

Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey

Facultad de Estomatología

Fórum de Ciencias Médicas Nacional

**RELACIÓN ENTRE EL PAPILOMA VIRUS HUMANO Y EL
CÁNCER DE LA CAVIDAD BUCAL**

Revisión bibliográfica

AUTORES:

Pablo Miguel Fleites Marcano, alumno de Primer año de Estomatología

TUTORA:

Neyda Fernández Franch, Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, Facultad de Estomatología, Departamento de Ciencias Básicas Biomédicas. Profesora e Investigadora Auxiliar.

ASESORA:

Lilian Susana Torres Fernández, Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, Facultad de Estomatología, Departamento de EGI. Instructora y Aspirante a Investigador.

2023

”Año 65 de la Revolución”

Resumen:

El virus papiloma humano afecta la piel, las zonas mucosas del cuerpo y de la cavidad bucal, donde provoca lesiones con riesgo a transformarse en neoplasias. El objetivo es exponer la relación entre el papiloma virus humano y el cáncer de la cavidad bucal, se consultaron y revisaron más de 50 artículos y libros, se referenciaron 23 seleccionadas por su actualidad, pertinencia y acceso al texto completo. Se describen las características estructurales del virus, su capacidad para infestar los epitelios. Se develan las relaciones sexuales desprotegidas y de inicio temprano, el consumo de alcohol, el tabaquismo y la drogadicción como factores de riesgo para contraer el virus. La infección por el virus del papiloma humano tiene relación demostrada con la transformación cancerígena de las células. Las vacunas han modificado la propagación del virus a nivel mundial. Diseminar información sobre el virus es primordial en la prevención de la infección, y por ende en los cánceres relacionados.

Palabras clave: Virus del Papiloma Humano; Cavidad bucal, Lesiones malignas.

Introducción

El virus papiloma humano (VPH), o papiloma virus constituye uno de grupos virales más frecuentes en el mundo que afectan hoy en día a la piel y zonas mucosas del cuerpo. Suman más de 80 los diferentes tipos de VPH identificados hasta ahora. Se sabe que distintas clases del VPH infectan diferentes regiones corporales y pueden causar lesiones benignas como las verrugas o diferentes tipos de cáncer, incluyendo: cervicouterino, vagina, ano, pene y cáncer oral.¹

El Virus Papiloma Humano (VPH) pertenece a un grupo de virus cuyo genoma e ADN, con las características biológicas particular de epitelios trópicos, tiene afinidad por los epitelios, una inusual historia natural de infección succínica infrecuente, pero con consecuencias serias. Los tres virus de Papiloma (UP) son miembros de la familia viral popsvaviridar los cuales son considerados como firmas viales sobre la base de su habilidad para inmortalizar las células normales. Esta familia incluye el virus del polioma, el virus del papiloma Shope, virus del mono vacuolado y los virus de verrugas en humanos, ganados, perro, caballo, cabras, cerdos y otras especies, y causan infecciones, tanto adentro como latentes en su hospeda natural.²

Una persona puede estar infectada con el VPH sin que lo sepa, y puede pasar meses o años sin que aparezcan lesiones o algún otro síntoma.

Asimismo, la infección por VPH es una de las enfermedades virales más difundidas en la población mundial, puesto que se transmite por contactos sexuales cercanos y repetidos; razón por la cual, actualmente, es reconocida como infección de transmisión sexual. La gran mayoría de ellas son asintomáticas o sub-clínicas, no originan ninguna manifestación clínica o morfológica y pasan desapercibidas si no se hace una prueba molecular para detectar fragmentos del genoma en las células infectadas.³

Se ha encontrado que en la población masculina es donde se presentan la mayor incidencia de la enfermedad y la mayoría son asintomáticos.

La infección por el virus del papiloma humano se ha asociado con lesiones epiteliales hiperplásicas, papilomatosas y carcinomas verrugosos en la piel y en diferentes tipos de mucosas, incluyendo la del tracto anogenital, cervicouterina, uretral, traqueobronquial, nasal, laríngea y de la cavidad bucal. Pero el mayor riesgo del papiloma virus es su alto potencial para provocar cáncer.⁴

En nuestro país, hay personas que padecen esta enfermedad y por tanto tienen el riesgo de presentar las manifestaciones en la cavidad bucal, se hace necesario adquirir un conocimiento básico para evitar su transmisión, y en caso de padecerla, evitar su transformación y progresión a lesiones premalignas y/o malignas.

Problema científico

Los conocimientos sobre el virus del papiloma humano, sus factores de riesgo y la relación con el cáncer se encuentran diseminados e insuficientemente trabajados.

Objetivos:

General:

Exponer la relación entre el papiloma virus humano y el cáncer de la cavidad bucal.

Específicos:

Describir el virus del papiloma humano y las manifestaciones bucales que su infección causa.

Mencionar factores de riesgos para contraer infección por papiloma virus.

Reseñar las bases moleculares de las transformaciones celulares provocadas por el virus del papiloma humano.

Identificar los elementos que relacionan el virus del papiloma humano con el cáncer de la cavidad bucal.

Desarrollo

El VPH es una de las afecciones que constituye un reto para su detección precoz porque son muchas las manifestaciones clínicas de esta enfermedad, sobre todo en la cavidad bucal.

El VPH no posee envoltura, y tienen un diámetro aproximado de 52-55 nm.² Las partículas virales están compuestas por una cápsida proteica, conformada en un 95% por la proteína L1 y en un 5% por la proteína L2, las cuales se ensamblan para formar capsómeros hecosaédricos y que serían usadas para la fabricación de vacunas profilácticas. Hacia el interior de la cápsida se encuentra un DNA circular de doble cadena de aproximadamente 8000 pares de bases, constituido por ocho genes y una región regulatoria no codificante, la cual contiene sitios de unión para factores proteicos y hormonales del hospedero, necesarios para que el virus pueda completar su ciclo de replicación.^{3,16} Su genoma está conformado por 7.200 a 8.000 pares de bases con un peso molecular de 5.2×10^6 Daltons, cubierto por una cápside icosaédrica compuesta de 72 capsómeros que lo envuelve.^{3,5}

El genoma del VPH, lo conforman dos tipos de genes, aquellos que son codificados en las etapas tempranas de la infección, conocidos como genes E (del inglés Early = temprano), y aquellos que son codificados durante las etapas tardías del ciclo de replicación del mismo, conocidos como L (del inglés Late = tardío). Se conocen seis genes tempranos: E1, E2, E4, E5, E6 y E7 (aunque se considera que E4 es en realidad un gene tardío), y dos tardíos: L1 y L2. Los genes tempranos codifican proteínas involucradas en la replicación y regulación viral, así como en su capacidad carcinogénica. Por otro lado, los genes tardíos codifican las proteínas estructurales que conforman la cápsida viral.^{3,6}

El virus posee ocho genes que se clasifican como tempranos o tardíos, según el momento de su expresión en el ciclo vital. Los genes E1 y E2 precoces intervienen en el control de la transcripción y replicación del genoma viral. La transcripción consiste en la producción de una molécula de RNA mensajero que contiene una copia de la información genética a partir del DNA. La función del gen E4, se cree que fomenta la fase productiva del ciclo vital del virus papiloma. El gen E5 mejora la actividad del factor de crecimiento epidérmico. Los genes E6 y E7 obstaculizan el control de la

transcripción y el ciclo celular de la célula huésped. Los genes tardíos L1 y L2 codifican proteínas de la cápside viral usadas en la producción de los nuevos virus.^{3,5,6} Una región de aproximadamente 4000 pares de bases codifica las proteínas para la replicación viral y la transformación celular; otra región que posee 3000 pares de bases codifica proteínas estructurales de las partículas virales y finalmente una región de 1000 pares de bases que no codifica y contiene los elementos reguladores de la replicación y transcripción del ADN viral.³

Este virus posee una doble cadena de ADN y pertenece a la familia Papovaviridae. Tiene afinidad a infectar epitelios (tejido formado por una o varias capas de células yuxtapuestas que constituyen el recubrimiento interno de las cavidades, órganos huecos, conductos del cuerpo y la piel) y la dermis.⁴

Las superficies epiteliales son todas las zonas cubiertas por piel, mucosa o ambas, como la boca, faringe, lengua, amígdalas, vagina, pene y ano. La transmisión del virus ocurre cuando entra en contacto con dichas regiones permitiendo su transferencia entre las células epiteliales, pero se desconoce por qué ciertos tipos de virus del papiloma humano eligen como blanco la piel de las manos o pies, en tanto que algunos atacan a las células que recubren la mucosa de la boca, y otros, los genitales masculinos y femeninos. Los virus no son microorganismos independientes.⁴

Una vez que la infección se desarrolla, viaja a través de las diferentes capas del epitelio, alojándose en la membrana basal (capa más profunda) donde permanece a manera de plásmidos extra cromosómicos y se replica constantemente.³

Los virus no son microorganismos independientes, cuando un virus está solo no es activo en términos metabólicos pues necesita una célula huésped para funcionar y en la cual reproducirse. Al entrar en contacto con una célula el virus puede insertar su material genético. Una vez que la invade puede pasar a una de dos fases: lisogénica o lítica. Durante la primera, el virus permanece inactivo en la célula huésped y no la afecta. La célula huésped continúa funcionando de manera normal, a pesar de la invasión viral. En la fase lítica, el virus se apropia de la célula huésped y la utiliza para reproducirse.^{3,7} Una vez en la etapa lítica, el material genético del virus se apropia de las funciones celulares y controla el proceso reproductivo. El material genético viral ordena a la célula huésped que elabore proteínas y copias de DNA o RNA virales. Entonces, las proteínas

del virus se integran en cubiertas proteínicas y el DNA o RNA virales son empaquetados dentro de las cubiertas. Esto produce más virus en el interior de la célula huésped. Al concluir este proceso reproductivo, la célula huésped muere y los virus recién producidos salen a infectar otras células.³

El ciclo de los VPH está estrechamente ligado al crecimiento y diferenciación de las células epiteliales hospederas. El VPH inicia su ciclo productivo infectando a las células poco diferenciadas de las capas basales del epitelio, donde inicia la transcripción de sus genes. La forma en que el VPH alcanza las células de los estratos bajos del epitelio es a través de lesiones, micro-heridas y abrasiones del tejido. El virus se une a su célula blanco a través de un receptor de membrana. Una vez ocurrida la infección el virus se establece dentro del núcleo de las células basales. El DNA viral permanece en estado episomal (circular) fuera de los cromosomas del hospedero, replicándose a niveles muy bajos en coordinación con la división celular.⁷

Cuando las células infectadas se diferencian y migran desde la capa basal hacia el estrato espinoso del epitelio, la replicación viral se estimula, produciendo la acumulación de viriones dentro del núcleo. El análisis de las moléculas de ARN mensajero viral durante las diferentes etapas de diferenciación de las células infectadas demuestra que la expresión de los genes tempranos ocurre a lo largo de todos los estratos epiteliales, pero la expresión de los genes tardíos se observa únicamente en los queratinocitos totalmente diferenciados de los estratos más superficiales, donde también ocurre el ensamblado de las cápsidas virales que dan lugar a la formación de viriones que al parecer siguen fases bien definidas pero variables en la infección transitoria y en el desarrollo de lesiones premalignas y malignas del cuello uterino que se han determinado por medio de marcadores celulares. Los VPH no presentan una fase lítica, por lo tanto, se valen de las características propias de las células que los albergan para propagar su progenie, la cual es liberada cuando las células terminales del estrato corneo sufren un proceso de descamación.^{3,8}

Los autores consultados coinciden en que este virus tiene gran afinidad por los tejidos epiteliales y allí se manifiestan en forma de lesiones hiperplásicas, papilomatosas y verrugosas. Además, una vez que el virus se ha instalado en una célula hospedera ataca el resto de las células propagándose a diferentes áreas del organismo

demostrando así como hay tantas manifestaciones del virus en diferentes sitios lo que conduce a que muchas veces las personas infectadas no sepan que están contagiadas por el virus.⁴

Se clasifican en cutáneos y mucosos. Los tipos de VPH mucosos asociados con lesiones benignas como papiloma bucal (tipos 6 y 11), verruga vulgar (tipos 4 y 6) y condiloma acuminado (el tipo 11 principalmente), estos son conocidos como tipos de "bajo riesgo", mientras que aquellos tipos asociados a lesiones malignas (tipos 16, 18, 30, 31, 33, 35, 45, 51 y 52, principalmente) son conocidos como virus de "alto riesgo". Donde provocan leucoplasia y Carcinoma.⁹

¿Cómo se identifican? ¿Qué síntomas trae?

-El Papiloma Escamoso tiene apariencia de una coliflor, color blanco a rosado, indoloras, se localiza en mucosa no queratinizada (vientre lingual, paladar blando) o queratinizada (paladar duro). Desde el punto de vista histológico, está compuesto por un eje conectivo de morfología vellosa y papilar (aspecto arborescente) cubierto por un epitelio en pavimentación que presenta una marcada hiperqueratosis y acantosis (hiperplasia verrugosa); a nivel celular, hay una clara vacuolización de las células de la capa espinosa (coilocitosis) característica de las infecciones por VPH es la lesión más frecuente con el 67 %.^{10,11} **(Anexo 1)**

-La Verruga Vulgar es asintomática, velocidad de crecimiento rápida, color entre blanco y rosa, es rara en la mucosa oral y se localiza a nivel de la mucosa queratinizada (dorso lingual, encía adherente); se encuentra con mayor frecuencia en niños, como consecuencia de la autoinoculación, y generalmente es autolimitada, resolviéndose en menos de 2 años, tiene una frecuencia del 5 %.^{10,11} **(Anexo 2)**

-El Condiloma acuminado es extremadamente contagioso y se encuentra a menudo asociado con las verrugas genitales. Se localiza en la mucosa no queratinizada (vientre lingual, paladar blando) y tiene una base de implante más ancha que los papilomas y las verrugas y un color más rosado ya que a menudo carece de hiperqueratosis. ^{10,11} **(Anexo 3)**

-La Hiperplasia Epitelial Multifocal presenta múltiples lesiones, bordes bien circunscritos, tamaño aproximado de 5mm, coloración parecida a la mucosa, tiene una frecuencia del 15%.^{10,11}**(Anexo4)**

-La Leucoplasia oral tiene un color blanco de consistencia firme, donde su tamaño cambia de mm a cm, su prevalencia va de 0.5 a 3.46% nivel mundial. ^{10,11}

-El Carcinoma de células escamosas de la cavidad oral es muy controvertido, pero ahora se cree que la infección por VPH, en particular el VPH 16, es importante en la patogénesis del cáncer de orofaringe (cáncer de la parte posterior de la boca); de hecho, los tumores orofaríngeos son VPH positivos en un 70 % (VPH 16), y en comparación con la mucosa sana, la infección por VPH en estos tumores es casi 13 veces más frecuente. **(Anexo 5)**. También existe toda una literatura que reporta la existencia de una relación significativa entre la incidencia de cáncer orofaríngeo y el “comportamiento sexual” (hábito de sexo oral y presencia de múltiples parejas). Hoy en día, se plantea la hipótesis de que el tumor asociado a la infección por VPH sigue un patrón diferente en comparación con el tumor “clásico” de la cavidad oral que generalmente está relacionado con factores de riesgo conocidos (tabaquismo y alcohol) es el responsable del 90% de las neoplasias malignas relacionadas al VPH de la cavidad oral. ^{10,11}

Sin lugar a duda la cavidad oral es un lugar propicio para que se produzca varias infecciones, principalmente por este virus, ya que esta zona está expuesta a varios traumas causados ya sea por agentes internos o externos, al relacionarse con actividades como el sexo oral con una persona infectada, esta mucosa queda expuesta para que el virus ataque. Si el virus entra en contacto con la célula del estrato basal, el ADN del virus llegará hasta el núcleo, y ahí podrá quedarse en estado inactivo o de reposo, o llegar activarse, esto sucede por la fusión del virus con los receptores celulares, en especial del heparán sulfato para VPH 16. Este heparán sulfato ejerce como principal intermediario del virus cuando ingresa a la célula y así el ADN se replica.

^{10,11}

Cáncer Oral

El cáncer oral agrupa varias neoplasias malignas producida en la mucosa oral Puede comprometer labios, comisura labial, mejillas, suelo bucal, lengua móvil, paladar duro, etc. Por su parte, el cáncer orofaríngeo compromete, específicamente, al paladar blando, las paredes laterales y posteriores de la faringe, las amígdalas y la base de lengua (tercioposterior de lengua). La neoplasia más común dentro de este tipo de cánceres es el carcinoma oral de células escamosas (escamocelular) o epidermoide,

que se origina en el epitelio o en el tejido conectivo, presentándose en un 90% de los casos. Además, este suele clasificarse en cinco etapas, de 0 a 4.¹²

El cáncer oral se manifiesta, inicialmente, como lesiones protuberantes en la superficie de la mucosa oral que evolucionan a úlceras dolorosas, las cuales sangran de manera constante y no se curan. Además, puede presentarse odinofagia, dolor de oído referido, pérdida de dientes por compromisos periodontales y pérdida de peso con presencia de adenopatías palpables. Entre un 90% y un 95% de las neoplasias orales se originan en el tejido epitelial (carcinoma escamocelular oral). Otros carcinomas menos frecuentes son los carcinomas verrugosos (variante del carcinoma escamoso), linfomas (en úvula, base de lengua y amígdala), sarcomas (seno maxilar y mandíbula) y melanomas. Por otro lado, en términos de pronóstico, las neoplasias que son poco diferenciadas suelen incrementar las posibilidades de una metástasis regional, haciendo que su pronóstico sea desfavorable. En efecto, la invasión linfática es un signo de comportamiento agresivo de la neoplasia maligna, lo que aumenta las probabilidades de un desenlace mortal. En los tumores orofaríngeos, incluido el de base de lengua, los síntomas suelen manifestarse cuando la enfermedad está avanzada, por lo que es muy importante el examen físico exhaustivo en búsqueda de cualquier anomalía, para garantizar un diagnóstico oportuno por parte del profesional de la salud. En este tipo de tumores los síntomas suelen consistir en dolor de oído o garganta, sangrado, o la aparición de masas en el cuello. Las localizaciones más afectadas en este tipo de neoplasias malignas son el piso de boca y la lengua.¹³

El VPH es considerado un factor de riesgo en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, ya que se asocia con el riesgo de desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, no todos los tipos de VPH se asocian con la producción de cáncer. Estudios epidemiológicos y biológicos recientes han relacionado al VPH de alto riesgo (VPH-16 y VPH-18) con algunos cánceres de cabeza y cuello, en concreto con lesiones escamosas de la cavidad oral. La prevalencia de VPH en los cánceres de cavidad oral varía de 31% a 74%. A través de las técnicas de biología molecular (PCR), se halló que aproximadamente del 20 al 70% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello tienen VPH tipo 16 o 18¹⁴.

De éstos el más frecuentemente detectado fue el 16 encontrándose en el 75% de los cánceres bucales. Mientras que el tipo 18 fue detectado en un 30% de los carcinomas bucales. Algunos estudios sugieren que la carcinogénesis de la mucosa oral procede a través de mecanismos diferentes en aquéllos VPH de alto riesgo y es posible que cuando una combinación de varios tipos de VPH están juntos, actúen sinérgicamente y causando malignidades. Los carcinomas orales, como otras malignidades relacionadas al VPH en la zona aerodigestiva superior, parecen tener bajo número de ADN de VPH, produciendo generalmente productos más débiles de PCR que especímenes cervicales positivos de VPH. El papel de la infección por VPH en la carcinogénesis oral se plantea por la posibilidad de inmortalización de los queratinocitos infectados. A pesar que la infección por VPH ha sido implicada como un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer oral; sugerido por las similitudes histológicas entre las lesiones de la mucosa oral y genital y por estudios in vitro que demostraron que el VPH puede persistir en los queratinocitos orales, la comprensión del rol del VPH en carcinogénesis oral se ha obstaculizado debido a la amplia variación de la prevalencia de VPH (10-80%) hallada en los diferentes estudios; en lesiones orales preneoplásicas y neoplásicas, incluso empleando los métodos de PCR. Las razones de estas discrepancias son todavía confusas por las diferencias en los métodos de muestreo, los perfiles de los pacientes y los sistemas de detección los que podrían llevar a conclusiones inexactas. Además, la presencia de VPH también ha sido observada en lesiones orales benignas y mucosas normal de pacientes sin verrugas o tumores. La patogénesis de los tumores orales también se ha relacionado con infección viral persistente VPH con interacciones moleculares con HIV que contribuirían a las alteraciones genéticas que desencadenarían el desarrollo de tumor participando como cofactores en el desarrollo del carcinoma epidermoide oral por activación, amplificación y sobre expresión de oncogenes preexistentes dentro de los tejidos neoplásicos.¹³

El carcinoma escamocelular de la lengua es uno de los de peor pronóstico, debido a su comportamiento agresivo, el cual se manifiesta con una tasa alta de metástasis de los ganglios linfáticos regionales. La detección temprana de las lesiones bucales precancerosas asociadas al VPH resulta primordial para el tratamiento oportuno del paciente. La persistencia de la infección por el VPH en lesiones bucales, debe valorarse

con atención por los estomatólogos sobre todo si se encuentra asociada con hábitos como el tabaquismo el alcohol, el uso de anticonceptivos orales, y la onicofagia, entre otros. La combinación de factores de riesgo podría potenciar cambios celulares de lesiones clínicamente benignas con transformación premalignas y/o malignas de la cavidad bucal.¹⁵

Factores de riesgo del cáncer bucal además del VPH

-Factores genéticos: La inestabilidad genética es un factor muy importante en la etiología del cáncer oral en personas que no consumen tabaco ni alcohol y en adultos jóvenes.¹³

Esta inestabilidad genética se origina por un metabolismo ineficaz de agentes carcinogénicos¹⁶ como se explica a continuación:

El desarrollo del cáncer oral es un proceso en múltiples etapas en donde se acumulan alteraciones genéticas y epigenéticas. Los genes implicados en la carcinogénesis son los oncogenes y los genes supresores tumorales. La mayoría de los carcinógenos se metabolizan a través del sistema del citocromo p450 en el hígado. Si este sistema es defectuoso por el hecho de heredar una forma particular del gen (un polimorfismo), el riesgo de muchos cánceres aumenta¹³

- Factores dietéticos: La deficiencia de algunas vitaminas y minerales pueden afectar en muchas enfermedades sobre todo en la aparición del cáncer de la cavidad bucal.¹³

El déficit de vitamina A se considera de alto riesgo de transformación maligna de la mucosa de la cavidad bucal pues esta vitamina regula la diferenciación celular y la deficiencia nutricional de la misma desencadena alteraciones celulares similares a las inducidas por carcinógenos.¹⁶

También los estados de inmunodepresión relacionados o no con los trastornos nutricionales también favorecen el desarrollo del cáncer.¹⁶

-Factores ambientales: Las predisposiciones de las radiaciones de fuentes naturales, terapéuticas o accidentes nucleares contribuyen al riesgo de cáncer. Los rayos solares son un factor de riesgo importante en el cáncer de labio en donde principalmente se da más fácilmente en personas de piel blanca¹³

Las personas con poca pigmentación en la piel, sometidas a una exposición solar ocupacional y prolongada, presentan mayor riesgo de desarrollar un carcinoma epidermoide de labio.¹⁶

-Consumo de alcohol: El alcohol actúa en esta enfermedad como un factor químico e irritativo local que produce una disminución del índice inmunitario, facilita la absorción de otras sustancias cancerígenas por su efecto caustico sobre la mucosa bucal, y su

oxidación a acetaldehído, un cancerígeno que interfiere con la síntesis y reparación del ADN. Las bebidas alcohólicas contienen el alcohol etanol, y se sabe que éste inhibe la producción de la proteína p53. Otros investigadores comprobaron que carcinógenos presentes en el tabaco dañan el DNA celular.¹³

Algunos microorganismos bucales pueden producir acetaldehído carcinogénico a partir del alcohol, lo que podría explicar por qué la higiene bucal deficiente se asocia con el cáncer bucal en grandes bebedores.¹⁷

-Tabaquismo: El consumo de tabaco es un factor de riesgo muy importante en las enfermedades como cáncer oral y periodontitis. El humo del cigarrillo cada vez que se es inhalado va hacia la sangre través de los pulmones, viaja a todas las partes del cuerpo afectando notablemente la salud del individuo y de quienes lo rodean. El efecto de este humo sobre la mucosa oral se debe a que este contiene 300 sustancias cancerígenas que se convierten en metabolitos capaces de interactuar con el ADN, destacando un efecto dañino debido a la exposición al calor mantenido por la combustión del tabaco que puede agravar estas lesiones de la mucosa bucal. El hábito de fumar aumenta la carga de acetaldehído seguida al consumo de alcohol¹³, por eso este hábito combinado junto con el del alcohol también es considerado de alto riesgo para provocar cáncer bucal, aumentando el riesgo de padecer neoplasias, siguiendo un modelo multiplicativo que propicia el acortamiento del período de aparición de la misma.¹⁸

Tratamiento: Es fundamental establecer un diagnóstico precoz y fijar un tratamiento adecuado en estadios iniciales en el cáncer orofaríngeo no relacionado con el VPH, lo más recomendable es minimizar los factores de riesgo, tratar lesiones cancerizables, orientar una dieta equilibrada estableciendo un estilo de vida saludable; además se puede recurrir a tratamientos farmacológicos o quirúrgicos y controles de seguimiento. Por otro lado, considerando que los cánceres de orofaringe asociados a la infección por VPH tienen gran relevancia, es recomendable optar por medidas preventivas en la práctica del sexo oral.¹⁹

Los principales tratamientos para el cáncer de orofaringe son la radioterapia, cirugía y quimioterapia, sin embargo en la actualidad se han desarrollado investigaciones para disminuir la intensidad del tratamiento en pacientes con VPH positivo porque responden más favorablemente que la de los no relacionados; por este motivo se propuso establecer un tratamiento diferencial en estos tipos de pacientes con diferentes tipos de carcinomas, pero aún no se ha reunido la evidencia necesaria para una terapéutica en cada caso por lo tanto el tratamiento en ambos es el mismo.²⁰

Se ha afirmado que ciertos agentes ayudan en la desinfección de superficies, lo cual disminuye la posibilidad de contagio, se comprobó que el ortoftalaldehído (OPA), el hipoclorito y el peróxido de hidrógeno son eficaces en la inactivación de partículas de HPV-11-16-31, que pueden permanecer en las superficies.²¹

Aquí vale la pena mencionar que la OMS (2020) indica que las vacunas juegan un rol importante en la prevención primaria, ya que ayudan a detener la propagación del virus, mediante la estimulación de producción de anticuerpos^{22,23}.

La OMS ha autorizado tres tipos de vacunas que resultan eficaces e inocuas para la prevención de los tipos de VPH causantes de lesiones de alto riesgo (precancerígenas): bivalente, tetravalente y nonavalente. Son los específicos tipos 16 y 18 (VPH-16 y VPH-18) responsables del 70 % de los cánceres de cuello uterino a nivel mundial, para los que las vacunas son eficaces en su prevención, además en el cáncer de pene y del ano, carcinoma de orofaringe, y cánceres de la cabeza y del cuello.²²

Nuestro país en el papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) producida por el virus del papiloma humano (VPH) obtuvo un resultado satisfactorio con Heberon® Alfa R asociado al tratamiento quirúrgico. Está demostrado que el tratamiento con interferón alfa es efectivo para obtener remisión completa o parcial de los papilomas, así como para evitar las recaídas posteriores a la exéresis quirúrgica de los tumores.²⁴

En 1994 se estableció en Cuba el uso de Heberon® Alfa R como tratamiento adyuvante de la cirugía de las lesiones papilomatosas de todo el árbol respiratorio. La evaluación de 169 pacientes mostró que este medicamento representa una alternativa terapéutica efectiva y segura, capaz de mantener el 67 % de los pacientes sin recidiva de lesiones.²⁴

En condiloma acuminado la eficacia del Heberon® Alfa R fue demostrada en un estudio controlado con placebo y a doble ciegas, combinando el tratamiento sistémico y tópico con interferón alfa 2b recombinante (CIGB) en crema hidrófila a 20 000 unidades internacionales por gramo. Posteriormente se confirmó la eficacia en 149/175 (85 %) pacientes tratados y un adecuado perfil de seguridad biológica en más de 440 individuos que recibieron Heberon® Alfa R como monoterapia o en combinación con criocirugía para eliminar las lesiones condilomatosas y prolongar el intervalo libre de recidiva.²³

Agregar que el pasado 20 de enero el Periódico Granma Digital publicó la noticia de que la industria biofarmacéutica cubana trabaja en el desarrollo de una vacuna contra el virus de del papiloma humano, por lo que se espera para este año tener una formulación vacunal. Este proyecto de vacuna corresponde al Centro Nacional de Investigaciones Científicas, junto al centro Nacional de Biopreparados.²⁵

Conclusiones:

El virus del papiloma humano posee una doble cadena de ADN y pertenece a la familia Papovaviridae y lo conforman dos tipos de genes E y L. Este virus tiene una alta afinidad para infectar epitelios. Se han encontrados 16 genotipos del papiloma virus humano en lesiones bucales de los más de 100 que existen.

Las manifestaciones bucales del virus del papiloma humano son muy variadas, generalmente las lesiones son de color blanco o morado, superficie rugosa, de bordes pronunciados e irregulares, sésiles o pediculadas, únicas o múltiples y generalmente asintomática. La mayoría de los papilomas bucales son pequeños y no superan el centímetro. Puede aparecer en cualquier parte de la cavidad bucal siendo el sitio más frecuente de localización la cara interna del labio, paladar duro y blando, úvula y borde lateral de la lengua.

El cáncer oral agrupa varias neoplasias malignas producida en la mucosa oral Puede comprometer labios, comisura labial, mejillas, suelo bucal, lengua móvil, paladar duro, etc. Por su parte, el cáncer orofaríngeo compromete, específicamente, al paladar blando, las paredes laterales y posteriores de la faringe, las amígdalas y la base de lengua (tercioposterior de lengua).

El carcinoma escamocelular de la lengua es uno de los de peor pronóstico, debido a su comportamiento agresivo, el cual se manifiesta con una tasa alta de metástasis de los ganglios linfáticos regionales. La detección temprana de las lesiones bucales precancerosas asociadas al VPH resulta primordial para el tratamiento oportuno del paciente

La promiscuidad en las relaciones sexuales, mala alimentación, así como el consumo de alcohol junto con el tabaquismo son considerados factores de riesgo para contraer el virus del papiloma humano.

El etanol, presente en las bebidas alcohólicas, inhibe la producción de la proteína p53, en tanto las sustancias cancerígenas, presentes en el tabaco, dañan el DNA celular, eventos precursores de cáncer por lo que la combinación tabaco-alcohol-virus del papiloma humano y las células epiteliales presentes en la cavidad bucal puede inducir el cáncer oral.

Es fundamental establecer un diagnóstico precoz y fijar un tratamiento adecuado en estadios iniciales en el cáncer orofaríngeo no relacionado con el VPH, lo más recomendable es minimizar los factores de riesgo, tratar lesiones cancerizables, orientar una dieta equilibrada estableciendo un estilo de vida saludable; además se puede recurrir a tratamientos farmacológicos o quirúrgicos y controles de seguimiento.

Los principales tratamientos para el cáncer de orofaringe son la radioterapia, cirugía y quimioterapia, sin embargo, en la actualidad se han desarrollado investigaciones para disminuir la intensidad del tratamiento en pacientes con VPH positivo porque responden más favorablemente que la de los no relacionados.

Las vacunas juegan un rol importante en la prevención primaria, ya que ayudan a detener la propagación del virus, mediante la estimulación de producción de anticuerpos

Referencias bibliográficas

1. The Oral Cancer Foundation. Virus Papiloma Humano (VPH).2011 Disponible en: http://www.oralcancerfoundation.org/facts/spanish_hpv.htm
- 2.. Ajay Kumar Chaudhary, Shruti Pandya, Ravi Mehrotra, Alok C Bharti, Mangal Singh, Mamta Singh. Comparative study between the Hybrid Capture II test and PCR based assay for the detection of human papillomavirus DNA in oral submucous fibrosis and oral squamous cell carcinoma. Virology Journal 2010, 7:253.
3. Sanabria Negrín JG, Virus del Papiloma humano. Rev Ciencias Médicas oct.-dic. 2009;(13)4
4. Cabrera-Escobar Deyanira. Virus papiloma humano. AMC [Internet]. 2021 Feb [citado 2023 Mar 11]; 25(1): e7412. Epub 01-Feb-2021.Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552021000100002&lng=es.
5. Rengifo-Rodríguez Javier Eduardo, Osorio Julio César, García-Perdomo Herney Andrés. Virus del papiloma humano (VPH): microbiología, relación con el cáncer de pene y características de la vacuna. Rev. mex. urol. [revista en la Internet]. 2020 Ago [citado 2023 Mar 13] ; 80(4): e07.
Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S200740852020000400007&lng=es
6. Aguinaga IAE, Ruiz LP, Ramírez PM. Virus del papiloma humano y condilomatosis anogenital. Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica. 2020;18(3):215-228. [Citado 2023 Mar 13] disponible en <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=96623>
7. Peña-López Brigitte O., Romero-Bohórquez Arnold R., Rincón-Orozco Bladimiro. Importancia de los interferones tipo I en la respuesta inmune antiviral contra el Virus del Papiloma Humano. Rev. Univ. Ind. Santander. Salud [Internet]. 2021 Dic [citado 2023 Mar 14] ; 53: e503. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-08072021000100503&lng=en
8. Sendagorta-Cudós Elena, Burgos-Cibrián Joaquín, Rodríguez-Iglesias Manuel. Genital infections due to the human papillomavirus Enfermedades infecciosas y microbiología clinica (English ed.), Volume 37, Issue 5, May 2019, Pages 324-334 [citado 2023 May 13] disponible en:

<https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.01.010>

9. Vivero-Mendoza, William Andrés y Mendoza-Robles, Jorge Luis. Virus del Papiloma Humano y su relación con el Cáncer Orofaringeo. Revista San Gregorio [online]. 2021, vol.1, n.48 [citado 2023-03-11], pp.123-148. Disponible en: http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2528-79072021000500123&lng=es&nrm=iso
10. Peñafiel Altamirano Cynthia Paulina. Virus de Papiloma Humano y su relación con el cáncer oral. [Internet] 2021 [citado 2023 Mar 11] disponible en: <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/7909>
11. Goncalves Flavia. Virus de papiloma Humano: Conocimiento Actual y Enfoque en Salud Bucal. [Internet]. 2021 Feb [citado 2023 Mar 11]; disponible en <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2021/6631757/#data-availability>
12. Benitez-Moreno Luis Fabian, Morales-Gurierrez Maryi Andrea. Infección Oral por Virus del Papiloma Humano como Factor Pronóstico de la Supervivencia en Pacientes con Diagnóstico de Carcinoma Escamocelular de base de Lengua [Internet]. 2022 Mar [citado 2023 Mar 12], pp. 7-18
Disponible en <https://hdl.handle.net/10946/5831>
13. López Martínez, L, Mayorga Herrera, A Factores de riesgo asociados al cáncer oral: revisión bibliométrica. [Internet]. Universidad Santo Tomás; 2019 [citado: 2023, marzo]
Disponible en <http://hdl.handle.net/11634/18645>
14. Cabrera-Escobar D. Virus papiloma humano. **Archivo Médico Camagüey** [Internet]. 2021 [citado 11 Marzo 2023]; 25 (1) :[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://revistaamc.sld.cu/index.php/amc/article/view/7412>
15. González-Guevara MB, Linares-Vieyra C, Castro-García ME, Muñiz-Lino MA, Abaroa-Chauvet C, Bello Torrejón F. Carcinoma escamocelular bucal. Caso clínico y revisión de la literatura. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. [Internet] 2022 [citado 11 Mar 2023];60(1):85-90 Disponible en <https://biblat.unam.mx/hevila/RevistaMedicadelInstitutoMexicanodelSeguroSocial/2022/vol60/no1/13.pdf>
16. Leal-Rodríguez M, Serrano-García L, Vinardell-Almira L, Perez-García L. Consideraciones actuales sobre los factores de riesgo de cáncer bucal. Archivos del Hospital Universitario "General Calixto García" [Internet]. 2020 [citado 11 Mar 2023]; pp. 270 Disponible en:

- <https://revcalixto.sld.cu/index.php/ahcg/article/view/501>
17. Pérez-Reyes Y, Bermúdez-Núñez Y. Factores de riesgo asociados al cáncer bucal en pacientes de un consultorio médico de la familia. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [Internet]. 2020 [citado 14 Mar 2023]; 45 (5) Disponible en: https://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2172/pdf_707
 18. Domínguez-Moralobo R, Vázquez-Blanco E, Martínez-Botta V, Zamora-León I, Vázquez-Gutiérrez G. Lesiones bucales y factores de riesgo asociados al cáncer bucal en una población de adultos mayores. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [Internet]. 2021 [citado 14 Mar 2023]; 46 (6) Disponible en: <https://revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2880>
 19. Godoy-Flores Francisca, Lee-Muñoz Ximena. Conocimientos, conductas y motivos en los métodos preventivos para prácticas sexuales ororeceptivas en estudiantes de odontología. Rev. Clin. Periodoncia Implantol. Rehabil. Oral [Internet]. 2019 Mar [citado 2023 Mar 14] ; 12(1): 23-26. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0719-01072019000100023&lng=es.
 20. Verano Gómez, Nancy Clara, Escobar Urcuango, Alisson, & Romero Fernández, Ariel José. Conocimientos de los estudiantes de odontología sobre el virus del papiloma humano asociado al cáncer orofaríngeo. Conrado, 17(82), 240-248. Epub 02 de octubre de 2021. Recuperado en 12 de marzo de 2023, de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1990-86442021000500240&lng=es&tlng=es.
 21. Ozbun, M., Bondu, V., Patterson, N., Sterk, R., Waxman, A. y Bennett, E. (2021). Infectious titres of human papillomaviruses (HPVs) in patient lesions, methodological considerations in evaluating HPV infectivity and implications for the efficacy of high-level disinfectants. EbioMedicine, 63, 103-165 [citado 2023 Mar 12] Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.103165>
 22. Castañeda Guillot C, Verano Gómez NC, Martínez Martínez R. Las vacunas y el cáncer. Universidad y Sociedad [Internet]. 1dic.2021 [citado 12mar.2023];13(S3):151-6. Available from: <https://rus.ucf.edu.cu/index.php/rus/article/view/2460>
 23. Blanco Rodríguez M; Ignacio García JM. Efectos beneficiosos de la vacunación frente al VPH en hombres. [Internet]. 2021 [citado 12 Mar 2023]; Biblioteca

Lascasas. 2022; 18: e14061. Disponible en: <http://ciberindex.com/c/lc/e14061>

24. Sánchez-González C. Heberon® Alfa R 10 M (interferón alfa 2b humano recombinante). Revista Cubana de Farmacia [Internet]. 2020 [citado 12 Mar 2023]; 53 Disponible en: <https://revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/424>
25. Velázquez Ricardo A. Artículo: Cuba avanza en el desarrollo de una vacuna contra el papiloma humano. Infomed Santiago – Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas. [Internet]. 2023 [citado 12 Mar 2023] Disponible en: <https://www.infomed.scu.sld.cu/cuba-trabaja-en-el-desarrollo-de-una-vacuna-contra-el-papiloma-humano/>

Anexos

1



2



3



4



5



