



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO COMO FACTOR DE
RIESGO PARA NEOPLASIAS MALIGNAS EN CABEZA Y
CUELLO.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

JONATHAN LEÓN TERÁN

TUTOR: Mtro. ROBERTO ONNER CRUZ TAPIA

ASESORA: Esp. LAURA RIVERÓN NEGRETE



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 dios por permitirme concluir esta etapa de mi vida universitaria, darme la vida, una familia y amigos maravillosos. Gracias por haberme iluminado en este camino.

A mis abuelos, Francisca Cano (Q.E.P.D.), Jesús Terán, David Leon (Q.E.P.D.) y Navidad Serratos.

Les agradezco su inmenso cariño, tener la paciencia que un niño necesita, ya que estuvieron en cada una de mis etapas, impulsándome, apoyándome y dándome los consejos que con su experiencia en esta vida me han querido transmitir. Los amo

A mis padres, Carlos Leon Serratos y Cristina Teran Cano

Son mis pilares, por su amor que sin necesidad de decirlo lo demuestran. Por apoyarme en la vida, sé que no tendré el tiempo para regresarles todo lo que me han dado. Este éxito es su éxito, no tengo todas las palabras para agradecerles todo lo que han hecho por mí, pero viviré eternamente agradecido. Los amo

A mi hermano, Carlos Francisco Leon Teran

Por ser mi cómplice en la vida, mi mejor amigo, por saber guiarme y apoyarme en todo, sé que darías mucho por mí. Le agradezco a la vida por permitirme tener una persona como tú, como hermano. Sabes que siempre seguiré tus pasos, te amo.

A mis tíos.

Gracias por apoyar a mis padres en mi educación, pero sé que lo hacen también por mí. Por su amor, apoyo y confianza incondicional en todo momento.

A mis primos

Por estar al pendiente de mí, por su cariño. Ya que todos son profesionistas, me han enseñado que con el ejemplo se demuestra. Son un ejemplo para mi vida.

A mi tutor de tesina Mtro. Roberto Onner Cruz Tapia y mi asesora Esp. Laura Riveron Negrete.

Gracias por la enseñanza, dedicación y tiempo por hacer posible este proyecto en mi vida.

A la UNAM, Facultad de odontología (FO)

A la máxima casa de estudios que con sus profesores e instalaciones me han formado como profesionista, por permitirme aprender en esta maravillosa universidad.

A mis amigos del Colegio Simón Bolívar y de la Facultad de Odontología.

Por todo lo que hemos vivido, por ayudarme en este proyecto, por ser mis pacientes cuando lo necesitaba y permitirme crecer con ustedes en este camino llamado vida.

A mis pacientes.

Por permitirme aprender en ustedes, les doy las gracias por lo que me han enseñado, sin duda no podría concluir con esta hermosa carrera sin ustedes.

A TODAS Y CADA UNA DE LAS PERSONAS QUE HAN ESTADO Y LAS QUE ESTARÁN EN MI VIDA, AUNQUE NO VEAN ESCRITO SU NOMBRE EN ESTA DEDICATORIA, TAMBIÉN FUE PENSADO EN USTEDES Y FORMAN PARTE DE MI VIDA.

GRACIAS

JONATHAN LEON TERAN

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	5
2. ANTECEDENTES	6
3. MARCO TEÓRICO	8
3.1. Genoma y ultraestructura del virus de papiloma humano	8
3.2. Tipos de VPH y su implicación clínica	11
3.3. Patogenia del virus del papiloma humano	18
3.4. Epidemiología de neoplasias malignas en cabeza y cuello asociadas a VPH	22
3.5. Factores de riesgo para la infección del virus del papiloma humano.	24
3.6. Neoplasias malignas asociadas a la infección por VPH	25
3.7. Generalidades	29
3.8. Diagnóstico	31
3.9. Protocolo de diagnóstico para carcinomas de cabeza y cuello asociadas a infección por virus del papiloma humano según el colegio americano de patólogos (CAP)	33
3.10. Prevención y vacuna para el VPH	39
3.11. Tratamiento y pronóstico	40
4. OBJETIVO	42
4.1. Objetivo general	42
5. DISCUSIÓN	42
6. CONCLUSIONES	44
7. REFERENCIAS	45
8. ANEXOS	47
9. INDICE DE TABLAS.	48
10. INDICE DE FIGURAS.	48
11. INDICE DE ABREVIATURAS	49

1. INTRODUCCIÓN

El Virus Papiloma Humano (**VPH**) pertenece una familia de virus pequeños no envueltos de doble cadena circular **ADN** que pueden ser categorizados dentro de los tipos mucosos o cutáneos, entre ellos tiene predilección por la infección, de mucosas o piel. El Virus de Papiloma (**PV**) es un virus que ha sido detectado en mamíferos y en aves. Cientos de tipos de PV han sido detectados en humanos, se describió la existencia de más 100 tipos. Existen diferentes tipos de virus, los cuales se clasifican por el grado de riesgo, en bajo o alto, basado en el potencial inducir la transformación maligna en las células infectadas. Los diferentes tipos de virus han sido detectados en la región del tracto anogenital, uretra, piel, laringe, región tranqueobronqueal y mucosa bucal.^{1,2}

Los tipos de VPH tipo 6 y 11 son de bajo grado, pueden provocar verrugas sin inducir a la malignidad. El VPH de alto riesgo el tipo 16 y 18 generalmente ocasiona lesiones subclínicas y se asocian a neoplasias intraepiteliales malignas como el carcinoma de células escamosas.¹

La principal neoplasia maligna asociada al VPH en cabeza y cuello es el carcinoma de células escamosas, es el sexto carcinoma más común del mundo, la epidemiología demuestra aproximadamente 633000 nuevos casos que han sido diagnosticados, y 355,500 muertes anuales. Los principales factores de riesgo asociado a pacientes con cáncer son asociados con una historia clínica larga de fumador crónico, un exceso del consumo de alcohol, edad, actividad sexual, género, inmunodeficiencias, estatus económico y el tipo de serología del VPH.³

Las infecciones con VPH son asintomáticas, la incidencia de cáncer asociado al virus del papiloma humano se ubica en el cáncer cervical, vaginal, vulva, pene, ano y orofaringe.

2. ANTECEDENTES

La historia y estudio del Virus del Papiloma Humano data desde la Edad Media, en Europa, donde se conocía la existencia de conejos silvestres que presentaban “cuernos” en la cabeza, algunos de los cuales fueron registrados en pinturas, en los que Linneo los clasificó como *Leptus cornutus* ; como la traducción literal implicaría llamarlos “ conejos con verrugas”.⁶

En Estados Unidos de América también fueron observados por los exploradores del noroeste de este país, en el siglo XVIII y comienzo del XIX, y parece ser que eran largamente conocidos en ellos pueblos originarios de esta región de América. A esos conejos se les atribuían propiedades excéntricas, tales como las de ser la mezcla de conejos “asesinos” con antílopes⁶. El Papilomavirus fue identificado en los conejos en 1933 cuando ellos encontraron que era transmisible, causaba el crecimiento de papilomas.⁷

En 1949 se detectaron partículas virales del mismo tipo en las verrugas humanas, usando el mismo método de observación ultraestructural. El primer tipo de VPH fue identificado fue en el año 1956, estaba asociado con una variedad de verrugas.^{6,7}

En la década de los años setenta, se empezó a asociar la mayor incidencia de cáncer de cuello uterino con un agente infeccioso: el virus del herpes simple humanos-2. Sin embargo, Harald zur Hausen, médico y virólogo alemán, demostró la presencia de un nuevo virus, asociado inicialmente con el condiloma acuminado, que es una lesión benigna genital. Finalmente, en 1976, zur Hausen relacionó la infección de VPH con el cáncer de cuello uterino. Entre 1983 y 1984 su equipo logró clonar los genomas de los que hoy conocemos como VPH-16 y VPH-18.⁶

El carcinoma escamocelular de cabeza y cuello comprende un grupo de neoplasias que comparten un origen anatómico similar; sin embargo, son diferentes desde un punto de vista genético, epigenético y molecular.

La mayoría se originan de la mucosa que recubre el epitelio del tracto aerodigestivo y más del 90% corresponden al carcinoma de células escamosas. Ocupan el sexto lugar mundial entre todas las localizaciones, y el sitio afectado con más frecuencia es la cavidad oral. Se estima que aproximadamente 400,000 nuevos casos al año son diagnosticados en el mundo, con mayor prevalencia en el hombre; los lugares más comunes son la cavidad oral y la orofaringe. En la cavidad oral la región más afectada es la lengua, seguida de la encía y el piso de la boca; en la orofaringe y la región amigdalina.⁸

El virus del papiloma humano es un factor independiente en el desarrollo de neoplasias. En los últimos 15 años se han incrementado en la incidencia de carcinoma de células escamosas inducido por el virus del papiloma humano (VPH), incrementando la frecuencia en pacientes jóvenes y en no fumadores o bebedores, asociado sobre todo a serotipos de alto riesgo como el subtipo viral 16 y apoyado por reportes en los que se vincula al VPH como la principal causa de carcinoma de células escamosas de orofaringe. Se conocen más de 180 subtipos virales, de los cuales más de 40 subtipos del VPH son transmitidos sexualmente e infectan el tracto anogenital, y de esta forma son transmitidos a la cavidad oral.⁸

Los VPH han sido clasificados como de alto riesgo y bajo riesgo, dependiendo de su asociación con neoplasias malignas. Los tipos 16 y 18 son considerados de alto riesgo y se han relacionado con cáncer de cavidad oral y orofaringe, mientras que los tipos 6 y 11 son considerados de bajo riesgo y se han relacionado con el cáncer de la laringe.⁹

La mayoría de los individuos inmunocompetentes son capaces de eliminar la infección sin manifestaciones clínicas, y sólo el 10% desarrolla lesiones. Las citocinas liberadas por los queratinocitos o las células del sistema inmune pueden desempeñar un papel en la inducción de una respuesta inmune efectiva contra la infección por VPH y la posterior regresión de las lesiones.^{8,10}

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Genoma y ultraestructura del virus de papiloma humano

El Virus de Papiloma Humano es un virus ADN bicatenario y circular, de 55nm, carente de envoltura lipoproteica, y con una cápside icosaédrica. Es un virus epiteliotrópico. (Tabla 1) Su genoma consta de 8000 pares de bases nitrogenadas; está organizado en genes tempranos y tardíos (Early y Late, o E y L por sus siglas en inglés). Los genes más importantes, en este caso, son el E2, E 5, E6 Y E7 entre los primeros, y el L 1 entre los segundos. El virus replica muy dificultosamente en cultivos celulares, incluyendo los de queratinocitos humanos, porque para sintetizar sus partículas requiere de la diferenciación paulatina desde las células basales de los epitelios estratificados hasta su completa diferenciación en queratinocitos.⁶

CARACTERÍSTICAS GENÓMICAS DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	
TAMAÑO	Pequeño 55 nm
ENVOLTURA	No posee (virus desnudo)
CAPSIDE	Icosaédrica
GENOMA	DNA bicatenario con 8000 pares de bases nitrogenadas.
CLASIFICACIÓN	Por características genómicas
GENES	Tempranos (E) tardíos (L)
CULTIVOS	Muy dificultosos. VLP en cultivos organotípicos
REPLICACIÓN	En el núcleo
TROPISMO	Epiteliotróficos
ACCIÓN PATÓGENA	Existen de alto riesgo y bajo riesgo.

Tabla 1. Características genómicas, Tomada de libro de Microbiología odontológica, 2018

Los VPH no se clasifican por serotipificación (utilizando diversos sueros contra distintos epítopes de los antígenos virales como en muchos otros virus), sino por caracterización genómica. Los VPH son un grupo heterogéneo de virus, que han sido descritos por la secuencia del análisis del ADN, con cada tipo definiendo que tiene más del 10% de similitud en las secuencias de nucleótidos combinadas de E6, E7 y L1 de los genes.^{6,11}

Hay 200 tipos de VPH, incluyen los que tienen afinidad cutánea y los que tienen afinidad mucosa. Diferentes tipos han sido clasificados en grupos de ADN homólogo, y estos grupos tienen un tropismo por el tejido y el potencial oncogénico. En términos médicos prácticos, se agrupan en aquellos que son de alto grado de malignidad y los de bajo grado de malignidad, porque solo producen verrugas o condilomas. Entre los primeros están los tipos 16,18, 31, 33, 35, 39, 45,51,52,56, 58, 59 y 68, los de los tipos 16 y 18 son los responsables de más del 70% de los carcinomas de cuello uterino humano. Los de bajo grado de malignidad incluyen a los tipos 56 y 11 (los más frecuentes y asociados a la etiología de los condilomas acuminados) y los de los tipos 6,10, 11, 40, 42, 43,44, 53, 54, 61, 72,73, 81 y 8.^{6, 11}

En el análisis ultraestructural se evidencia la presencia de núcleos con envoltura irregular, (cribado) (Fig.3.A) y varios nucléolos en el núcleo (Fig. 3.B) que se encuentra en los tipos virales de bajo riesgo oncogénico. En el caso de los tipos de alto riesgo se observa la presencia de partículas virales en arreglo casi cristalino (Fig. 4.A) y núcleos multilobulados (Fig. 4.B) . Otro hallazgo que se observa en los tipos de alto riesgo es la presencia de partículas electordensas de aproximadamente 100 nanómetros de diámetro, que se encuentran entre capas de la envoltura nuclear.

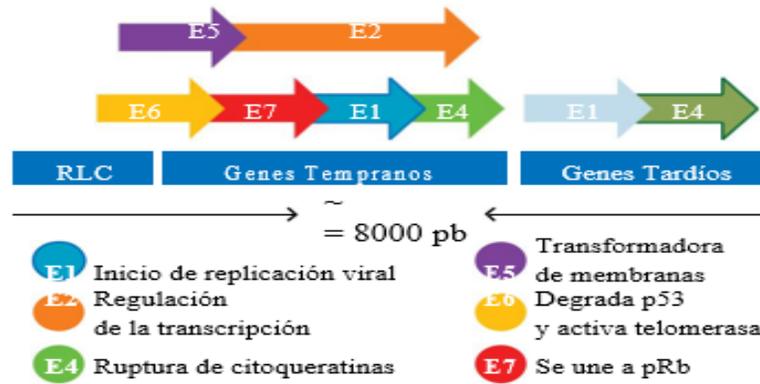
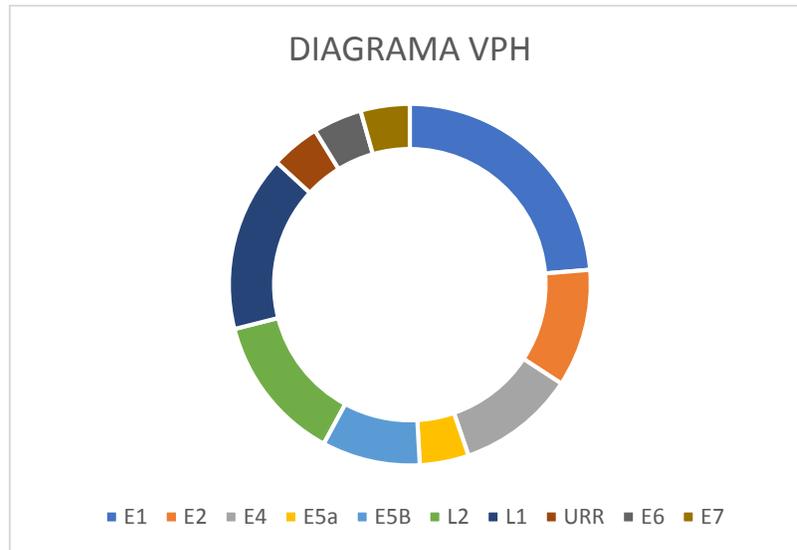


Fig. 1.A Genoma del VPH/ Fig. 1.B Genoma del VPH

3.2. Tipos de VPH y su implicación clínica

Tipos de VPH	Riesgo de malignidad	Lesiones clínicas asociadas
1	Bajo	Verrugas plantares y palmares
2,4,7,26,27,29,41,60,63	Bajo	Verrugas vulgares
3,10,28	Bajo	Verrugas planas
9,12,15,19,21,22,23,24,2 5,37,46,49,50	Bajo	Lesiones de la epidermodisplasia verruciforme
5,8, 14,17, 20,36, 38,41,47,48	Alto	Lesiones de la epidermodisplasia verruciforme
13,32	Bajo	Lesiones de la mucosa oral
6,11,13,32, 34, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 55, 57, 57, 59, 61, 62, 64, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74	Bajo	Verrugas de la mucosa anogenital (condiloma acuminado)
16, 18, 30, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 66, 69	Alto	Verrugas de la mucosa anogenital (carcinoma cervical, cáncer anogenital, papulosis bowenoide)

Tabla 2. Riesgo De Malignidad De Los Tipos De VPH. Modificado de Margarita María Jaled. Virus Papiloma Humano (HPV) Parte II-Clínica y terapéutica. 2009.

Tipo	Grado de riesgo	Cuadro clínico/ Lesión.
1	Bajo	Verrugas plantares y palmares, verrugas comunes.
2	Bajo	Verrugas plantares, verrugas comunes/vulgares y epidermodisplasia verruciforme, enfermedad de Bowen (no-genital)
3	Bajo	Verrugas planas, epidermodisplasia verruciforme, enfermedad de Bowen (no-genital)
4	Bajo	Verrugas plantares, verrugas comunes/ vulgares
5	Alto	Epidermodisplasia verruciforme y enfermedad de Bowen (no-genital)
6	Bajo	Papiloma laríngeo (papilomatosis respiratoria recurrente), papilomas conjuntivales, condiloma gigante de burchke y lowenstein.
7	Bajo	Verrugas vulgares, papiloma oral.
8	Alto	Epidermodisplasia verruciforme
9	Bajo	Epidermodisplasia verruciforme.
10	Bajo	Verrugas planas, epidermodisplasia verruciforme,
11	Alto	Papiloma oral, laríngeo y conjutivales, Condiloma Acuminado (VGs), Condiloma gigante de Burchke y lowenstein. Lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado y lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado.
12	Bajo	Epidermodisplasia verruciforme.
13	Bajo	Hiperplasia oral focal.
14	Alto	Epidermodisplasia verruciforme, carcinoma de células escamosas o quertosis actinicas

15	Bajo	Epidermodisplasia verruciforme.
16	Alto	Carcinoma de células escamosas o queratosis actínicas, enfermedad de Bowen, papiloma laríngeo (papilomatosis respiratoria recurrente), papilomas conjuntivales, condiloma acuminado (VGs), papulosis bowenoide, lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado y alto grado y cáncer cervical.
17	Alto	Epidermodisplasia verruciforme
18	Alto	Carcinoma de células escamosas o queratosis actínicas, enfermedad de Bowen, condiloma acuminado (VGs), lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado y cáncer cervical.
19	Bajo	Epidermodisplasia verruciforme.
20	Alto	Epidermodisplasia verruciforme, enfermedad de Bowen (no- genital)
21	Bajo	Epidermodisplasia verruciforme.
22	Bajo	Epidermodisplasia verruciforme.
23	Bajo	Epidermodisplasia verruciforme.
24	Bajo	Epidermodisplasia verruciforme.
25	Bajo	Epidermodisplasia verruciforme.
26	Bajo	Verrugas comunes, enfermedad de Bowen (no-genital), lesiones intraepitelales escamosas de bajo riesgo.
27	Bajo	Verrugas vulgares, verrugas planas, enfermedad de Bowen (no-genital)
28	Bajo	Verrugas planas, epidermodisplasia verruciforme, enfermedad de Bowen (no-genital)
29	Bajo	Verrugas comunes, , tipo queratoacantoma
30	Alto	Papiloma laríngeo (papilomatosis respiratoria recurrente), condiloma acuminado (VGs), lesiones intraepitelales escamosas de bajo grado
31	Alto	Enfermedad de Bowen (no-genital), condiloma acuminado (VGs), lesiones intraepiteliales

		escamosas de bajo y alto grado, cáncer cervical.
32	Bajo	Hiperplasia oral focal, papiloma oral.
33	Alto	Enfermedad de Bowen (no-genital) condiloma acuminado (VGs), lesiones intraepiteliales escamosas de bajo riesgo.
34	Bajo	Enfermedad de Bowen (no-genital), papulosis bowenoide, lesiones intraepiteliales escamosas de bajo riesgo.
35	Alto	Carcinoma de células escamosas tipo queratoacantoma, condiloma acuminado (VGs), lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto riesgo, cáncer cervical.
36	Alto	Epidermodisplasia verruciforme, carcinoma de células escamosas o queratosis actínicas.
37	Bajo	Epidermodisplasia verruciforme,.
38	Alto	Epidermodisplasia verruciforme, verrugas planas, melanoma.
39	Alto	Enfermedad de Bowen (no-genital), papulosis bowenoide, lesiones escamosas intraepiteliales de alto riesgo, cancer cervical.
40	Bajo	Condiloma acuminado (VGs), papiloma laríngeo, epidermodisplasia verruciforme.
41	Alto	Carcinoma de células escamosas o queratosis actínicas, condiloma acuminado (VGs).
42	Bajo	Condiloma acuminado (VGs), papilosis bowenoide, lesiones epiteliales escamosas de bajo y alto riesgo.
43	Bajo	Condiloma acuminado (VGs), Lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado
44	Bajo	Condiloma acuminado (VGs), lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado.
45	Alto	Condiloma acuminado (VGs), papulosis bowenoide, lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto

		grado, cancer cervical.
46	Bajo	Epidermodisplasia verruciforme, verrugas vulgares.
47	Alto	Epidermodisplasia verruciforme.
48	Alto	Epidermodisplasia verruciforme, carcinoma de celulas escamosas en inmunocomprometidos.
49	Bajo	Verrugas planas, epidermodisplasia verruciforme.
50	Bajo	Epidermodisplasia verruciforme
51	Alto	Condiloma acuminado (VGs), lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado, cáncer cervical.
52	Alto	Condiloma acuminado (VGs), lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado, cáncer cervical.
53	Bajo	Condiloma acuminado (VGs)
54	Bajo	Condiloma acuminado (VGs), lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado, enfermedad de Bowen (no- genital)
55	Bajo	Condiloma acuminado (VGs)
56	Alto	Condiloma acuminado (VGs), enfermedad de Bowen (no-genital), neoplasia intraepitelial vulvar, lesiones intraepiteliales escamosas de bajo y alto grado, cáncer cervical
57	Bajo	Condiloma acuminado (VGs), papiloma laríngeo, condiloma gigante de Buschke y Lowenstein, lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado.
58	Alto	Condiloma acuminado (VGs), enfermedad de Bowen(no-genital), lesiones intraepiteliales de bajo y alto grado, carcinoma de células escamosas tipo queratoacantoma, cáncer cervical.
59	Bajo	Condiloma acuminado (VGs), neoplasia intraepitelial vulvar.
60	Bajo	Neoplasia intraepitelial vulvar, verrugas vulgares, carcinoma de células escamosas en inmunocomprometidos, quiste epidérmico.
61	Bajo	Neoplasia intraepitelial vulvar, condiloma

		acuminado (VGs), enfermedad de Bowen (no-genital)
62	Bajo	Neoplasia intraepitelial vulvar, condiloma acuminado (VGs), enfermedad de Bowen (no-genital)
63	Bajo	Neoplasia intraepitelial vulvar, condiloma acuminado (VGs), verrugas vulgares
64	Bajo	Neoplasia intraepitelial vulvar, condiloma acuminado (VGs)
65	Bajo	Verrugas comunes.
66	Alto	Lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado, cancer cervical.
67	Bajo	Neoplasia intraepitelial vulvar, condiloma acuminado (VGs)
68	Alto	Lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado, cancer cervical.
69	Alto	Lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado, cancer cervical
70	Bajo	Condiloma acuminado (VGs)
71	Bajo	Condiloma acuminado (VGs), neoplasia intraepitelial vulvar.
72	Bajo	Condiloma acuminado (VGs), condiloma gigante de Buschke y Lowenstein, papiloma oral
74	Bajo	Condiloma acuminado (VGs), condiloma gigante de Buschke y Lowenstein, papiloma oral.

Tabla 3. Riesgo de los tipos de VPH. Modificado de L Siqueira, Virus Papiloma Humano Revisión e indicación terapéutica.2006

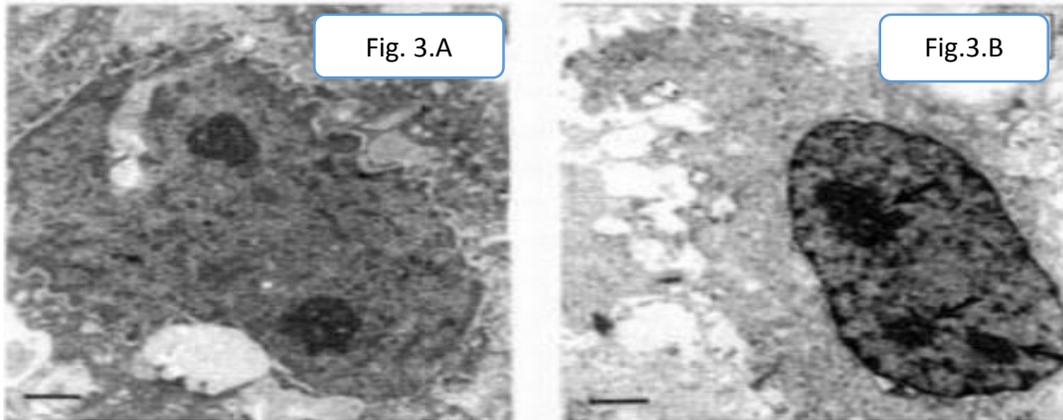


Fig. 3.A El núcleo de una célula epitelial con bordes muy irregular y con dos nucléolos (barra 0.6 mm)
Fig. 3.B El núcleo de otra célula epitelial con tres nucléolos(flechas) (barra 2.0 mm). Biopsias positivas para ADN de VPH 6

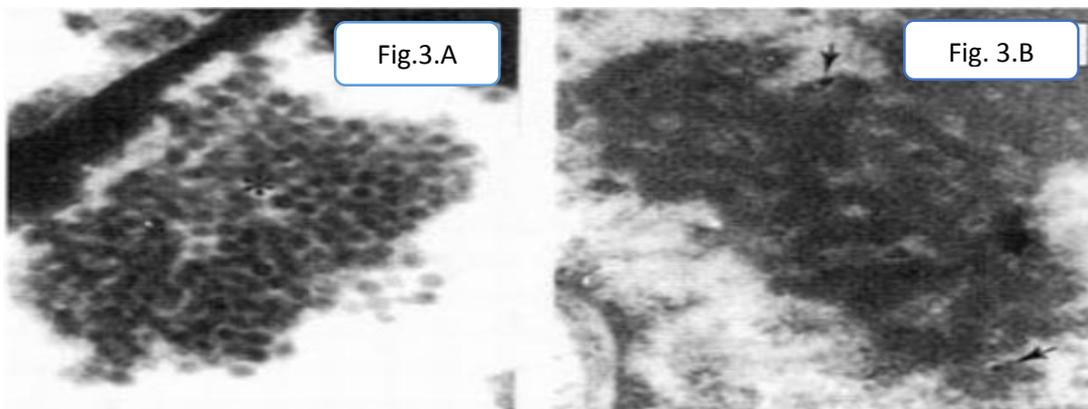


Fig.4.A Núcleo de una célula epitelial con un agregado casi cristalino de partículas virales (asterisco)(barra 85nm)
Fig.4.B Núcleo de otra célula epitelial con partículas virales aisladas (flecha) (barra 170 nm) Biopsia positiva para ADN del VPH tipo 16.³³

3.3. Patogenia del virus del papiloma humano

El epitelio es el tejido más susceptible a la infección por VPH, de ahí que sea el lugar más frecuente (hasta el 90%) de localización. El epitelio exhibe una organización estratificada, en donde las células de la capa basal conservan la capacidad mitótica. El resultado de la división celular, se da origen a dos células idénticas; una de ellas migra al estrato inmediatamente superior para completar su diferenciación terminal y la segunda permanece en el estrato basal como célula de ciclado lento y de recambio. Al ocurrir la infección por VPH, el genoma viral es sintetizado en las células basales a partir de copias episomales, afectando a la progenie, en donde una célula perpetuará la infección, y aquella destinada al cambio de estrato epitelial, presentará la expresión de genes tardíos, dando inicio a la fase vegetativa del ciclo de vida del VPH. El ADN viral es empaquetado en la cápside y los virus son liberados para reiniciar un nuevo ciclo de vida. Los tipos de VPH de bajo riesgo tienden a permanecer como episomas, en tanto que los de alto riesgo se integran de forma covalente al ADN hospedero.¹⁵(Fig 1.A) Las células superficiales tienen un núcleo picnótico, excéntrico e irregular, rodeado de un halo claro y están repletas de virus. Se les llama “coilocitos”. Los virus no liberan al medio externo por lisis de esas células, sino que las mismas células se desprenden en colgajos por acción mecánica. (Fig.1.B)

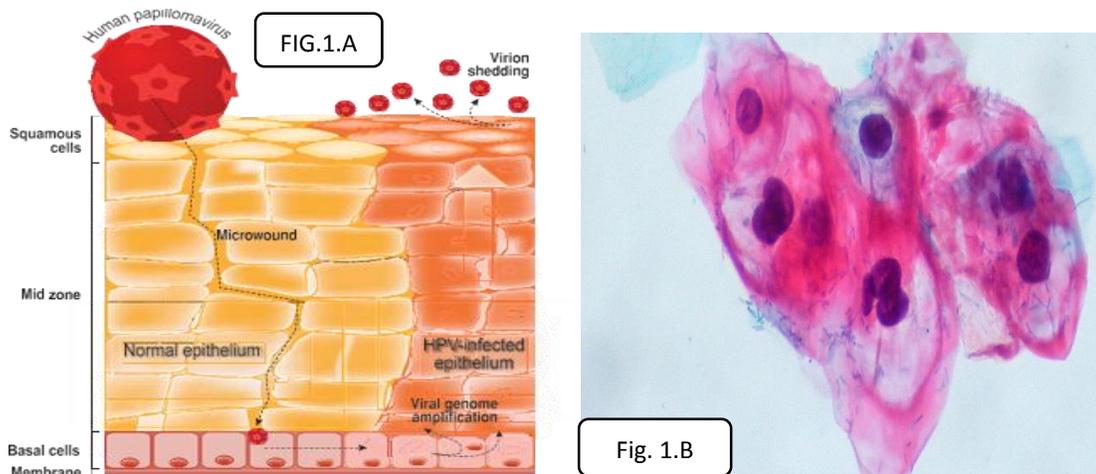


Fig.1.A Vida del ciclo de VPH. Tomada de HPV-associated orropharyngeal cáncer.2019²⁰/ Fig 1.B Imagen de colocito ²¹

El genoma del VPH es una molécula circular de ADN de doble cadena que está dividida en tres regiones: una región reguladora no codificante, que abarca cerca del 10 % del genoma y se denomina región larga de control (LCR; long control region); la región de genes de expresión temprana (E; early), denominados así porque codifican las proteínas no estructurales E1, E2, E4, E5, E6 y E7, que se expresan al inicio de la infección y están involucradas en la regulación de la replicación viral, eso provoca la hiperplasia epitelial y la oncogénesis y en , el VPH de alto riesgo inactivan las proteínas supresoras de tumores, p53 y pRb, respectivamente. En el E6 y E7 modificar el ciclo celular a fin de retener el queratinocito diferenciado anfitrión en un estado que es favorable a la amplificación de la replicación del genoma viral y la consiguiente expresión de genes tardíos. En la capa de la epidermis se expresan las proteínas se encuentra la región que contiene los genes de expresión tardía (L; late), que codifica las proteínas estructurales L1 y L2, las cuales constituyen la cápside viral. ^{14,16} (Tabla 4)

GEN	FUNCIÓN
<i>E1</i>	El orf E1 codifica una proteína de 68-78Kd esencial para la replicación plasmídica del ADN
<i>E2</i>	El orf E2 codifica tres proteínas las cuales regulan la transcripción y replicación del ADN,
<i>E3</i>	Existe solo en BPV1, BVP2, EEPV Y EPV4. En todos ellos, con la excepción de BPV4, el Orf se sobrepone a ambos E2 y E, mientras que en BPV4 sobrepone E1. No se conoce si esta orf es traducida.
<i>E4</i>	El orf E4 está completamente contenido dentro del orf E2
<i>E5</i>	El orf E5 codifica una proteína transformadora celular.
<i>E6</i>	Codifica una proteína de transformación celular de 16-19Kd. El producto de este gen de alto riesgo forma un complejo p53, lo que promueve su degradación.
<i>E7</i>	Codicina una proteína transformadora de 10-1 KD. El producto de este gen es una fosfoproteína un nuclear legadora de zinc, y que además se une p RB, p107, p130
<i>E8</i>	Este orf solo está presente en los papilomavirus bovinos y en HPV6b
<i>L1</i>	Codifica la proteína mayor de la cápside de 56-60 k D. Esta relativamente bien conservada entre todos los papilomavirus,
<i>L2</i>	Codifica la proteína menor de cápside 49-60 k D.
<i>L3</i>	Aparece solo en BPV4, DPV y HPV5b. No se sabe si es traducido
<i>L4</i>	Solamente aparece en BPV4. No se sabe si es traducido.
<i>Tabla 4. Funciones de los productos de genes de VPH. Tomada de Virus de papiloma humano. Revisión e indicaciones terapéuticas. 2006</i>	

Las proteínas| E6 Y E7 participa en el proceso de oncogénesis. La proteína E6 del VPH de alto grado tiene la capacidad de interactuar con proteínas celulares de la regulación del ciclo celular. Dentro de las proteínas que son degradadas, destaca la proteína p53, cuya misión es proteger la integridad del genoma durante el ciclo celular, esto hace que se propaguen mutaciones de las células hijas y esto puede evolucionar a una neoplasia. La proteína E7 coopera con la E6 en la inmortalización de los queratinocitos, interactuando con proteínas reguladoras del crecimiento celular como p107 y 120,

relacionados con el gen pRB, Ciclina A y los factores de transcripción de la familia AP1. ¹⁶

El genoma se replica con un plásmido (episoma) nuclear multicopia. Existen dos mecanismos que intervienen en la replicación. ¹³

- Replicación plasmídica: en las células del estrato basal. Inicialmente el ADN viral es amplificado de unas 50 a 400 copias /genoma diploide. Luego de esto se replica una vez por cada división celular, la relación de copias por número de células permanece. La proteína E1 está involucrada en esta fase de la replicación. ¹³
- Replicación vegetativa: tiene lugar en las células en diferenciación terminal (estrato espinoso y granuloso) en estas células se pierde el control del número de copias por célula y el ADN es amplificado en muy alto número (miles de copias por célula). Los virus luego son desprendidos en las células epiteliales cuando estas se descaman y se transmiten por contacto directo (verrugas genitales o indirectas (verrugas vulgares) ¹³

Las infecciones por VPH con alta carga viral son capaces de producir grandes cantidades de unidades de proteína E6 y E7, cuya acumulación en pacientes con sistemas inmunológicos incompetentes al bloquear la acción de p53 y RB incrementa el riesgo de transformación maligna. ¹⁷

La inmunidad celular y la inmunidad innata son los factores más importantes en la resistencia del huésped, por la infiltración de células T y la necrosis celular que se observa en el sitio de regresión de las verrugas, así como la participación de las células presentadoras de antígenos y la secreción de citoquinas proinflamatorias. El receptor del celular para el VPH parece ser una integrina, presente en la superficie de los queratinocitos de la capa basal. La respuesta innata esta manifestada por la presencia de los receptores Toll (Toll-like receptor), definidos como 10 receptores de

reconocimientos de patógenos existentes en las células presentadoras de antígeno, se activan por distintas proteínas y partículas virales, permitiendo la respuesta a la infección por medio de secreción de citoquinas proinflamatorias. Fármacos inmunomoduladores como el imiquid y resiquimod son capaces de activar estos receptores. La inmunidad humoral con la presencia de anticuerpos anticapside del VPH, y la transferencia pasiva de inmunidad. ¹⁶

El contagio depende de varios factores:

- Localización de las lesiones
- Cantidad de virus presentes en las lesiones
- Grados y naturaleza del contacto.
- Estado inmunológico general y específico del individuo para el VPH

El reservorio de los VPH son las personas con infección clínica o subclínica, así como el medio del ambiente. Es imposible evitar el contacto con el VPH.¹²

3.4. Epidemiología de neoplasias malignas en cabeza y cuello asociadas a VPH

Las neoplasias malignas ubicadas en la cabeza y el cuello representan el 17.6% de la totalidad (108,064) de las neoplasias malignas reportadas al Registro Histopatológico de las Neoplasias en México (RHNM) en el año 2002. De estas neoplasias, el grupo más importante por su frecuencia lo constituyen los carcinomas no melanocíticos de la piel, con 11,803 casos, lo que significa el 62% de los tumores malignos de esta región en cuestión. (Fig. 2.A)¹⁸

El siguiente grupo está constituido por las neoplasias malignas de las vías aerodigestivas superiores, que representan el 12% de las lesiones malignas en cabeza y cuello, con 2269 casos. Los sitios específicos se distribuyen de la siguiente forma: cáncer laríngeo, 42%; cáncer bucal, 37%; cáncer de fosas nasales y senos paranasales, 9%; cáncer de la bucofaringe, 6%; cáncer de la nasofaringe, 3%, y el cáncer de hipofaringe también con un 3%. (Fig.1.B) ¹⁸

Cáncer en la cavidad oral, orofaringe y labios presenta un incremento de un problema mundial, se estima la incidencia acerca de 448000 casos y 22800 muertes en el 2018. Aunque la mayoría de los cánceres se presenta como carcinoma de células escamosas, la etiología tiene varios factores como la luz ultravioleta expuesta en el cáncer de labio, tabaco, alcohol y el virus del papiloma humano (VPH) en infección en cáncer orofaríngeo. ¹⁹

En los pasados 30 años, el número de casos de carcinoma de células escamosas en orofaringe asociado al virus del papiloma humano, ha sido incrementado dramáticamente. Usando el dato nacional y publicado por el CDC en agosto de 2018 se reportó que los casos de carcinoma de células escamosas asociados a VPH es el cáncer más común. ²⁰

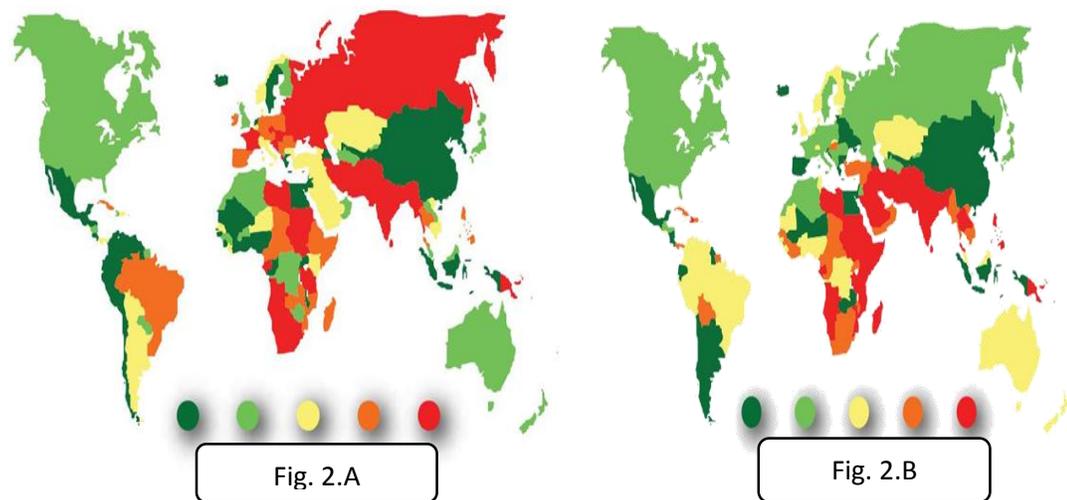


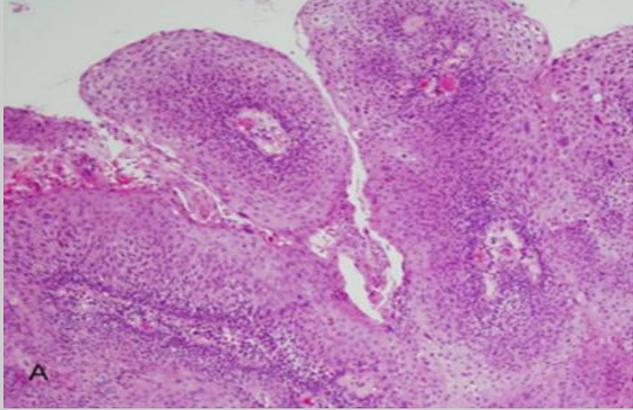
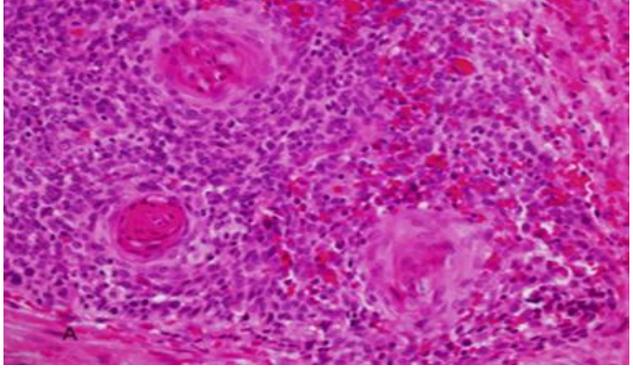
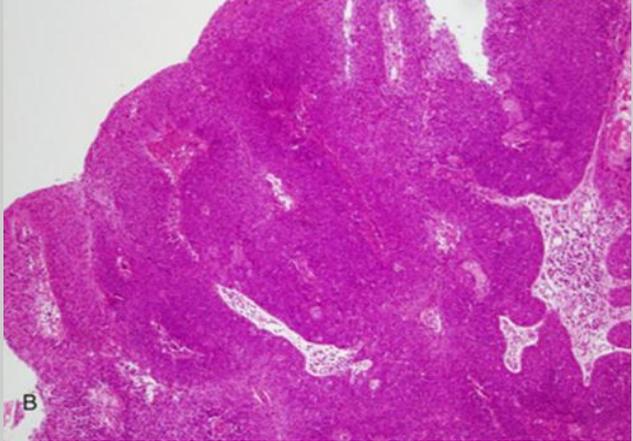
Fig 4.A Mortalidad mundial por cáncer de cavidad oral en hombres según región geográfica, 2000 ¹⁸ *Fig 4.B Mortalidad mundial por cáncer de cavidad oral en mujeres según región geográfica, 2000* ¹⁸

3.5. Factores de riesgo para la infección del virus del papiloma humano.

La medida de edad más afectada por las neoplasias malignas es a los 40 años. Otro factor que se menciona es el género, con una predominancia del sexo masculino de 3:1, posiblemente debido a causas hormonales. Se destaca la importancia del hábito del tabaquismo al igual que el alcoholismo. En muchos casos se sospecha que la mala higiene podría ser otro factor predisponente. Las inflamaciones crónicas de tejidos de la cavidad bucal (por ejemplo, periodontitis) actuarían como facilitadoras de la acción del VPH. La infección causada por VPH es considerada una enfermedad de transmisión sexual debido a los comportamientos relacionados con cambios frecuentes de parejas sexuales, el sexo precoz, otras enfermedades de transmisión sexual, presencia de las verrugas. Cualquier tipo de inmunodeficiencia juega un papel predisponente, como la infección concomitante por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). ⁶

Incluidas las de la orofaringe, tradicionalmente han sido fuertemente asociados con los pacientes que tienen una larga historia de fumar y el consumo de alcohol, con estudios previos que muestran claramente una relación dosis-respuesta con la frecuencia y la duración de la exposición de tabaco y alcohol. La edad de inicio es generalmente en la exposición de tabaco y alcohol generalmente en un grupo de mayor edad (por lo general séptima década) en estos el CCE de la orofaringe tradicional VPH-negativas. Una de las asociaciones es causa de una dieta con deficiencia de vegetales y frutas o una enfermedad inflamatoria crónica en la cavidad oral.³

3.6. Neoplasias malignas asociadas a la infección por VPH

Neoplasia	Tipo	Corte histológico
<i>Carcinoma de células escamosas</i>	Queratinizante	 <p>A</p>
<i>Carcinoma de células escamosas</i>	No queratinizante maduro	 <p>A</p>
<i>Carcinoma de células escamosas</i>	No queratinizante inmaduro	 <p>B</p>

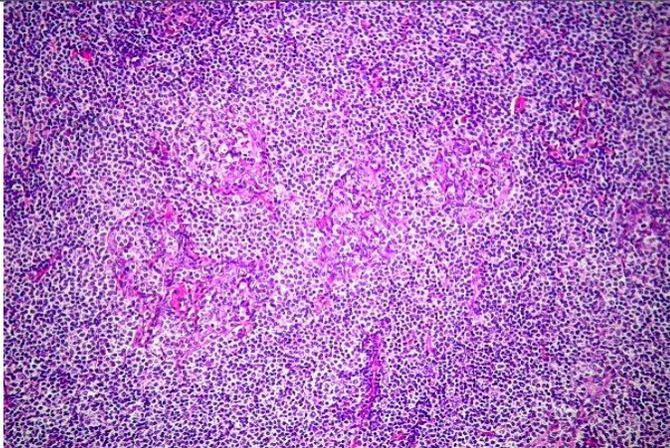
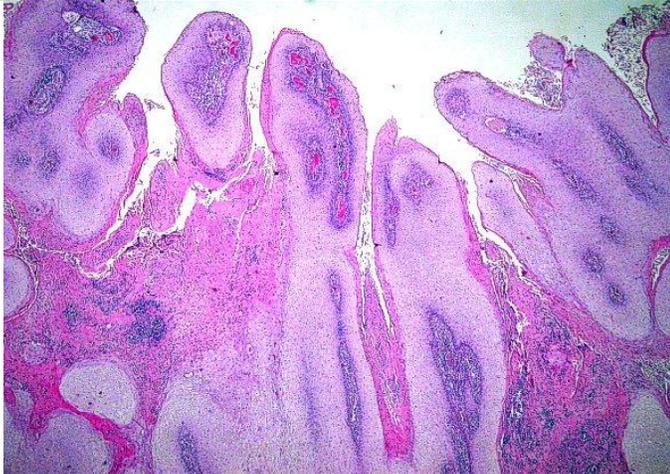
<p><i>Carcinoma orofaríngeo linfoepitelial</i></p>		
<p><i>Carcinoma basaloide</i></p>		
<p><i>Carcinoma papilar</i></p>		

Tabla 5. Neoplasias malignas asociadas a VPH en la orofaringe.22,23

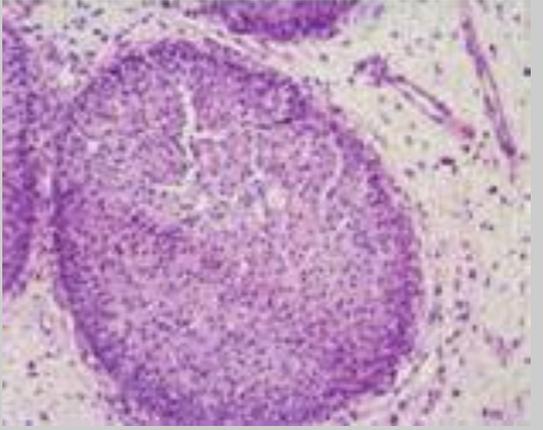
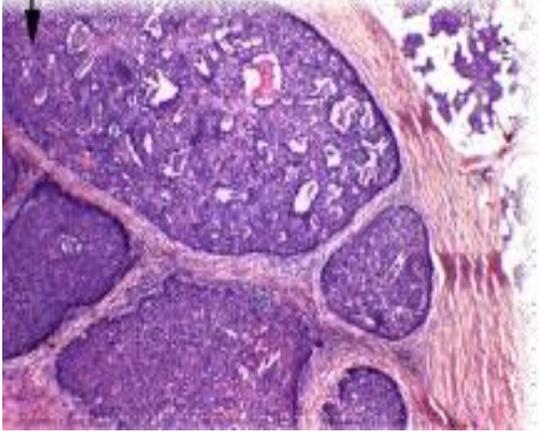
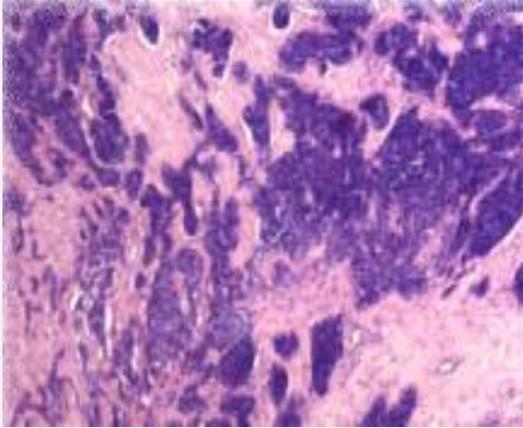
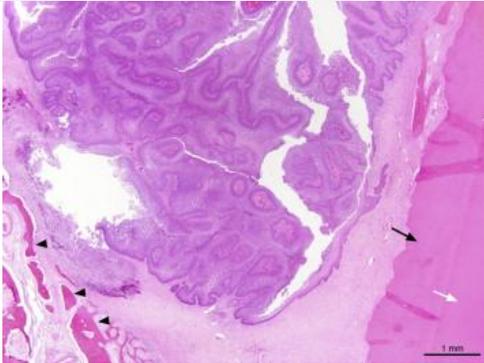
Neoplasia	Tipo	Corte histológico
<i>Carcinoma de células escamoso</i>	Papiloma invertido	
<i>Carcinoma</i>	Adenoideo quístico	

Tabla 5. Neoplasias malignas asociadas a VPH en la orofaringe.22,23

<i>Neoplasia</i>	<i>de</i>	<i>Tipo</i>	<i>Corte histológico</i>
<i>Carcinoma</i> <i>células</i> <i>escamosas</i>		Basaloide	
<i>Carcinoma</i> <i>células</i> <i>escamosas</i>		Papilar	
<i>Carcinoma</i> <i>células</i> <i>escamosas</i>		Verrucoso	

Carcinoma de células escamosas

Células gigantes

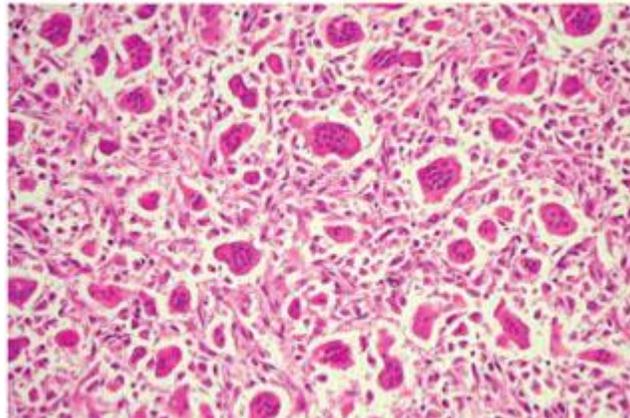


Tabla 7. Neoplasia malignas asociada a VPH en cavidad oral.^{26,27,28,29}

3.7. Generalidades de las mucosas de cabeza y cuello

Histología en cavidad nasal y faringe

División	Región	Estructuras de sostén	Glándulas	Epitelio	Cilios	Células caliciformes	Características especiales
Cavidad nasal	Vestíbulo	Cartílago hialino	Sebáceas y sudoríparas	Plano estratificado con estrato córneo.	No	No	Vibrisas
	Respiratoria	Hueso y cartílago hialino	Seromucosas	Plano estratificado con estrato córneo. Mucosa	Sí	Sí	Plexo venoso grande.
	Olfatoria	Cornetes nasales (hueso)	De Bowman		Sí	No	Células basales, sustentaculares, olfatorias y fibras nerviosas
Faringe	Nasal	Músculo	Seromucosas	Cilíndrico pseudoestratificado, ciliado.	Sí	Sí	Amígalas faríngeas, trompas auditivas o de Eustaquio.
	Bucal	Músculo	Seromucosas	Plano estratificado, sin estrato córneo	No	No	Amígdalas palatinas.

Tabla 8. Histología en cavidad nasal y faringe²⁹

Histología de la mucosa de la cavidad oral.

Región de la mucosa	Tipo de epitelio	Comentarios especiales
Labio		
<i>Piel</i>	Plano estratificado con estrato corneo.	Pelo, glándulas sebáceas y sudoríparas.
<i>Zona del bermellón</i>	Plano estratificado con estrato corneo.	Algunas glándulas sebáceas (debe ser humidificada por la lengua)
<i>Cara vestibular</i>	Mucosa de revestimiento	Glándula salivales mucosas (mixtas)
Carrillo		
<i>Cara cutánea</i>	Plano estratificado con estrato corneo.	Pelo, glándulas sebáceas y sudoríparas.
<i>Cara vestibular</i>	Mucosa de revestimiento	Glándulas salivales mucosas (mixtas); gránulos de Fordyce.
Encía		
<i>Libre y adherida (marginal)</i>	Mucosa masticatoria	Estrechamente unida al periostio.
<i>Del surco</i>	Mucosa de revestimiento	
<i>Epitelio de unión</i>	Mucosa de revestimiento	Adherida a la superficie de los dientes por hemidesmosomas.
<i>Collado gingival o interdental</i>	Mucosa de revestimiento (epitelio de unión)	
Mucosas alveolar	Mucosas de revestimiento	Algunas glándulas salivales menores.
Paladar duro		
<i>Externo anterior</i>	Mucosa masticatoria	Glóbulos de grasa
<i>Externo posterior</i>	Mucosa masticatoria	Glándulas salivales de la mucosa
<i>Rafé</i>	Mucosa masticatoria	Estrechamente unido al periostio.

Paladar blando	Mucosa de revestimiento	Lámina elástica: glándulas salivales mucosas Glándulas salivales mucosas
Úvula	Mucosa de revestimiento	
Piso de boca	Mucosa de revestimiento	Glándulas salivales mucosas.
Lengua		
<i>Cara dorsal</i>	Mucosa especializada	Botones gustativos; papilas linguales, salivales serosas, mucosas y mixtas; amígdalas linguales Pliegue fimbriado.
<i>Cara ventral</i>	Mucosa especializada	

Tabla 9. Histología en cavidad oral.²⁹

3.8. Diagnóstico

Se menciona que la detección, por diversos métodos moleculares, de la expresión de la enzima p16INK4A y del ADN de VPH en las células de los tejidos exfoliados es a lo que apunta el diagnóstico virológico.³⁰

Técnicas de diagnóstico:

- Examen clínico
- Biopsia
- Citología
- Hibridación in situ empleando sondas biotinizadas(HIS)
- Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR).
- Análisis de Inmunohistoquímica (IHQ)
- Serología

Tipificación con PCR-RFLP.- asociación de VPH con carcinoma de células escamosas, el tipo de virus puede ser tipificado mediante la técnica PCR-RFLP. En la actualidad, se han desarrollado un gran número de técnicas adecuadas para el diagnóstico de enfermedades, entre estas la PCR RFLP's que permite el análisis de la variabilidad genética de los virus por medio de los diversos patrones moleculares de su ADN. El análisis de marcadores de microsatélite, que son pequeñas secuencias repetidas de ADN pero también ha demostrado efectividad en la evaluación de agentes causales relacionados con el desarrollo del cáncer. Probablemente, el análisis molecular se convierta en una técnica esencial en el diagnóstico y manejo del cáncer oral. Los marcadores moleculares que más se han utilizado para el estudio y tipificación genética de los virus del papiloma humano son los genes E6 y E7, y los genes GP5/GP6, i-interferon y b-Interferon.³⁰

Determinación de la extensión tumoral. Se considera imprescindible la realización de una tomografía axial computarizada (TAC) cervical en los tumores avanzados para definir la extensión, la afectación ósea y la diseminación ganglionar. Una radiografía de tórax y una analítica de rutina son obligatorias para completar el estudio de extensión y descartar metástasis a distancia. Otras pruebas más específicas como la gammagrafía ósea y el TAC torácico, abdominal o cerebral, sólo se pedirán en el caso de existir sospecha clínica.³⁰

Serología: se encuentran en desarrollo una gran variedad de pruebas serológicas para detectar anticuerpos contra el VPH¹⁶

Neoplasias relacionadas con el virus del papiloma humano:

- Papiloma
- Condiloma Acuminado
- Verruga Vulgar
- Hiperplasia Epitelial Focal

- Carcinoma Verrucoso
- Leucoplasia
- Liquen Plano
- Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

3.9. Protocolo de diagnóstico para carcinomas de cabeza y cuello asociados a infección por Virus del Papiloma Humano según el Colegio Americano de Patólogos (CAP)

El carcinoma de células escamosas en orofarínge, positivo al virus del papiloma humano (CCEOFP) ha mostrado un aumento significativo en la incidencia durante las últimas décadas, en contraste con el tabaquismo y con el alcohol.³¹

Los carcinomas de células escamosas (CCE) en la cabeza y el cuello en estos pacientes tienden a tener tumores primarios más pequeños, pero con mayor propensión de metástasis nodales. Los pacientes con cáncer orofaríngeo VPH-positivo han demostrado mejoría en los resultados clínicos en comparación con los pacientes con CCE convencional.³¹

Las pruebas de VPH-AR (virus del papiloma de alto riesgo) en CCE en cuello, en la última década se han convertido cada vez más importante. La determinación de que un CCEOP es positivo para el VPH-AR, tiene implicaciones significativas para el pronóstico del paciente, y por ese motivo está integrado en el American Joint Cancer Committee of Cancer (AJCC), en su actualización más reciente.³¹

La condición de VPH determina la elegibilidad del paciente para ensayos clínicos que investigan nuevos regímenes de tratamiento y sus modalidades. La determinación de un CCE metastásico de origen primario en un ganglio linfático cervical VPH-positivo apunta fuertemente que el origen es en la orofaringe por lo que es necesario su identificación en la toma de decisiones

del tratamiento Por estas razones, varias organizaciones, incluyendo el Colegio Americano de Patólogos (CAP), el Real Colegio de Patólogos y el Cancer Care de Ontario, han apoyado las directrices basadas en la evidencia para la prueba de VPH-AR en el CCE.³¹ En la Tabla 10 se citan las recomendaciones para los patólogos.

SITUACIÓN.	RECOMENDACIÓN.
<p>1.- Los patólogos deben realizar pruebas de VPH-AR en todos los pacientes con CCE recién diagnosticados, incluidos todos los subtipos histológicos. Esta prueba se puede realizar en el tumor primario o en una metástasis de ganglios linfáticos regionales cuando los hallazgos clínicos son consistentes con un tumor primario orofaríngeo</p>	<p>FUERTE RECOMENDACIÓN.</p>
<p>2.-Para las muestras de tejido orofaríngeo (es decir, no citología), los patólogos deben realizar pruebas de VPH-AR mediante el marcador sustituto p16 IHQ. Se pueden realizar pruebas adicionales específicas del VPH a discreción del patólogo y / o el médico tratante, o en el contexto de un ensayo clínico.</p>	<p>RECOMENDADO</p>
<p>3.- Los patólogos no deben realizar rutinariamente pruebas de VPH-AR en pacientes con carcinomas no escamosos de orofaringe.</p>	<p>CONSENSO DE EXPERTOS</p>
<p>4.- Los patólogos no deben realizar rutinariamente pruebas de VPH-AR en pacientes con tumores primarios no orofaríngeos de cabeza y cuello.</p>	<p>ES RECOMENDADO.</p>
<p>5.- Los patólogos deben realizar rutinariamente pruebas de VPH-AR en pacientes con CCE metastásico de primario desconocido en un ganglio linfático cervical superior o medio de la cadena yugular.</p>	<p>RECOMENDADO.</p>
<p>6.- Para las muestras de tejido (no citología) de pacientes que se presentan con CCE metastásico de primario desconocido en un ganglio linfático cervical de la cadena yugular superior o media, los patólogos deben realizar p16 IHQ.</p>	<p>CONSENSO DE EXPERTOS</p>

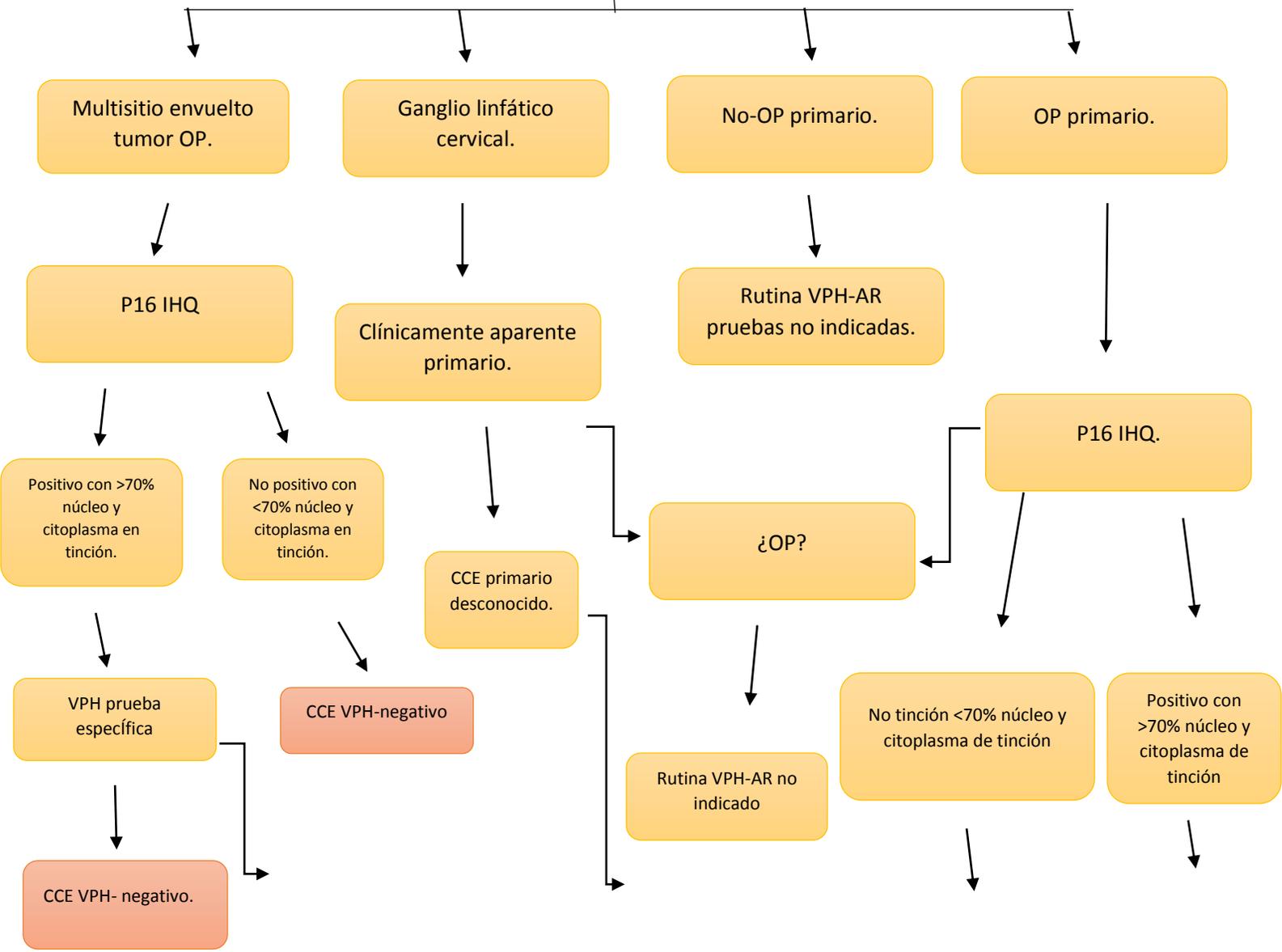
<p><i>NOTA: Nota: Se deben realizar pruebas adicionales de VPH-AR en casos positivos para p16 para tumores ubicados fuera del nivel II o III (no rutinarios prueba) en el cuello y / o para tumores con morfología queratinizante.</i></p>	
<p><i>7.- Los patólogos deben realizar pruebas de VPH-AR en muestras de CCE de cabeza y cuello de todos los pacientes con OPSCC conocido no probado previamente para VPH-AR, con sospecha de CCE metastásico de primario desconocido.</i></p>	<p>CONSENSO DE EXPERTOS</p>
<p><i>8.- Los patólogos deben informar la positividad de p16 IHQ como un sustituto de VPH-AR en muestras de tejido (no citología) cuando hay al menos 70% de expresión nuclear y citoplasmática con al menos intensidad moderada a fuerte.</i></p>	<p>CONSENSO DE EXPERTOS</p>
<p><i>9.- Los patólogos no deben realizar rutinariamente pruebas de VPH de bajo riesgo en pacientes con carcinomas de cabeza y cuello.</i></p>	<p>OPINIÓN DE CONSENSO DE EXPERTOS</p>
<p><i>10. Los patólogos no deben repetir las pruebas de VPH en pacientes con tumor localmente recurrente, regionalmente recurrente o persistente si el estado del tumor primario VPH-AR ya se ha establecido. Si nunca se evaluó el estado inicial de VPH-AR o se desconocen los resultados, se recomienda realizar pruebas. Las pruebas de VPH se pueden realizar caso por caso con fines de diagnóstico si existe incertidumbre sobre si el tumor en cuestión es una recurrencia o un nuevo CCE primario</i></p>	<p>CONSENSO DE EXPERTOS</p>
<p><i>11. Los patólogos no deben realizar rutinariamente pruebas de VPH-AR en pacientes con metástasis a distancia si se ha establecido el estado de VPH-AR del tumor primario. La prueba de VPH se puede realizar caso por caso con fines de diagnóstico si existe incertidumbre sobre si el tumor en cuestión es una metástasis o un nuevo CCE primario.</i></p>	<p>CONSENSO DE EXPERTOS</p>
<p><i>12.- Los patólogos deben informar los CCE primarios que resulten positivos para VPH-AR o su marcador sustituto p16 como VPH positivo y / o p16 positivo.</i></p>	<p>CONSENSO DE EXPERTOS</p>
<p><i>13.- Los patólogos no deben proporcionar un grado de tumor o un estado de diferenciación para el CCE positivo para VPH /</i></p>	<p>CONSENSO DE</p>

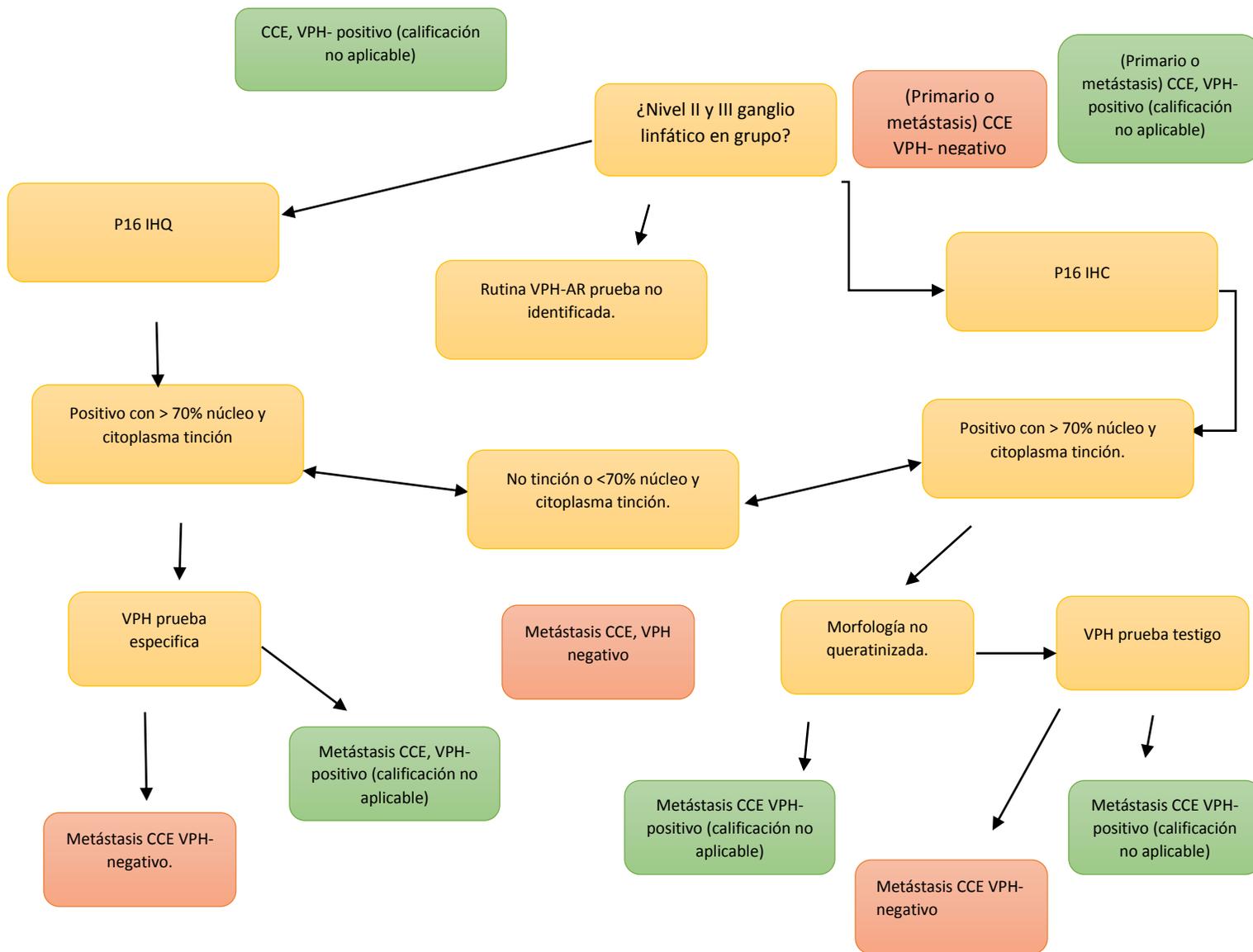
<i>p16 positivo</i>	EXPERTOS
<i>14.- Los patólogos no deben alterar la estrategia de prueba de VPH-AR basada en el historial de tabaquismo del paciente</i>	OPINIÓN DE CONSENSO DE EXPERTOS

Tabla 10. Protocolo CAP recomendaciones para las neoplasias malignas asociadas al VPH. ³¹



BIOPSIA O RESECCIÓN DEL ESPECIMEN DEMOSTRADO DEL CARCINOMA DE CELULAS ESCAMOSAS





3.10. Prevención y vacuna para el VPH

La etiología de las enfermedades infecciosas y los conocimientos acerca de la inmunidad, Edward Jenner y colaboradores lograron que algunas personas adquirieran resistencia frente a la viruela. Empíricamente les hacía tener contacto con el material obtenido de las pústulas de las ubres de las vacas; de allí proviene el término vacuna que aun hoy se utiliza para referirse a los inmunógenos empleados para la prevención de algunas enfermedades por métodos de inmunización. Por esto vacuna o inmunógeno son términos sinónimos.³²

La principal definición de vacuna es un agente inmunizante o vacuna es una suspensión microbiana o de alguna estructura o producto de secreción de los microorganismos que, al entrar en contacto con el hospedador, le conferirá defensas, o sea, inmunidad adquirida, activa y específica. Como el fin es que la vacuna no llegue a producir daño o enfermedad, es evidente que el microorganismo o los fragmentos o productos de este que se utilicen como agente inmunizante deben haber perdido su capacidad agresiva. Esto se logra por inactivación (muerte) del microorganismo o de sus estructuras o productos o por atenuación de capacidad virulenta.⁶

En el caso del VPH se trata de una vacuna recombinante elaborada a partir de la síntesis de la proteína L1 de VPH en algún hongo en la bacteria *Escherichia coli*. De esta forma, se obtiene VLP (virus like particules) que carecen del genoma viral, pero poseen epítomos iguales a los de los virus, por lo que son específicos y carentes de patogenicidad, y hacia los que se dirigen los anticuerpos estimulados en el organismo. Se dispone de tres vacunas elaboradas para estos virus; una protege para los virus del tipo 16 y 18, otra previene para esos virus y además los tipos 6, 1, 16 y 18 (se dice que es tetravalente) que previene principalmente las lesiones asociadas al contacto sexual, especialmente los papilomas y las neoplasias malignas, y la

tercera es efectiva, no solo para esos cuatro tipos, sino también para los tipos 31,33, 45, 52 y 58 (vacuna nonavalente). La vacuna se administra por una inyección intramuscular, según los esquemas en dos o tres dosis en seis meses; aconsejada para mujeres, en especial antes de comenzar la actividad sexual, por lo que las indicaciones son para niñas de 11 años, otros países las prescriben entre los 9 a 26 años. Se recomienda su aplicación preferentemente antes del inicio de la actividad sexual.^{6,17}

Protege frente al cáncer de cuello uterino y el período de cobertura se estima, según los estudios, de alrededor de 8 años, aunque en Escandinavia se llegó a una cobertura de 15 años.³²

Con el desarrollo de las vacunas contra el VPH se espera cambiar el panorama epidemiológico de estas infecciones, si bien estas vacunas no son terapéuticas si tienen un enfoque preventivo. Aún no se ha demostrado un efecto positivo en la aplicación de estas vacunas en las neoplasias de las VADS, sin embargo, considerando que las vacunas son capaces de neutralizar los viriones del VPH en los tejidos del huésped, se postula que podría existir cierta protección para el desarrollo de aquellas lesiones de cavidad bucal asociadas a los tipos 16 y 18, no obstante, estos resultados solo se apreciarían en estudios a largo plazo.¹⁷

3.11. Tratamiento y pronóstico.

La supervivencia de neoplasias malignas en cabeza y cuello con infección por VPH, ha demostrado que los pacientes positivos para VPH tenían un bajo riesgo de muerte, así como un bajo riesgo en comparación con pacientes con neoplasias malignas en cabeza y cuello negativos a VPH. La infección por VPH predice una mejor respuesta al tratamiento con quimioterapia y radioterapia. El estatus de VPH en neoplasias malignas de

orofaringe es estadísticamente significativo en relación con la respuesta a la terapia de inducción, por otro lado, la supervivencia mejora cuando se evalúa a los 2 años y el riesgo de progresión de la enfermedad fue 72% más bajo de lo observado en los pacientes con VPH negativo. La evaluación de la respuesta a la terapia, en un estudio publicado por Claudia M. García en pacientes con cáncer de bucofaringe, se encontró que la presencia de VPH-16 se asoció a una mejor respuesta a la quimioterapia y a la terapia combinada de quimioterapia con radioterapia, así como una mejor supervivencia. En otro estudio publicado por García Cuellar de 100 pacientes con cáncer de bucofaringe y coexpresión de VPH16, se demostró que presentaban una mejor supervivencia en comparación con aquellos pacientes con tumores VPH negativos, o positivos pero que no expresaban p16, lo cual revalida la correlación existente entre la expresión de VPH y p16. El estatus de VPH es un buen biomarcador pronóstico en neoplasias malignas de cabeza y cuello.^{6,17} La elección del tratamiento depende de la localización, el tamaño y la cantidad y el tipo de verrugas, así como la edad, la cooperación del paciente y dependiendo del tipo de serología del virus.¹²

TRATAMIENTO

<i>Resina de podofilino/Podophyllum</i>
<i>Podofilotoxina</i>
<i>Imidazoquinolonas-Imiquimod</i>
<i>Ácido tricloroacético o Biclouroacético</i>
<i>Electrocoagulación y radiofrecuencia</i>
<i>Bleomicina intralesional</i>
<i>Cidofovir</i>
<i>Retinoides</i>
<i>Sulfato de zinc</i>
<i>Crioterapia- criocirugía</i>
<i>Remoción quirúrgica por escisión tangencial (afeitado), o electrocirugía.</i>
<i>Interferón intralesional</i>
<i>Cirugía</i>

Tabla 11. Tratamientos para las neoplasias malignas y benignas de VPH

4. OBJETIVO

4.1. Objetivo general

Resaltar con base en la revisión bibliográfica de habla inglesa la patogenia del virus del papiloma humano en el desarrollo de neoplasias malignas en cabeza y cuello.

5. DISCUSIÓN

En México, el carcinoma de células escamosas representa el 5 % de todas las neoplasias de cabeza y cuello, que por lo general se identifica en etapas avanzadas, sobre todo en la lengua. Diversos mecanismos han sido descritos en la génesis de los tumores originados en vías aerodigestivas superiores, entre los que destacan los efectos carcinogénicos del alcohol y el tabaco, que son reconocidos como los principales factores de riesgo y juegan un papel importante en su etiopatogenia debido a su potencial para inducir mutaciones en el gen supresor tumoral p53.

Los subtipos virales más frecuentes son el 16 y 18 en cabeza y cuello, teniendo la capacidad de inmortalizar la célula infectada debido a sus oncogenes E5 y E7 y los factores de supresión. A pesar de incrementar el riesgo de carcinoma de células escamosas, se ha relacionado a un mejor pronóstico en los pacientes en quienes el ADN viral es detectado y, por lo tanto, tienen mejor control y supervivencial descrita por Villagomez y colaboradores en 2010. Un estudio realizado en Estados Unidos en 2010 demostró que las neoplasias malignas asociadas al VPH positivo presentó una reducción del 58% de riesgo de muerte, mientras que la edad, el índice

tabáquico y la infiltración linfática continúan siendo factores determinantes de la sobrevida dada por el autor Fisher.

Serena y colaboradores mencionan que los pacientes con cáncer de cabeza y cuello presentan un riesgo muy alto de desarrollar segundos tumores. La etiología tanto del cáncer oral como de las lesiones precancerosas es multifactorial, siendo que los más comúnmente son el tabaco, alcohol, genética, nutrición, virus, radiaciones y riesgos ocupacionales. Un análisis realizado en el 2008 por Temine estableció una prevalencia de VPH en cáncer de cabeza u cuello originados en la cavidad oral, la faringe o la laringe del 34.5%.

En el caso de países en desarrollo como es el caso de países latinoamericanos, no solo preocupa la información faltante en los pacientes, sino en los profesionales también, pues esta información puede ayudar a la disminución en el número de casos que se presenten.

Tanto el diagnóstico como y la detección de la infección producida por el VPH en las neoplasias malignas, las principales dificultades radican en la identificación del genotipo viral, la ausencia de una terapia efectiva y las altas tasas de recurrencia. Los factores que influyen en la selección de la terapia son el tamaño, la localización y, el número, morfología de las lesiones, y el sitio anatómico afectado. Bologna refiere el diagnóstico tanto del VPH así como de lesiones, existen varios métodos que van desde la citología exfoliativa hasta estudios más complejos como lo es la PCR – RFLP, siendo ésta última de mayor confiabilidad más, sin embargo, de difícil acceso para la mayoría de los pacientes. Lo importante respecto a los métodos de análisis sobre las lesiones antes mencionadas, es el conocimiento por parte del profesional para poder ofrecer al paciente las diversas técnicas siempre con el criterio de elección a sus indicaciones según sea el caso.

Analizado dentro de las referencias en la literatura, existe una prevalencia del VPH en el proceso de malignización de las lesiones, las neoplasias malignas asociadas al virus son complejas, que surgen de la alteración genéticas que interfieren con las funciones celulares encargadas de regular la proliferación, apoptosis y el envejecimiento para dar un proceso oncogénico

6. CONCLUSIONES

La información sobre los medios de transmisión y el diagnóstico es fundamental en los conocimientos del profesional de la salud para el tratamiento de las lesiones de este virus. La principal neoplasia maligna asociada al VPH en cabeza y cuello es el carcinoma de células escamosas. Los pacientes que presentan carcinomas asociados al VPH tienen mejor pronóstico, que en los pacientes con carcinomas no asociados al VPH.

La detección de VPH en los cánceres metastásicos cervicales II y III son de gran impacto para el pronóstico.

La morfología de los carcinomas asociadas al VPH es exclusivamente basaloide.

7. REFERENCIAS

1. Ethel- Michel de Villers, Claude F., Classification of papillomavirus, *Virology* 324.2004; 17-24
2. Barbara C Snoek, Iris Babio. Altered microRNA processing in HPV-induced cancers, *Curren Virology*, 2019; 23-32
3. Robbie SR Woods. Role of human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinoma: A review, 2014; 2(6).172-193
4. Virgina Senkomago, PhD. Human Pamillomavirus -Attributable cancers -United States, 2012-2016. *MMWR*. 2019.724-728
5. Apostos Zaravinos. An uptodated overview of HPV-associeated head and neck carcinomas, 2014; 3956-3968
6. Norberto Sanjuan y Marta Negroni, *Microbiologia Estomatológica Fundamentos y guía práctica*. 3^a ed. Cd, México; Editorial Panamericana, 2018. Pp 473-480
7. Grace C. Blutzerr. A review of the clinical and biologic aspect of HPV-positive HNC. *Int J. radiant Oncol Biol Phys*. 2014; 88(4): 761-770
8. Vicente José Villagómez-Ortíz, Prevalencia de infección por virus del papilloma en carcinoma espinocelular de cavidad oral, orofaringe y laringe. *Cirurgia y Cirujanos*. 2016,84(5): 363-368
9. Mineta H, Santoro T, et al. Human Papilloma virus (HPV) type 16 and 18 detected in head and neck squamous cell carcinoma. *Anticancer Res*. 1998; 18: 4765-8
10. Sanclemente G, Gill DK. Human papillomavirus molecular biology and pathogenesis. *J Eur Acad DERMATOL Venerol*. 2002; 16: 231-40
11. I.Benjamin Paz, M.D. Human Papillomavirus (HPV)in head and Neck Cancer An association of HPV 16 whith Squamous cell carcinoma of Waldeyers Tonsillar Ring. *Cancer*, 1997, 79: 595-604

12. Margarita Maria Jaled, Hugo César Moreno, Virus Papiloma humano (HPV) Parte II. Clínica y Terapéutica. *Rev Argent Dermatol* 2006;87: 28-41
13. L. Siquiquera. Virus papilloma humano Revision e indicaciones terapéuticas. *Rev Argent Dermatol* 2006; 87: 28-41
14. Veronica Vallejo-Ruiz, et al. La oncoproteína E7 del virus del papilloma humano y su papel en la transformación, 2015, *Rev. Med. Inst. Mex, Seguro. Soc.* 2015;53 supl 2: S172-7.
15. Carlos Fernando Grillo-Ardilla, M.D, Virus del papilloma humano: Aspectos moleculares y cancer de cervix. *Revista Colombiana de obstetrician y Ginecología* 9 2008; 310-315
16. Marcela Concha R. Diagnóstico y terapia del virus papilloma humano. *Rev Chil Infect* 2007; 24(3):209-214
17. Claudia M. Garcia-Cuellar. Imelda del carmen Gonzales Ramirez. VPH y los carcinomas de cavidad buccal y bucofaringeo. Garcia et al, *Cancerologia* 4 (2009): 181-191
18. Laura Tirado y Martín Granados. Epidemiología y etiología del cáncer de la cabeza y el cuello. Tirado-Gómez y Granados, *Cancerologia* 2 (2007): 9-17
19. Malik Sallam, et al. Dental students awareness and attitudes toward HPV-related oral cancer: a cross sectional study at the University of Jordan. Sallam et al. *BMC Oral Health* 2019: 19:171
20. Trina Sheedy, MMS, PA-C. HPV-associated oropharyngeal cancer. *JAAPA*. 2019 Sep;32(9):26-31.
21. Pauta FM • Antofagasta 99.1 • Valparaíso 96.7 • Santiago 100.5 • Temuco 96.7
22. Samir K El-Mofty, Histopathologic risk factor in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma variants: An update with special reference to HPV-related carcinoma, *Med Oral Patol Cir Bucal* 2014 19(4):e377-85
23. Cosme Ereño, Francisco J. Bilbao Variantes del carcinoma escamoso de las vías aéreo-digestivas superiores (VADS). Criterios diagnósticos, 2005 *Osakidetza/SVS. UPV/EHU* 1-55

24. Gustavo Alonso Riveros, Papiloma invertido, actualización con cirugía endoscópica 2012, Suplemento, 37-43
25. Gustavo Bravo C, Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello 2012; 72: 282-290
26. A. Nemeç. Oral Papillary Squamous Cell Carcinoma. Issues 2–3, February–April 2014, Pages 155-161
27. Adorno Farias D. Oral Verrucous Carcinoma: A Case Report and Review of 20 Cases of the Oral Pathology Referral Institute (IREPO) Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral Vol. 3(3); 132-135, 2010.
28. Rev Esp Cir Oral y Maxilofac 2005;27,6 (Noviembre-Diciembre):375-380 2005 ergon.
29. Bruel, Christensen, et al. Geneser Histología Mexico DF, Editorial Medica Panamerica 2014 Pp324-352
30. Eduardo Serena-Gómez. HPV Prevalence on Malignant Lesion Process of the Upper Aerodigestive. Tract Int. J. Odontostomat.,5(1):5-12, 2011.
31. James S. Lewis Jr, et al. Human Papillomavirus Testing in Head and Neck Carcinomas. Guideline From the College of American Pathologists. Arch Pathol Lab Med. 2018; 142:559–59
32. Wendy Chan Acón, et al. State of the art on human papilloma virus vaccine. Act Costarricense 2009 AMC 50 (4): 203-210
33. Arturo Barrón cols. Infección cervical por virus del papiloma humano: genotipificación por hibridación in situ y análisis ultraestructural por microscopia electrónica de transmisión Perinatol Reprod Hum 2004; Vol. 18(4):208-216

8. ANEXOS

Biopsia o resección del espécimen demostrado del carcinoma de células escamosas

9. INDICE DE TABLAS.

1. Tabla 1. Características genómicas, Tomada de libro de Microbiología odontológica, 2018
2. Tabla 2. Riesgo De Malignidad De Los Tipos De VPH. Modificado de Margarita María Jaled. Virus Papiloma Humano (HPV) Parte II-Clínica y terapéutica. 2009.
3. Tabla 3. Riesgo de los tipos de VPH. Modificado de L Siqueira, Virus Papiloma Humano Revisión e indicación terapéutica.2006
4. Tabla 4. Funciones de los productos de genes de VPH. Tomada de Virus de papiloma humano. Revisión e indicaciones terapéuticas. 2006
5. Tabla 5. Neoplasias malignas asociadas a VPH en la orofaringe.
6. Tabla 6. Neoplasias malignas asociadas a VPH sinonasal
7. Tabla 7. Neoplasia malignas asociadas a VPH en cavidad oral.
8. Tabla 8. Histología en cavidad nasal y faringe
9. Tabla 9. Histología de la mucosa de la cavidad oral.
10. Table 10. Protocolo CAP para las neoplasias malignas asociadas al VPH, recomendaciones.
11. Tabla 11. Tratamientos para las neoplasias malignas y benignas de VPH

10. INDICE DE FIGURAS.

Fig 1. Genoma del VPH

Fig 2. A Vida del ciclo del VPH Fig 2.B Imagen de coloicito

Fig 3. VPH 6, microscopia de trasmisión.

Fig 4. VPH 16, microscopia de trasmisión.

Fig 5. A Mortalidad mundial por cancer de cavidad oral en hombre según geografica 2000 Fig 3.B Mortalidad mundial por cancer de cavidad oral en hombre según geografica 2000.

11. INDICE DE ABREVIATURAS

Virus del papiloma humano (VPH)

Acido acido desoxirribonucleico (ADN)

Virus papiloma (PV)

Temprano(E)

Tardio (L)

Open Reading frame- marco abierto de lectura(Orf)

Papilomavirus Bovino(BPV)

Long Control Region- Región Larga de Control (LCR)

Kilo Dalton(k)

Histopatologico de las neoplasias en México (RHNM)

Carcinoma de células escamosas en orofaringe positivo al virus del Papiloma humano (CCEOP)

Virus del papiloma humano de alto grado (VPH-AR)

American Joint Committee of Cancer (AJCC)

Colegio Americano de Patología (CAP)

Inmunohistoquímica (IHQ)