciclo celular de p53 y Rb. las proteínas E6 derivadas del VPH de riesgo elevado (16, 18,



31) inactivando a p53 aumentando su degradación por proteólisis dependiente de ubiquina.^{3, 5, 10}

La proteína E7 de riesgo elevado se une a Rb, rompiendo el complejo E2F/Rb y una capacidad débil de formar células.^{3, 4, 10}

Las proteínas E6 y E7 de los VPH de riesgo elevado inactivan dos proteínas supresoras (p53, p21) tumorales importantes que regulan el ciclo celular. Fig. 5.^{3, 4, 10}

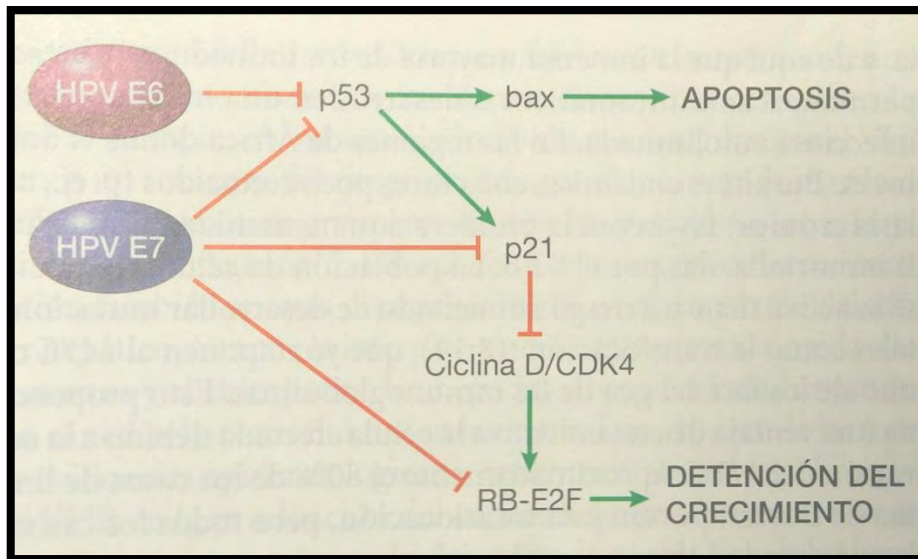


Figura 5. Efecto de las proteínas E6 Y E7 del VPH en el ciclo celular⁵

1.7 Mecanismos de reparación del ADN

Considerando que todos los organismos están expuestos a carcinógenos, es natural que posean sistemas de reparación del ADN; los cuales constan de complejos de proteínas que recorren de forma continua el ADN es capaz de percibir los daños efectuados. Por lo tanto, la mayoría consta de uno o varios de las cinco diferentes clases de sistemas de reparación (fig. 6):

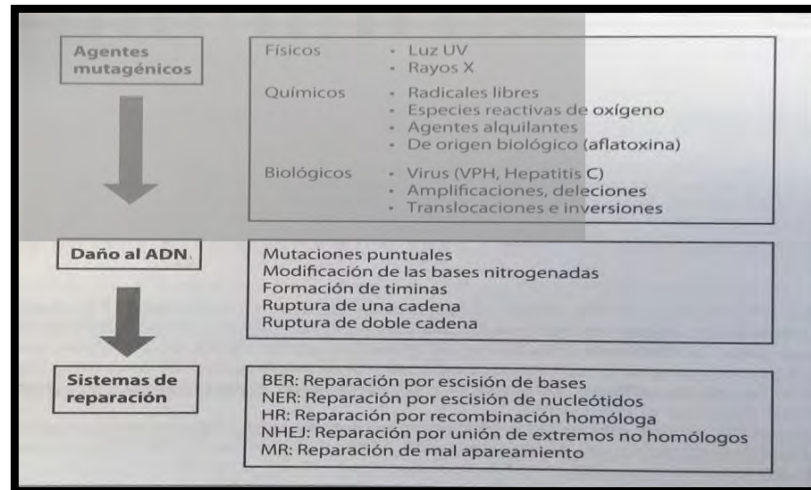


Figura 6 Mutágenos, tipos de daño al ADN y sus sistemas de reparación.

1.8 Iniciación promoción y progresión

El origen del cáncer se explica a través de un proceso de reconocimiento de tres etapas: iniciación, promoción y progresión; desde la primera alteración de la cromatina hasta el establecimiento del cáncer celular, superando varias etapas (fig. 7)⁶

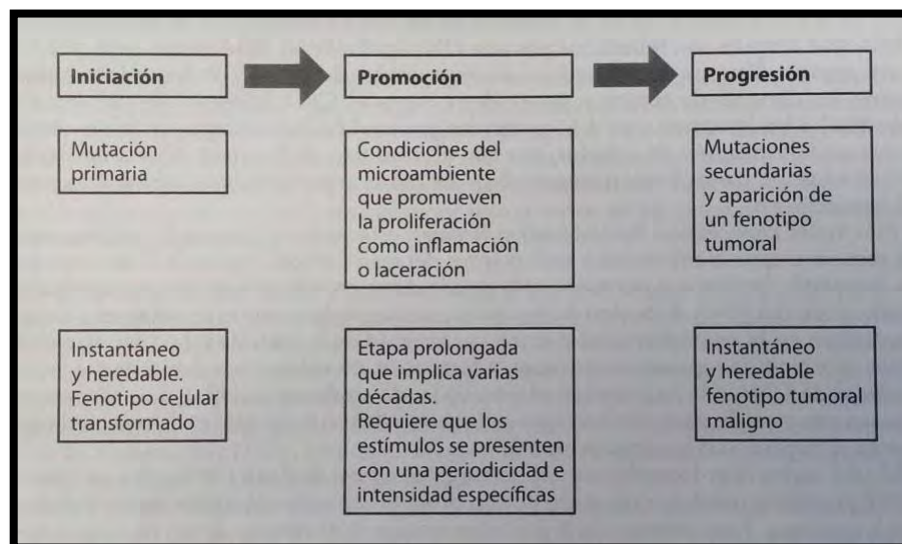


Figura 7. Las tres etapas que conducen al cáncer. Las alteraciones al ADN se presentan en la etapa de iniciación y de progresión. La segunda etapa de progresión favorece la probabilidad de que se presente la tercera.



1.9 Angiogénesis tumoral

La angiogénesis (formación de nuevos vasos *vascularización*) es una reacción frecuente del huésped frente a los tumores malignos. La formación de vasos sanguíneos y linfáticos es fundamental para la aportación de nutrientes al tumor y la supervivencia de células tumorales.⁷ Es una característica de la cicatrización de heridas, los nuevos vasos se forman durante la etapa 2 (inflamación) y la etapa 3 (proliferación) en respuesta a los factores de crecimiento, para suministrar la sangre que mantiene el crecimiento de los cánceres.⁷

La estimulación de las células neoplásicas en la angiogénesis se da por medio de las células tumorales que secretan citoquinas que estimularan el crecimiento de angioblastos de una forma parecida a la formación de tejido de granulación de las heridas en cicatrización; entre los factores angiogénicos se incluyen diversos factores de crecimiento, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF), estos factores pueden producirse en las células tumorales, pero también en las células inflamatorias del huésped que infiltran el tumor.⁷

La angiogénesis posee la habilidad de promover el crecimiento en las células cancerosas de un árbol vascular que alimenta al tumor, a través de los vasos, las células cancerosas acceden a la circulación diseminándose formando metástasis (95% de muertes).

Provocando la hipoxia por medio de un tumor de 1cm³ de diámetro que incapacita al aporte de nutrientes y oxígeno; cuando no existe la oxigenación suficiente el factor HIF-1 α (HIPOXIA INDUCED FACTOR) no se hidroliza y por tanto no se destruye.^{6, 7}

Las células de cáncer malignas tienen alterado el sistema de destrucción de HIF-1 α produciendo una gran cantidad de factores angiogénicos como VEGF.^{6, 7}



1.10 Oncogenes

Este término se aplicó en genes de retrovirus (virus con genoma ARN) que transforma o maligniza a células cultivadas *in vitro* denominados oncogenes virales (genes v-onc). Los oncogenes son proteínas activas como resultado de mutaciones con ganancia de función.^{2, 6.}

El proceso tumoral se caracteriza por presentar un acumulo de alteraciones genéticas, conduciendo a un incremento celular descontrolado.^{2, 6,7}

En la iniciación y progresión del cáncer desempeñan un papel fundamental los genes implicados en diversas funciones dentro del control normal del ciclo celular: los protooncogenes, los genes supresores y los genes reparadores.^{2, 6,7}

Los protooncogenes codifican proteínas que estimulan el crecimiento celular, los cuales se pueden transformar en oncogenes (inversiones, deleciones, mutaciones puntuales, translocaciones y amplificaciones genéticas). Los oncogenes se activan por una alteración en el alelo del gen (forma alternativa de un gen en la misma ubicación cromosómica *locus*), produciendo un exceso de proteína estimuladora del crecimiento (fig. 8).²

TABLA II CLASIFICACIÓN GENERAL DE LOS ONCOGENES	
Oncogenes	Funciones
<i>c-sis</i>	Factores de crecimiento y hormonas
<i>ErbB-2, fms, trk, ret</i>	Receptores de los factores de crecimiento
<i>K-ras, N.ras, sos, Dbl, Grb, Vav MEKK, , MEK, raf-1</i>	Proteínas traductoras de señal y segundos mensajeros, quinasas citoplásmicas, fosfatasas
<i>C-myc, c-fos, c-jun</i>	Factores de transcripción

Figura 8. Clasificación de los oncogenes.



ONCÓGEN: se deriva de la capacidad de transformación que se le encontró a los retrovirus que tienen sistemas tumorigénicos mamíferos (protooncógenos) que codifican para productos de proteína que tienen papeles en la regulación de la proliferación celular y diferenciación. El oncógeno actúa de forma dominante activando un alelo (mutación o translocación) en la presencia de otro alelo normal, lo que es suficiente para ejercer un efecto tumorigénico.^{2, 4, 6,7}

Existen genes supresores de tumor (antioncogénicos o genes oncosupresores) involucrados en la prevención de proliferación celular incontrolada y en la remoción de diferenciación terminal.^{2, 4, 6,7}

La pérdida de genes supresores de tumor que llevan al crecimiento de este, involucra la desactivación de ambos alelos (mutación supresión) manera recesiva. Los genes supresores de tumor más importantes son el gen retinoblastoma (RB) y el gen TP53. El último está involucrado en el control del ciclo celular, apoptosis y mantenimiento de la estabilidad genómica. Anormalidades del TP53 se encuentran genéticamente en tumores malignos.^{2, 4, 6,7}

Regulación del ciclo celular: estos incluyen RB, TP53, genes codificadores de ciclinas y quinasas dependientes de ciclinas y sus inhibidores, los cuales están mutando a una amplia variedad de cánceres.^{2, 4, 6,7}



CAPÍTULO 2 FACTORES ETIOLÓGICOS ASOCIADOS CON EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

2.1 Carcinoma Epidermoide (carcinoma de células planas).

El carcinoma epidermoide (CECC) de cabeza y cuello ocupa el sexto lugar de neoplasias, siendo más afectada la cavidad oral y orofaringe⁹. Presenta procesos malignos orales (3% en hombres y 2% en mujeres) con una tasa de supervivencia global: 50%.

Fallecimiento anual: 2% hombres 1% mujeres.^{3, 9, 11}

Todos los años se diagnostica 30.000 nuevos casos de cáncer oral en E.U., presentando una incidencia de cáncer en aumento por el consumo de tabaco el cual comienza a una edad temprana.^{3, 9, 11}

El 90% carcinoma epidermoide es el total de cáncer, el más frecuente se localiza en el labio inferior, bordes laterales de la lengua, piso de boca, presentándose en pacientes de 40 años de edad.^{3, 9, 11}

Impacto global del cáncer 2008: 12,7 millones de cánceres nuevos, causantes de 7,6 millones de muertes (21.000 muertes diarias).

Para el 2030 el número de cánceres y muertes relacionadas aumentarán en todo el mundo a 21,4 y 13,2 millones.^{3, 9, 11}

Neoplasia maligna del epitelio plano estratificado que puede producir proliferación destructiva local y metástasis a distancia, su etiología:

Tabaco, alcohol, virus, inmunosupresión, deficiencia nutricional. Influencias ambientales, raciales (hereditarias)-^{3, 9, 11}

El carcinoma epidermoide suele ser la etapa final de la alteración del epitelio plano estratificado, iniciándose como una displasia epitelial evolucionando hasta que las células epiteliales displásicas rompen la membrana basal invadiendo el tejido conjuntivo^{9, 11}.

Dado que las células basales del epitelio oral tienen una tasa de activada mitótica más alta de lo normal, cualquier factor puede afectar la calidad y



cantidad de proteínas reguladoras de las células induciendo crecimientos no regulados (neoplásicos).^{4,9,11}

Algunas proteínas (quinasas) interactúan con la proteína de replicación celular (ciclina). Otras son proteínas reguladoras que influyen en los sucesos de mitosis; estas proteínas se producen bajo la dirección de genes específicos localizados en cromosomas específicos. Los **loci (oncogen regulador del EGF, TGF)** genéticos específicos responsables de producir proteínas que pueden alterar el ciclo de replicación celular se denominan **oncogenes**. Cuando los oncogenes son estimulados a sobreproducir proteínas que estimulan la mitosis (regulación alta), resulta un crecimiento neoplásico la cual se asocia con uno o más de los factores ambientales (cofactores).^{4,11}

Los **Oncogenes** asociados involucrados son los **loci** genómicos que regulan el factor de crecimiento epitelial (**EGF**) y el factor de crecimiento transformante (**TGF**) y sus receptores en membrana celular (**EGF-R y c-erb B**); las proteínas de señal internas (**H-ras, proteínas G y cinasas**) y las proteínas activadoras de la transcripción que se unen al ADN nuclear (**C-myc, C-fos, C-myb**). La neoplasia también puede producirse cuando se desactivan los **genes supresores** (antioncogenes), que actúan normalmente reprimiendo y controlando la activación innecesaria del ciclo celular. Los genes supresores más destacados son los responsables de las proteínas **p53 y RB**.^{4,6,7,11}

2.2 Factores carcinogénicos

Los carcinógenos son factores inductores de cáncer que se pueden clasificar como⁷:

Agentes físicos: luz UV, rayos X y radiación gamma.

Sustancias químicas.



Virus como el VPH 16 desempeña un papel como cofactor en la carcinogénesis de CECC, así como el consumo de alcohol-tabaco aunado a un mal aseo bucal; ⁹ infecciones recurrentes de la cavidad bucal, asociados con ADN viral de alto riesgo podrían actuar como cofactores sinérgicos en la aparición inicial de lesiones precursoras (leucoplasia y liquen plano) finalizando en carcinoma epidermoide invasor.⁹

Oncogenes endógenos^{7, 12,13}

Existiendo dos tipos de acción en los carcinogenes directas e indirectas. ⁷

Los carcinogenos de acción directa son capaces de unirse al ADN y causar lesiones genéticas de forma directa.^{7, 12}

Los carcinógenos indirectos se deben metabolizar a una forma activa (carcinógeno proximal) que se pueda ligar al ADN. Ejemplos típicos son: hidrocarburos policíclicos del humo del tabaco que son metabolizados por el citocromo P450 a epóxidos que se unen al ADN en el epitelio bronquial.^{7, 12}

2.3 Factores ambientales genéticos: edad y género.

Aunque los desencadenantes genéticos y ambientales tienen una función en la patogenia del cáncer, se piensa que los factores ambientales son los que contribuyen más significativamente en los canceres; encontrando que la proporción de riesgo por causas ambientales es de un 65%, mientras que los factores hereditarios contribuían a los factores de cáncer en un 26-42%.⁵

Los factores ambientales cancerígenos se encuentran constantemente en el medio ambiente, en el lugar de trabajo, en los alimentos y en las prácticas personales.⁵

La edad tiene una influencia importante ya que la mayoría de los carcinomas aparecen en los últimos años de la vida (>55 años). El cáncer es la principal causa de muerte en mujeres de 40 a 79 años de edad y en



hombres de 60 a 79. La incidencia creciente con la edad se explica por la acumulación de mutaciones somáticas asociadas a la aparición de neoplasias malignas, así como la disminución en la competencia inmunitaria que acompaña el envejecimiento actuando como un factor.⁵

La frecuencia de CECC en pacientes jóvenes (menores de 45 años) se ha incrementado incluso en mujeres y no fumadores ni bebedores⁹; esto se ha asociado con la presencia de VPH 16⁹, así como lesiones precursoras de cáncer como leucoplasia^{4,9}

DISTRIBUCIÓN POR EDAD: La incidencia de cáncer oral aumenta con la edad en todas las partes del mundo (35-40 años).

DISTRIBUCIÓN POR SEXO: en los países industrializados, los varones presentan una afectación por la enfermedad dos o tres veces superior a las mujeres, relacionados con su comportamiento sobre los factores de riesgo (tabaco y alcohol) para la presencia de cáncer oral.

2.3.1 Alcohol

El consumo de alcohol en cantidades moderadas generalmente no es lesivo, pero en cantidades excesivas causa un daño físico y psicológico serio.^{2,5,14} El uso inmoderado del alcohol es un agente irritante produciendo cambios en la mucosa oral; el cual es asociado con mayor frecuencia al carcinoma epidermoide. El alcohol y el tabaco aumenta el riesgo (efecto carcinógeno y sinérgico) (carcinoma de la base de la lengua.)^{3, 9,15}

Un 50% de los adultos del mundo occidental beben alcohol, aproximadamente de un 5-10% sufren alcoholismo crónico.⁹ Se calcula que existen más de 10 millones de alcohólicos crónicos en E.U.A., el consumo de alcohol es responsable de más de 100,000 muertes anuales.⁵ El acetaldehído tiene muchos efectos tóxicos y es responsable



de algunos de los efectos agudos del alcohol y del desarrollo de cánceres orales.¹⁵ La eficacia del metabolismo del alcohol varía entre las poblaciones dependiendo de los niveles de expresión de las isoenzimas de ADH y ALDH y de la presencia de variantes genéticas que alteran la actividad enzimática.^{3,9}

La mayoría de las bebidas alcohólicas contienen carcinógenos en pequeñas proporciones como son los hidrocarburos, asbesto y nitrosaminas. Estos ocasionan lesiones celulares. La ingesta crónica ocasiona niveles plasmáticos elevados de acetaldehído, el cual tiene efectos mutagénicos sobre los linfocitos humanos.⁹

El alcohol es un irritante tisular y actúa como solvente de los carcinógenos contenidos en otras sustancias como el tabaco.^{3,9}

El consumo crónico del alcohol se asocia con un incremento de incidencia de cáncer en cavidad oral. Se considera que el acetaldehído es la principal sustancia asociada al cáncer laríngeo, en el que se han detectado aductos de ADN por acetaldehído en algunos tumores de estos tejidos. Los individuos con una copia del alelo ALDH2*2 que beben tiene un mayor riesgo de desarrollar cáncer de esófago.^{3, 5,9, 15}

2.3.2 Tabaco

El tabaco es la causa exógena más frecuente de cánceres humanos, Puede haber un efecto físico del calor, demostrando que sus componentes químicos presentan efectos carcinógenos. Su efecto es en dosis-dependiente en relación al tiempo y a la cantidad fumada aumentan el riesgo en fumadores de cigarrillos, disminuyendo a la mitad en los ex fumadores a partir de los tres años.^{2, 3, 9, 14,15}

El 90% del riesgo del cáncer oral se atribuye al tabaco y el riesgo relativo para los fumadores es de siete veces mayor que para los no fumadores.²

El uso inmoderado del tabaco produce cambios en la mucosa oral como:



engrosamiento del tejido, sequedad, coloración grisácea y con el paso del tiempo cambio de aspectos leucoplásicos.^{2, 3, 9, 14,15}

El principal culpable es fumar cigarrillos, pero el tabaco sin humo (rapé, tabaco para mascar) son perjudiciales para la salud y es una causa importante del cáncer oral.¹⁴ Fumar cigarrillos causa, en todo el mundo, ^{14,15} más de 5 millones de muertes anualmente; esperando que de estas cifras aumenten hasta 8 millones de muertes relacionadas con el tabaco hacia el 2020 ocurriendo el principal incremento en países en desarrollo.^{3,14, 15}

Fumar es la causa más prevenible de muerte en el hombre. Reduce la supervivencia global mediante efectos dosis-dependiente.⁵ Mientras el 80% de una población de no fumadores está viva a la edad de 70 años, solo el 50% de los fumadores sobrevive hasta esa edad.^{3,9}

El número de sustancias químicas potencialmente nocivas en el humano del tabaco es extraordinario; ⁵ el tabaco contiene entre 2000 y 4000 sustancias, más de 60 de ellas carcinogénicas. Fumar cigarrillos se asocia a cáncer de labio, boca, faringe, esófago y cuello uterino.^{3,9}

Su consumo habitual es el factor más importante asociado con la transformación de células epiteliales normales de la mucosa en carcinoma epidermoide.¹⁵ En estudios de investigación señalan que 8 de cada 10 pacientes con cáncer oral fueron grandes fumadores durante mucho tiempo. Cabe mencionar que como carcinógeno el tabaco fumado actúa con mayor intensidad que el no fumado.¹⁵ La asociación entre cáncer y tabaco resulta más evidente ya que 30 al 37% de pacientes que siguen fumando después del tratamiento vuelven a desarrollar una recidiva.⁹ Fig. 9.



Figura 9.-Efectos de constituyentes seleccionados del humo de tabaco.⁵

Sustancia	Efecto
Hidrocarburos aromáticos policíclicos (cavidad oral fumando)	Carcinogenia, NNK, NNN
Alquitran	Carcinogenia
Nicotina	Estimulación y depresión ganglionar; promoción tumoral
Fenol	Promoción tumporal; irritación de la mucosa.
Benzopireno	Carcinogenia
Monóxido de carbono	Deterioro del transporte y la utilización del oxígeno
formaldehído	Toxicidad para los cilios; irritación de la mucosa
Óxidos de nitrógeno	Toxicidad para los cilios; irritación de la mucosa
Nitrosamina	Carcinogenia

La mayor parte de tabaco consumido en el mundo es en su forma seca, curado y fumado en cigarrillos o cigarros (fig 10).¹⁴ Sin embargo muchas culturas poseen hábitos tradicionales para el consumo del tabaco, como el polvo aplicado en tópica sobre la mucosa oral.^{9,14} Un consumidor de tabaco no fumado puede consumir varios kilos de tabaco cada año (fig.11).^{3, 9, 14}



FIGURA 10.-CONSUMO DE TABACO NO FUMADO.¹⁴

Nombre	Hábito	Dónde se consume	Potencial maligno en la mucosa oral
Betel quid (mezcla de nuez de betel con tabaco)	Nuez de areca, cal, hoja de betel con o sin tabaco, edulcorantes, aromas y especias.	Subcontinente indio, sudeste asiático, Filipinas, Nueva Guinea y China.	Muy alto cuando se incluye tabaco. La nuez de areca se asocia con fibrosis submucosa cuando se añade
Nass	Tabaco, ceniza, aceite de algodón, mantenido en el vestibulo	Asia central y Pakistán	alto
Khaini	Mezcla de tabaco y cal colada en el vestíbulo.	India y Pakistán	Alto
Gutka	Polvo de nuez de areca comercializado con tabaco, cal y otros edulcorantes y aromas	Subcontinente indio, Sudeste asiático	Probablemente alto; también riesgo de fibrosis submucosa.
toombak	Rollito de tabaco y	Sudán	Alto.

	bicarbonato sódico colocado en el vestíbulo o en piso de boca		
--	---	--	--

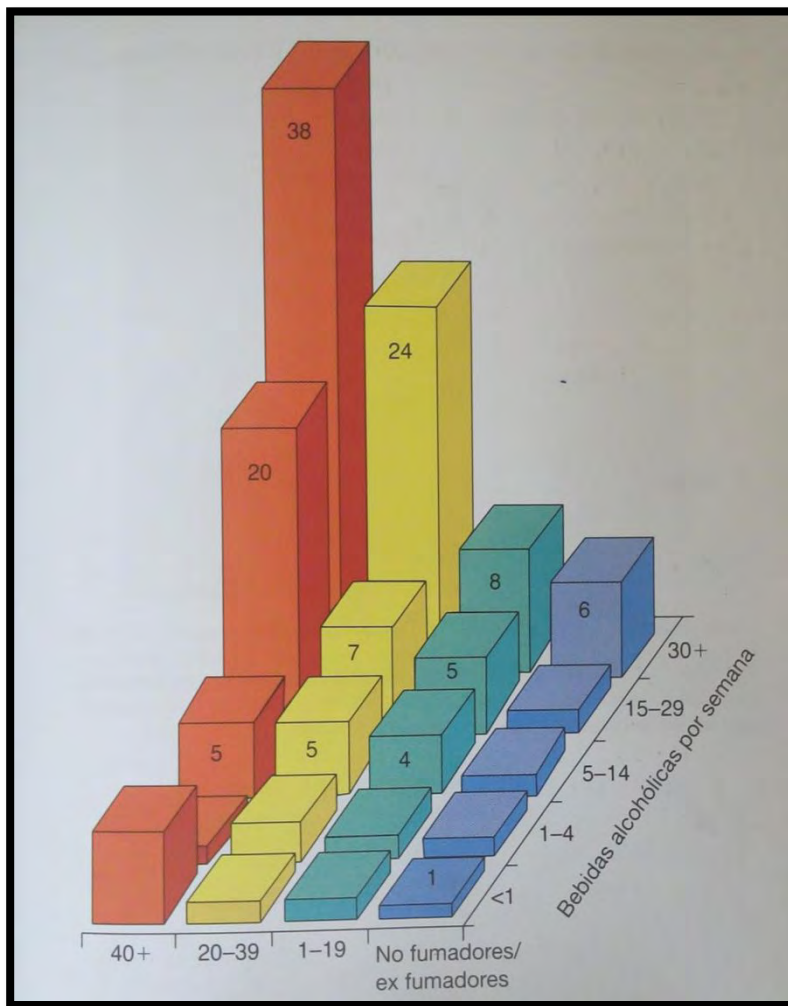


Figura 11 Exposición al tabaco por día. Riesgos relativos de desarrollar cáncer oral en los consumidores (hombres en la población occidental) de tabaco y alcohol. El riesgo relativo para los no fumadores y no bebedores se considera uno. Un fumador que consume 30 cigarrillos al día y 20 bebidas con alcohol a la semana tienen siete veces más probabilidad de desarrollar un carcinoma.



2.3.2 Hábitos sexuales

El modo de transmisión del VPH a la mucosa oral es variable, la infección comienza a temprana edad en donde se ha presentado en un 6% en niños, 13% en adolescentes y 23% en adultos.⁴ Este puede transmitirse por vía vertical u horizontal, la primera es por transmisión perinatal y la segunda por medio de transmisión sexual. Recientemente el VPH se ha detectado en pacientes que han sido diagnosticados con cáncer oral y que han tenido un mayor número de parejas sexuales teniendo contacto oro-genital, siendo un dato importante para la trasmisión del virus.⁴

Una serie de organismos pueden transmitirse a través de contacto sexual o por otros medios de difusión extendiéndose por el contacto oro-anal.⁵ Los grupos que tiene mayor de enfermedades de transmisión sexual (ETS) incluyen adolescentes, varones homosexuales, y personas que consumen drogas ilegales; el aumento de riesgo en este grupo se debe parcialmente a prácticas sexuales inseguras, el acceso limitado a la atención sanitaria a menudo es un factor contribuyente.⁵ La transmisión por vía sexual y comportamiento (número de parejas y sexo orogenital) se relaciona en forma directamente proporcional con la determinación del ADN viral⁹; su presencia es más común en pacientes jóvenes que no consumen alcohol ni tabaco^{9, 16}.

La localización inicial de una ETS puede ser la uretra, la vagina, el cuello útero, el recto o la faringe. Los organismos que causan estas infecciones tienden a tener una vida corta fuera del anfitrión, de forma que dependen de la diseminación directa de personas a persona. La mayor parte de estos genes pueden ser infecciosos en ausencia de síntomas.^{5,16}

Aunque los diversos patógenos causantes de ETS difieren en muchos aspectos se deben considerar algunas características generales:



- La infección por un microorganismo asociado a un ETS incrementa el riesgo de una ETS adicional.¹⁶
- Los microorganismos que causan ETS pueden diseminarse desde una mujer gestante hasta el feto y causar un daño grave al feto o al niño. El diagnóstico de las ETS en mujeres gestantes es crítico por que la transmisión intrauterina o neonatal a menudo pueden prevenirse mediante tratamiento de la madre o del recién nacido.^{5,16}

2.4 Localización en cavidad oral

2.4.1 Anatomía normal

La región orofaríngea representa la porción superior del tracto digestivo; constituye una porción del tracto respiratorio superior. La orofarínge y la hipofarínge comparten muchas de las enfermedades de los dos órganos adyacentes del tracto digestivo (cavidad oral y esófago). (fig.12)^{13,17, 18}

La región orofaríngea se divide en las siguientes regiones:

- 1) Labios: incluyendo solo la superficie bermellón y comprendiendo el labio superior e inferior unido en las comisuras de la boca.^{13, 17,18}
- 2) Piso de boca: un área en forma de U delimitada por la encía y la lengua^{13, 17,18}
- 3) Lengua: parte desde la lengua anterior hasta las papilas circunvaladas.^{13, 17,18}
- 4) Mucosa bucal: cubre la superficie interna de las mejillas y los labios.^{13, 17,18}
- 5) Encía (cresta alveolar): la mucosa que recubre la mandíbula o el maxilar desde el vestíbulo oral hasta el origen de la mucosa móvil.¹⁸
- 6) Trígono retromolar: pequeña superficie triangular detrás del tercer molar que cubre la rama ascendente de la mandíbula.^{13, 17,18}

7) Paladar duro: un área semilunar situada entre la cresta alveolar superior y la membrana mucosa que cubre el proceso palatino de los huesos maxilares. ^{13, 17,18}

8) Base de la lengua: unida anteriormente por las papilas circunvaladas, lateralmente por el surco glosotonsillar y posteriormente por la epiglotis. ^{13, 17,18}

9) Área amigdalina. Incluye los pilares amigdalinos anterior y posterior y la fosa amigdalina. ^{13, 17,18}

10) Paladar blando. ¹⁸

11) Paredes faríngeas. ¹⁸

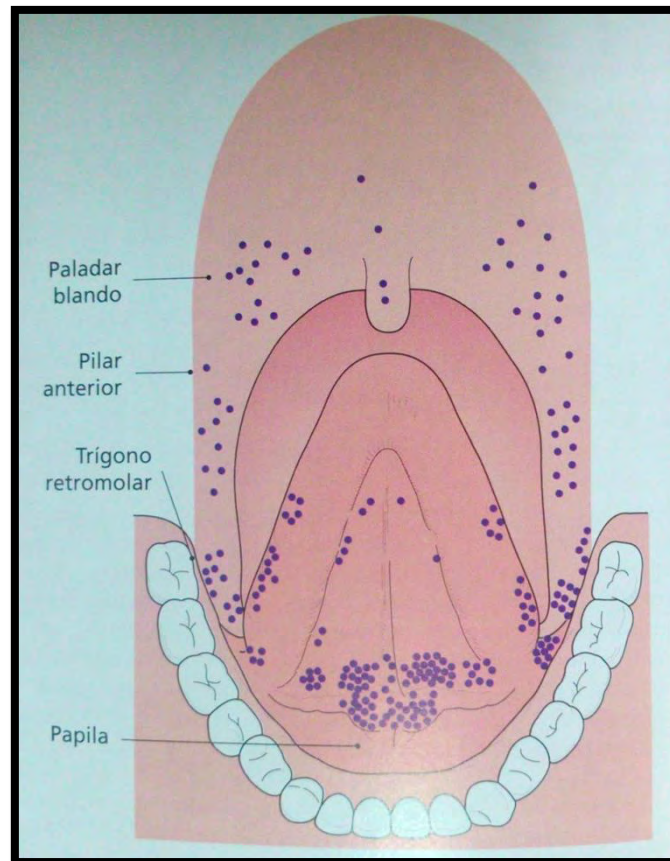


Figura 12. Diagrama de dispersión que indica el lugar de origen asintomático temprano de lesiones cancerígenas.



2.4.2 Lesiones Orales y el Virus Papiloma Humano

La cavidad oral puede ser el sitio de una variedad de lesiones relacionadas con VPH, algunas de las cuales son microscópica y comportamiento análogos a los situados en el tracto genital. Estas incluyen *hiperplasia epitelial focal* (enfermedad de Heck), *verruca vulgar*, *condiloma acuminatum*, y *papiloma escamoso*.^{18, 19,20}

Enfermedad de Heck: se presenta clínicamente como una elevación bien circunscrita, sésil y pálida de la mucosa bucal. Microscópicamente presenta células globosas en la capa malpighiana; este trastorno es común en nativos americanos y esquimales.^{18, 19,20}

Las verrugas, condilomas y papilomas presentan a menudo coilocitosis como una señal de efecto citópatico. Cambios nucleares atípicos pueden estar presentes, especialmente en VIH-positivos.^{18, 19,20}

Un papel etiológico para VPH también se ha sugerido para carcinoma verrugoso, carcinoma de células escamoso, algunos de sus precursores (displasia de alto grado/ carcinoma de células escamosas *in situ CIS*). Entre los carcinomas, aquellos con la mayor incidencia de detección del VPH son los tumores pobremente diferenciados no queratinizantes de la amígdala, observados en jóvenes sexualmente activos.^{18, 19,20}

No todos los papilomas escamosos de la cavidad oral son inducidos por virus. Algunos pueden ser el resultado de irritaciones mecánicas, o determinados genéticamente por un componente como en el síndrome de Cowden.^{12, 18, 19,20}

Carcinoma de células escamosas: el cáncer de la mucosa de la cavidad oral es sinónimo con carcinoma de células escamosas (epidermoide). Los factores de predisposición conocidos varían de acuerdo con la



localización del tumor; como el carcinoma de labio influye la luz solar, tez clara y en menor medida tabaquismo e irritación mecánica.^{12, 18, 19,21}

Los carcinomas orofaríngeos se han relacionado principalmente con el tabaco y el alcohol, pro también con la sífilis, sepsis oral, deficiencia de hierro candidiasis oral y anemia de Fanconi (síndrome de fragilidad cromosómica asociado al desarrollo de linfomas, carcinomas hepatocelulares y carcinoma epidemoides; es un trastorno autosómico recesivo del mecanismo de reparación del ADN, asociado con la incidencia de cáncer).⁷

Ocurriendo en hombres mayores de 50 años, aunque ha aumentado en mujeres y pacientes jóvenes.^{12, 16, 18, 19,21}

La localización del carcinoma de células escamosas en cavidad oral es: labio 45%, lengua 16%, piso de boca 12%, mucosa bucal 10%, encía inferior 12%, encía superior y paladar duro 5%. De los tumores del labio el 90% involucran el labio inferior; se han realizado estudios de carcinoma de células escamosas asintomático en etapa temprana en cavidad oral encontrando que la mayoría ocurren en tres sitios: piso de boca (papila de salida del conducto de Warthon), paladar blando, pilar anterior, complejo retromolar y aspecto ventrolateral de la parte móvil de la lengua. Estas zonas de riesgo tienen en común un revestimiento epitelial escamosos delgado no queratinizado, con pequeñas crestas estrechas de la lámina propia.^{12, 13,17, 18}

La multiplicidad de tumores es común, la lengua es uno de los sitios más afectados, los pacientes con carcinoma en la cavidad oral tienen una probabilidad 100 veces mayor de desarrollar un segundo tumor primario en la región.

La posibilidad de que esto ocurra son particularmente altas cuando el carcinoma está asociado con cambios displásicos en otras partes de la



cavidad oral, los cuales son el indicador morfológico del fenómeno biológico conocido como cancerización de campo.^{17,19, 21,22,23}

El análisis del cariotipo y el patrón de mutación de TP53 en estos Tumores múltiples ha mostrado que en algunos casos ellos se encuentran clonalmente relacionados (metástasis en una sola lesión), mientras que otros la mayoría son tumores primarios.^{16, 17, 19, 21, 22,23}

El virus del papiloma humano se puede presentar en cualquier sitio dentro de la cavidad oral, afectando zonas de mayor frecuencia en la faringe y orofaringe son los sitios más comúnmente involucrados, seguidos de lengua, encía, piso de boca ocupando primero, segundo y tercer lugar de incidencia; labio, mucosa paladar duro y amígdala.^{3, 8,10, 16} Fig. 13

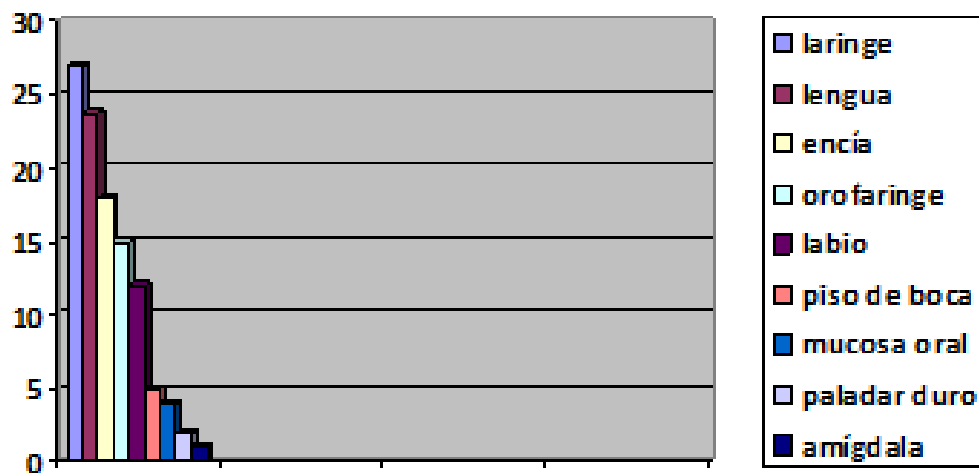


Figura 13 incidencia y localización en cavidad oral 13 El 68% presenta virus de alto riesgo, el 35% de los pacientes con cáncer de cavidad oral; se identificó VPH, en 27% con subtipo 16 siendo la mucosa y la encía el principal sitio afectado.⁹

Estas lesiones tienen una superficie con puntas exofíticas o de aspecto de coliflor de hasta 1cm o más de diámetro; los VPH S son ubicuos, y casi todos los individuos son portadores de alguno de los 120 tipos como



comensales. Los tipos de VPH tienden a infectar localizaciones anatómicas particulares. Todos los tipos de papilomas orales son ocasionalmente múltiples, pero, si confluyen muchos, se debe sospechar la infección de VIH u otras causas de autoinmunodepresión.

OROFARINGE (55-50%)⁹ Es el sitio en el que con mayor frecuencia se reporta la identificación del virus, ya que el epitelio de la orofaringe presenta una similitud con el epitelio cervico uterino.⁴ El VPH se ha asociado principalmente con cáncer epidermoide ya que el ADN viral se ha identificado en un 80% de los individuos con la enfermedad.^{3,4,8,9,10,12}

2.4.3 Propagación y metástasis

El patrón de propagación directa de carcinoma orofaríngeo es dictado por los rasgos anatómicos del sitio primario. El carcinoma de labio invade la piel adyacente, el músculo orbicular y cuando está avanzado la mucosa bucal, la mandíbula adyacente y el nervio mentoniano.^{12, 13, 17, 22,23}

Los tumores del piso de boca penetran de manera temprana debajo de la mucosa adentro de la glándula sublingual, en los músculos de la línea media extendiéndose hacia la encía y la mandíbula.^{12, 13, 16, 17, 20, 22}

Los tumores de lengua que surgen en las superficies laterales e inferiores tienden a permanecer localizados por largos periodos, pero eventualmente invaden el piso de la boca y la raíz de la lengua, resultando en la fijación del órgano.^{16, 17, 19, 20, 21, 22, 23,26}

Los tumores de la mucosa bucal invaden los músculos subyacentes y pueden penetrar a la piel.^{16, 17, 19, 20, 21, 22, 23,26}

Los tumores de la encía se extienden rápidamente dentro del periostio, mucosa bucal adyacente y piso de boca.

Los tumores de paladar duro pueden extenderse al hueso.

Los tumores del triángulo retromolar se extienden a la mucosa bucal adyacente, pilar amigdalino anterior, maxilar superior, espacio pterigomandibular, músculo pterigoideo medial y músculo buccinador.

16, 17, 19, 20, 21, 22, 23,26

La invasión de la mandíbula usualmente involucra el cuerpo del hueso, del cual puede difundirse a la rama; la invasión directa también puede difundirse después de la radioterapia. La metástasis se produce principalmente por la vía linfática, la distribución del involucramiento de los nodos linfáticos, dependiendo de la ubicación del tumor primario.

Mientras más anterior es el tumor, es más baja la posición de la metástasis cervical nodal. Los carcinomas de la base de la lengua y la orofaringe tienden hacer metástasis a los nodos linfáticos retrofaringeos.

17,17,19,20,21,22,23,26. Fig. 14

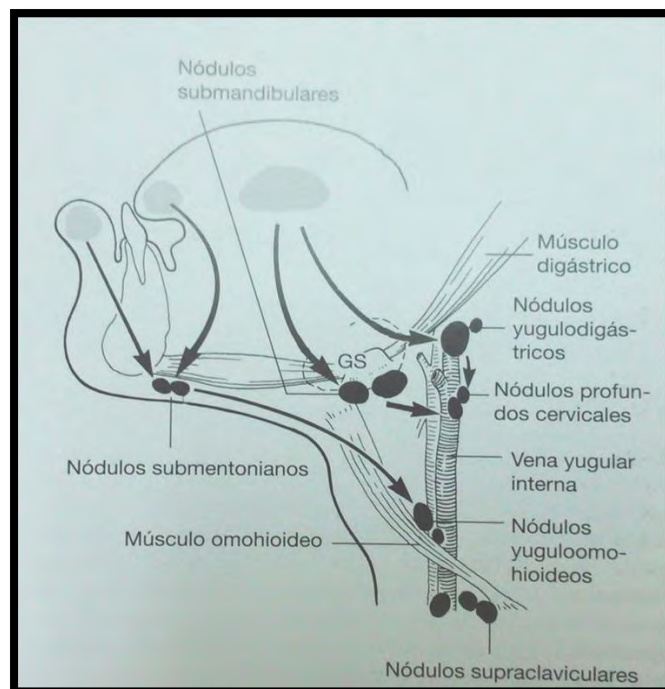


Figura14 Rutas clásicas de diseminación linfática desde el labio y los carcinomas escamosos intraorales. (GS:glándula salival submandibular.)¹⁸

La metástasis en la región del triángulo posterior (nivel V) son raras; ellas ocurren en el 6% de los tumores de la orofaringe y en el 1% de los



tumores orales. Los rasgos del tumor primario asociados con la probabilidad de metástasis nodales en el cuello son la ubicación (más alto para la porción posterior de la lengua y de la orofarínge, intermedio para la porción anterior de la lengua, y baja para el labio, piso de boca, mucosa de la mejilla, paladar duro, y encía), la pobre diferenciación microscópica y la profundidad de la invasión.⁷

El proceso de metástasis incluye múltiples pasos, que permiten a las células tumorales desplazarse de un lugar a otro. Los principales pasos son⁷:

- Separación de las células invasivas de la masa principal del tumor
- Invasión de la membrana basal y del tejido conjuntivo
- Intravasación (entrada de las células tumorales a un vaso)
- Diseminación de las células por el líquido intravascular (sangre o linfa)
- Anclaje (unión de las células tumorales a las células endoteliales en sitios lejanos)
- Extravasación (migración de las células tumorales a través de la pared vascular)
- Proliferación de un foco alejado.

2.4.4 Pronóstico

Entre los determinantes de pronóstico más importantes en los carcinomas de cavidad oral encontramos:

1. Ubicación: las tasas generales de supervivencia de 5 años son cerca del 90% para los carcinomas de labio inferior, 60% para los tumores de la parte anterior de la lengua, 40% para los tumores de la parte posterior de la lengua, piso de boca, amígdalas, encías y paladar duro y el 20-30% para los tumores del paladar blando. Sin embargo, otro determinante sería el estadio del tumor.



2. Estadio: las tasas de 5 años de supervivencia sin recurrencia para “el cáncer de la mucosa” de esta región en una serie de más de 3.000 casos fueron: estadio I: 91.0%; estadio II: 77.2%; estadio III: 61.2%; estadio IV-A: 32.4%, estadio IV-B: 25.3%; estadio IV-C: 3.6%.
3. Grado: sirve de valor pronóstico independiente, se ha observado que la graduación de los márgenes invasivos profundos del tumor proporciona mejor información de pronóstico que la graduación del tumor entero.
4. Profundidad de invasión: este rasgo se incorpora al sistema de estadios.
5. Tamaño del tumor: no se relaciona con los resultados clínicos a excepción de los tumores muy pequeños.
6. Reacción desmoplásica: se ha encontrado que la presencia de una reacción desmoplásica florida a un carcinoma de células escamosas del labio, es un marcador de comportamiento agresivo incluyendo una probabilidad mucho mayor de metástasis.
7. Eosinofilia del tejido: se dice que la infiltración intensa del carcinoma por eosinófilos es un factor de pronóstico favorable.
8. Involucramiento de los ganglios linfáticos la presencia de metástasis de nodos linfáticos es un criterio importante de pronósticos y sistema de clasificación. La propagación extra capsular (propagación de la metástasis de los ganglios linfáticos más allá de la cápsula del nodo linfático). Es un indicador de una disminución adicional en las tasas de supervivencia.
9. Ploidía del ADN: la mitad de los carcinomas orales son poliploides o aneuploides ya sea en parte o en total. los tumores no diploides tienen a ser más avanzados clínicamente que los diploides.
10. VPH-16: Positividad para VPH-16 en carcinoma de células escamosas de la cavidad oral y otros sitios de cabeza y cuello ha sido reconocido como un indicador poderoso de la mejora de la supervivencia. El estado del VPH del tumor es un factor de



pronóstico fuerte e independiente para supervivencia entre los pacientes con cáncer orofaríngeo.

11. Antígeno H: la pérdida de expresión del antígeno del grupo sanguíneo está asociado con una mayor tendencia a la invasión y a la propagación distante.
12. GEN P21: la sobreexpresión de este gen (el producto del cual es la proteína reguladora de TP53 corriente baja) se encontró que es un indicador independiente de pronóstico desfavorable en el carcinoma de células escamosas linguales.
13. Locus 3q26.3: se ha encontrado que la amplificación de este locus genético se asocia con la propagación del tumor y con un pronóstico pobre.
14. TROP2.: La sobreexpresión de este antígeno de la superficie celular del trofoblasto humano se dice estar asociado con una disminución general de supervivencia.
15. Citocromo p16 es un factor de pronóstico favorable en el carcinoma de orofaringe, esto puede estar relacionado con el hecho de que p16 es un marcador sustituido para alto riesgo de VPH.



CAPÍTULO 3 TÉCNICAS ESPECIALES EN PATOLOGÍA QUIRÚRGICA.

3.1 Biopsia

La palabra biopsia proviene de dos vocablos griegos *bios (vida)* y *opsis (visión)*. Es un método de observación del organismo. Se define como el examen histológico de un tejido vivo extirpado total o parcialmente por métodos quirúrgicos, que confirma un diagnóstico.²⁴

La biopsia o eliminación de tejido de un organismo vivo con el propósito de realizar un examen microscópico, es la prueba complementaria más importante para tener un diagnóstico exacto y a tiempo.¹⁰

3.1.1 Biopsia Incisional

Es la remoción parcial de una lesión con el fin de obtener un diagnóstico histopatológico preoperatorio.²⁵

Con esta técnica se obtiene una muestra parcial representativa de la lesión. Indicada en lesiones mayores de 1 cm que no permitan un cierre directo adecuado de la herida o localizadas en zonas difíciles de acceso.²⁴

Biopsia de los tejidos blandos superficiales: mediante la previa anestesia local se realiza una escisión parcial de la lesión sacando una porción ovalada del tejido patológico y el aparentemente sano; debe manipularse con delicadeza para no desgarrar el tejido de muestra, la muestra se sumerge en solución de formalina para remitirla al histopatólogo.^{24, 25}

3.1.2 Biopsia Escisional

Consiste en la extirpación completa de la lesión. Es el método de elección cuando el tamaño y localización de la lesión permite su eliminación junto con unos márgenes adecuados de tejido sano circundante. Utilizada en



lesiones pequeñas (1cm de diámetro) como **papilomas**, mucocelos, granulomas.²⁴

Debe tomarse en cuenta que el defecto creado tras la extirpación de la lesión será mayor ya que se realizará una incisión elíptica con unos márgenes de 3-5 mm de tejido sano para que se efectúe un cierre directo de la herida sin tensión.²⁴

Es aquel procedimiento que prevé el examen histopatológico de la muestra entera patológica operatoria. Indicada en lesiones benignas cuando el diagnóstico de presunción es claro para el clínico.^{24, 25}

3.2 Citología exfoliativa

Método mediante el cual se obtienen células de descamación de tejidos próximos de una cavidad principalmente en boca y orofaringe, siendo una técnica limitada con resultados escasos indicada para la detección precoz de cáncer; esta técnica se realiza solo tomando la muestra por frotis o con raspado de la zona por medio de un hisopo para posteriormente llevarla a un portaobjetos.^{4, 8, 24}

Esta técnica ha demostrado ser valiosa como procedimiento diagnóstico en el cáncer de cuello uterino; sin embargo, en el campo odontológico se utiliza poco; en cavidad bucal debe usarse como método coadyuvante ya que se han detectado numerosos falsos negativos al emplear esta técnica y en casos que se sospeche de una lesión maligna. Permite analizar células individualmente, pero no ofrece un margen estructural del tejido, lo cual puede resultar de importancia para el diagnóstico.^{4,8, 24}

La técnica es sencilla: se realizan raspados enérgicos de la mucosa con espátula, haciendo la extensión sobre un portaobjetos y la fijación con alcohol absoluto (90°) o con aerosoles de fijación (cytospray).^{4,8, 24}



3.3 Hibridación in situ (ISH)

Esta técnica se utiliza para la detección de secuencias específicas de ADN y ARN en secciones de tejido o preparaciones de células; usando una secuencia de ácido nucleído complementaria marcada o sonda, la cual se hibridizara (establecimiento de puentes de hidrogeno) al ADN o ARN y poder ser visualizado por marcadores radioactivos (P, I, S, H) y no radioactivos (peroxidasa, biotin, digoxigenina) o fluorocromo, (hibridación in situ fluorescente FISH).^{4,6,18}

El objetivo y la sonda deben ser de una sola cadena para que la hibridación se logre. ISH son sondas de ADN y ARN clonadas y sondas de oligonucleótidos sintéticos.^{4, 6, 18}

El ISH es usado para la detección de infecciones virales VPH, VEB, VIH; para identificar el genoma viral dentro de la célula infectada, detecta infecciones latentes, así como las segregaciones de subtipos en los virus.
^{4, 6, 18}

Con esta técnica se investiga de manera directa la ubicación de los genes en un carcinoma para ello se requiere de sondas que tengan una secuencia de bases complementarias a las de un gen en particular y se aplique en condiciones que permitan la hibridación, a una laminilla o preparación común de cromosomas. Para identificarlas después, las sondas se marcan con una sustancia radiactiva o fluorescente. Técnica más empleada FISH (Fluorescence in situ hybridization).^{4, 6, 18}

3.4 Inmunohistoquímica (método de Coons).

Consiste en la aplicación de principios inmunológicos y técnicas que muestran moléculas en células y tejidos. La técnica se efectúa marcando con sonda fluorescente un anticuerpo (generado en conejos) observando



muestras de tejido por el microscopio fluorescente para posteriormente incubarlas.^{6, 8, 9}

Las técnicas más utilizadas son el método basado en polímeros y la técnica inmunoenzimática de biotina-avidina (la cual junta la marca de peroxidasa al anticuerpo primario). Su objetivo es exponer los sitios antigénicos (epítomos) que no están expuestos (“enmascarados”) por el cual adquiere el nombre de técnica desenmascaradora de antígenos o “recuperadora de antígenos”.^{6, 8, 9}

Las ventajas que nos proporciona esta técnica es la sensibilidad y especificidad notables; aplicabilidad a material procesado rutinariamente, viabilidad de una correlación precisa con los parámetros morfológicos tradicionales. Es compatible con la mayoría de los fijadores utilizados actualmente y viable en material descalcificado o en secciones microscópicas previamente coloreadas. Es positiva en material totalmente necrótico, puede ser adaptada a preparaciones citológicas y microscópicas electrónica.^{6, 8, 9}

3.5 Reacción en cadena de polimerasa (PCR) y expresión de proteínas

Introducida en 1985 la cual permite generar en pocas horas millones de copias de cualquier secuencia específica de ADN. PCR se basa en la habilidad del ADN polimerasa de presentarse en una mezcla de trifosfatos de dexoxinucleótidos (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) de copiar una cadena usando un fragmento corto de ADN complementario como una plantilla iniciadora.^{1, 3, 8, 9, 18}

Procedimiento tecnológico genético que permite que segmentos del ADN se multipliquen (amplifiquen), la cual necesita dos secuencias de oligonucleótidos (**Primers**) que formara un híbrido con las cadenas a ambos segmentos del ADN que se amplificara. Los **Primers** se sintetizan



químicamente, la polimerasa se aísla a partir de bacterias termoestables.

1, 3, 9,18

Esta técnica se realiza calentando la mezcla aproximadamente 90 grados centígrados para separar la doble hélice del ADN en dos cadenas individuales; se enfría para permitir la hibridación del primer, para que la acción de la polimerasa sintetice nuevas cadenas complementarias de ADN en ambas direcciones a esto se le denomina Ciclo 1, el cual se repite con la misma mezcla de 20-30 veces denominado Ciclo 2; el procesos de calentamiento y enfriamiento cíclico está a cargo de termostatos computarizados. Después el Ciclo 3 forma cadenas dobles con una longitud correspondiente a la del iniciador, incrementando su proporción al doble con cada ciclo hasta que todos los segmentos alcancen la longitud deseada^{1, 3, 9,18}

Pasos involucrados en el proceso:

1. Síntesis de fragmentos cortos de ADN (imprimadores de oligonucléotidos) que son complementarios a secuencias de ADN en cadenas opuestas de ADN flanqueando el fragmento a ser amplificado.
2. Desnaturalización por calor de ADN
3. Reconocimiento de los imprimadores a sus secuencias complementarias.
4. Extensión de los imprimadores recorridos con ADN polimerasa.

Cada ciclo del procedimiento (2-4) se repite continuamente doblando la cantidad de ADN sintetizado en cada ciclo nuevo resultando una reacción en cadena, con acumulación exponencial del fragmento del objetivo ADN (2^n) n =número de ciclos. El producto amplificado es analizado por electroforesis de gel o capilar.



El PCR también puede utilizarse para amplificar ARN para que la expresión del gen se pueda analizar. El ARN primero es convertido en cADN de doble cadena usando la enzima retroviral transcriptasa de reversa (RT) seguido por PCR en las copias del cADN.

El PCR es una técnica de procedimiento más corto con mayor sensibilidad, especificidad, ya que al usarse una sonda interna fluorescente se evita la contaminación de la muestra tratada en el laboratorio. Esta técnica distingue mutaciones de puntos oncogénicos y genes supresores de tumor, así como una segunda malignidad (*de Novo*) en una recurrencia de tumor^{1, 3, 18}



CAPÍTULO 4 PERFIL EPIDEMIOLÓGICO

4.1 Mundial

Las neoplasias malignas constituyen una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad a lo largo del mundo. El **cáncer es una de las cinco** principales causas de **muerte** la cual variara en función del sexo y la edad.^{2, 14}

Las neoplasias malignas orales (mucosa oral) constituyen la sexta causa más frecuente de muerte relaciona o debida a cáncer especialmente en la tercera y sexta década de vida. Las cuales son asociadas con carcinomas de células escamosas localizados en cualquier parte del tracto aereodigestivo superior (cavidad oral y orofaringe), compartiendo factores de riesgo en común.^{2, 11,14,}

El cáncer originado a nivel de la mucosa frecuentemente comienza a partir de condiciones o lesiones antiguas potencialmente malignas. El cáncer afecta predominantemente una población de edad media o avanzada. Así un porcentaje mayor del 90% de los canceres orales se presenta en personas de 40 años de edad, siendo la edad media en el momento de diagnóstico en torno a los 63 años.^{2,11,14}

Existe una gran variabilidad de la incidencia de cáncer oral a nivel internacional, oscilando entre 1-2% de todos los tumores malignos en gran parte de Japón hasta un 40% en Siri Lanka o un 50% en india. En reino unido y Francia la incidencia oscila en 2%de todas las neoplasias; un 3%de todas las neoplasias diagnosticadas en E.U corresponden a cáncer en la cavidad oral.^{2, 17,22, 23}

Entre los factores de riesgo más relacionados con el cáncer oral destacan el consumo de alcohol y tabaco 87.5% de cáncer oral en E.U, Francia e



Italia). Otros sugieren como factores de riesgo para las neoplasias de cavidad oral la exposición a virus, estado inmunológico, nivel socioeconómico y predisposición genética.^{2,4}

En Europa cada año se producen 80.000 casos y 40.000 muertes por cáncer en cabeza y cuello. Esto hace que sea la cuarta neoplasia más frecuente en los quince países de la unión europea.^{2, 4}

La prevalencia del VPH asociada a las diferentes zonas anatómicas y la presencia del carcinoma epidermoide es evidentemente alto en la orofaringe 48.5%, en cavidad oral 32.5%, en laringe 30%, comparando estos datos con las diferentes aéreas geografías se reporta que Asia tiene una prevalencia de 49.1%, Europa 25.6% y América el 23.8%; encontrando una alta incidencia de infección de VPH en pacientes con carcinoma epidermoide. Aunque pueden existir variantes debido al grupo étnico, tipo de vida, estado de salud, nivel socioeconómico; en Europa y en América se asocia principalmente con la actividad sexual y número de parejas.^{4, 12, 13, 17,22.}

Los fumadores tienen un riesgo aumentado para los tumores primarios de cabeza y cuello, así como el cáncer de pulmón; los pacientes con cáncer faríngeo tienen un riesgo mayor para desarrollar cáncer de esófago. Los efectos de alcohol y tabaco son aditivos.^{2, 5,14}

En España el cáncer de cabeza y cuello origina aproximadamente el 5% de fallecimientos por cáncer. El cáncer de cabeza y cuello en relación mujer/hombre varía ampliamente de acuerdo a la zona geográfica y de la sublocalización anatómica.^{5, 11,14}

La supervivencia a los 5 años es de 70% en enfermedad temprana y 30% en enfermedad avanzada. Entre los canceres de cabeza y cuello, el de cáncer de lengua es el más frecuente, estadísticamente el carcinoma de



lengua se encuentra en segundo lugar, el primer lugar lo ocupa el carcinoma de labio. Sin embargo, el cáncer de lengua es más importante ya que es el mayor causante de muertes.^{17, 21, 22, 23} Fig. 15.

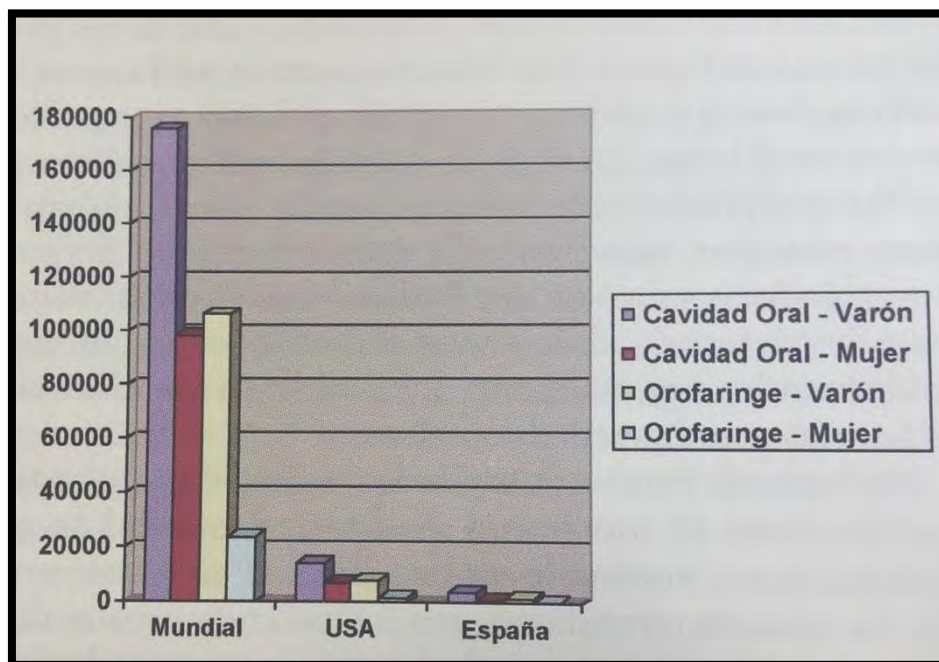


Figura 15 Tasa de incidencia de cáncer de cavidad oral y orofaringe. Año 2002 ²

4.1.1 Variabilidad geográfica.

Se consideran tumores de cabeza y cuello a los tumores que se originan primariamente en el tracto aerodigestivo superior, cavidades y glándulas anexas y órganos de la audición. Constituye el 5-10% global de neoplasias. Las tasas mundiales más altas se encuentran en Francia, India subcontinental, Brasil, Europa Central y del Este. Pequeñas poblaciones de Asia Mayor elevadas por el hábito de mascar y fumar tabaco. En India, Bangladesh, Pakistán y Sri Lanka, el cáncer oral es más común y constituye en torno a un tercio de todos los cánceres.^{2,16, 20, 26,27}



En Japón se ha demostrado un aumento en incidencia de cáncer en cavidad oral para ambos sexos. Teniendo una tendencia mayor en hombres al presentar carcinoma en piso de boca y orofaringe.

En Europa, Dinamarca y Escocia se presenta una tendencia ascendente ben la incidencia de cáncer oral y orofaringe, particularmente en el cáncer de lengua entre varones adultos y jóvenes.^{2,16, 20, 27}

4.2 Nacional

En México, el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (CECC) ocupa 5% de todas las neoplasias,⁹ la cual se identifica en etapas avanzadas, especialmente en lengua.⁹ En México la proporción de muertes por cáncer en el año de 1922 era del 0.6% reportando 2,058 casos y para 1940 el cáncer todavía no se encontraba entre las primeras diez causas de muerte. El Instituto Nacional de Cancerología para el año 1960 reportó el cáncer como sexta causa de muerte¹⁰, en 1997 informo de 749 casos de cáncer oral 2.9%: 415 en hombres, ocupando 5° lugar en frecuencia, entre los veinte tumores más frecuentes y 334 en mujeres ocupando el 13° lugar.^{10,16}

El Registro Nacional de Cáncer se inicia en el año 1990, ubicando al cáncer como segunda causa de muerte. En 1993 reportó 654 casos (1.6%) de cáncer oral para ocupar por frecuencia el lugar 22°, siendo el más frecuente el CECC.^{10, 16}

El año 2002 reportó 820 casos de cáncer bucal (0.75%),¹⁰ siendo los tumores localizados en los labios, boca y faringe 1406 casos (1.25%) el año 2005,¹⁰ este año también, en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) el cáncer de labio, boca y faringe ocupó el 15° lugar en frecuencia y tres años después subió al 14° lugar.^{10,16}

Estas cifras aumentaran probablemente por el incremento de los factores de riesgo presentes para el desarrollo del cáncer, como son:



- Crecimiento poblacional: en el año 2010 éramos 112, 336,538 individuos, ocupando el 11º lugar en población a nivel mundial.
- Tabaquismo: fumar aumenta el riesgo de 5 a 9 veces que se incrementa 17 veces al fumar 80 cigarros diarios. Su riesgo relativo (RR) estimado es del 3.43 (95%). Fuman en México el 12.3% de hombres y el 6% mujeres adolescentes entre los 10-19 años, 31% hombres y 9.9% mujeres mayores de 20 años. El 8.1% de hombres y el 2.8% mujeres corresponden al 16% de la población.^{10,16}
- Alcoholismo: tiene un riesgo 2-3 veces mayor de desarrollar cáncer oral, su riesgo relativo (RR) estimado es del 5.24% (95%). México ocupa el 11º lugar mundial por la forma de beber, el 28.8% de hombres y el 21.2% de mujeres son bebedores adolescentes entre 12-17 años de edad y el 67.8% hombres y 41.3% de mujeres son bebedores con edades entre 18-65 años la cerveza es lo que más consumen.^{10,16}
- Virus del papiloma humano: virus epiteliotrópico con más de 120 subtipos, infecta a las mucosas, se transmite por líquido amniótico y transplacentariamente, sangre, autoinoculación y contacto sexual, 13% en adolescentes y 23% en adultos. Los subtipos de alto riesgo son el 16, 18, 31, 33,35 se detectaron en 275 de 1051 carcinomas epidermoides bucales (26.2%). Los subtipos 16 y 18 se identificaron en 191 de 239 casos (80%). El Instituto Nacional de Cancerología reportó una prevalencia de VPH en población mexicana del 42%; de estos 71.4% en hombres y 28.6% en mujeres. Se encontró el VPH16 en 14 casos de 21 y una prevalencia de 66.6%. además, con la diversidad sexual, las conductas homosexuales y la práctica de relaciones orogenitales se incrementa la presencia de VPH. la práctica de relaciones orogenitales tiene un RR estimado de 3,4 y tener un mayor número



de parejas sexuales tiene un RR de 3,1 de presentar VPH asociado a cáncer oral. La conducta homosexual en la ciudad de México se estimó del 3,4% entre adolescentes y adultos jóvenes.^{10,16}

Desafortunadamente, el cáncer bucal tiene una alta letalidad, en México se estima que cada uno de dos pacientes con cáncer bucal se muere por la enfermedad. Ya que cuanto mayor es el tamaño del tumor menor es la supervivencia y sobrevida.^{10, 16}



CONCLUSIONES

La evidencia obtenida es que siguen existiendo gran variedad de subtipos asociados al Virus del papiloma humano siendo el VPH 16 unos de los mayores factores causantes de neoplasias malignas en cavidad oral, aunado a los hábitos, género y predisposición genética del paciente.

Se debe de enfatizar y crear el hábito de la prevención, ya que al asistir a una consulta de rutina con el odontólogo este puede realizar estudios clínicos para determinar las causas y prevenir la extensión de la lesión detectando el virus; el tratamiento de elección para las lesiones será basado en el costo, la morbilidad y el tratamiento excisional, dando la posibilidad de tomar una biopsia para evaluar la enfermedad.

Concluyendo que la prevención siempre será nuestro primer método de elección, así como el empleo de vacunas del VPH que son muestras de una nueva generación de ingeniería genética que incluye una porción del virus causante de la enfermedad que no contiene genes con potencial oncogénico que pueden transformar proteínas virales tales como E6 Y E7, realizando una protección específica al subtipo del VPH.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.Koolman J., Rohm K H., Bioquímica Texto y Atlas. 3ª ed. México: editorial Medica Panamericana, 2004. P.p.262-263, 394-396, 404.
- 2.Navarro C. Tratado de Cirugía Oral y Maxilofacial Tomo III. 2ª ed. España 978-84-96881-64-8. Editorial Arán, 2008.P.p 1295-1304. 1328-1329. 1343 1347-1355.
- 3.Procopios PA, Deepak K, Panbuccian SE, Naguyen R, Tosios KI, Koutlas IG. Comparision between p16^{INK4A} Immunohistochemistry and Human Papilomavirus Polymerase Chain Reaction Assay in Oral Papillary Squamous Cell Carcinoma. Rev. Med. J Oral Maxillofac Surg 71:1676-1682, 2013.
- 4.Fernandez A, Marshall M, Esguep A. Human Papiloma Virus and oral cáncer: Narrative review of the literature. Rev. Med. J Oral Res 2014, 3(3): 190-197
- 5.Kumar V., Abbas A.K., Fausto N. Patología estructural y funcional. Séptima edición. Madrid: editorial ELSEVIER.2005. Pp.:272-273, 293, 323, 328-329, 332, 341, 410, 411, 413
- 6.Lisker R., Zentella D. A., González G.P. Introducción a la genética humana.3ª ed. México: editorial el manual moderno, 2013.P.p.53, 189-190, 193-194, 198-202, 204-207.
- 7.Damjanov I. Patología secretos. Tercera edición. México: editorial ELSEVIER. 2010. Pp.87-88
- 8.Ginawi IAM, Mahgoub EA, Ahmed HG. Inmunophenotyping of HPV Types 16 and 18 among Sudanese Patients with Oral Lesions. Rev. Med. Oman Medical Journal 2012 vol.27, No3:196-200.



9. Gallgos JF, Paredes E, Flores R, Minauro G, Apresa T, Hernández DM. Virus del papiloma humano asociado con cáncer de cabeza y cuello. Rev. Med. Medigraphic 2007; 75:151-155.
10. Moctezuma GS, Díaz de León R, Rodríguez FJ, Moctezuma M. Cáncer oral en un hospital general de zona del Instituto Mexicano del Seguro Social en México. Rev. Med. ELSEVIER 2015; 323-328.
11. SAPP P.J., EVERSOLE LR., WYSOCKI G.P. Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea. 84-8174-291-0 ed. española: editorial Harcourt, 1998. P. p197-198, 174-182, 211-212.
12. Duray A, Decamps G, Decaestecker C, Rimmelink M, Sirtaine N, Lechein J, Ernoux-Neufcoeur P, Bletard N, Somja J, Depuytd CE, Delvenne P, Saussez S. Human Papillomavirus DNA Strongly Correlates With a Poorer Prognosis in Oral Cavity Carcinoma. Rev. Med. The Laryngoscope 122: July 2012
13. Farshadpour F, Konings S, Speel EJM, Hordijk GJ, Koole R, van Blokland M, Slootweg PJ, Kummer JA. Human Papillomavirus and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: A Case-Control Study regarding Tobacco and Alcohol Consumption. Rev. Med. Pathology Research International Vol 2011, 9 pages.
14. Cawson R.A., Odell E.W. Fundamentos de medicina y patología oral. Octava edición. México: editorial ELSEVIER. 2009. P.p: 265,279 Jens J.
15. Pindborg. Cáncer y precáncer bucal. 1981; Panamericana. Pp.41-42,159-160
16. Casanova RG, Ortiz Ibarra FJ, Reyna F J. Infecciones de transmisión sexual. Ed. Alfil, México 2004. P.p:49-68.



17.Fuster-Rossello L, Ribotta E, Cuffini C, Fuster-Juan M. HUMAN PAPILOMA VIRUS IN ORAL MUCOSA AND ITS ASSOCIATION WITH PERIODONTAL STATUS OF GYNECOLOGICALLY INFECTED WOMEN. Rev. Med. Acta odontol. Latinoam. 2014 vol.27 N° 2 / 2014/ 82-88.

18.Rosai., Ackerman., Patología Quirúrgica volumen 1. Décima edición. México: editorial Amolca, 2013. P.p. 43-46, 49-50, 52, 59, 66-70, 237, 241,243-246.

19.Kingma DW, Allen RA, Moore W, Caughron SK, Melby M, Gillis EM, Marlar RA. Dunn ST. HPV Genotype Distribution in Oral and Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma Using Seven in Vitro Amplification Assays. Rev.Med. **ANTICANCER RESEARCH** 30: 5099-5104 2010.

20.Martín-Hernán F, Sánchez-Hernández ^{JG}, Cano J, Campo J, del Romero J. Oral cancer, HPV infection and evidence of sexual transmission. Rev. Med. Oral Patol Oral Cir Bucal. 2013 May 1; 18 (3):439-44.

21.Bermeo Escalona JR, González López BS, Ramón Gallegos E, Mendieta Zerón H. Effectiveness of Clinical Diagnosis in Lesions by HPV in Mouth. Useful Clinical Criteria. Rev. Med. CIENCIA *ergo-sum*, Vol. 22-1, 2015. Pp. 30-34.

22.Syrjanen S, Lodi G, BULTZINGSLOWEN I , Aliko A , Arduino P, Campisi G, Challacombe S , Ficarra G, Flaitz C, Zhou HM, Maed A H, Miller C, Jontell M. Human Papillomaviruses in Oral Carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. Rev. Med. Oral Diseases 2011 17 58-72.



23. Peixoto AP, Campos GS, Queiroz LB, Sardi SI. Asymptomatic oral human papillomavirus (HPV) infection in women with a histopathologic diagnosis of genital HPV. Rev. Med. Journal of Oral Science, Vol. 53, No. 4, 451-459, 2011

24. Donado R.M. CIRUGÍA BUCAL. PATOLOGÍA Y TÉCNICA. Tercera edición. España: MASSON. 2005. Pp. 101-104

25. Chiapasco M. Cirugía oral. Texto y atlas en color. España: MASSON 2004. P.p: 251-253

26. Sanders AE, Slade GD, Patton LL. National prevalence of oral HPV infection and related risk factors in the U.S. adult population Rev. Med. Oral Diseases 2012 18, 430-441

27. Raspall G. Patología quirúrgica de la cara, boca, cabeza y cuello. 1ª edición. España: editorial MÉDICA PANAMERICANA. 1997. Pp.: 170