



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

EFICACIA DE LA VACUNA VPH COMO MEDIDA
PREVENTIVA PARA LAS ENFERMEDADES VIRALES DE
HECK Y CÁNCER BUCOFARÍNGEO.

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:

BRENDA CHÁVEZ MOLINA

TUTOR: Mtra. ROSA ISELA LUPERCIO LUNA

Dr. B. J. Luna
01/04/22



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 mis padres y hermanos con amor. Por el apoyo brindado a lo largo de mi vida, porque siempre han estado presentes en mi crecimiento escolar y personal. Son mi fortaleza y guía para seguir en este camino de vida.

A mi tutora Mtra. Rosa Isela Lupercio Luna por orientarme a lo largo del proceso de titulación.

A la Facultad de Odontología y a la Universidad Nacional Autónoma de México por brindarme los conocimientos para poder desempeñarme como profesional.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
PROPÓSITO	7
OBJETIVO	7
CAPÍTULO I. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)	8
1.1. Antecedentes	8
1.2. Generalidades	9
1.3. Epidemiología	11
1.4. Clasificación	12
1.5. Factores de riesgo	14
1.6. Transmisión	14
1.7. Prevención	15
CAPÍTULO II. CÁNCER OROFARÍNGEO Y SU ASOCIACIÓN CON EL VPH	16
2.1. Generalidades	16
2.2. Epidemiología	18
2.3. Etiología	19
2.4. Clasificación	20
2.5. Factores de riesgo	20
2.6. Manifestaciones clínicas	21
2.7. Auxiliares de diagnóstico	21
2.8. Etapificación	23
2.9. Tratamiento	26

2.10. Prevención	26
CAPÍTULO III. ENFERMEDAD DE HECK	28
3.1. Antecedentes	28
3.2. Generalidades	28
3.3. Etiología.....	29
3.4. Manifestaciones clínicas.....	30
3.5. Factores de riesgo.....	31
3.6. Diagnóstico	32
3.7. Diagnósticos diferenciales	32
3.8. Comorbilidades.....	33
3.9. Tratamiento	33
3.10. Prevención	34
CAPÍTULO IV. VACUNA CONTRA VPH	35
4.1. Generalidades	35
4.2. Vacunas aprobadas por la FDA.....	36
4.2.1. CERVARIX (GlaxoSmithKline).....	36
4.2.2. GARDASIL (Merck & Co., Inc.)	38
4.2.3. GARDASIL 9 (Merck & Co., Inc.)	39
4.3. Vacunación contra el VPH en México	42
CONCLUSIONES	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	46



INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma humano (VPH) pertenece a la familia Papovaviridae, género Papillomavirus, infecta sólo a los seres humanos. Se han identificado más de 200 tipos diferentes de VPH, de los cuales 40 infectan específicamente a las células epiteliales escamosas, es decir, el revestimiento grueso de células que conforman la capa más exterior de la piel del cuerpo y que recubren algunas zonas internas, como el tracto genital, la boca, la garganta y la parte superior de la laringe. Está considerado como el mayor causante de enfermedad de transmisión sexual a nivel mundial, tanto la mujer como el hombre pueden ser portadores asintomáticos y transmitir la infección. Aunque la prevalencia de la infección varía en las distintas zonas geográficas del mundo, se considera que cerca del 80 % de las mujeres se habrán infectado por, al menos, un tipo de VPH a lo largo de su vida. Estimaciones publicadas por GLOBOCAN en el 2018, con relación a la causa de cáncer atribuible a infección; el VPH representa el segundo lugar, con un 13.1% de contraer cáncer por esta infección.

La neoplasia orofaríngea relacionada con VPH se caracteriza por localizarse principalmente en tejido linfoide, específicamente amígdalas palatinas y linguales.

Desde hace 20 años se observó un incremento progresivo en la incidencia. Cifras publicadas por GLOBOCAN en 2020, dan a conocer 98.412 casos y 48.143 muertes por cáncer de orofaringe a nivel mundial. Se plantea que una alternativa para disminuir la incidencia de este cáncer es inmunizando. En el mes de junio de 2020 la FDA aprobó la indicación propuesta de GARDASIL 9 para la prevención del cáncer de orofaringe.



La enfermedad de Heck se caracteriza por ser contagiosa, benigna y proliferativa, afecta la mucosa oral de niños entre 2 y 18 años y adultos jóvenes de distintas áreas del mundo, particularmente de ciertas comunidades indias, predominantemente de sexo femenino. Es inducida por la infección del virus del papiloma humano en más del 90% tipo 13 y 32, son de bajo riesgo, no oncogénicos.

Si bien se reportaron múltiples casos con coinfecciones por VPH de alto riesgo, en este sentido no se ha descrito ningún caso de transformación maligna. Para prevenir la coinfección con genotipos de VPH de alto riesgo, se puede utilizar una vacuna profiláctica contra el VPH, que también incluye cierta protección cruzada contra genotipos relacionados.

Las cifras publicadas por GLOBOCAN respecto al VPH y al cáncer orofaríngeo, son realmente alarmantes, esto se debe al incremento progresivo en los últimos años. Por lo que es de vital importancia hacer promoción de la vacuna contra el VPH, destacando que además de proteger contra cáncer cervicouterino, también previene contra otros tipos de cáncer incluido el orofaríngeo.



PROPÓSITO

Conocer la eficacia de la vacuna contra el VPH como medida preventiva para las enfermedades de Heck y el cáncer bucofaríngeo; por medio de esta investigación se pretende hacer una recopilación de la información actual, para determinar la eficacia de dicha vacuna en estas patologías.

OBJETIVO

Realizar una investigación hemerográfica para conocer la eficacia de la vacuna contra el VPH como medida preventiva para el carcinoma bucofaríngeo y la enfermedad de Heck.



CAPÍTULO I. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

1.1. Antecedentes

En la ciudad italiana de Verona en 1842, haciendo un estudio sobre las muertes por cáncer, Domenico Rigoni-Stern detectó una curiosa diferencia entre las monjas y las mujeres casadas de su localidad. Mientras que las primeras tenían mayores tasas de cáncer de mama, las veronesas desposadas sufrían con más frecuencia el cáncer de cuello de útero. Por lo que vio posible que el cáncer de cérvix estuviese relacionado con las relaciones sexuales que mantenían las casadas y no las novicias.

El origen viral de las verrugas fue sugerido por Ciuffo en 1907, cuando se autoinocula con un extracto de verrugas filtrado, reproduciendo la enfermedad y sugiriendo que podría ser un “agente filtrable”.¹

En 1933 Shope y Hurst describieron el primer virus del papiloma cutáneo con potencial oncogénico en una especie de conejos silvestres de cola blanca, en el mismo estudio se describió que las partículas virales del papiloma sólo se encontraban en los núcleos de queratinocitos diferenciados y se dedujo que la replicación de los virus del papiloma estaba estrechamente ligada al proceso de diferenciación de las células epiteliales escamosas.²

En 1970 se inicia la era de la biología molecular y es Harald zur Hausen quien asocia displasias y cáncer cervical con el Virus Papiloma Humano (VPH): logra clonar diferentes genomas virales a partir de distintas lesiones humanas. De este modo comenzó el estudio de agentes virales no cultivables.¹

Tras el advenimiento de los estudios de genética viral y clonaje molecular fue posible clonar de manera completa el genoma del virus del papiloma bovino tipo 1 (VPB-1) y el genoma del VPH tipo 1 (VPH-1) en 1982 por Chen y Danos,



respectivamente, y el genoma completo del VPH tipo 6 (VPH-6) en 1983 por Schwarz y su grupo.²

En 1995 la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) concluyen, más allá de toda duda razonable, que el VPH es la causa necesaria no suficiente para el cáncer cervical.

En 2009 el IARC (Lyon, Francia), perteneciente a la Organización Mundial de la Salud, reconoció al VPH16 como el agente causal del Carcinoma Oral de Células Escamosas (OSCC).¹

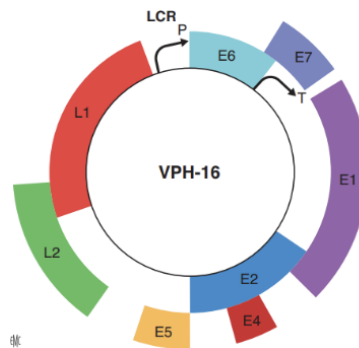
1.2. Generalidades

El virus del papiloma humano pertenece a la familia Papovaviridae, género Papillomavirus, infecta sólo a los seres humanos. Se han identificado más de 200 tipos diferentes de VPH, conocidos como genotipos,³ los cuales 40 infectan específicamente los epitelios.

Los VPH son virus sin envoltura, de pequeño tamaño (55 nm). Su cápside forma un icosaedro constituido por dos proteínas: la proteína mayor de la cápside (L1) y la proteína menor de la cápside (L2). La proteína L1 contiene todas las informaciones necesarias para el ensamblaje de la cápside y la proteína L2 se une al ADN viral para permitir su encapsidación. Constituido por una molécula de ADN circular bicatenario de alrededor de 8.000 pares de bases, de la que sólo una hebra es codificante. Esta hebra contiene varios marcos de lectura abiertos, que codifican la información necesaria para la síntesis de 10 proteínas. Estos distintos marcos de lectura abiertos tienen tamaños variables y se solapan en parte. El genoma de los VPH suele dividirse en tres regiones: una región que codifica las proteínas reguladoras

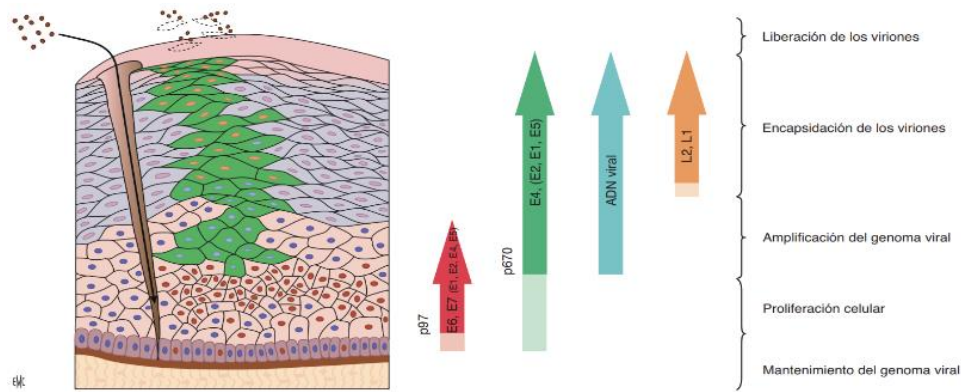


denominada temprana (E1, E2, E3, hasta E7), una región que codifica las proteínas estructurales denominada tardía (L1, L2) y una región no codificante denominada región de control larga (LTR). Esta región contiene el sitio de origen de la replicación viral, así como secuencias que regulan la replicación y la transcripción viral.^{4,5} Fig. 1



Representación simplificada del genoma del VPH 16.⁴ Fig. 1

Los VPH tienen como diana las células epiteliales escamosas, es decir, el revestimiento grueso de células que conforman la capa más exterior de la piel del cuerpo y que recubren algunas zonas internas, como el tracto genital, la boca, la garganta y la parte superior de la laringe. La capa basal del epitelio contiene células madre autorregenerativas capaces de experimentar división celular de por vida. Esta cadena de producción suele estar en equilibrio perfecto con la pérdida regular de células muertas de la superficie cutánea. El VPH penetra en el organismo a través de cualquier pequeño corte o abrasión e instaura una infección persistente en esas células madre epiteliales. El genoma del VPH se replica cada vez que la célula se divide, de manera que la descendencia de la célula madre conserva una copia del VPH, lo que asegura su supervivencia a largo plazo en el huésped. La segunda célula hija avanza hasta el epitelio, y su maduración dispara la señal para que el VPH inicie la producción viral, de modo que cuando la célula muera y la piel la mude, contendrá miles de partículas virales listas para infectar a otros huéspedes a través de contactos estrechos, como la práctica de sexo.⁶ Fig.2



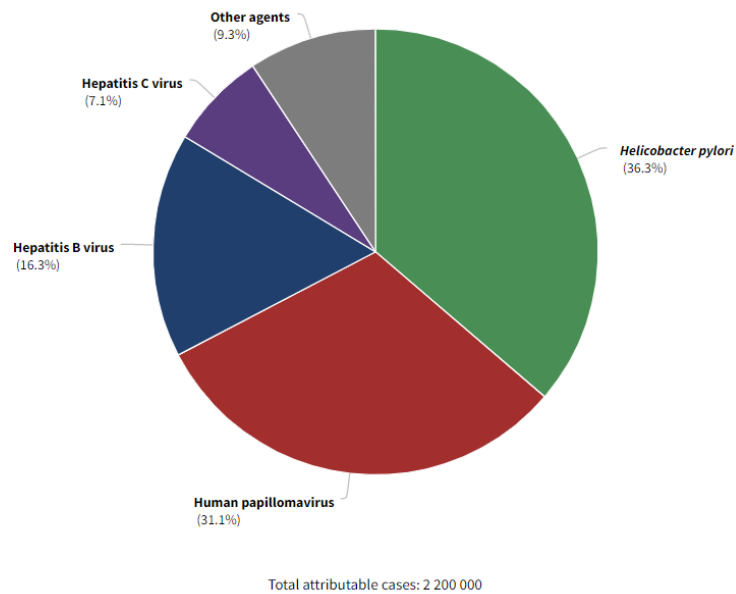
Ciclo viral. El desarrollo adecuado de este ciclo requiere la expresión ordenada de los distintos genes virales.⁴ Fig. 2

1.3. Epidemiología

El VPH está considerado como el mayor causante de enfermedad de transmisión sexual (ETS) a nivel mundial. Tanto la mujer como el hombre pueden ser portadores asintomáticos y vehículos de la infección por VPH. Aunque la prevalencia de infección varía en las distintas zonas geográficas del mundo, se considera que cerca del 80 % de las mujeres se habrán infectado por, al menos, un tipo de VPH a lo largo de su vida. La máxima incidencia de dicha infección ocurre dentro de la primera década después del inicio sexual, generalmente entre la edad de 15 a 25 años.^{7,5}

El virus del papiloma humano (VPH) es la causa de 630.000 cánceres al año en EU, de los cuales el 83% son cánceres de cuello de útero, el 10.9% otros cánceres anogenitales y el 4.6% cánceres orofaríngeos.⁸

Estimaciones publicadas por GLOBOCAN en el 2018, con relación a la causa de cáncer atribuible a infección; el VPH representa el segundo lugar, con un 13.1% de contraer cáncer por esta infección.⁹ Fig. 3



Representación en grafica en pastel, causas de cáncer (todos los agentes infecciosos) en ambos sexos en el 2018 atribuibles a la infección, en el mundo, mostrada por agentes infecciosos.⁹ Fig.3

1.4. Clasificación

Los VPH se dividen en cinco géneros (Alfa, Beta, Gamma, Nu y Mu), con diferentes genotipos que tienen características individuales de su ciclo de vida y asociaciones a enfermedades.^{1,2,5}

La clasificación se realiza de acuerdo con la estructura del genoma viral y el tropismo a tejidos epiteliales humanos. El género Alfa, incluye genotipos que han sido descritos como causantes de cáncer, mientras que los Beta y Gamma producen infecciones generalmente asintomáticas.

Doce genotipos (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59), también conocidos como **genotipos de alto riesgo**, han sido clasificados como cancerígenos para los seres humanos según la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer. Los **genotipos de bajo riesgo**, incluidos el VPH 6 o el VPH 11, generalmente causan enfermedades benignas, mientras



que otros genotipos clasificados como probables o posiblemente cancerígenos rara vez se encuentran en los estudios con la frecuencia necesaria para establecer una correlación evidente.⁵

También se clasifican por su predilección de infectar la piel o las mucosas:

1. Lesiones cutáneas, pertenecientes al género β -Papilomavirus y γ -Papilomavirus, los tipos más frecuentemente encontrados.¹

Ejemplo: verrugas planas, verrugas comunes, verrugas plantares y verrugas del carnicero.

2. Lesiones mucosas, alrededor de 40 tipos virales han sido detectados en el tracto anogenital y cavidad oral.¹

3. Lesiones mucosas del tracto anogenital. Ejemplo:

- Verrugas genitales (condiloma acuminado) estas son verrugas anogenitales benignas.
- Lesiones intraepiteliales escamosas y/o carcinoma de vagina, vulva, cuello de útero, ano o pene, (alto riesgo).

4. Lesiones mucosas de la cavidad oral.

- Alto riesgo: carcinoma de células escamosas (cáncer orofaríngeo)
- Benignas: Hiperplasia epitelial focal.



Tabla 1. Enfermedades asociadas a los genotipos de virus de papiloma humano.

Enfermedad	Genotipos de virus VPH asociados con frecuencia
Verrugas cutáneas	
Verruga plantar	1,2,4
Verruga común	2,1,4
Verruga plana	3,10
Verruga del carnicero	7,2
Enfermedad de Bowen	
Genital	16
Extragenital	2,3,4,16
Epidermodisplasia verruciforme	2,3,5,8,9,10,12,14,15,17
Condilomas acuminados	6,11
(verrugas anogenitales benignas)	
Hiperplasia epitelial focal	13,32
Lesiones intraepiteliales escamosas*	
De bajo grado	6,11
De alto grado	16,31,52,18
Cáncer de orofaringe	16
Cáncer anal	16
Papilomatosis respiratoria	6,11

Se muestran los genotipos de VPH más comunes reportados asociados a varias condiciones. * Incluyen lesiones intraepiteliales escamosas y cánceres de cuello uterino, vagina, ano y pene.³ Tabla 1

1.5. Factores de riesgo

- Múltiples parejas sexuales
- Uso de anticonceptivos orales
- Relaciones sexuales sin protección
- Otras infecciones de transmisión sexual^{6,5}

1.6. Transmisión

El virus puede transmitirse por vía horizontal (sexual, oral, fómites) o vertical (en el momento del parto).¹



La mayoría de las infecciones son transitorias y se eliminan en una media de 8 meses, sin embargo, se puede hacer persistente cuando la infección se prolonga durante más de 2 años.⁵ La persistencia de la infección por VPH es un requisito para el desarrollo de la neoplasia intraepitelial cervical, al igual que otras neoplasias.¹

El contacto personal cercano se supone que es de importancia para la transmisión de verrugas cutáneas, mientras que las verrugas anogenitales y la infección por VPH en el cuello uterino se transmiten principalmente por contactos genital-genital, oral-genital, anal-genital u oral-anal.³

1.7. Prevención

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha aprobado vacunas que previenen contra el VPH.¹⁰

Actualmente existen 3 tipos de vacunas disponibles para la prevención de la infección.¹¹ Tetravalente (VPH tipos 6, 11, 16, 18) GARDASIL (Merck), bivalente (16/18) CERVARIX (GlaxoSmithKline) y nonavalente (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) GARDASIL9 (Merck).



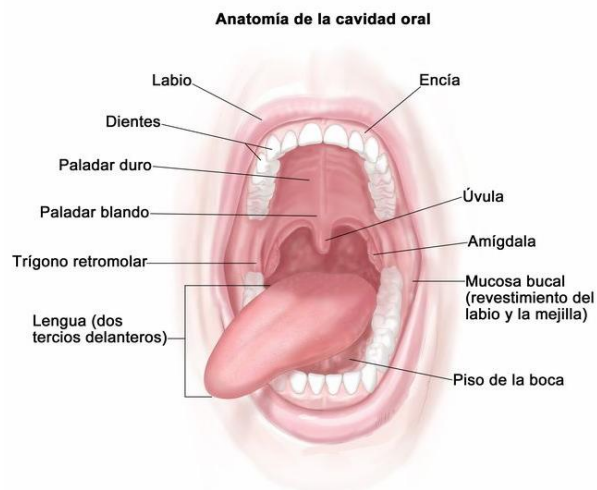
CAPÍTULO II. CÁNCER OROFARÍNGEO Y SU ASOCIACIÓN CON EL VPH

2.1. Generalidades

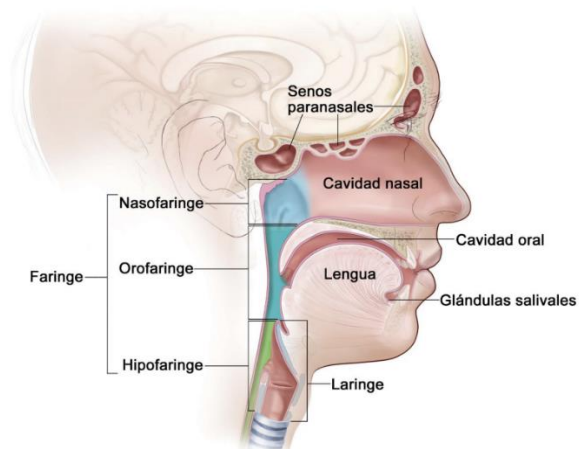
Los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello (CECC), son un grupo poco frecuente de neoplasias.¹²

Los sitios más comunes de cáncer de cabeza y cuello son:

- La laringe: incluyendo la supraglotis, glotis y subglotis.
- La cavidad oral: la lengua, el piso de la boca, el paladar duro, la mucosa bucal y los rebordes alveolares.
- **La orofaringe:** la base de la lengua (tercio posterior y fijo de la lengua), las amígdalas, pared posterior de la faringe y el paladar blando.¹³ Fig. 4,5,6

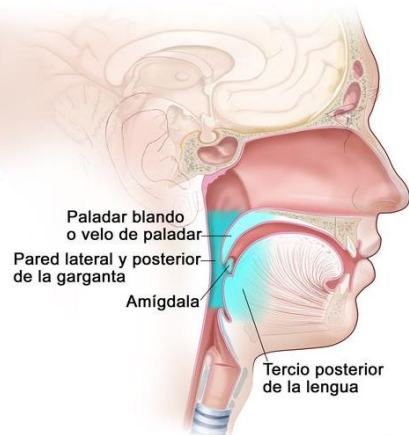


Anatomía de la cavidad bucal. ¹⁴ Fig. 4



Regiones anatómicas de cabeza y cuello.¹⁴ Fig. 5

Partes de la orofaringe



Partes de la orofaringe.¹⁴ Fig. 6

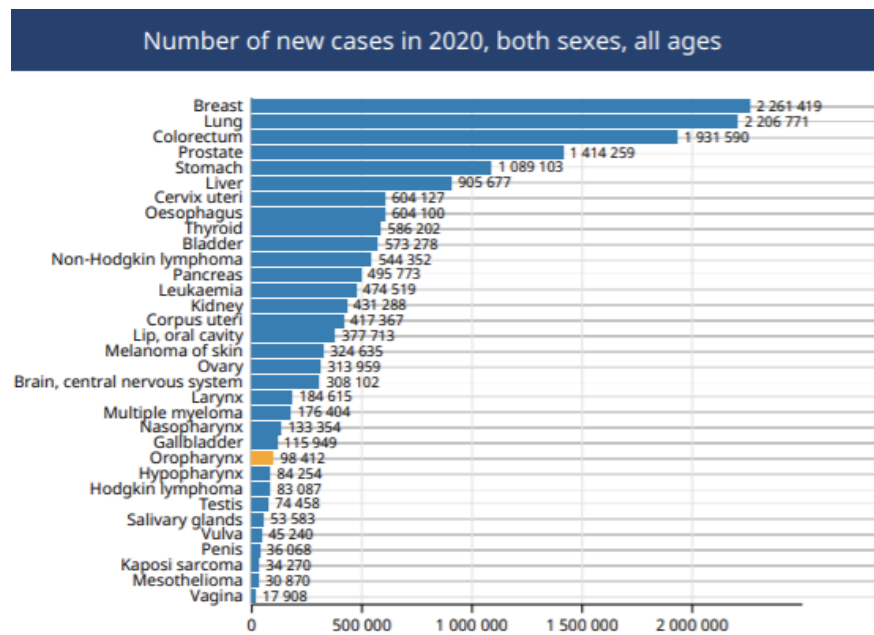
Las neoplasias orofaríngeas relacionadas con VPH se caracterizan por localizarse principalmente en tejido linfoide, específicamente amígdalas palatinas y linguales.¹¹



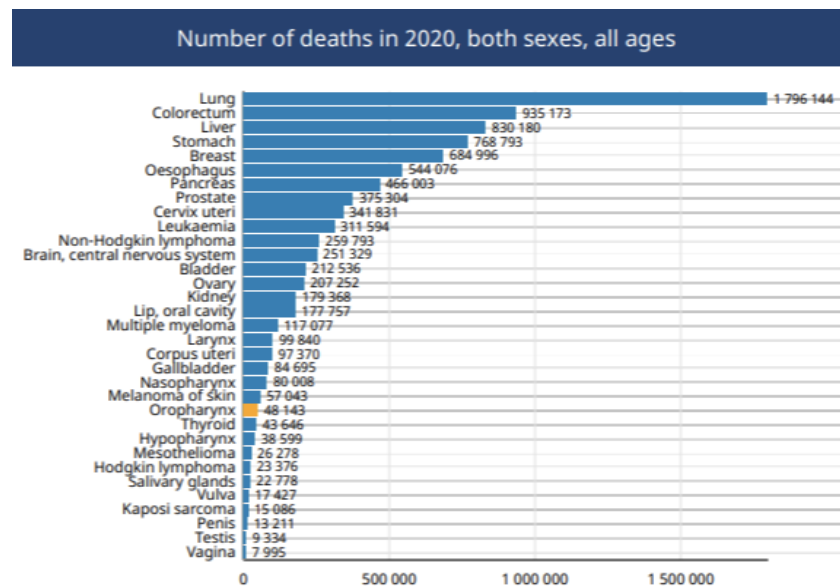
2.2. Epidemiología

Desde los años '80, se ha observado una progresiva disminución en la incidencia de cáncer de múltiples sitios de la cabeza y cuello. Esto se relacionó con las cifras decrecientes en el consumo de tabaco y alcohol, que desde fines de 1950 fue observada en diversos países desarrollados. Sin embargo, desde hace 20 años se observó un incremento progresivo en la incidencia de nuevos cánceres de una localización relativamente rara: la orofaringe. Además, estos pacientes tenían un perfil epidemiológico distinto, generalmente eran más jóvenes, no fumaban ni bebían alcohol, en contraposición al paciente típico con cáncer de orofaringe.¹³

Cifras publicadas por GLOBOCAN en 2020, dan a conocer 98.412 casos y 48.143 muertes por cáncer de orofaringe a nivel mundial.⁹ Fig.7,8



Casos de cáncer orofaringe publicados por GLOBOCAN en el 2020.⁹ Fig. 7



Muertes de cáncer orofaringe publicados por GLOBOCAN en el 2020.⁹ Fig. 8

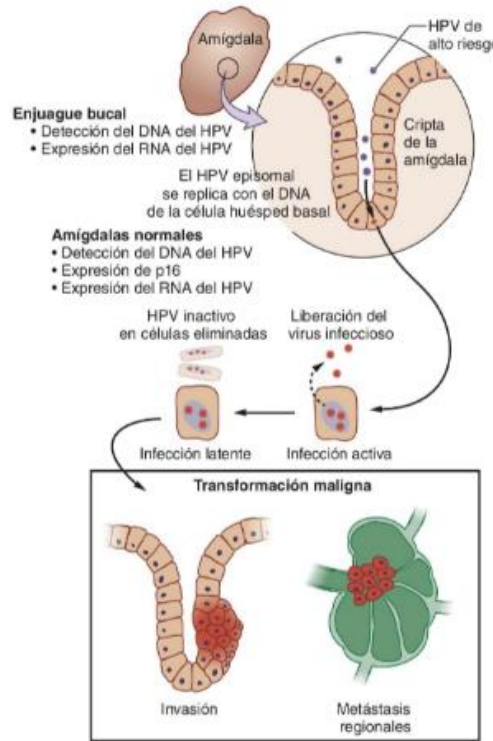
2.3. Etiología

La presencia del VPH el cual ha sido reconocido como el principal factor etiológico del cáncer de orofaringe.

En 2009 el IARC (Lyon, Francia), perteneciente a la Organización Mundial de la Salud, reconoció al VPH16 como el agente causal de carcinomas orales de células escamosas (OSCC).¹ Está presente en ~ 90 % de cáncer orofaríngeo relacionados con el VPH, seguida de los tipos de VPH 33, 35 y 58.¹⁰

La infección por VPH se produce en el epitelio escamoso de la orofaringe o espinocelular en más del 90% de los casos, de una manera similar a la que ocurre en la mucosa del cuello uterino. Este proceso generaría cambios celulares que estimulan proliferación celular intraepitelial y luego la invasión.¹³ En la cavidad oral y orofaringe, el tejido rico linfoide de las amígdalas es el probable reservorio de VPH. Para replicarse, el VPH debe infectar las células epiteliales basales. El epitelio delgado de las criptas amigdalinas sirve como un lugar ideal para que el virus infecte. La infección se puede facilitar por la

inflamación concurrente dentro de la amígdala, debido a otros microorganismos.¹⁵ Fig.9



Infección y replicación por VPH en la orofaringe, con la amígdala como el objetivo principal de infección por el VPH y la carcinogénesis.¹⁵ Fig. 9

2.4. Clasificación

- Relacionados con VPH
- No relacionados con VPH

Donde el primero presenta características tanto epidemiológicas, como clínicas y pronósticas diferentes al no relacionado con VPH.¹¹

2.5. Factores de riesgo

Cáncer de orofaringe no relacionado a VPH: especialmente el tabaquismo y el consumo de alcohol, los cuales actúan de forma sinérgica entre sí, mayor edad.



Cáncer de orofaringe relacionado a VPH: presencia de VPH, conductas sexuales de riesgo (múltiples parejas sexuales, sexo oral), son dos veces más comunes en hombres que en mujeres, consumo de alcohol y tabaco, uso de marihuana, exceso de peso corporal, nutrición pobre, raza blanca, población con mayor nivel socioeconómico.^{8,11}

2.6. Manifestaciones clínicas

En etapas iniciales de la enfermedad las lesiones suelen ser asintomáticas y con facilidad tienden a omitirse cuando la inspección clínica es inadecuada.¹⁶

Suele tratarse de un cuadro de “faringitis” de larga evolución unilateral, por lo que refieren disfagia, odinofagia, disartria, otalgia. Una masa cervical también puede ser el signo revelador de un tumor de la orofaringe. Las masas cervicales voluminosas pueden volverse dolorosas, invadir los tegumentos y fistulizarse a la piel.¹⁷

Las neoplasias orofaríngeas relacionadas con VPH se caracterizan por localizarse principalmente en tejido linfoide, específicamente amígdalas palatinas y linguales, teniendo un tumor primario habitualmente de tamaño pequeño. Además, estos pacientes presentan frecuentemente compromiso linfonodal temprano, siendo en algunos casos su motivo de consulta inicial.¹¹

2.7. Auxiliares de diagnóstico

Mediante la anamnesis, se deben identificar factores de riesgo como el uso y abuso de tabaco, alcohol, sustancias, historia sexual del paciente y su(s) pareja(s), hay que intentar precisar la fecha de inicio de los problemas para determinar la duración de evolución de la enfermedad y, de este modo, la cinética de crecimiento tumoral.^{17,13}



El examen físico es importante para determinar el sitio del tumor primario, su extensión y compromiso de estructuras vecinas.^{11,13} Fig.10

La palpación de la orofaringe con el dedo es uno de los elementos fundamentales de la exploración y permite precisar las extensiones en profundidad de la lesión, sobre todo a nivel de la base de la lengua y del velo del paladar.¹⁷

Se debe buscar una limitación de la abertura bucal (trismo) relacionada con una invasión de los músculos masticadores. También se debe buscar una disminución de la movilidad lingual, pues las lesiones voluminosas de la base de la lengua pueden provocar una auténtica fijación lingual. Este tipo de tumor también provoca una modificación de la voz de tipo “voz húmeda”. La exploración se continúa mediante la palpación de las áreas ganglionares cervicales de forma bilateral.¹⁷



Examen clínico en paciente con cáncer orofaríngeo VPH (+).¹³ Fig. 10

Citología exfoliativa: se raspa el área modificada y se coloca el tejido recolectado en un portaobjetos de vidrio y se fija. Luego, la muestra se tiñe



con un tinte para que las células se puedan ver claramente. Si alguna de las células se ve anormal, entonces se puede hacer una biopsia del área.⁸

Biopsia: es la única manera de saber con certeza si hay cáncer de orofaringe. Siempre se necesita una muestra de tejido o de células para confirmar un diagnóstico de cáncer antes de iniciar el tratamiento.⁸

Para el diagnóstico histológico de la relación oncológica entre cáncer escamoso y VPH, se disponen de pruebas que varían en sensibilidad y especificidad.

- Pruebas inmunohistoquímicas (IHQ)
- Técnicas de biología molecular donde encontramos la hibridación in situ (ISH por sus siglas en inglés) para ADN y ARN viral
- PCR para ADN viral¹¹

Estudios imagenológicos

- Tomografía computarizada (TC)
- Resonancia magnética (RM) de cuello
- Ecografía
- Tomografía por emisión de positrones (PET)
- Exploraciones endoscópicas
- Panendoscopia otorrinolaringológica
- Fibroendoscopias bronquial y esofágica^{11,17}

2.8. Etapificación

Sistema de estadificación TNM: sistema que se usa para estadificar a la neoplasia maligna y su diseminación en el cuerpo de un paciente. La letra T describe el tamaño del tumor y la diseminación del cáncer al tejido cercano; la



letra N describe la diseminación del cáncer a los ganglios linfáticos cercanos y la letra M describe las metástasis.¹⁴ Tabla.2,3,4

Tabla.2 Sistema de Clasificación TNM Clínico UICC/AJCC 8va edición para carcinoma escamoso orofaríngeo: extensión de tumor primario (T).

T (extensión tumor primario)	p16 negativo	p16 positivo
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>	———
T0	Sin primario identificado	Sin primario identificado
T1	2 cm o menos de dimensión mayor	2 cm o menos de dimensión mayor
T2	Entre 2 cm y no mayor a 4 cm de dimensión mayor	Entre 2 cm y no mayor a 4 cm de dimensión mayor
T3	Mayor a 4 cm de dimensión mayor o extensión a superficie lingual de la epiglotis	Mayor a 4 cm de dimensión mayor o extensión a superficie lingual de la epiglotis
T4		
T4a	Enfermedad local moderadamente avanzada: Tumor invade laringe, musculatura extrínseca de la lengua, músculo pterigoideo medial, paladar duro o mandíbula	Enfermedad local moderadamente avanzada: Tumor invade laringe, musculatura extrínseca de la lengua, músculo pterigoideo medial, paladar duro, mandíbula o más allá
T4b	Enfermedad local muy avanzada: Tumor invade músculo pterigoideo lateral, láminas pterigoideas, nasofaringe lateral, base de cráneo o compromete arteria carótida	———

El sistema de clasificación TNM es una herramienta que los médicos utilizan para describir el estadio en el sistema TNM. Se utiliza la "T" más una letra o número (0 a 4) para describir el tamaño y la ubicación del tumor. El tamaño del tumor se mide en milímetros (mm) y centímetros (cm).¹¹



Tabla.3 Sistema de Clasificación TNM Clínico UICC/AJCC 8va edición para carcinoma escamoso orofaríngeo: compromiso linfonodal (N).

N (compromiso linfonodal)	p16 negativo	p16 positivo
NX	Linfonodo regional no puede ser evaluado	Linfonodo regional no puede ser evaluado
N0	Sin metástasis en linfonodos regionales	Sin metástasis en linfonodos regionales
N1	Metástasis en un único linfonodo, ipsilateral, de 3 cm o menor en su dimensión mayor y extensión extranodal (ENE) negativa	Metástasis en uno o más linfonodos, ipsilaterales, no mayor a 6 cm de dimensión mayor
N2		
N2a	Metástasis en un único linfonodo, ipsilateral, mayor a 3 cm, pero no mayor a 6 cm en su dimensión mayor y ENE negativo	Metástasis linfonodal contralateral o bilateral, no mayor a 6 cm de dimensión mayor
N2b	Metástasis linfonodal ipsilateral múltiple, no mayor a 6 cm de dimensión mayor y ENE negativo	————
N2c	Metástasis linfonodal bilateral o contralateral, no mayor a 6 cm de dimensión mayor y ENE negativo	————
N3		
N3a	Metástasis linfonodal mayor a 6 cm de dimensión mayor y ENE negativo	Metástasis linfonodal mayor a 6 cm de dimensión mayor
N3b	Metástasis en cualquier linfonodo y ENE clínicamente positivo	————

La "N" en el sistema TNM indica la propagación a los ganglios (nódulos) linfáticos adyacentes.¹¹

Tabla 4. Clasificación por estadios: 0, I, II, III, IV.

Estadio	Lo que significa
Estadio 0	Hay células anormales presentes pero no se han diseminado al tejido cercano. Se llama también carcinoma in situ, o CIS. El CIS no es cáncer, pero puede convertirse en cáncer.
Estadio I, Estadio II y Estadio III	Hay cáncer presente. En cuanto más grande es el número, mayor es el tumor y tanto más se ha extendido en los tejidos cercanos.
Estadio IV	El cáncer se ha diseminado a partes distantes del cuerpo

La determinación del estadio es una manera de describir dónde está ubicado el cáncer, si se ha diseminado o hacia dónde y si está afectando otras partes del cuerpo.¹⁴

El pronóstico de estos pacientes está determinado por el estadio, el estatus del VPH y el hábito tabáquico.¹²



2.9. Tratamiento

El tratamiento actual de los cánceres de cabeza y cuello relacionados con el VPH varía según la etapa en el momento del diagnóstico. Los carcinomas de células escamosas de cabeza y cuello tempranos (etapa I o II), localizados, independientemente de la etiología (relacionada con el VPH o no relacionada con el VPH), se pueden tratar con radioterapia definitiva o resección quirúrgica, según la ubicación. Sin embargo, los carcinomas orofaríngeos relacionados con el VPH, no se detectan hasta que la enfermedad se disemina a los ganglios linfáticos regionales, lo que requiere modalidades terapéuticas adicionales.

El tratamiento de toda la enfermedad avanzada de carcinoma orofaríngeo (etapa III y IV) normalmente incluye la resección quirúrgica del tumor primario (si es factible), así como los ganglios linfáticos regionales afectados, seguida de una combinación de radiación y quimioterapia.

Los efectos agudos y a largo plazo de la radiación y la quimioterapia en estos pacientes incluyen mucositis, caries y enfermedades dentales aceleradas, xerostomía, disgeusia, disfagia, fibrosis, dificultades del habla, náuseas y vómitos persistentes y, ocasionalmente, osteonecrosis de la mandíbula.¹⁰

2.10. Prevención

Como el VPH se transmite a través del contacto mutuo de fluidos corporales infectados y superficies epitelizadas o mucosas, generalmente durante besos profundos o relaciones sexuales, la abstinencia de estas actividades es el único método completamente eficaz para la prevención de la transmisión. El uso de métodos de barrera, como condones o protectores dentales durante el sexo oral.¹⁰



Se plantea que una alternativa para disminuir la incidencia de este cáncer es inmunizando. Actualmente existen 3 tipos de vacunas disponibles para la prevención de la infección del VPH.¹¹ Tetravalente (VPH tipos 6, 11, 16, 18) GARDASIL (Merck), bivalente (16/18) CERVARIX (GlaxoSmithKline) y nonavalente (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) GARDASIL9 (Merck).

En el junio del 2020 la FDA aprobó la indicación propuesta de GARDASIL 9 para la prevención del cáncer de orofaringe y otros tipos de cáncer de cabeza y cuello relacionados con la vacuna contra el VPH en hombres y mujeres de 9 a 45 años.¹⁰



CAPÍTULO III. ENFERMEDAD DE HECK

La hiperplasia epitelial focal (FEH, por sus siglas en inglés), también conocida como enfermedad de Heck o hiperplasia epitelial multifocal (MEH, por sus siglas en inglés).¹⁸

3.1. Antecedentes

La primera descripción de esta enfermedad fue en 1881 por March, posteriormente Helms reportó casos similares observados en esquimales en Groenlandia.¹⁹

A finales de los 50, Estrada publicó lesiones papilomatosas verrugosas intraorales en nativos colombianos; pocos años más tarde, Reyes reportó una condición semejante en Guatemala. En 1964, Soneira y Fonseca estudiaron a 160 niños amerindios venezolanos; casi 34% de los mismos padecía la enfermedad; se atribuyó entonces un origen viral por los sugestivos hallazgos clínicos e histopatológicos. Archard y Heck en 1965, describieron esta infrecuente entidad patológica de la cavidad oral entre niños navajos de Nuevo México y emplearon el término hiperplasia epitelial focal.^{20,21,22}

El epónimo enfermedad de Heck que se utiliza cotidianamente para referirse a este trastorno de la mucosa bucal, acuñado y así conocido por varios autores por la incuestionable participación del Dr. John Heck en las descripciones originales.^{20,21}

3.2. Generalidades

Es una enfermedad inusual, contagiosa, benigna y proliferativa, que afecta la mucosa oral de niños entre 2 y 18 años,¹⁹ probablemente por inmadurez de su sistema inmune²¹ y adultos jóvenes de distintas áreas del mundo,



particularmente de ciertas comunidades indias, predominantemente de sexo femenino.²³

Si bien la mayoría de los pacientes son de presentación esporádica, se han documentado 2 o 3 miembros afectados en una misma familia; se calcula que alrededor del 25% de los afectados puede tener otro miembro familiar comprometido, lo que supondría una transmisión horizontal o con mayor probabilidad una peculiar predisposición hereditaria autosómica recesiva. Se conoce su evolución autorresolutiva en plazo de meses o años; otras veces perduran por tiempo indefinido, ocasionando desfiguración estética, baja autoestima y rechazo social.^{20,21} En 50% de los casos interfieren con la masticación y los pacientes muerden las lesiones con frecuencia.^{22,24}

3.3. Etiología

Es inducida por la infección con el virus del papiloma humano en más del 90% tipo 13 (HPV13), 32 (HPV32), son de bajo riesgo, no oncogénicos y los más prevalentes. Sin embargo, también se describieron coinfecciones o infecciones con otros tipos de VPH como VPH6, 11, 16, 18, 31, 39, 40, 51, 52, 55, 58, 66, 68, 69, 71 y 74. Si bien se reportaron múltiples casos de FEH con coinfecciones por VPH de alto riesgo, en este sentido no se ha descrito ningún caso de transformación maligna en FEH.^{18,21,22}

Actualmente se desconoce qué efecto tienen las lesiones de FEH coinfectadas con genotipos de alto riesgo, como VPH16 o VPH18, sobre una posible transformación maligna, y la correlación con otras indicaciones orales positivas para VPH, ya que no han sido reportados sistemáticamente.^{18,21}



Distribución geográfica y étnica

Se notificó principalmente en las poblaciones indígenas de todo el mundo, América del Norte, Central y del Sur, en esquimales de Groenlandia y en otros grupos étnicos. El número de casos notificados ha ido en aumento en la región europea.¹⁸

3.4. Manifestaciones clínicas

La HEF consiste en una proliferación de la mucosa oral, se caracteriza por lesiones elevadas, fibrosas únicas o múltiples, bien definidas, como nódulos y pápulas, que con frecuencia coalescen. Una característica típica de estas lesiones es que al estirar la mucosa la lesión desaparece y al disminuir la tensión se hacen nuevamente visibles; con un tamaño que oscila entre 0,1 cm y 1 cm de diámetro. Generalmente es una enfermedad asintomática, aunque un pequeño porcentaje presenta dolor o sensación urente. De color blanquecino o color similar al de la mucosa adyacente, se encuentran principalmente en los epitelios de la mucosa del labio inferior, labio superior, lengua y paladar duro. Algunas lesiones crecen hasta un tamaño o en un lugar donde se recomienda el tratamiento.^{32,18,21,24,22}

Se conoce su evolución autorresolutiva en plazo de meses o años; otras veces perduran por tiempo indefinido, ocasionando desfiguración estética, baja autoestima y rechazo social.²²

Se considera que la hiperplasia epitelial focal tiene dos formas clínicas diferentes: papulonodular y papilomatosa.

La variante papulonodular es más común, las lesiones tienden a ser de color rosa y de superficie lisa. Esta variante generalmente se produce en la mucosa bucal, labial y en comisuras. Fig. 11,12



Múltiples pápulas en la mucosa del labio superior.²¹ Fig.11 Múltiples pápulas en la mucosa del labio inferior.²¹ Fig. 12

La variante papilomatosa de HEF es menos común y se presenta generalmente en la lengua y encía. Las lesiones de este tipo son de color blanco y tienen una superficie rugosa.²¹ Fig. 13



Múltiples lesiones papilomatosas en lengua.²⁰ Fig. 13

3.5. Factores de riesgo

- Familiares con lesiones de FEH
- Compartir cepillos de dientes utensilios de cocina, como tazas, cubiertos y platos
- Factores genéticos
- Malnutrición
- Déficit inmunitario
- Pobre higiene
- Bajo nivel socio- económico^{23,21}

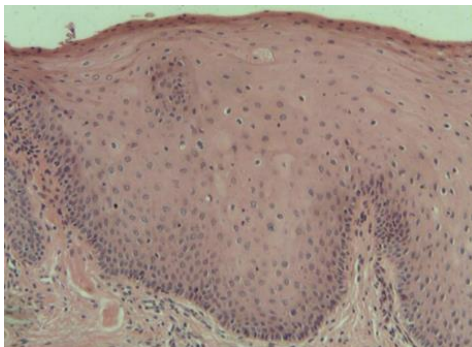


3.6. Diagnóstico

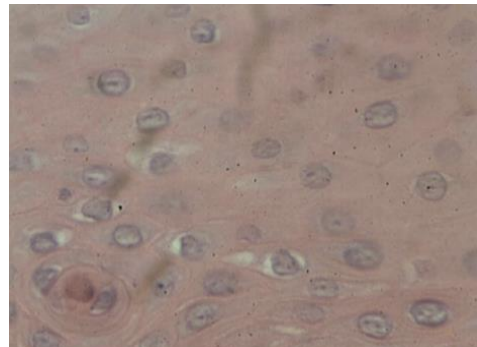
A menudo se basa únicamente en la presentación clínica y la histopatología (biopsia), mientras que la participación del VPH rara vez se evalúa mediante análisis PCR utilizando cebadores específicos y en algunos casos, seguida de secuenciación de ADN.^{18,24}

Hallazgos histopatológicos

Incluyen coilocitosis pronunciada con células mitosoides características, citoplasma claro, hiperplasia epitelial con paraqueratosis y acantosis, elongación de las crestas interpapilares y engrosadas, degeneración balonizante. Existe dilatación capilar e infiltrado linfocitario en dermis superficial.^{18,23,21} Fig.14,15



Hiperplasia epitelial, papilas elongadas, infiltrado linfocítico (H&E) 40.²¹ Fig. 14



Efecto citopático viral. Células mitosoides. (H&E) 100x.²¹ Fig. 15

3.7. Diagnósticos diferenciales

Se deben considerar la verruga vulgar, condilomas acuminados, papilomatosis oral florida, hiperplasia epitelial difusa, síndrome de Nevus epidérmico, hipoplasia dérmica focal, carcinoma verrucoso, fibromas, Síndrome de Cowden y Enfermedad de Crohn, entre otras patologías.^{21,18,24,22}



3.8. Comorbilidades

Hay varios informes que describen FEH como una comorbilidad con otras enfermedades. En particular, los pacientes inmunodeprimidos parecen tener una mayor incidencia en comparación con la población general, como puede ser VIH y la linfangiectasia intestinal.¹⁸

Otras enfermedades que incluyen pacientes inmunodeficientes, diagnosticados con linfopenia e hipogammaglobulinemia y deficiencia de adhesión leucocitaria, trasplante de pulmón, enfermedad crónica de injerto contra huésped y artritis reumatoide.¹⁸

3.9. Tratamiento

Existen diversas modalidades terapéuticas descritas en la literatura que se pueden utilizar en forma aislada o combinadas, entre ellas cabe destacar el Interferón (INF) tópico o intralesional, podofilino, crioterapia con aplicación de nitrógeno líquido, extirpación quirúrgica, láser CO2 y ácido tricloroacético para las formas localizadas; para las diseminadas se dispone de terapias sistémicas como Acitretin, Imiquimod al 5% en crema en esquema de uso trisemanal por 16 semanas. Éste es un agente modificador de la respuesta inmune, con propiedades antivirales y antitumorales. Fig. 16.^{21,18,24}



Criocirugía con nitrógeno líquido.²⁰ Fig. 16



3.10. Prevención

Para prevenir la coinfección con genotipos de VPH de alto riesgo, se puede utilizar una vacuna profiláctica contra el VPH, que también incluye cierta protección cruzada contra genotipos relacionados. Actualmente, hay tres vacunas profilácticas disponibles que se dirigen a los siguientes genotipos de alto y bajo riesgo: vacuna bivalente contra el VPH16 y el VPH18 (Cervarix); vacuna tetravalente VPH6, 11, 16 y 18 (Gardasil); y vacuna nonavalente que cubre VPH6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 59 (Gardasil 9). Se demostró que la vacuna Gardasil induce una respuesta inmunitaria humoral con anticuerpos neutralizantes que residen en el suero y los fluidos orales de los vacunados. Dado que la FEH es más frecuente en niños y adultos jóvenes, es de suma importancia la vacunación temprana para evitar estas coinfecciones por VPH de alto riesgo.¹⁸

Sin embargo, ninguna de las vacunas aprobadas actualmente incluye los genotipos más prevalentes que se encuentran en FEH, a saber, VPH13 y VPH32, aunque se puede esperar cierta protección cruzada de vacunas entre cepas de VPH con similitud genómica. Por lo tanto, actualmente se desconoce el impacto de las vacunas contra el VPH en estos genotipos de bajo riesgo.¹⁸



CAPÍTULO IV. VACUNA CONTRA VPH

4.1. Generalidades

La infección persistente por un VPH de alto riesgo es la causa del cáncer de cuello uterino, y es responsable de un porcentaje variable de otros cánceres anogenitales y del área de cabeza y cuello. Los VPH de bajo riesgo causan las verrugas anogenitales, verrugas comunes y la papilomatosis laríngea recurrente, entre otros.²⁵

No está claro si la inmunidad natural se desarrolla después de la primera infección por VPH. Hay evidencia que la infección por un determinado tipo de VPH puede proveer alguna protección para este mismo tipo, pero no para otros diferentes.²⁶

Por lo tanto, la vacuna provee inmunidad y es una herramienta importante para la prevención del cáncer. La respuesta serológica después de la vacunación contra el VPH es mucho más fuerte que la respuesta después de la infección natural, lo que proporciona a las personas una fuerte protección inmunológica a largo plazo contra el VPH.²⁶

Según las recomendaciones del Grupo de Expertos en Asesoramiento Estratégico (SAGE por su sigla en inglés) sobre inmunización de la OMS y el Grupo Técnico Asesor (GTA) en Enfermedades Prevenibles por Vacunación de la OPS, el público objetivo prioritario para recibir las vacunas VPH son las niñas de 9-14 años, antes de que empiecen su actividad sexual. La OPS/OMS recomiendan administrarles dos dosis de la vacuna con intervalo de seis meses entre ellas. La persona debe recibir las dos dosis recomendadas para estar protegidos.²⁶



4.2. Vacunas aprobadas por la FDA

La FDA ha autorizado tres vacunas en los Estados Unidos para la indicación de prevención de la infección por VPH anogenital, verrugas genitales y lesiones displásicas y cáncer relacionadas con el VPH:

- 1) Tetravalente (VPH tipos 6, 11, 16, 18) GARDASIL (Merck) en 2006.
- 2) Bivalente (16/18) CERVARIX (GlaxoSmithKline) en 2009.
- 3) Nonavalente (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) GARDASIL9 (Merck) en 2014.

Las tres vacunas tienen un mecanismo de acción similar, ya que contienen VLP recombinantes de la proteína L1 de tipos específicos de VPH; sin embargo, varían en la amplitud de los tipos de VPH objetivo, la dosis de proteína L1 por tipo y tipo de adyuvante utilizado.¹⁰

4.2.1. CERVARIX (GlaxoSmithKline)

Vacuna recombinante contra el Virus del Papiloma Humano (Proteína L1).

Composición

El frasco ampulla o jeringa prellenada con 1 dosis de 0.5 ml contiene:

Proteína L1 del virus del papiloma humano tipo 16	20 µg
Proteína L1 del virus del papiloma humano tipo 18	20 µg
3-O-desacil-4'- monofosforil lípido A (MPL)	50 µg
Hidróxido de aluminio hidratado	0.5 mg Al ³⁺

Indicaciones

Está indicada desde los 9 años en adelante para la prevención de infección persistente, de lesiones anogenitales premalignas (de cérvix, vulvares, vaginales y anales), y de cáncer de cérvix, vulvar, vaginal y anal (carcinoma



de células escamosas y adenocarcinoma) causados por Virus del Papiloma Humano (VPH) oncogénicos.

Vía de administración

Se aplica como inyección intramuscular, en la región deltoidea.

Dosis y edad de aplicación

El esquema de vacunación depende de la edad del sujeto.

Tabla. 5. Edad de aplicación y dosis.

Edad al momento de la primera inyección	Esquema de vacunación
9 hasta 14 años inclusive	Dos dosis de 0.5 ml cada una. La segunda dosis administrada entre 5 - 13 meses después de la primera dosis* o Tres dosis de 0.5 ml cada una a los 0, 1 y 6 meses**
A partir de los 15 años	Tres dosis de 0.5 ml cada una a los 0, 1 y 6 meses**

*Si la segunda dosis de la vacuna se administra antes del 5to mes posterior a la primera dosis, siempre se debe administrar una tercera dosis.

** Si fuese necesario tener flexibilidad en el esquema de vacunación, la segunda dosis podría administrarse entre 1 mes y 2,5 meses después de la primera dosis y la tercera dosis entre 5 y 12 meses después de la primera dosis.

Contraindicaciones

No deberá ser administrada a personas con hipersensibilidad conocida a cualquier componente de la vacuna.



Reacciones secundarias

Muy frecuentes: cefalea, mialgia, reacciones en el sitio de la inyección, incluyendo dolor, rubor, tumefacción y fatiga.

Frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal, comezón/prurito, exantema, urticaria, artralgia, fiebre ($\geq 38^{\circ}\text{C}$).²⁷

4.2.2. GARDASIL (Merck & Co., Inc.)

Vacuna recombinante tetravalente contra el virus de papiloma humano.

Composición

Cada dosis de 0.5 ml contiene: vacuna tetravalente de partículas parecidas a virus contra el virus del papiloma humano de los siguientes tipos:

Proteína L1 Tipo 6	20 μg
Proteína L1 Tipo 11	40 μg
Proteína L1 Tipo 16	40 μg
Proteína L1 Tipo 18	20 μg
Vehículo cbp	0.5 ml

Indicaciones

Es una vacuna indicada en niñas y mujeres de 9 a 45 años para la prevención del cáncer cervicouterino, vulvar, vaginal y anal; de las lesiones precancerosas o displásicas; de las verrugas genitales; y de la infección causados por el virus del papiloma humano (VPH).

Está indicado en niños y hombres de 9 a 26 años para la prevención de lesiones genitales externas e infecciones y las siguientes enfermedades causadas por el VPH de los tipos incluidos en la vacuna:



Cáncer anal, verrugas genitales (condiloma acuminado), lesiones displásicas o precancerosas (neoplasia intraepitelial anal).

Dosis y edad de aplicación

Tres dosis individuales de 0.5 ml, con el siguiente esquema:

Primera dosis: en la fecha elegida

Segunda dosis: dos meses después de la primera dosis

Tercera dosis: seis meses después de la primera dosis

Alternativamente, en pacientes de 9 a 13 años, puede ser administrado en un esquema de dos dosis (0, 6 meses, o 0, 12 meses).

Vía de administración

Debe administrarse por vía intramuscular, en la región deltoidea del brazo o en la zona anterolateral y superior del muslo.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes de la vacuna. Los individuos que presenten síntomas indicativos de hipersensibilidad después de recibir una dosis de GARDASIL no deben recibir más dosis de GARDASIL.

Reacciones

Muy comunes: cefalea, pirexia, eritema, dolor, e hinchazón

Comunes: mareo, náusea, prurito, dolor en la extremidad, hematoma.²⁸

4.2.3. GARDASIL 9 (Merck & Co., Inc.)

Vacuna nonavalente frente al Virus del Papiloma Humano (Recombinante, adsorbida).



Composición:

1 dosis (0,5 ml):

Proteína L1 VPH Tipo 6	30 µg
Proteína L1 VPH Tipo 11 y 18	40 µg
Proteína L1 VPH Tipo 16	60 µg
Proteína L1 VPH Tipo 31, 33, 45, 52 y 58	20 µg

Adsorbida en hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo (0,5 mg Al).

Indicaciones:

Indicada para niños/as y adolescentes a partir de los 9 años y adultos frente a las siguientes enfermedades por VPH:

Lesiones precancerosas y cánceres que afectan al cuello de útero, vulva, vagina y ano causados por los tipos del VPH de la vacuna.

Verrugas genitales (Condiloma acuminata) causados por tipos específicos del VPH.

Dosis y edad de aplicación

Cada dosis de 0.5ml

En individuos de 9 a 14 años, dos dosis (0, 6 – 12 meses).

Individuos de 15 años en adelante, tres dosis (0, 2, 6 meses).

Vía de administración

La vacuna se debe administrar mediante inyección intramuscular. El lugar preferido es la región deltoidea de la parte superior del brazo o en la zona anterolateral superior del muslo.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos.



Reacciones

Muy frecuentes: cefalea, en el lugar de inyección: dolor, hinchazón, eritema.

Frecuentes: mareo, náuseas, pirexia, fatiga, en el lugar de inyección: prurito, hematomas.

Poco frecuentes: linfadenopatía, síncope acompañado algunas veces de movimientos tónico-clónicos, vómitos, urticaria, artralgia, mialgia, astenia, escalofríos.²⁹

Tabla 6. Principales características de las vacunas frente al VPH

	<i>Vacuna bivalente</i>	<i>Vacuna tetravalente</i>	<i>Vacuna nonavalente</i>
Nombre comercial (laboratorio)	Cervarix® (GlaxoSmithKline)	Gardasil® (Merck & Co., Inc.)	Gardasil9® (Merck & Co., Inc.)
Tipos de VLP incluidas (dosis)	16/18 (20/20 µg)	6/11/16/18 (20/40/40/20 µg)	6/11/16/18/31/33/45/52/58 (30/40/60/40/20/20/20/20 µg)
Sistema de expresión de la proteína L1 de VPH	Baculovirus que utiliza células Hi-5 Rix4446 derivadas de <i>Trichoplusia ni</i> .	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>
Adyuvante	AS04 (500 µg de hidróxido de aluminio, 50 µg de 3-O-desacil-4'-monofosforil lípido A)	225 µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio	500 µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio
Pauta de vacunación	- De 9-14 años: 2 dosis (0 y 5-13 meses) - A partir de 15 años: 3 dosis (0, 1 y 6 meses)	- De 9-13 años: 2 dosis (0 y 6 meses) - A partir de 14 años: 3 dosis (0, 2 y 6 meses)	- De 9-14 años: 2 dosis (0 y 6-12 meses) - A partir de 15 años: 3 dosis (0, 2 y 6 meses)
Indicaciones	- Lesiones precancerosas de cuello uterino, vulva, vagina y ano - Cáncer de cuello uterino y ano	- Lesiones precancerosas de cuello uterino, vulva, vagina y ano - Cáncer de cuello uterino y ano - Verrugas anogenitales	- Lesiones precancerosas de cuello uterino, vulva, vagina y ano - Cáncer de cuello uterino, vulva, vagina y ano - Verrugas anogenitales

VPH: virus del papiloma humano, VLP: Partícula similar al virus.

Principales características de las tres vacunas contra VPH aprobadas por la FDA.²⁵

Tres vacunas seguras y efectivas están precalificadas por la OMS y dos de ellas son usadas por la mayoría de los países de la Región para proteger contra los tipos más peligrosos de VPH.²⁶

México ingreso al PAI (Programa Ampliado de Inmunización de las Américas) en el 2012.²⁶ Fig. 17

El PAI es una acción conjunta de las naciones del mundo y de organismos internacionales interesados en apoyar acciones tendientes a lograr coberturas universales de vacunación, con el fin de disminuir las tasas de mortalidad y

morbilidad causadas por las enfermedades inmunoprevenibles y con un fuerte compromiso de erradicar, eliminar y controlar las mismas.



Año de ingreso de los diferentes países del Caribe y las Américas al PAI.²⁶ Fig. 17

4.3. Vacunación contra el VPH en México

México cuenta con 2 tipos de vacunas contra VPH, bivalente Cervarix® y cuadrivalente Gardasil®.³⁰ Fig. 18,19



Vacuna Cervarix, jeringa prellenada.³⁰ Fig. 18



Vacuna Gardasil, frasco.³⁰ Fig.19

El esquema del PVU se administra a niñas de quinto año de primaria o de 11 años no escolarizadas. La vacuna deberá aplicarse idealmente antes del inicio de la vida sexual activa.³⁰



Tabla 7. Esquema de vacunación contra el VPH en México

No. de dosis	Intervalo de tiempo*	Dosis	Vía	Sitio**
1ª dosis	0	0.5 mL	Intramuscular	Región deltoidea del brazo no dominante
2ª dosis	6 meses			

*Contando a partir de la fecha de aplicación de la primera dosis.

Dosis, intervalo de tiempo, vía, y sitio de aplicación de la vacuna contra VPH.³⁰

En junio del 2020 la FDA aprobó la indicación propuesta de GARDASIL 9 para la prevención del cáncer de orofaringe y otros tipos de cáncer de cabeza y cuello relacionados con la vacuna contra el VPH en hombres y mujeres de 9 a 45 años.¹⁰

En un trabajo publicado en el 2020 en Florida, se evaluó a una población total de 1 310 334 pacientes. Se identificaron 4380 pacientes con cáncer orofaríngeo (OPC) de los cuales aproximadamente el 75% eran hombres. 23174 pacientes fueron vacunados contra el VPH por una de las vacunas aprobadas.

Aproximadamente un tercio eran hombres y dos tercios eran mujeres. 4376 no vacunados desarrollaron OPC. Solo se encontraron cuatro pacientes que fueron diagnosticados con OPC y tenían antecedentes médicos de vacunación; esto representa una prevalencia del 0,017% frente al 0,3% de la prevalencia de OPC de la población hospitalaria general y corresponde a una reducción de 19 veces en la prevalencia de OPC en el grupo vacunado. Los datos de distribución por edad en los pacientes OPC revelan que al menos 223 pacientes que pertenecían al grupo de edad de 18 a 44 años pudieron haber sido vacunados ya que tenían la edad adecuada para la vacunación cuando la vacuna estuvo disponible. Se encontró que los pacientes masculinos que no estaban vacunados contra el VPH tenían un riesgo 23 veces mayor de desarrollar OPC en comparación con los que estaban vacunados, mientras que en las pacientes el riesgo era solo 9 veces mayor. El OPC afectó más a hombres que a mujeres; a pesar de que la mayoría de los pacientes en el



grupo de la vacuna eran mujeres que fueron vacunadas contra el cáncer de cuello uterino, por lo que se cree que, si hubieran sido más hombres en ese grupo, la prevalencia de OPC podría haber sido incluso menor. Por lo que se planteó la hipótesis de que la vacunación contra el VPH es más efectiva y, por lo tanto, debería recomendarse más para la prevención de la OPC, especialmente en los hombres.³¹



CONCLUSIONES

Derivado de la investigación hemerográfica realizada, se concluye que el VPH es el mayor causante de enfermedades de transmisión sexual a nivel mundial. Asimismo, dicho virus puede presentarse tanto en mujeres y hombres, como en niños, afectando en diferentes formas y grados al epitelio cutáneo o mucoso, algunas pueden progresar hacia la malignidad o simplemente ser afecciones benignas.

Es el caso del cáncer bucofaríngeo y la enfermedad de Heck, en las cuales el agente etiológico es el VPH, en los últimos años se ha detectado un incremento de estas enfermedades, por lo que se planteó una alternativa para disminuir la incidencia por medio de la vacunación contra el VPH, la cual es de gran eficacia para la prevención de estas enfermedades.

Es importante hacer del conocimiento tanto del personal del área de la salud, como a la comunidad odontológica, la relevancia de estas enfermedades, así como la de su prevención por medio de la vacunación, ya que, al tener conocimiento de esto, podrán recomendar a sus pacientes la misma con mejores bases y fundamentos, y de esta forma, contribuir en la disminución de dichas enfermedades.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adamo. Virología: un enfoque integral de las infecciones virales humanas [Internet]. Córdoba: Editorial Brujas; 2018 [consultado 08 Feb 2022]. Disponible en: <https://elibro-net.pbidi.unam.mx:2443/es/lc/facmedunam/titulos/105489>
2. Erazo V. Respuesta inmunológica al virus del papiloma humano. Dermatología Revista Mexicana [Internet]. Enero de 2019 [consultado 14 Feb 2022];63(1):40–59. Disponible en: <https://search-ebsohost-com.pbidi.unam.mx:2443/login.aspx?direct=true&db=asn&AN=135950171&site=ehost-live>
3. Vargas. Virus del papiloma humano [Internet]. Ciudad de México: Editorial Alfil, S. A. de C. V; 2018 [consultado 08 Feb 2022]. Disponible en: <https://elibro-net.pbidi.unam.mx:2443/es/ereader/facmedunam/117528?page=14>.
4. Mirghani H. Virus del papiloma humano y cáncer de orofaringe. EMC - Otorrinolaringología [Internet]. 2016 [consultado 08 Feb 2022]; 45 (1):1–13. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1632-3475\(16\)76086-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1632-3475(16)76086-3). (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1632347516760863>)
5. Sendagorta-Cudós E. Infecciones genitales por el virus del papiloma humano. Enfermedades Infecciosas y [Internet]. 2019 [consultado 12 Feb 2022]; 37:324–34. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eimc.2019.01.010>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X19301223>)
6. Crawford. Virus: una breve introducción [Internet]. Barcelona: Antoni Bosch editor; 2020 [consultado 07 Feb 2022]. Disponible en: <https://elibro-net.pbidi.unam.mx:2443/es/lc/facmedunam/titulos/173402>
7. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Virus del papiloma humano. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. [consultado 07 Feb 2022]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-42>



8. La Sociedad Americana Contra El Cáncer [Internet]. Cancer.org. [consultado 15 Feb 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es.html>
9. The International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory [Internet]. IARC.fr. [consultado 15 Feb 2022]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
10. Office of the Commissioner. La FDA aprueba el uso ampliado de Gardasil 9 para incluir a personas de 27 a 45 años de edad [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2018 [consultado 20 Feb 2022]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-aprueba-el-uso-ampliado-de-gardasil-9-para-incluir-personas-de-27-45-anos-de-edad>
11. Castro S. Actualización en carcinomas escamosos orofaríngeos. Rev Otorrinolaringol [Internet]. 2021 [consultado 07 Feb 2022]; 81:291–305. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/orl/v81n2/0718-4816-orl-81-02-0291.pdf>
12. Cayol F. Carcinoma epidermoide de orofaringe. experiencia institucional. Oncología clínica [Internet]. 2017 [consultado 20 Feb 2022]; 22:32–5. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/10/882382/oncologia-clinica-vol-22-numero-1-32-35.pdf>
13. Montero PH. Cáncer de Cabeza y Cuello asociado a Virus Papiloma Humano: Prevención, diagnóstico y tratamiento. Revista Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2018 [consultado 18 Feb 2022]; 29(4):419–26. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864018300907>
14. Comprehensive cancer information [Internet]. National Cancer Institute. 1980 [consultado 23 Mar de 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/>
15. De Vita VT. Cáncer Principios y práctica de oncología. 10a ed. AMOLCA; 2017 [consultado 20 Feb 2022]. Disponible en: <https://ebooks-amolca-com.pbidi.unam.mx:2443/reader/cancera-1614018573?location=1517>



16. García ME. Carcinoma oral de células escamosas, gravedad del diagnóstico tardío: reporte de caso y revisión de la literatura. CIENC ergo sum [Internet]. 2021 [consultado 27 Feb 2022]; 28(3). Disponible en: <https://search-ebSCOhost-com.pbidi.unam.mx:2443/login.aspx?direct=true&db=asn&AN=153666139&site=ehost-live>
17. Bozec A. Cáncer de la orofaringe. EMC - Otorrinolaringología [Internet]. Febrero 2014 [consultado 21 Feb 2022];43(1):1–18. Disponible en: (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1632347514667102>)
18. Bendtsen SK. Focal Epithelial Hyperplasia. Virus [Internet]. 2021 [consultado 10 Mar 2022]; 13. Disponible en: <https://search-ebSCOhost-com.pbidi.unam.mx:2443/login.aspx?direct=true&db=asn&AN=152126469&site=ehost-live>
19. Villa-Quigüirí AF. Enfermedad de Heck en niño nativo amazónico. Revista Médica MD [Internet]. 2019 [consultado 28 feb 2022]; 11(1): 41–4. Disponible en: <https://search-ebSCOhost-com.pbidi.unam.mx:2443/login.aspx?direct=true&db=asn&AN=142374111&site=ehost-live>
20. Perez A. Hiperplasia epitelial focal: Actualidades y tratamiento. AMCBM Colegio [Internet]. 2010 [consultado 28 feb 2022]; 6(3): 111–5. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cirugiabucal>
21. Yarmuch P. Enfermedad de Heck: A proposito de un caso. Rev Chilena Dermatol. 2012 [consultado 28 feb 2022]; 28(4): 431–4. Disponible en: https://www.sochiderm.org/web/revista/28_4/6.pdf
22. de la Teja E. Hiperplasia epitelial multifocal. Manifestaciones bucales en niños. Revisión de la literatura. Acta pediátrica de México. 2008 [consultado 01 Mar 2022]; 29:31–5. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2008/apm081g.pdf>
23. Cuberos V. Molecular and serological evidence of the epidemiological association of HPV 13 with focal epithelial hyperplasia: A case-control study, Journal of Clinical Virology [Internet]. 2006 [consultado 02 Mar 2022]; 37(1): 21–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2006.04.003>



24. Valdés JL. Hiperplasia epitelial focal o enfermedad de Heck. Presentación de un caso. Medisur [Internet]. 2016 [consultado 16 Mar 2022]; 147: 767–71. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/3121>
25. Brotons M. Vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH) y adolescencia. Pediatría Integral [Internet]. 2020 [consultado 14 Feb 2022]; 24(8):468–77. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2020-12/vacunacion-frente-al-virus-del-papiloma-humano-vph-y-adolescencia/>
26. OPS/OMS [Internet]. Paho.org. [consultado 12 Mar 2022]. Disponible en: <https://www.paho.org/es>
27. Gob.mx. [consultado 12 Mar 2022]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/173503/369M2007.pdf>
28. Gob.mx. [consultado 12 Mar 2022]. Disponible en: <https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/173484/148M2006.pdf>
29. Europa.eu. [consultado 12 Mar 2022]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/gardasil-9-epar-product-information_es.pdf
30. Manual_de_Vacunacion_2021.pdf [Internet]. Google Docs. [consultado 12 Mar 2022]. Disponible en: https://drive.google.com/file/d/19am3cMC-88a28QxUjb1OO34vO_jLkFh3/view
31. Katz J. The impact of HPV vaccination on the prevalence of oropharyngeal cancer (OPC) in a hospital-based population: A cross-sectional study of patient's registry. Journal of Oral Pathology & Medicine [Internet]. 2021 [consultado 15 Mar 2022]; 50:47–51. Disponible en: <https://search.ebscohost.com.pbidi.unam.mx:2443/login.aspx?direct=true&db=asn&AN=148363164&site=ehost-live>