



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE ATENCIÓN A LA SALUD

Licenciatura en Estomatología

Revisión bibliográfica de

Papilomatosis en la cavidad bucal

Ana María Solares Arellano

204100113

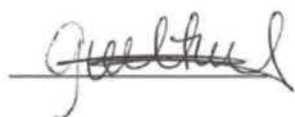
Asesores

Dra. Velia Ramírez Amador

Dra. Gabriela Anaya Saavedra

2019

SERVICIO SOCIAL DE LA UAM-XOCHIMILCO

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Irma Gabriela Anaya Saavedra', written over a horizontal line.

Dra. Irma Gabriela Anaya Saavedra

Coordinadora de la Maestría en Patología y Medicina Bucal

ASESOR INTERNO

SERVICIO SOCIAL DE LA UAM - XOCHIMILCO



Dra. María Sandra Compeán Dardón
COMISIÓN DE SERVICIO SOCIAL DE ESTOMATOLOGÍA

Introducción	5
clasificación filogenética	7
clasificación según sus manifestaciones clínicas	16
clasificación según su localización	16
clasificación epidemiológica	17
relación con patología oncológica y epidemiología de la infección genital por el virus del papiloma.	20
cáncer de cabeza y cuello	21
biología de la infección por vph en cavidad oral y orofaríngea	28
tipos de lesiones	29
mecanismos de transmisión y adquisición	32
incidencia de los cánceres de cabeza y cuello	34
cánceres de cavidad oral y cánceres orofaríngeos	36
prevalencia de los cánceres de cavidad oral y cánceres	

orofaríngeos	39
prevalencia y distribución de genotipos del vph en cavidad oral en individuos sanos	40
incidencia, persistencia.	51
factores de riesgo para una infección por vph oral	55
métodos de detección, genotipado y recogida de muestras del vph oral	61
recogida de muestras del vph oral	62
estrategias de prevención del cáncer oral relacionado con el vph	62
justificación	68
metodología	70
conclusiones	72
recomendaciones	73
bibliografía	74

INTRODUCCIÓN

El virus del papiloma (VP) es una familia de virus muy extendida en el mundo que infecta tanto aves como a la mayoría de los mamíferos, incluyendo entre estos, al hombre. Se considera, además, que estos virus son específicos para cada especie. Fue descubierto a principios de los años treinta cuando se observó que era capaz de causar lesiones benignas (verrugas o papilomas) en el hombre y, en ocasiones, en especies animales.

En 1935, Francis Peyton Rous apuntó que los VPs podían causar cáncer de piel en conejos infectados, siendo la primera vez que se demostró que un virus podía causar cáncer en mamíferos.¹ Dentro de estos, el virus del papiloma humano (VPH) presenta una creciente importancia en Salud Pública, fundamentalmente,

por originar la enfermedad de transmisión sexual (ETS) más prevalente en el mundo y tener demostrada una asociación con el cáncer cervical.

Los VPs fueron originariamente incluidos en la familia de los *Poliomavirus*, los *Papovaviridae*, basándose en una estructura genómica similar en ambos, aunque posteriormente se reconocieron diferencias sustantivas en el tamaño, organización y en las secuencias de nucleótidos y aminoácidos, pasando entonces a ser reconocidos oficialmente como dos familias separadas. En la actualidad, el Comité Internacional de Taxonomía de los Virus (ICTV) lo incluye en la familia *Papillomaviridae*.²

El VPH es un virus sin envoltura, de pequeño tamaño (55nm), con una sola molécula de DNA circular de doble cadena y formado aproximadamente por 8.000 pares de bases. Su estructura consta de tres grandes regiones³:

- 1-Región reguladora inicial “Upstream Regulatory Region” (URR), conocida también como “long control region” (LCR) y ésta, a su vez, como “non coding región” (NCR). Esta región regula la transcripción y replicación del genoma vírico. Cubre alrededor de 10% del genoma.
- 2-La región temprana, que cubre el 50% del genoma y que contiene los genes de expresión temprana o *early* (*E1*, *E2*, *E4-E7*). Las proteínas reguladoras *E1* y *E2* modulan la transcripción y la replicación, mientras que los oncogenes *E5*, *E6* y *E7*, modulan el proceso de transformación.
- 3-La región tardía, que ocupa el 40% del genoma y que contiene los genes de expresión tardía o *late* (*L1* y *L2*). Estos genes codifican las proteínas estructurales que conforman la cápside del virus, de morfología icosaédrica y formada por 72 capsómeros pentaméricos.
 - L1* se ensambla a viriones o partículas *virus-like* y cuenta con epítomos de conformación que son reconocibles por el sistema antigénico.
 - L2* actúa en el ensamblaje y encapsulación en el núcleo de la célula huésped.

El genoma viral queda regulado por la porción denominada URR, que regula los genes tempranos y tardíos. Las tres regiones en todo el virus papiloma están separadas por dos locus pA: locus pA temprano y pA tardío.

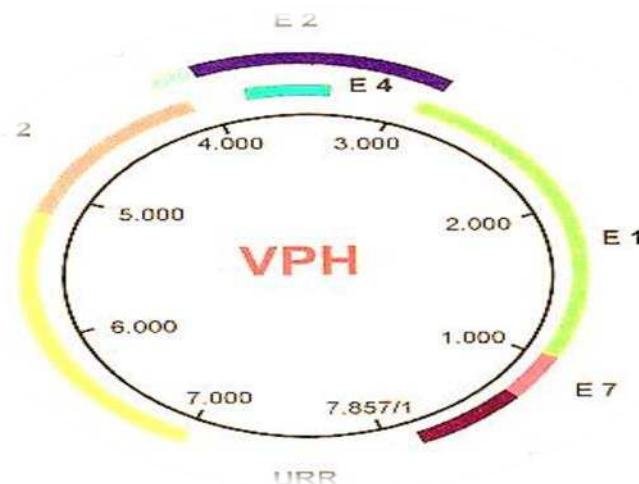


Figura 1.1 Estructura genómica del VPH

CLASIFICACIÓN FILOGENÉTICA

El virus infecta a la mayoría de mamíferos y aves, siendo el ser humano el huésped más estudiado y se han necesitado tres décadas de investigación, de un gran número de especialistas, y de la secuenciación de miles de VPs, para establecer una base de datos que permita un sistema de clasificación que ha dado lugar a los diferentes niveles taxonómicos. Inicialmente, esta clasificación estaba basada en métodos de hibridación genómica cruzada y procedimientos de restricción, pero se ha ido cambiando a sistemas basados en algoritmos filogenéticos que comparan tanto secuencias completas del genoma viral como segmentos subgenómicos. Este avance científico ha dado lugar a un perfeccionamiento de la taxonomía previa, sin caer en contradicciones con las anteriores clasificaciones.

Existen evidencias claras que el genoma del VP es muy estático, por lo que los cambios de secuencia por mutaciones o recombinaciones son raros de observar.⁴ El marco abierto de lectura *L1* (Open Reading Frame, ORF en inglés) es la región más conservada del gen dentro del genoma del VPH, por lo que ha sido la parte utilizada para la identificación de nuevos tipos de VPs.

La actual clasificación fue aceptada por ICTV en el 2003. La familia *Papillomaviridae* incluye 39 géneros⁵ que se identifican en letras griegas y constituyen la rama principal del árbol filogenético construido para su clasificación. Se considera que un genoma representa un tipo nuevo cuando las secuencias del gen *L1* difieren en más del 10% de las de cualquier tipo conocido. Las ramas secundarias del árbol incorporan a las especies y reúnen a tipos de papilomas que presentan diferencias a nivel de genoma pero no en sus propiedades biológicas, son los subtipos y variantes que muestran diferencias genómicas secundarias, entre el 2-10% en su homología para los subtipos, y menores del 2% para las variantes .

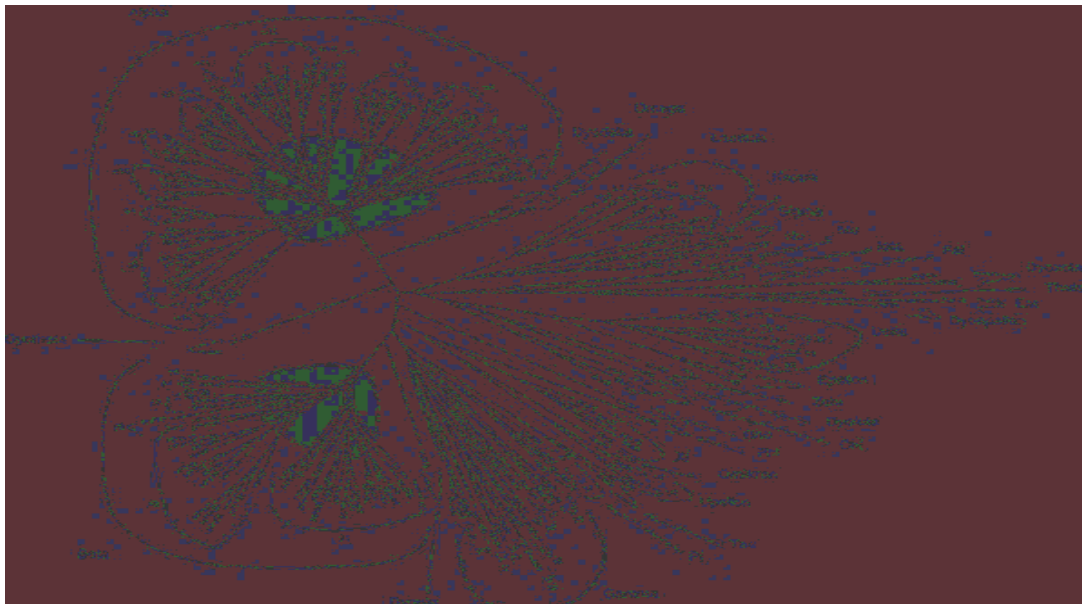


FIGURA 1.2. ÁRBOL FILOGENÉTICO CON LOS DIFERENTES TIPOS DE VPH.⁶

El VPH está incluido en 5 de los 39 géneros: Alfa- Papilomavirus, Beta- Papilomavirus, Gamma-Papilomavirus, Mu-Papilomavirus y Nu-Papilomavirus. Únicamente los géneros Gamma-Papilomavirus, Mu-Papilomavirus y Nu-Papilomavirus se aíslan en humanos. Los otros dos géneros contienen virus que se aíslan en otros mamíferos y/o aves. Las especies de cada género se les conoce con la letra griega más un número (ejemplo, Alfa-7). Dentro de la especie, las distintas cepas se conocen como “tipos” y se designan como VPH seguido de un número (ejemplo, VPH-16). En las Tablas se exponen los géneros, especies y tipos de VPH.

Tabla 1.2. Géneros y especies del VPH

Genero	Especies
Alfa-	
Papilomavirus	Alfa-1, Alfa-2, Alfa-3, Alfa-4, Alfa-5,... Alfa-14
Beta-	
Papilomavirus	Beta-1, Beta-2, Beta-3, Beta-4, Beta-5, Beta-6
Gama-	Gama-1, Gama-2, Gama-3, Gama-4, Gama-5, Gama-6,...
Papilomavirus	Gama-27
Mu-	
Papilomavirus	Mu-1, Mu-2

Nu-

Papilomavirus Nu-1

VPH, Virus del Papiloma Humano

Tabla 1.3. Especies y tipos del VPH pertenecientes al género Alfa-papilomavirus.

Especies	Tipos
Alfa-1	32, 42
Alfa-2	3, 10, 28, 29, 77, 78, 94, 117, 125, 160
Alfa-3	61, 62, 72, 81, 83, 84, 86, 87, 89, 102, 114
Alfa-4	2, 27, 57
Alfa-5	26, 51 , 69, 82
Alfa-6	30, 53, 56 , 66
Alfa-7	18 , 39, 45, 59 , 68, 70, 85, 97
Alfa-8	7, 40, 43, 91
Alfa-9	16 , 31, 33, 35, 52, 58, 67
Alfa-10	6, 11, 13, 44, 74
Alfa-11	34, 73, 177
Alfa-12	No aislado en humanos
Alfa-13	54
Alfa-14	71, 90, 106

VPH, virus del papiloma humano. En **negrita** y de mayor tamaño los tipos carcinogénicos. En *cursiva* posiblemente carcinogénicos. En *cursiva* y **negrita** probablemente carcinogénico

En un estudio que realizaron en nuestro país en donde se obtuvieron 18 muestras al realizar la resección quirúrgica, 11 muestras de lesiones laríngeas y 7 de lesiones nasales, en el caso de la laringe, existía la sospecha clínica y en dos casos ya se había hecho resección quirúrgica con resultado histopatológico de papilomatosis laríngea.

En el caso de lesiones nasales se incluyeron aquellas que por estudio histopatológico ya se había confirmado el diagnóstico con biopsia incisional. Las edades de los pacientes fueron de 19 a 56 años (media de 35.94 años); el periodo en el que se realizó el estudio fue en el año 2011. De los 11 pacientes con tumor laríngeo en estudio, seis hombres y cinco mujeres, se confirmó el diagnóstico de papilomatosis laríngea en 10 (90.9%); cinco mujeres (el caso negativo fue un nódulo laríngeo). Las edades de los pacientes confirmados fueron de 21 a 38 años de edad, con media de 30.1 años. Encontramos por PCR, cinco pacientes (50%) positivos a HPV y tres hombres) y cinco pacientes positivos para VPH 11 (tres mujeres y dos hombres)

.En cuanto a los pacientes con tumor nasal, cuatro pacientes tenían, por histopatología, papiloma nasal invertido. Todos los pacientes fueron hombres, con media de edad de 51.5 años (límites: 47 y 56 años). Los resultados por PCR fueron VPH en todos los casos y coinfección en un paciente.¹¹¹

Tabla 1.4. Especies y tipos del VPH pertenecientes al género Beta-papilomavirus.

Especie	Tipos
Beta-1	5, 8, 12, 14, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 36, 47, 93, 98, 99, 105,
Beta-2	118, 124, 143, 152, 174, 195, 196
Beta-3	9, 15, 17, 37, 38, 80, 100, 104, 107, 110, 111, 113, 120, 122, 145,
Beta-4	151, 159, 174, 182, 198

Beta-3	49, 75, 76, 115
Beta-4	92, 96, 150, 185
Beta-5	96, 150, 185
Beta-6	No aislado en humanos

VPH, virus del papiloma humano

Tabla 1.5. Especies y tipos del VPH pertenecientes al género Gama-papilomavirus

Tipos	Especies
Gama-1	4, 65, 95, 158,173,205
Gama-2	48, 200
Gama-3	50, 188
Gama-4	60
Gama-5	88
Gama-6	101, 103, 108
Gama-7	109, 123, 134, 138, 139, 149, 155, 170, 186, 189, 193
Gama-8	112, 119, 147, 164, 168, 176
Gama-9	116, 129
Gama-10	121, 130, 133, 142, 180, 191
Gama-11	126, 136, 140, 141, 154, 169, 171, 181, 202
Gama-12	127, 132, 148, 157, 165, 199
Gama-13	128, 153
Gama-14	131
Gama-15	135, 146, 179, 192

Gama-16	137
Gama-17	144
Gama-18	156
Gama-19	161, 162, 166
Gama-20	163, 183, 194
Gama-21	167
Gama-22	172*
Gama-23	175*
Gama-24	178*, 190*, 197*
Gama-25	184*
Gama-26	187*
Gama-27	201*
<hr/>	
	203 ^a

VPH, virus del papiloma humano, *Asignación provisional, ^a clasificado como Gamapapilomavirus y por el momento sin asignación de especie.

Tabla 1.6. Especies y tipos de VPH de los géneros indicados-

Género	Especie	Tipo
Mupapilomavirus	Mu-1	1
	Mu-2	63
		204 ^a
Nupapilomavirus	Nu-1	41

aClasificado como Mu-papilomavirus y por el momento sin asignación de especie

NOTA: Los tipos del VPH-46, VPH-55, VPH-67 y VPH-79 han sido reclasificados y sus números dejados vacantes

Hasta la fecha, se han aislado y secuenciado más de 170 tipos de VPs en función de las similitudes de su secuencia genética, denominándose por tanto, como genotipos.⁷ Es importante recordar que no debe utilizarse el término serotipo para ellos, ya que los medios serológicos todavía no permiten diferenciar unos tipos de VPs de otros.⁸

Se han realizado diferentes clasificaciones de estos virus: por criterios filogenéticos, que los diferencia por letras griegas; por sus manifestaciones clínicas, diferencia los distintos tipos en números arábigo; y por su localización.

Siguiendo los criterios filogenéticos, los géneros más comunes de VPs son:

-Alfa-Papilomavirus: Producen lesiones de alto (pre y malignas) y bajo riesgo

-Beta-Papilomavirus: Producen lesiones cutáneas en humanos. La infección existe en modo latente en la población general y se activa bajo condiciones de inmunosupresión.

También suele referirse a ellos como EV-VPH debido a su estrecha asociación con la enfermedad *Epidermodisplasia verruciformis* (EV).

-Gamma-Papilomavirus: Producen lesiones cutáneas en humanos. Histologicamente distinguible por los cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos específicos para cada tipo de esta especie.

-Delta-Papilomavirus: Producen lesiones cutáneas en ungulados. Induce fibropapilomas en sus respectivos huéspedes. Las transmisiones transespecies ocurren induciendo sarcoides.

-Epsilon-Papilomavirus: Produce papilomas cutáneos en ganado bovino.

-Zeta-Papilomavirus: Produce lesiones cutáneas en caballos.

-Eta-Papilomavirus: Es el papilomavirus aviar. Produce lesiones cutáneas en el huésped.

- Theta-Papilomavirus: También es el papilomavirus aviar y produce lesiones
- Iota-Papilomavirus: Es el papilomavirus de los roedores. Produce lesiones cutáneas.
- Kappa-Papilomavirus: Aislado en conejos. Produce lesiones en piel y mucosas.
- Lamda-Papilomavirus: Papilomavirus animal. Produce lesiones benignas cutáneas y en mucosa.
- Mu-Papilomavirus: Papilomavirus humano. Lesiones cutáneas histológicamente distinguible por los cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos específicos para los tipos incluidos en la especie.
- Nu-Papilomavirus: Papilomavirus humano. Produce lesiones cutáneas tanto benignas como malignas.
- Xi-Papilomavirus: Papilomavirus bovino. Induce verdaderos papilomas en el huésped. Lesiones tanto en mucosa como cutáneas.
- Omikron-Papilomavirus: Aislado de verrugas genitales en cetáceos.

Según estudios realizados en México la medicina actual se orienta, cada vez más, a la prevención como una estrategia sustantiva en la erradicación de las enfermedades, en especial las que representan una carga de enfermedad para la población. En la actualidad, el cáncer es una de las principales causas de muerte, y el genital es uno de los que está afectando cada vez más, tanto al hombre como a la mujer, en ambos grupos en las primeras causas de muerte. En las últimas décadas, los estudios epidemiológicos y de biología molecular han soportado las evidencias de la participación oncogénica del VPH en el inicio de neoplasias genitales, de la orofaringe y de lesiones como los condilomas. Puesto que el hombre ha sido identificado como el principal actor en la transmisión de la enfermedad, su inclusión en los programas de vacunación puede resultar conveniente para la solución de los problemas de salud que ocasiona la infección por VPH, aunado a que hoy en día no existen estrategias de prevención secundaria en este género.

En 2009, el grupo asesor de vacunación contra VPH en México recomendó la a de 9 años de edad para incrementar la cobertura de prevención primaria. A partir del 2014, en la Ciudad de México, por parte del Gobierno del Distrito Federal, se h de vacunación a los niños. Esta estrategia es de gran trascendencia para la erradicación de la segunda causa de muerte en mujeres y de una gran carga de enfermedad en el hombre por este tipo de infección que requiere ser estudiada a mayor profundidad.¹¹⁰

CLASIFICACIÓN SEGÚN SUS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La clasificación filogenética en géneros es útil, puesto que une virus relacionados filogenéticamente pero biológicamente distintos, y la organización en especies, además de su similitud en filogenia, abarca tipos virales similares también en sus propiedades tanto biológicas como patogénicas. Los subtipos de VPs se asocian a manifestaciones clínicas concretas dependiendo de la tipología de los genotipos, pudiendo estar clasificados según las siguientes expresiones clínicas:

Tabla 1.7.

Verrugas plantares: producidas por los genotipos 1, 2, 4

Verrugas comunes: producidas por los genotipos 2, 7

Verrugas cutáneas planas: producidas por los genotipos 3, 10

Verrugas genitales o anales: producidas por los genotipos 6, 11, 42, 43, 44, 55

Hiperplasias genitales malignas: clasificados según su riesgo (ver clasificación epidemiológica)

Hiperplasias focales orales: producidas por los genotipos 13, 32

Papilomas orales: producidas por los genotipos 6, 7, 11, 16, 32

CLASIFICACIÓN SEGÚN SU LOCALIZACIÓN

Los VPs están perfectamente adaptados a los tejidos de su huésped, las células mucosas, y utilizan la maquinaria celular en su propio beneficio. El VPH infecta las células epiteliales escamosas de la piel o las membranas mucosas de su huésped, iniciándose el ciclo cuando las partículas infecciosas alcanzan la membrana basal del epitelio, donde se adhieren y penetran en las células a través de pequeñas roturas. Se ha sugerido que para que la infección se mantenga, el virus debe infectar a una célula madre epitelial.^{9, 10}

El ciclo de replicación en el epitelio puede dividirse en dos:

- Un genoma del virus se replica (unas 100 copias) y se mantiene en un periodo de tiempo variable, en un bajo numero de copias dentro de las células competentes infectadas inicialmente pero aun en un periodo de replicación.
- Las proteínas virales E1 y E2 son esenciales para esta replicación del DNA basal. En segundo lugar, una vez las células basales son empujadas al compartimento suprabasal estas pierden su habilidad para dividirse y, en su lugar, inician su diferenciación terminal. Las moléculas críticas para este proceso son las proteínas virales E6 y E7, que interactúan con proteínas celulares, pudiendo inducir proliferación y, con el tiempo, inmortalización y transformación maligna de las células.¹¹ Según la localización de las lesiones, los VPs pueden clasificarse en:

-Lesiones en epitelio cutáneo

-Lesiones en epitelio mucoso del sistema respiratorio

-(aproximadamente 40 tipos se transmiten por vía sexual).

CLASIFICACIÓN EPIDEMIOLOGICA

Al investigar tanto las propiedades biológicas como patológicas del VPH, y confirmándose la relación de ciertos genotipos con el cáncer genital y en especial el cáncer cervical, ¹² surge la clasificación por criterios epidemiológicos, pudiéndose agrupar los VPs según su potencial riesgo oncogénico, encontrando los tipos:

-Alto riesgo (VPH-16, VPH-18, VPH-31, VPH-33, VPH-35, VPH-39, VPH-45, VPH-51, VPH-52, VPH-56, VPH-58 y VPH-59) por su capacidad para producir cáncer de cuello uterino u otros cánceres del área genital.

-Bajo riesgo (VPH-6, VPH-11, VPH-40, VPH-42, VPH-43, VPH-44, VPH-54, VPH-61, VPH-70, VPH-72, VPH-81, VPH-89 y CP6108), asociado con proliferaciones epiteliales benignas.

-Probablemente carcinogénicos (VPH-26, VPH-34 VPH-53, VPH-66, VPH-68, VPH-73 y VPH-82), asociados a cánceres cervicales en algunos estudios de casos controles.

-Riesgo indeterminado (VPH VPH-2, VPH-3, VPH-7, VPH-10, VPH-27, VPH-28, VPH-29, VPH-30, VPH-32, VPH-55, VPH-57 VPH-62, VPH-67, VPH-69, VPH-71, VPH-74, VPH-77, VPH-83, VPH-85, VPH-86, VPH-87, VPH-90 y VPH-91), cuya oncogenicidad aun no ha sido definida .

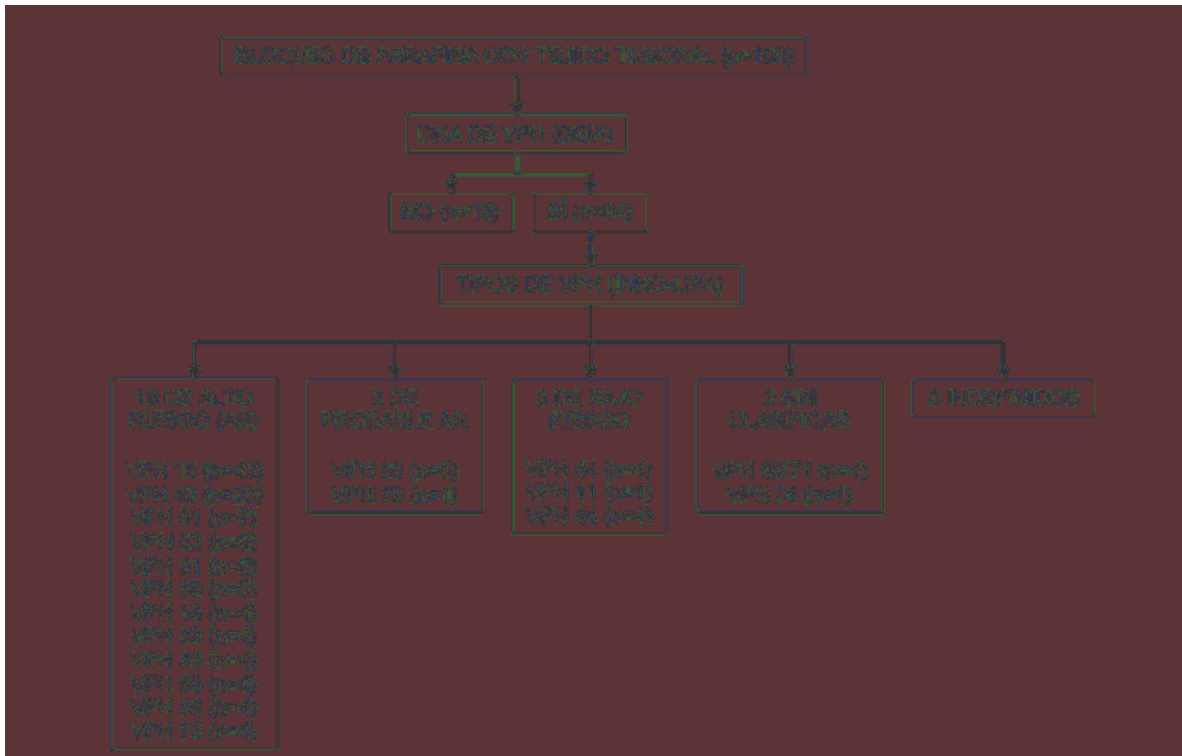


Figura 1.3 Clasificación del VPH y su tipo de riesgo .

TABLA 1.8. CLASIFICACIÓN FILOGENÉTICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE LOS GENOTIPOS DE VPH.

Clasificación	Filogenética	Clasificación epidemiológica
n		
	Alto riesgo	Bajo riesgo

Alto riesgo	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82, 26*, 53*, 66*	70
Bajo riesgo	73	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81, CP6108

* Clasificados como probablemente carcinogénicos (Adaptado de Muñoz *et al.* 2003).¹³

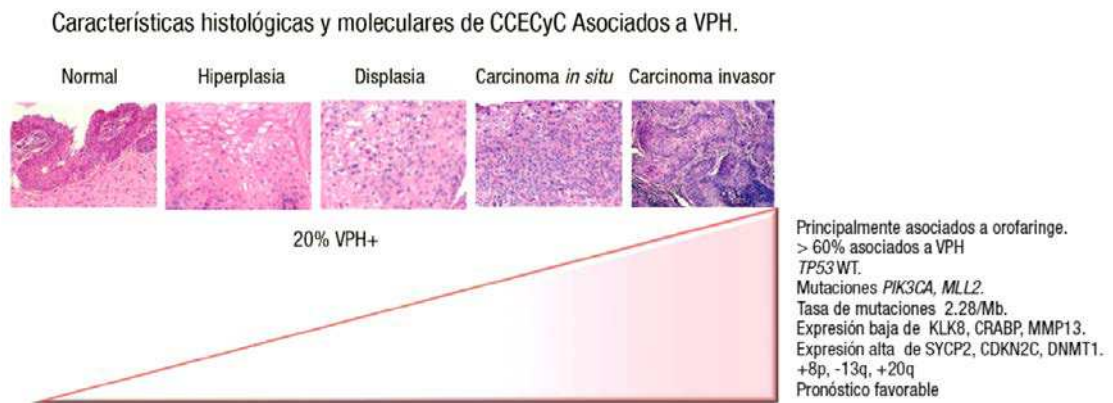


Figura 1.4 Características Histológicas y moleculares de CCECyC Asociados a VPH

RELACIÓN CON PATOLOGÍA ONCOLÓGICA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LA

INFECCIÓN GENITAL POR EL VIRUS DEL PAPILOMA.

Los VPs causan tumores benignos (verrugas, papilomas) o malignos en su huésped natural y, ocasionalmente, en especies relacionadas. La infección deriva frecuentemente hacia microlesiones. Los VPs suelen coexistir junto a su huésped por largos períodos de tiempo en fase latente y son las condiciones de inmunosupresión, tanto en humanos como en animales, las que llevan a la activación o el aumento de la susceptibilidad a la reinoculación de infecciones activas dando lugar a nuevas lesiones manifiestas. ¹⁴

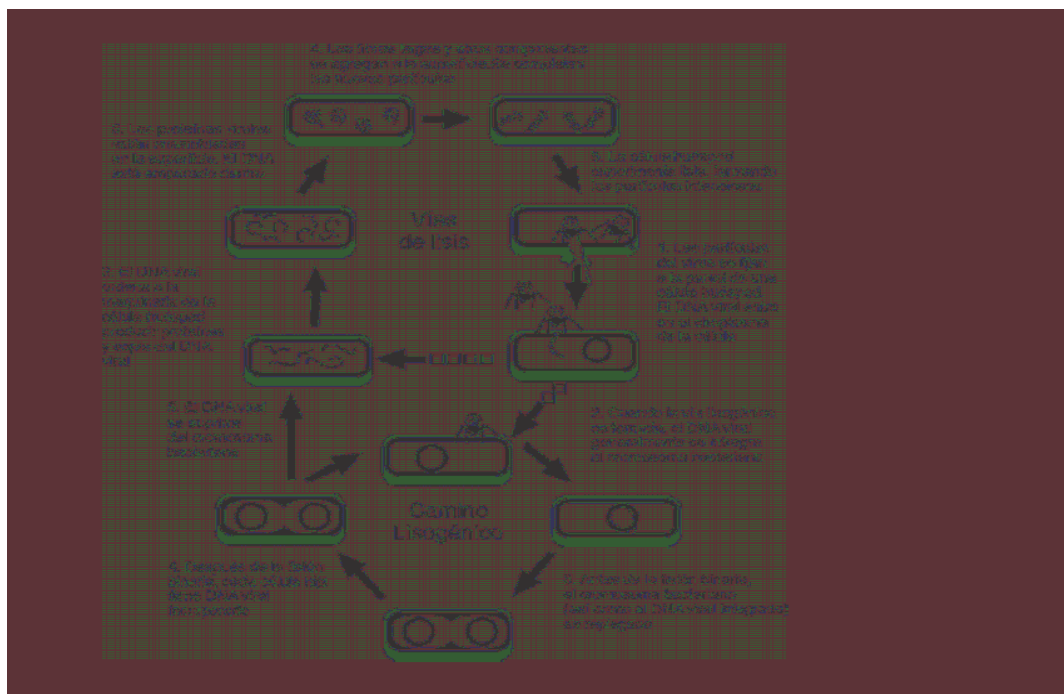


Figura 1.4 Ciclo de replicación del virus de papiloma humano.

CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

El cáncer de laringe representa el 21.7% de las neoplasias malignas de las vías aerodigestivas superiores, y tiene como factores de riesgo principales el tabaquismo y el alcoholismo; la información en la literatura internacional es escasa con respecto a la infección por el VPH como posible factor de riesgo.

La presencia del VPH en el cáncer de laringe ha sido reportada en el 0 al 80% de los casos. En México existen publicados tres estudios relacionados con el tema: en el primero de ellos, 16 de 32 muestras de pacientes con cáncer de laringe fueron positivas para VPH (50%), en el segundo se demostró VPH en 4 de 16 muestras de pacientes con cáncer de laringe (25%), y en el tercero solo en 2 de 45 muestras de pacientes con cáncer de laringe pudo detectarse el VPH (4.4%). En el presente estudio se evaluaron la prevalencia y los genotipos del VPH en muestras de tejido laríngeo de pacientes con cáncer de laringe que recibieron atención en una unidad médica de tercer nivel de atención del noreste de México.

La edad de presentación de los pacientes fue alrededor de 65 años, lo cual concuerda con lo descrito en la literatura internacional, ya que el cáncer de laringe ocurre con más frecuencia en la sexta década de la vida. No se encontraron casos de pacientes en edad pediátrica con cáncer de laringe. Existen hasta la fecha cerca de 80 pacientes con cáncer de laringe en edad pediátrica reportados desde el año 1868, algunos de ellos relacionados con infección por el VPH. En este estudio predominaron los pacientes del sexo masculino, lo cual concuerda con lo descrito previamente, ya que el cáncer de laringe afecta en especial a los hombres, en el año 2009, reportaron una predominancia del sexo masculino hasta del 80%; sin embargo, esta relación es diferente en la población juvenil, en quienes se ha reportado solo el 60% de predominio del sexo masculino.

En años recientes se ha observado un cambio en el patrón de comportamiento del cáncer de laringe, incluyendo un aumento de su frecuencia en personas jóvenes, mujeres y personas no consumidoras de tabaco ni alcohol.

El 96.4% de los pacientes con cáncer de laringe del presente estudio tenían el antecedente de tabaquismo, lo cual es mayor que lo reportado en estudios previos.

En el Reino Unido tienen el antecedente de tabaquismo hasta el 79% de los pacientes con cáncer de laringe. Las personas con tabaquismo tienen un riesgo relativo hasta 8.3 veces mayor de desarrollar cáncer de laringe comparado con personas que nunca han fumado.

La frecuencia de alcoholismo en la muestra del presente estudio fue del 8%. El alcoholismo aumenta hasta cuatro veces el riesgo de desarrollar cáncer de laringe cuando el consumo de alcohol es ≥ 25 onzas por mes, en comparación con personas no alcohólicas.

Además, se ha identificado una relación positiva entre el consumo de alcohol y la localización de la neoplasia en la laringe de predominio supraglótica.

En las muestras laríngeas con infección por VPH del presente estudio, la localización más frecuente fue la glótica, seguida de la transglótica y la supraglótica; un orden de localización similar al reportado en una revisión sistemática reciente. La escasa prevalencia de VPH en los tumores supraglóticos es explicable por el hecho de que estos tienen una asociación más importante con el consumo de alcohol.

En el presente estudio se detectó ADN del VPH en el 53% de las muestras analizadas se evaluaron la relación entre el VPH y el cáncer de cabeza y cuello, demostrando una fuerte asociación con cánceres localizados en las amígdalas. La prevalencia de infección por VPH en el cáncer de laringe es variable, oscilando entre el 0 y el 80%. En México solo hay tres estudios que reportan la prevalencia de la infección por VPH en el cáncer de laringe: uno realizado en una muestra de 16 pacientes con una prevalencia del 25%, otro en 32 pacientes con una prevalencia del 50%, y otro que evaluó 45 pacientes con una prevalencia del 4.4%. Por lo tanto, la prevalencia de infección por VPH en el cáncer de laringe detectada en la presente serie es la más alta reportada en México. Debe tenerse

en cuenta que en el presente estudio se contó con un mayor número de muestras que en los estudios previos realizados en México.

La amplia variabilidad en la prevalencia del VPH entre los estudios podría deberse a sesgos en la selección de muestras, diferencias en las técnicas utilizadas para la detección del VPH, diferentes sitios anatómicos de toma de muestras, pobre calidad de las muestras o diferencias genéticas, étnicas, geográficas y culturales de los individuos.

El genotipo de VPH más frecuente en este estudio fue el 11, en el 45% de las muestras, seguido por el 52 en el 24% y el 16 en el 8.0%. Otros genotipos detectados fueron el 6, el 45, el 82 y el 40. Los genotipos 6, 11 y 40 son de bajo riesgo oncogénico, mientras que los genotipos 16, 45, 52 y 82 son de alto riesgo oncogénico. Es notable la baja prevalencia de VPH-16 detectada en la presente serie, puesto que en otros estudios ha sido el genotipo que más se ha asociado a la patogénesis del carcinoma laríngeo, en el año 2016, reportaron el genotipo VPH-11 en 2 de 45 muestras estudiadas.

Este genotipo muestra un comportamiento más agresivo en pacientes con papilomatosis laríngea recurrente, quienes requieren un mayor número de resecciones quirúrgicas al año³⁰. Hay casos que describen la transformación de papilomatosis laríngea recurrente en carcinoma epidermoide en presencia de infección por genotipos de bajo riesgo, como el 6 y el 11.

En este estudio se encontró coinfección por más de un genotipo en 31 muestras (27.6%), y la coinfección más frecuente fue por VPH-11 y VPH-52, genotipos de bajo y alto riesgo oncogénico, respectivamente. La coinfección por más de un genotipo fue reportada en dos de las 16 muestras examinadas en uno de los estudios previos realizados en México, y fue por genotipos de bajo y alto riesgo¹⁸. Esto sugiere que, en algunos casos de cáncer de laringe, el VPH podría estar involucrado independientemente de su riesgo oncogénico, o bien que ambos grupos de genotipos virales podrían actuar de manera sinérgica.

En el presente estudio se identificó un caso de coinfección por los genotipos 11, 16, 40 y 82; en la literatura internacional solo existen los reportes de dos casos de cáncer laríngeo relacionados con el VPH-82, uno de ellos en coinfección con VPH.

Dentro de las posibles implicaciones clínicas de la infección por VPH como agente causal de cáncer de laringe, se esperaría que los genotipos presentes en este semejen a los hallados en lesiones de cérvix, o sea, que la contaminación orogenital es la ruta de transmisión propuesta como más frecuente. Por lo tanto, el papel en la prevención de cánceres de cabeza y cuello, incluido el cáncer de laringe, de las vacunas contra el VPH actualmente disponibles en el mercado es aún desconocido. Así mismo, la infección por VPH en el cáncer de laringe abre la posibilidad a nuevas terapias dirigidas a células infectadas por VPH como blanco. Por otro lado, resulta de interés conocer el pronóstico de estos pacientes, toda vez que hay reportes de una mayor respuesta terapéutica y sobrevida en pacientes con cáncer de orofaringe asociado a infección por VPH.

Los resultados del presente estudio muestran una prevalencia de la infección por VPH en muestras de tejido laríngeo de pacientes con cáncer de laringe del 53.5%, con coinfección por más de un genotipo en el 27.6% de las muestras. El genotipo más frecuente fue el VPH-11, tipo de bajo riesgo, seguido por el VPH-52, genotipo de alto riesgo oncogénico, pero se detectó infección por genotipos de alto riesgo en el 34.8% de las muestras. Un resultado positivo para ADN del VPH amplificado por Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) solo demuestra su presencia y no necesariamente implica su papel en la carcinogénesis. Se requiere la realización de estudios epidemiológicos a mayor escala, no sólo con muestras mayores, sino también que incluyan la evaluación simultánea de hallazgos histopatológicos, inmunohistoquímicos, de hibridación *in situ* y de amplificación de ADN por PCR, a fin de conocer la verdadera prevalencia de infección por VPH en la mucosa laríngea y el cáncer de laringe. Esto permitiría, además, contar con una evidencia más sólida de su verdadero potencial oncogénico en la laringe, así como de su posible interacción con factores de riesgo bien establecidos, como el consumo de alcohol y tabaco. También queda por establecer el pronóstico de los

pacientes con cáncer de laringe asociado a infección por VPH, así como el impacto a largo plazo sobre el desarrollo de esta enfermedad de las vacunas actualmente disponibles.

En general la mayoría de estos cánceres están asociados con el elevado consumo de tabaco y alcohol, pero el aumento en la incidencia en sitios específicos sugiere que otros factores etiológicos están relacionados en su desarrollo, como la infección por genotipos de alto riesgo de VPH. Por la importancia que tienen los últimos en este trabajo serán desarrollados de manera general.

El VPH, además de la práctica totalidad de los cánceres cervicales y otro tipo de cánceres genitales, también puede ser el causante de ciertos cánceres de cabeza y cuello y, entre todos ellos, el más prevalente es el cáncer orofaríngeo de células escamosas.¹⁵

La anatomía de la cabeza y cuello es compleja, por eso se divide en sitios y subsitios anatómicos, ya que los tumores tienen una epidemiología, anatomía e historia natural específica según el lugar anatómico, así como una diferente forma de abordaje terapéutico. En su conjunto, se suele iniciar en las células escamosas que revisten las superficies húmedas y mucosas del interior de la cabeza y del cuello y, de acuerdo con la zona en la que empiezan, estos se clasifican en:

- Cavity oral: comprende labios, dos terceras partes del frente de la lengua, encías, revestimiento dentro de mejilla y labios, la base de la boca debajo de la lengua, el paladar duro (parte superior ósea de la boca) y la zona pequeña de la encía detrás de las muelas del juicio.
- Faringe: que comprende
 - orofaringe, parte central de la faringe, incluido paladar blando (parte posterior de la boca), la base de la lengua y las amígdalas.
 - hipofaringe, parte inferior de la faringe.

- Laringe: que contiene las cuerdas vocales, también la epiglotis.
- Senos paranasales y cavidad nasal: los senos comprenden los pequeños espacios huecos en los huesos de la cabeza localizados alrededor de la nariz. La cavidad nasal, el espacio hueco dentro de la nariz.
- Glándulas salivares: la mayoría se encuentra en el piso de la boca y cerca de la mandíbula.

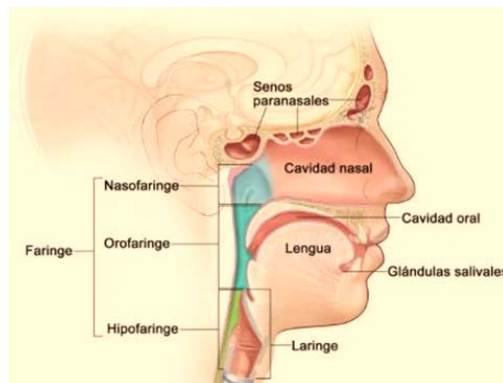


Figura 1.5 Localización y clasificación de los cánceres de cabeza y cuello

Alrededor del 90% de los cánceres de cabeza y cuello son carcinomas de células escamosas, los cuales ocupan la sexta posición en incidencia mundial de los principales cánceres y están asociados a una mala prognosis, con un índice de supervivencia a 5 años menor del 50%.

La similitud entre las características morfológicas de las lesiones genitales producidas por VPH y las lesiones orales, así como las similitudes de los epitelios, la afinidad del VPH por la células epiteliales y su potencial oncogénico, llevaron a

plantear la posibilidad de que el virus tuviese también un papel importante en los carcinomas de células escamosas orales y faríngeos.^{16,17} Además, estos cánceres están fuertemente asociados a factores ambientales y factores de riesgo vinculados al estilo de vida, como son el consumo excesivo de tabaco y alcohol.

El cambio de la sociedad ante estos hábitos, los cuales están disminuyendo, y el incremento observado en la incidencia de los carcinomas de células escamosas, llevó a sugerir la existencia de otros factores etiológicos envueltos en el desarrollo de éstos, siendo demostrada la relación existente entre el VPH y el desarrollo de un subgrupo de carcinomas de células escamosas.^{18,19,20.}

El pronóstico de estos pacientes es substancialmente mejor que aquellos relacionados con el tabaco. De hecho, existen estudios que han demostrado las diferencias moleculares entre los carcinomas de células escamosas VPH positivos y los VPH negativos, que son las que pueden dar lugar a esas diferencias en respuesta del tratamiento en diferentes pacientes^{21,22,23.}

BIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR VPH EN CAVIDAD ORAL Y OROFARÍNGEA

La exhaustiva investigación llevada a cabo en la infección por VPH en el tracto genital ha permitido una mejor interpretación de los datos en cuanto a incidencia, prevalencia, historia natural, del modo de transmisión y factores de riesgo de la infección oral por VPH.

Mientras que en la cérvix el VPH penetra e infecta los keratinocitos de la capa basal por trauma en el epitelio cervical y exposición de la membrana basal,^{24,25} en la orofaringe se especula que el virus penetra por la capa basal del epitelio tonsilar, infectando las células de la cripta expuestas. Las zonas del epitelio

escamoso de éstas (basal, intermedio y capas superficiales), se alteran por la migración de células no epiteliales, que incluye el tráfico de antígenos, linfocitos y células presentadoras de antígenos y es la pérdida de la integridad estructural, la que deja a la membrana basal expuesta a la deposición de partículas virales^{25, 27}

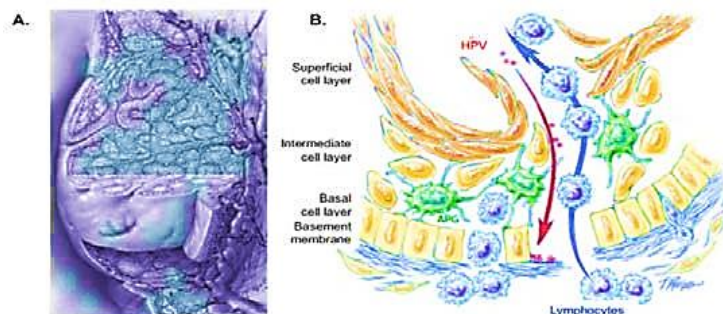


Figura 1.6.

A) Topografía de la amígdala palatina tonsilar ²⁸

B) El revestimiento del epitelio reticular especializado en las criptas tonsilares²⁸

TIPOS DE LESIONES

La infección por VPH abarca desde lesiones asintomáticas no visibles a aquellas visibles, las cuales pueden ser benignas o malignas. Habitualmente, suelen ser benignas, asintomáticas, y pueden persistir o reincidir de manera espontánea.

Las manifestaciones orales más comunes relacionadas con el VPH son:

- Verruga vulgar

Es la lesión más prevalente causada por el VPH en piel pero también puede ser encontrada en cavidad oral. Esta lesión normalmente está asociada a los genotipos VPH-2 y VPH-4. En boca, se puede encontrar en la superficie queratinizada de la encía. Estas verrugas son contagiosas y se pueden encontrar en la encía y paladar.

- Hiperplasia epitelial focal

También conocida como enfermedad de Heck. Es una afección benigna asintomática y de muy baja frecuencia y está causada por los genotipos VPH-13 y VPH-32. Se caracteriza por la aparición de múltiples pápulas circunscriptas o nódulos en la cavidad oral, especialmente en la mucosa labial, yugal y lingual. Tienen una evolución variable, aunque suele persistir durante unos meses o años, y extrañamente puede haber transformación maligna. Se presenta habitualmente en indígenas americanos, niños o adolescentes.

- Condiloma acuminado

Más frecuente en región ano-genital y considerado de transmisión sexual. En cavidad oral aparece en labios, paladar blando encía y lengua. Se relacionan con los genotipos VPH-2, VPH-6 y VPH-11. Clínicamente, las lesiones son similares en apariencia a los papilomas, pero normalmente con un tamaño mayor y más agrupadas. Suelen aparecer en cavidad oral debido al sexo oral, autoinoculación o transmisión vertical. Normalmente, están relacionados con el contacto oral-genital. Son lesiones que pueden ser eliminadas quirúrgicamente. Estudios de hibridación de ADN han detectado la presencia de los genotipos: VPH-2, VPH-6, VPH-11, VPH-16 y VPH-32 en el condiloma acuminado de la cavidad bucal, lesiones.^{29, 30}

- Papiloma bucal

Lesión benigna que aparece en cualquier parte de la mucosa bucal, principalmente en lengua, labios y paladar. La presencia de los genotipos VPH-6,

VPH-11, VPH-13, VPH-16 y VPH-32 sugiere el papel causal del virus en esta lesión.

En principio, no se conocía la presencia de los VPH en el papiloma bucal, pero posteriormente fue demostrada la presencia de partículas virales principalmente de los VPH-6 y VPH-11, estos hallazgos sugieren el papel causal de los VPH en el desarrollo de esta lesión.³¹

El virus del papiloma humano (VPH) forma parte de un grupo de virus ADN heterogeneo llamados papillomaviridae; este virus es causante de multiples lesiones hiperplisicas, verrucosas y papilomatosas de las células epiteliales de piel y mucosas, existen mas de 120 tipos de VPH, de solo 100 se conoce su secuencia genomica completa.

Los dos generos mas importantes son los papilomavirus alpha y los beta, la mayoría de los virus que infectan el areagenital pertenecen al genero alpha; segun sus características clinicas, se pueden subdividir en cut.neos y de mucosa. Si bien las infecciones por este virus son frecuentes en cavidad oral, este campo de la medicina se encuentra en estudio, debido a que la informacion sobre el tema no es concluyente, es prioritario para el estomatologo conocer las generalidades acerca del VPH y tratar las lesiones de una manera informada, este virus se asocia a un 35% de los casos de cancer de cavidad oral, de los cuales el 70% de ellos son de alto riesgo.

En Mexico, se tiene estimado que cerca del 43% de los hombres y del 17,5% de las mujeres, todos ellos sanos y sexualmente activos tienen alguna infeccion por VPH.¹⁰⁹

-Leucoplasia oral

Está considerada una lesión potencialmente malignizable debido a la alta frecuencia de carcinomas bucales desarrollados en zonas donde existe leucoplasia oral. Clínicamente está definida como una placa o parche blanco que no puede ser eliminada al frotarse. Los genotipos VPH-6, VPH-11, VPH-16 y VPH-

18 se han encontrado en lesiones leucoplásicas con diferentes grados de displasia y en aquellas potencialmente malignizables.

-Liquen plano oral. Es una enfermedad relativamente común de etiología desconocida, que puede comprometer la piel y las membranas de la mucosa bucal. El liquen plano ha estado asociado a diversas enfermedades generalizadas como pueden ser la diabetes, la hipertensión o las alteraciones inmunológicas. Las lesiones bucales pueden encontrarse en cualquier superficie de la mucosa, pero la mucosa bucal está casi siempre afectada y la lengua comúnmente comprometida. La posible etiología viral ha sido también propuesta por recientes estudios con presencia de VPH en un alto porcentaje de las lesiones bucales. Hasta el momento, los genotipos VPH-11 y VPH-16 se han encontrado asociados a estas lesiones.

-Carcinoma epidermoide o carcinoma oral de células escamosas

El carcinoma epidermoide es la neoplasia maligna más común de la cavidad bucal. Se ha descrito con mayor frecuencia en zonas como: lengua, piso de la boca, mucosa alveolar, paladar, mucosa vestibular. Los factores etiológicos ambientales a los que se atribuye la formación del cáncer bucal son: tabaco, alcohol, sífilis, deficiencias nutricionales, luz solar, calor proveniente de diversas fuentes tales como, la boquilla de la pipa, fumar con la brasa hacia adentro, combustión del tabaco, traumatismos e irritación. Lesiones potencialmente malignas antes descritas pueden evolucionar a carcinomas epidermoides. Los VPH-16 y VPH-18 son los tipos de virus más comunes en el carcinoma bucal, Además, los VPH-2, VPH-6 y VPH-11 han sido hallados en carcinoma de células escamosas.³²

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN Y ADQUISICIÓN

Los mecanismos de transmisión de la infección oral por VPH aún no están claramente definidos, aunque existe fuerte evidencia de que son a través del contacto sexual.

- **Horizontal:** datos de diferentes estudios muestran resultados conflictivos y sigue habiendo un amplio debate sobre este tema. El hecho de que los comportamientos sexuales son factores co-lineales hace que resulte difícil diferenciar qué comportamientos transmiten la infección por VPH a la cavidad oral.

Algunos otros estudios apuntan al contacto oral-genital u oral-anal como posible causa para la transmisión, pero aunque el sexo oral ha sido asociado significativamente con la prevalencia de VPH oral en muchos de ellos, existen otros en los que no se ha encontrado asociación. La mayor incidencia de cáncer orofaríngeo encontrada en las parejas de mujeres con cáncer cervical con respecto a la población general apoya la idea de la transmisión del VPH desde la región genital de una mujer infectada a boca durante el sexo oral.³³ Otros estudios, como el realizado por Kreimer en una cohorte de hombres sanos de diferentes países, muestran una prevalencia similar en individuos que reportaron no haber tenido sexo oral con aquellos que sí indicaron esta práctica (3,8% vs. 4,1%).^{34,35}

Otros estudios apuntan a los besos íntimos como posible causa de transmisión oral, como algunos recientes, donde se ha visto una asociación entre una infección por VPH oral y aquellos sujetos con un elevado número de parejas/besos íntimos, incluso en los que nunca habían practicado sexo oral, si bien el número de éstos era reducido.^{36,37}

- **Vertical:** también se han sugerido otro tipo de transmisiones que no sean sexuales. El estudio longitudinal denominado “The Finnish Family HPV Study” (FFHPVS), llevado a cabo en madres finlandesas y sus hijos con muestras de sangre del cordón umbilical y de la placenta, muestra datos de infección oral por VPH en los recién nacidos.
- La concordancia de genotipos de VPH con el de las madres, al menos durante los dos primeros meses de vida, sugiere un transmisión vía placenta o cordón umbilical.³⁸ Se encontró concordancia asociada significativamente en muestras orales de aquellos recién nacidos en los que se detectó previamente el VPH en placenta.

- **Autoinoculación:** aunque no hay datos acerca de la autoinoculación o cualquier otra transmisión de tipo no sexual, no podemos descartar esta posibilidad. Estudios realizados de genotipos de VPH entre muestras cervicales y orales muestran tasas bajas, como el metanálisis realizado en una cohorte de mujeres en Italia, donde se encontró una concordancia de genotipo del 27%,³⁹ demostrando sólo cierto grado de dependencia con respecto a los genotipos cervicales. Cifras similares se encontraron en otros estudios donde se buscaba la concordancia entre muestras orales vs. anales/cervicales.^{40,41} Estos datos de baja concordancia entre las muestras, específicamente la baja concordancia de genotipo en un mismo individuo, hace pensar que la auto-transmisión a boca es poco común, pero sin poder descartarla.
- **Fómites:** tampoco existe evidencia, pero también se ha sugerido dicha transmisión por fómites como posible causa de infección oral por VPH.

INCIDENCIA DE LOS CÁNCERES DE CABEZA Y CUELLO

A nivel mundial, la OMS estimó en 2002 una incidencia anual de 600.000 nuevos casos de cánceres de cabeza y cuello, los cuales afectan en su mayoría a la cavidad oral (389.000 casos), la laringe (160.000) y la faringe (65.000), y alrededor de 300.000 personas mueren a causa de estos cánceres cada año, aunque los datos son variables dependiendo del área geográfica estudiada, dos tercios de estos casos corresponden a países en vías de desarrollo.⁴²

Se encuentra una alta incidencia en India, Australia, Hungría, Francia, Brasil y Sudáfrica, siendo el área más afectada Melanesia, con una tasa de incidencia de 29,0 por cada 100.000 hombres y 16,9 por cada 100.000 mujeres.⁴³ Estas elevadas tasas, en una población relativamente pequeña, pueden ser debidas al uso del betel masticado (nuez de areca) y a los hábitos tabáquicos de esta zona.

Como regiones de alto riesgo de cáncer de cavidad oral también se encuentra la zona sur y central de Asia, Europa del sur y occidental y la zona sur de África. La

incidencia anual estimada para cánceres de cavidad oral es de 275.000 casos nuevos y de 130.300 para cánceres orofaríngeos e hipofaringe.¹⁰³ Además, la proporción varía según el sexo y, de acuerdo con la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC), la incidencia media global específica por edad de cáncer de cavidad oral/labios y cáncer faríngeo (excluyendo nasofaringe pues es un cáncer de cabeza y cuello relacionado con el virus del Epstein-Barr) para hombres es de 12,7 por 1.000.000 comparado con el 3,7 para mujeres. Esta disparidad puede ser debida a la presencia de los factores de riesgo más importantes para estos tipos de cáncer, como son el consumo elevado de alcohol y tabaco, así como la exposición al sol para el cáncer de labio en trabajadores al exterior. No obstante, el cáncer oral en mujeres está aumentando sus cifras en ciertos países.⁴⁴

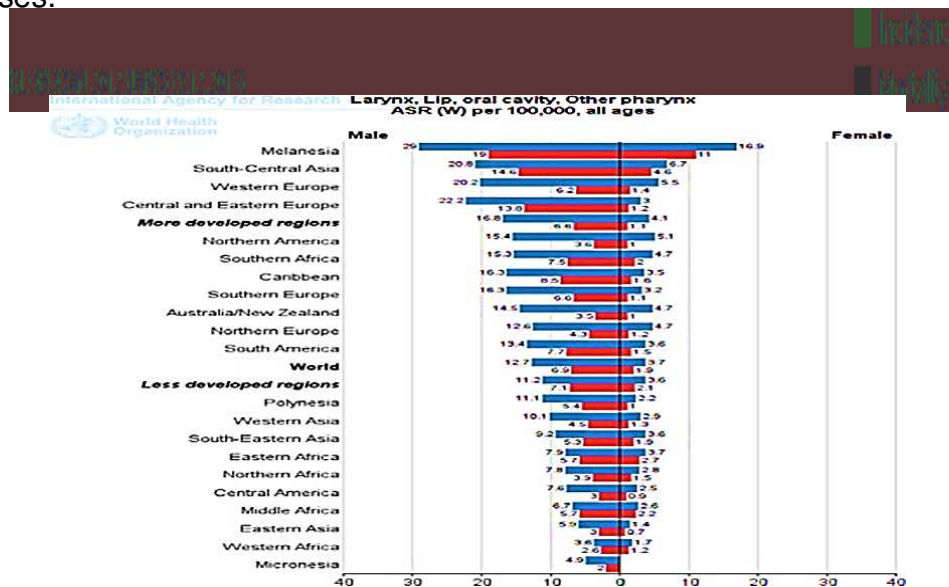


Figura 1.7. Incidencia y mortalidad del cáncer de cabeza y cuello por sexo, en el mundo⁴⁵

En Europa, las tasas de incidencia estimada calculadas son de 19,0 por 100.000 para hombres frente al 3,9 en mujeres. Hungría es el país con las tasas más altas, con un 40,9 por 100.000 en hombres y 8,0 en mujeres. También son altas las cifras de Portugal y Francia, con cifras de 29,1 y 22,2 por 100.000 en hombres y 3,2 y 6,3 en mujeres. Los datos para España, en comparación, muestran una incidencia estimada de cáncer de cavidad oral y labios, laringe y

orofaringe (excluyendo nasofaringe) mucho más baja, con cifras del 19,1 por bajas en cuanto a mortalidad, con un 6,6 por 100.000 en hombres y del 1,0 en mujeres.

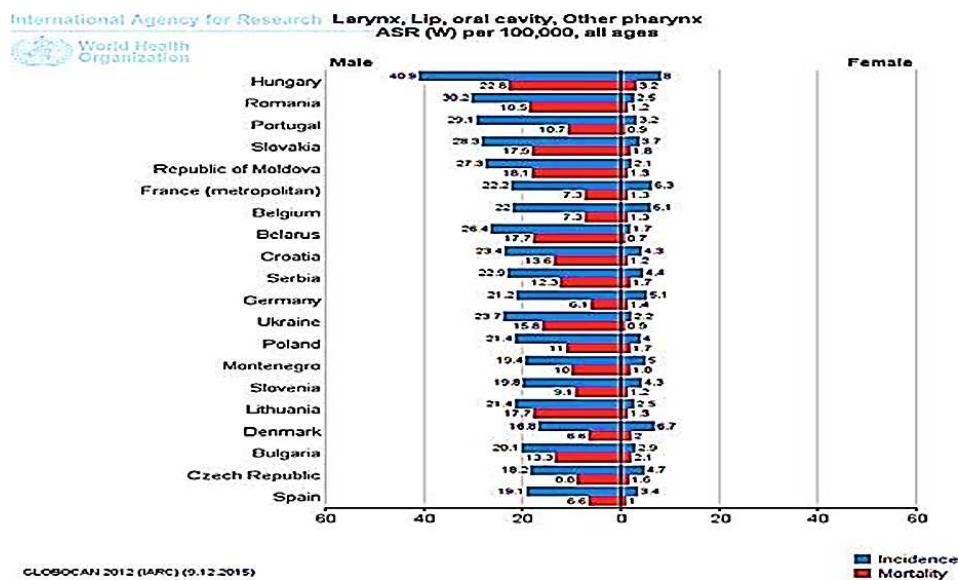


Figura 1.8. Incidencia y mortalidad del cáncer de cabeza y cuello por sexo, en Europa.

CÁNCERES DE CAVIDAD ORAL Y CÁNCERES OROFARÍNGEOS

La relación del VPH en la carcinogénesis de cabeza y cuello se conoce desde hace 30 años, no obstante, ha sido recientemente cuando se ha reconocido como factor de riesgo emergente la infección por VPH para el desarrollo de carcinomas orofaríngeos de células escamosas.⁴⁵ Los cánceres de cabeza y cuello pero distintos estudios han sugerido que alrededor del 4-6% de los cánceres orales ahora ocurren a edades más tempranas,⁴⁶ encontrándose un aumento en sujetos entre los 18-45 años, especialmente en cánceres de cavidad oral y de orofaringe. Estos sujetos no suelen presentar los factores de riesgo tradicionales de los cánceres orales ya expuestos anteriormente, como son el tabaco y el alcohol.

La incidencia de los carcinomas orales de células escamosas ha aumentado significativamente en las últimas 3 décadas en varios países, siendo el VPH la causa subyacente.^{47, 48,49}

El cáncer de cavidad oral y el cáncer orofaríngeo representan un grupo importante dentro de los cánceres de cabeza y cuello, ya que representan el 50% de los procesos malignos de esa zona corporal. Los tumores de cavidad oral y orofaringe pueden ser epiteliales, mesenquimales o hematolinfoides. Dentro de estos, los tumores epiteliales se clasifican en los que se originan en el epitelio de recubrimiento de la cavidad oral y orofaringe y los derivados de los tejidos de las glándulas salivares.⁵⁰

Con frecuencia, las neoplasias orales y orofaríngeas han sido estudiadas en conjunto, ya que existía la noción de que compartían aspectos etiológicos, fisiopatológicos, abordajes diagnósticos y principios de tratamiento, aunque las evidencias recientes sugieren que, además de los factores de riesgo derivados de la exposición al tabaco y el alcohol, el VPH juega un papel importante en la patogénesis del carcinoma escamoso de cavidad oral, y especialmente en orofaringe, con independencia de la participación del tabaco, el alcohol o ambos.^{51,52,53} Pero la asociación del VPH es heterogénea, ya que es causa establecida en los cánceres orofaríngeos (incluyendo amígdalas, base de la

lengua y otras partes de la faringe)^{54,55} aunque el papel etiológico en los cánceres de cavidad oral no está tan claro.

La incidencia de los cánceres de cavidad oral (OCCs, siglas en inglés) ha disminuido en años recientes en casi todo el mundo, consistente con el cambio en el hábito tabáquico.^{53,54} Por el contrario, la incidencia del cáncer orofaríngeo (OPC) ha incrementado en los últimos 20 años en diversos países, como Australia, Canadá,^{55,56,57} Suecia⁵⁷ y los EEUU.^{58,59} Estos patrones de incidencia tan divergentes para estos dos tipos de cánceres llevaron a pensar en otra exposición, además del tabaco, para esa incidencia creciente sobre todo del cáncer orofaríngeo, especialmente entre hombres jóvenes.

En un estudio realizado con bases de datos, para investigar el papel del VPH como causa del aumento del cáncer orofaríngeo en algunos países y si éste representaba un fenómeno global, se evaluó la incidencia del mismo y el cáncer de cavidad oral en 23 países de cuatro continentes. Se observó un aumento 2002 en países desarrollados. La incidencia de este cáncer creció significativamente en varones de los EEUU, Australia, Canadá, Japón y Eslovaquia, a pesar del descenso significativo o no, de los de cavidad oral. Además, el aumento en los orofaríngeos estuvo acompañado de un descenso del cáncer de pulmón. La magnitud del aumento en la incidencia fue significativamente alta en edades jóvenes. En cambio, en todos los países con un aumento de la incidencia del cáncer orofaríngeo en mujeres (Dinamarca, Estonia, Francia, Holanda, Polonia, Eslovaquia, Suiza y Reino Unido) se apreció también un incremento concomitante del de cavidad oral y del cáncer de pulmón. En España, se obtienen datos de tasas de incidencia entre los años 1998 y 2002, diferenciados por sexos y por tipo de cáncer (orofaríngeo y cavidad oral), encontrando una tasa de incidencia de 5,7 en hombres y 0,4 en mujeres por 100.000 en el caso de los orofaríngeos y del 9,8 en hombres y 2,7 en mujeres por 100.000, en los de cavidad oral. Este aumento en la incidencia fue significativo en los cánceres de cavidad oral.⁶⁰ Ver Figura 1.9.5.1-1

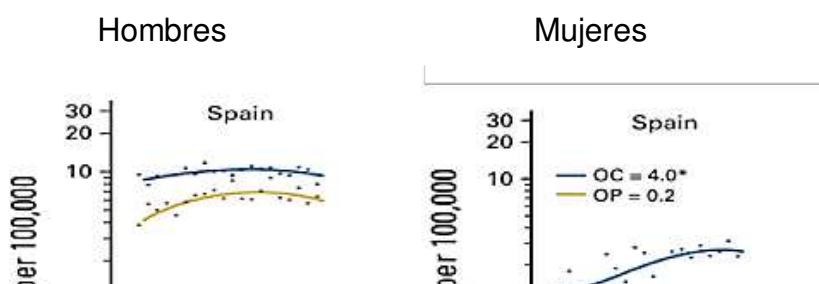


Figura 1.9. Tasas de incidencia del Cáncer Orofaringeo (OP; amarillo) y del Cáncer Cavidad Oral (OC; azul) en España⁶⁰

Por tanto, se sugieren diferencias significativas en cuanto a sexo en el potencial impacto del VPH en la incidencia del cáncer orofaríngeo. En cuanto a mujeres, parece ser que el hábito tabáquico y alcohólico⁵³ podrían explicar el aumento de estas incidencias tanto en cánceres orofaríngeos como en cavidad oral y de pulmón. Tal vez, este cambio de hábitos enmascare el potencial efecto que el VPH está teniendo en mujeres en cuanto a la incidencia del cáncer orofaríngeo.⁶⁰

PREVALENCIA DE LOS CÁNCERES DE CAVIDAD ORAL Y CÁNCERES OROFARÍNGEOS

Muchos estudios indican que las infecciones por VPH juegan un papel importante en el desarrollo de una carcinogénesis oral^{52,53} aunque su interpretación es complicada por la extrema variabilidad en la prevalencia encontrada en los estudios con muestras de tejidos de lesiones de carcinoma orales de células escamosas con genotipos de VPH oncogénicos, junto con los estudios epidemiológicos de casos y controles con individuos sanos, que son los que han demostrado la evidencia del efecto etiológico del VPH en los carcinomas orales de células escamosas.⁶¹

Los carcinomas orales de células escamosas se han caracterizado clínicamente por la presencia de secuencias de DNA de genotipos de alto riesgo de VPH en los tumores, siendo aproximadamente el 95% DNA del VPH-16 y predominantemente

en el carcinoma orofaríngeo de células escamosas, localizadas en las regiones lingual y palatina tonsilar con una mala diferenciación de histopatología basaloide.⁶¹

En una revisión sistemática que incluía 60 estudios de casos y controles en cánceres de cavidad oral y orofaríngeos en nueve países, se encontró una prevalencia total del 26% (95% IC; 24,7%-27,2%) y se observó que en tejidos de biopsia de cáncer de cavidad oral, el DNA del VPH estaba presente en el 3,9% frente a un 18,3% en orofaríngeos. Además, se comprobó que el 89,3% correspondían al genotipo de alto riesgo VPH-16.⁶² En otro estudio de casos y controles realizado en una cohorte de varones de EEUU, México y Brasil, se relacionó el riesgo de cáncer orofaríngeo con la infección por VPH-16, encontrando una OR de 14,6 (95% IC; 6,3%-36,6%). También se observó en infecciones orales con cualquiera de los 37 genotipos de alto riesgo de VPH [OR=12,3% (95% IC; 5,4%-26,4%)].^{63, 64}

En el estudio realizado en Suecia de casos y controles, el 36% de los pacientes con cáncer tuvo al menos una muestra positiva para VPH de alto riesgo⁶⁵, siendo el 81% de los casos VPH-16 frente al 0,94% encontrado en los controles positivos para genotipos de alto riesgo. Para cánceres orales y orofaríngeos de células escamosas, los datos demostraron que una infección por VPH era riesgo determinante para el cáncer oral [OR=63 (IC 95%; 14%-280%)]. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a sexo y prevalencia.

Casi todos los estudios coinciden en la mayor prevalencia del genotipo VPH-16, aunque hay excepciones como el realizado por Remmerbach,⁶⁶ que encontró dentro del 65% de las muestras positivas para DNA-VPH en lesiones cancerosas, que el VPH-6 fue el genotipo más prevalente (64%). Además, en países como Grecia (44%),⁶⁷ India (47%)⁶⁸ e Italia (86%),⁶⁹ el VPH-18 fue el genotipo más frecuente encontrado en las muestras de carcinomas orales de células escamosas.

PREVALENCIA Y DISTRIBUCIÓN DE GENOTIPOS DEL VPH EN CAVIDAD ORAL EN INDIVIDUOS SANOS

La relación del VPH con el cáncer oral hace importante la estimación de la presencia de VPH en individuos sanos. En estudios previos de casos y controles, ya se observan diferencias de prevalencia entre pacientes con lesiones orales e individuos sanos. Comparado con la infección genital, las cifras se ven reducidas y la presencia de VPH oral parece ser cerca de 10 veces menos prevalente que la infección en la zona genital, por ejemplo, en hombres (4% vs. 40%).^{54, 70}

Las estimaciones de prevalencia oral, además, varían según países y poblaciones estudiadas, encontrando rangos que van del 0,6% al 81%.^{54,57,60,61,67,68,69,70} Esta variabilidad viene sugerida por la gran heterogeneidad de los estudios, con diferencias en los tamaños de muestra, el diseño de los estudios y por los diferentes métodos de recogida de muestra junto con su procesamiento y genotipado. Todo esto hace que los datos sean difíciles de comparar y que limiten la interpretación de los resultados para llegar a conclusiones unánimes. Además, son escasos los datos acerca de la distribución de genotipos, encontrándose su presencia en infecciones asintomáticas, en lesiones benignas y también malignas, tanto de tipos de alto como de bajo riesgo.

En el mayor estudio realizado en los EEUU, se encontró una prevalencia global de 6,9% (IC 95%; 5,7%-8,3%) en una población total de 5.501 sujetos entre 14 y 69 años.¹³⁰ En este estudio las muestras se recogieron mediante enjuague bucal. Además, se encontraron diferencias significativas entre sexos, con un 10,1% de prevalencia en hombres y 3,6% en mujeres, consistente además con los datos en cuanto a distribución por sexos de los cánceres orofaríngeos asociados al VPH. Los genotipos de alto riesgo se encontraron en el 3,7% (95% CI, 3,0%- 4,6%) de las muestras VPH-positivas y los de bajo riesgo en el 3,1% (95% CI, 2,5%-3,9%). El más prevalente fue el VPH-16, presente en el 1,0% (95% CI, 0,7%-1,3%). En sujetos con edades comprendidas entre los 18-24 y los 25-29 años, se observan prevalencias de 5,6% (IC 95%; 4,1%-7,5%) y 7,1%(IC 95%; 4,3%-11,6%), respectivamente.

Resultados muy parecidos se observaron en otro estudio realizado utilizando los datos obtenidos en los años 2009-2010 por parte de la Encuesta Nacional de

Examen sobre Salud y Nutrición (NHANES) y llevado a cabo por el centro nacional de estadística de la salud de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) en una muestra representativa de población civil no institucionalizada, con edades comprendidas entre los 18 y los 69 años (edad media 42 años). De los 4.846 participantes en el estudio, el 7,3% (IC 95%; 6,0%-8,9%) presentó una infección oral por VPH de uno o más tipos, con una presencia tres veces mayor en hombres. También fueron similares los datos de prevalencia de tipos oncogénicos, presentes en un 3,1% de los participantes.⁷¹ En las muestras recogidas mediante enjuague bucal, fue el VPH-16 el más prevalente [1,1% (95% CI, 0,8%-1,4%)], seguidos por orden de prevalencia los genotipos VPH-62 (0,84%), VPH-55 (0,66%), y VPH-66 (0,61%). El VPH-18 se encontró en un 0,21% (95% CI, 0,09%-0,48%) de la población.

Por otra parte, en el estudio de Pickard,⁷² llevado a cabo en estudiantes universitarios de 18-30 años expone unos datos ligeramente más bajos, con un 2,4% (IC 95%; 1,4%-3,4%) de prevalencia del virus en cavidad oral y 2,7% (IC 95%; 1,7%- 3,8%) al cabo de tres meses, además de observar una menor presencia del VPH-16, 0,2% (IC 95%; 0%-0,4%), en la visita inicial. El autor alude al rango de edad escogido para el estudio, ya que se ha visto en otros que la prevalencia del VPH oral aumenta con la edad.^{73, 74,75}

En un estudio realizado en una cohorte internacional de 1.688 hombres sanos de México, Brasil y EEUU, con edades comprendidas entre los 18 y los 74 años, con una media de edad de 31 años, la prevalencia de los 38 tipos encontrados fue del 4,0% (95% CI, 3,1%-5,0%). Además, entre los diferentes países se observó una prevalencia similar de los 12 genotipos de alto riesgo [1,3% (95% CI, 0,8%-2,0%)], siendo el más común el VPH-16, presente en el 0,6% (95% CI; 0,2%-1,1%), destacando la mayor frecuencia del VPH-55 en México con respecto a los otros países y sugiriendo que la prevalencia de los diferentes genotipos puede variar según las poblaciones estudiadas.⁷⁴

En México se realizó un estudio transversal con un muestreo por conveniencia en alumnos de uno u otro sexo de las facultades de medicina, farmacia, derecho,

educación, administración, psicología y biología, de la Universidad Autónoma del estado de Morelos (UAEM), durante el periodo de noviembre de 2000 a mayo de 2001. Previo consentimiento informado, los estudiantes proporcionaron muestras genitales y contestaron una encuesta auto aplicada sobre características sociodemográficas y de comportamiento sexual. Las muestras genitales se tomaron con el “Specimen Collection Kit” [Digene, Maryland, Estados Unidos de América (EUA)]. La muestra de las mujeres se obtuvo por auto- toma de células vaginales, y para ello cada participante recibió instrucción verbal de un miembro del equipo de investigación para que, mediante un hisopo estéril, tomaran una muestra del introito vaginal por medio de un frotamiento vigoroso de las paredes. En los hombres un miembro del equipo de investigación previamente entrenado colectó células exfoliativas del surco balanoprepucial y el glande, utilizando un hisopo estéril para hacer un frotamiento vigoroso del área mencionada. En ambos casos, el hisopo con el material colectado se depositó en un tubo con medio de mantenimiento que, de inmediato, se transportó a laboratorio y fue congelado a -20°C hasta su procesamiento.¹⁰⁸

La identificación de la infección por los VPH oncogénicos o de alto riesgo se hizo mediante la técnica de CH de acuerdo con las instrucciones del fabricante (Digene HPV test Hybrid Capture II), la cual busca ADN del VPH. Este procedimiento desnatura el ADN de la muestra para hibridarlo con una mezcla de sondas de ARN de 13 diferentes VPH oncogénicos (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68). El híbrido (ADN:ARN) se retiene mediante un anticuerpo a una microplaca de 96 pozos; posteriormente se adicionan anticuerpos IgG anti-híbridos conjugados a fosfatasa alcalina; se agrega el substrato y se detecta la reacción mediante quimioluminiscencia, cuantificada ésta en un luminómetro al compararla con los controles respectivos. El análisis estadístico exploratorio, univariante, bivariante y estratificado se realizó con el paquete SPSS 10.0.

Los resultados del estudio fueron que participaron en el estudio 233 alumnos, de los cuales 39 no habían iniciado su vida sexual (30 mujeres y nueve hombres). En ninguno de estos últimos se detectó ADN del VPH. Para los análisis posteriores se consideró sólo a los individuos que habían iniciado su vida sexual al momento de

la encuesta, 71 hombres y 123 mujeres. La prevalencia del VPH en esta población fue de 14.4%; la frecuencia de la infección fue mayor en mujeres que en hombres: 17.9 vs 8.5%, respectivamente.

Las relaciones sexuales con parejas ocasionales mostraron un comportamiento contrastante, pues aumentó la prevalencia del VPH en los hombres y disminuyó para las mujeres. Las relaciones con parejas del mismo sexo se asociaron con un incremento en la presencia del virus en los varones. No se encontró significancia estadística en ninguna de las variables anteriores (cuadro I). En las mujeres se detectaron tres asociaciones significativas: haber tenido dos o más parejas sexuales en toda la vida, haber tenido dos o más parejas sexuales durante el último año, y haber utilizado en la última relación sexual anticonceptivos hormonales o espermicidas. En hombres sólo el consumo de cocaína se asoció de manera significativa con la presencia del VPH. El uso de cocaína en varones estuvo asociado con la frecuencia en el consumo de alcohol, el número de parejas sexuales en diferentes periodos de tiempo y el haber tenido relaciones sexuales con parejas ocasionales.

El VHS-2 (5.9%) reportada en estudiantes del mismo universo poblacional.⁷⁷ Estos resultados son contrarios a lo esperado, si se consideran otros grupos poblacionales, como trabajadoras sexuales de la Ciudad de México (43% VPH vs 65.1% VHS-2)⁷⁷,^{78,79} y mujeres mexicanas de muestras poblacionales (14.5% VPH vs 29.8% VHS-2);^{80,81} en ambos casos la sero prevalencia del VHS- 2 es mayor que la prevalencia del VPH. La frecuencia del VPH en la muestra de universitarios podría ser aún mayor, debido a que sólo se identificaron 13 de los 30 genotipos virales que infectan el tracto genital y a que no se corroboró la calidad de las muestras biológicas a través de la determinación en ellas del gen de hemoglobina. No obstante, este estudio muestra que aun evaluando solamente los tipos oncogénicos del VPH, su frecuencia es alta en población joven y por ello se plantea utilizarla como un marcador biológico para evaluar el comportamiento sexual.

La autotoma de la muestra vaginal tiene la ventaja de una mayor aceptación, toda vez que la maniobra practicarse en la población de estudio, además de que con ello se

disminuiría la participación. Por otra parte, la autotoma vaginal tiene la desventaja de una menor sensibilidad y especificidad que la muestra cervical colectada por personal capacitado, sin embargo, un par de investigaciones demostraron una concordancia por arriba de 80% entre la autotoma vaginal y la colecta cervical.^{82, 83}

La prevalencia por el VPH fue mayor en mujeres que en hombres, y aunque dicha diferencia no fue significativa se decidió analizar por separado, en hombres y en mujeres, la frecuencia de infección por el VPH y su relación con los comportamientos sexuales y otras características sociodemográficas.

El 17.9% del VPH que se encontró en la muestra de mujeres de la UAEM es mayor al reportado en mujeres de una muestra poblacional del estado de Morelos (14.5%)¹⁰ y menor al encontrado en grupos con prácticas de riesgo (43% en trabajadoras sexuales y 69% en mujeres VIH positivas); estos datos sugieren que las mujeres de nuestro estudio probablemente se encuentren en una situación intermedia entre las poblaciones con prácticas de alto riesgo y los grupos con comportamientos de bajo riesgo.

En mujeres, el riesgo de infección por el VPH se asoció con el aumento en el número de parejas sexuales en diferentes periodos de tiempo. Este es un indicador de comportamiento sexual que nos habla del incremento de la probabilidad de entrar en contacto con una pareja sexual que porte al agente infeccioso.⁸⁵ El número de parejas sexuales es un indicador de riesgo para adquirir ITS, que ha sido referido en forma constante en diversos estudios. Por otra parte, en mujeres, la utilización de anticonceptivos hormonales o espermicidas en la última relación sexual se asoció con la presencia del VPH; dicha relación ha sido reportada en universitarias de Canadá y EUA. Así, el uso de métodos anticonceptivos, hormonales o espermicidas, podría ser un reflejo de la no utilización del condón.

Si bien el estudio del VPH se ha enfocado a las mujeres, en nuestra investigación también se incluyeron muestras de 71 varones sexualmente activos, con una prevalencia del VPH de alto riesgo de 8.5%. En Morelos un estudio en 96 hombres encontró una frecuencia de 19.8% de VPH oncogénicos;²⁰ en esa investigación se empleó como técnica de detección la RCP y se confirmó la calidad de las muestras. Con los

universitarios de la UAEM se utilizó la técnica de CH y no se verificó la calidad del material colectado; estas son parte de las posibles causas de la diferencia entre ambos estudios, además de la diversidad entre las poblaciones.

En hombres, la infección por el VPH se asoció con el consumo de cocaína; el uso de esta droga se ha relacionado con otras ITS en diversos estudios.^{21,22} La cocaína por sí misma no tiene efecto sobre la prevalencia del VPH, sin embargo, su utilización aumentó de manera directamente proporcional con respecto a algunos comportamientos sexuales de riesgo para adquirir ITS en los universitarios estudiados; esta misma relación la reportó Hser al asociar el consumo de cocaína con el haber tenido más de una pareja sexual durante el último año, y la no utilización de condón en la última relación sexual.²³

Algunas limitaciones de esta investigación fueron la autoselección de la población y el tamaño de la muestra estudiada. Esta última originó una baja potencia estadística en el cálculo de los riesgos de infección por el VPH, lo que daría como resultado la ausencia de diferencias significativas cuando en realidad sí existen. La baja potencia se pone de manifiesto particularmente en los hombres, los cuales por cuestiones culturales no se encuentran habituados a cooperar cuando se trata de proporcionar muestras biológicas tomadas directamente de genitales.

La prevalencia del VPH es alta en la población universitaria estudiada; en mujeres existe una asociación entre la infección por el VPH y comportamientos sexuales de riesgo para adquirir ITS, por lo cual se pone de manifiesto la pertinencia de la utilización del VPH como un marcador biológico de comportamiento sexual en mujeres. En hombres es necesario ampliar la muestra para obtener conclusiones, ante su limitada participación en esta investigación.

También existen estudios en América Central y Sudamérica en cuanto a prevalencia oral del VPH en individuos sanos. En Costa Rica y utilizando datos obtenidos de un estudio diseñado para evaluar la eficacia de la vacuna frente a la persistencia de infección de los genotipos VPH-16/18 en zona cervical y lesiones precancerosas, se encontró en la cohorte de 2.926 mujeres entre 18-25 años que

formaban parte del brazo control del estudio, y donde ninguna recibió vacuna frente al VPH, una prevalencia de la infección de 1,9% (IC 95%; 0,9%-1,7%)⁹⁵, siendo el 1,3% de los genotipos, carcinogénicos. Además del VPH-16, el genotipo más frecuente y presente en el 0,4% de la cohorte, también se detectaron los de alto riesgo VPH-51 y VPH-52 en una proporción similar (0,3% y 0,2% respectivamente). Los genotipos de bajo riesgo más frecuentes fueron el VPH-66 y VPH-44. Asimismo, en las infecciones por más de un genotipo (0,4%), el VPH-51 fue la co-infección más común seguida del VPH-16.⁷⁶

Estudios con un menor número de individuos evaluados, como el realizado en una cohorte de 205 hombres en San Juan de Puerto Rico, también aportan datos de la prevalencia oral del VPH en Latinoamérica, con un resultado del 20% (IC 95%; 14,8%-26,1%). El 10,7% de los genotipos eran de alto riesgo y el genotipo de bajo riesgo VPH-6 fue el más frecuente (3,9%). Entre los de alto riesgo, el más prevalente fue el VPH-52 (2,9%), detectándose DNA de VPH-16 en un 2,4% (IC 95%; 0,8%-5,6%). Los participantes en este estudio se reclutaron en una clínica de salud sexual donde la mitad de la muestra era VIH positivo y cerca del 30% manifestó tener relaciones homosexuales, no siendo estadísticamente significativo la positividad por VIH para encontrar infección oral por VPH ($p=0,422$).⁷⁷

En Brasil, y en una población de 50 sujetos con edades comprendidas entre los 16-52 años y sin signos de neoplasia en las vías respiratorias altas o cualquier otra patología orofaríngea, la prevalencia fue del 14%, detectándose sólo los genotipos de alto riesgo VPH-16, VPH-18, VPH-52 y VPH-61, este último fue el más prevalente. Las muestras se cogieron mediante raspado quirúrgico previa anestesia.⁷⁸ En otro estudio brasileño con una muestra mayor ($n=559$), pero sólo de hombres y con una media de edad de 23 años, la prevalencia encontrada fue del 1,3%. En este caso, las muestras se recogieron mediante cepillado. El 28,5% de las muestras positivas fueron infecciones por genotipos de alto riesgo y el 42,8% de ellas fueron infecciones con más de un genotipo. Los tipos de bajo riesgo detectados fueron VPH-6, VPH-11 y VPH-89. Los de alto riesgo, VPH-52 y

VPH-53. El estudio no aporta datos específicos de prevalencia para cada genotipo encontrado.^{78, 79}

Datos de Europa ofrecen una prevalencia en cavidad oral del 9,3% en 483 muestras de jóvenes de 18-23 años en Suecia, donde el 7,2% fueron infecciones por genotipos de alto riesgo, el 15,5% co-infecciones y en el que aparecieron 13 genotipos diferentes, siendo el más frecuente el VPH-16 (2,9%; IC 95%; 1,7%-4,8%). Sólo se observó un genotipo de bajo riesgo, el VPH-42, presente en un 1% de la muestra.⁸⁰ Sin embargo, en 337 adolescentes de una escuela secundaria (17-21 años) de este mismo país, la prevalencia encontrada fue del 1,8% (3,1% en mujeres vs. 0,6% en hombres). Hay que destacar que el 64% de las mujeres estaban vacunadas frente al VPH pero no se encontraron diferencias significativas entre aquellas que recibieron la vacuna frente a las que no (3,7% vs. 1,9%; $p=0,08$, OR=2,0). Además, el VPH-16 fue el genotipo más frecuente (4/6), encontrándose también los de alto riesgo VPH-56 y VPH- 58, ambos en la misma proporción (1/6).⁸¹

Kujan, en el Reino Unido, obtuvo datos del 12,5% de prevalencia de infección oral por VPH en mujeres y del 3,9% en hombres, en un estudio en voluntarios sanos procedentes de una clínica dental, el cual se diseñó para evaluar la viabilidad del uso de muestras por raspado mediante citología basada en líquido y fue realizado en un número reducido de sujetos ($n=50$).⁸²

Grecia presentó un 9,5% (IC 95%; 5,5%-14,9%) de infección oral por VPH en muestras recogidas mediante citocepillo de 169 pacientes asintomáticos, entre los 14-85 años, por revisión periódica de su cavidad oral. Los genotipos encontrados, en orden de prevalencia, fueron el VPH-6, VPH-16 y VPH-11.^{83, 84,85,}

Finlandia es conocida por su estudio prospectivo realizado por la universidad de Turku, y conocido como el Finnish Family HPV Study (FFHPVS), donde miembros de 329 familias fueron reclutados para esclarecer la dinámica de la infección por VPH oral y genital entre padres e hijos^{86,87} En este estudio se observó una prevalencia de base del 17% en mujeres antes del parto y una prevalencia puntual que varió del 15% al 24% durante los 6 años de seguimiento del estudio. El

genotipo más frecuente encontrado en la visita basal fue el VPH-16 (10,5%) seguido del VPH-6 (2,2%) y el VPH-66 (0,9%) con infecciones múltiples en el 1,5% de los sujetos y estando presente el VPH-16 en todas ellas. Además, este genotipo fue el más prevalente a lo largo de todas las visitas de seguimiento durante los 6 años de duración del estudio, seguida de los genotipos VPH-6, VPH-18, VPH-56 y VPH-66.

No existen datos suficientes en voluntarios sanos acerca de la prevalencia de la infección oral por VPH y los rangos varían del 8,0% al 23,3%. Cañadas *et al.*⁸⁴ encontraron una prevalencia del 7,9% (IC 95%; 4,9%-13,5%) en su muestra. El estudio lo realizó en una población considerada de alto riesgo, mujeres prostitutas, y las muestras fueron recogidas mediante cepillado dental. Contrariamente a lo observado en la mayoría de los estudios, el genotipo más prevalente fue el de bajo riesgo VPH-6 (2,7%), aunque el VPH-16 se observó en un porcentaje similar (2,1%). Además, también se detectó el genotipo VPH-11. En otro estudio de casos y controles realizado en pacientes tratados en el departamento de Medicina y cirugía bucofacial de la Universidad Complutense de Madrid en individuos sanos con mucosa oral normal, que fueron asistidos en el Colegio de Odontología para una extracción de muelas,⁸⁵ la presencia de infección por VPH oral en los controles fue del 6,7% (2/30). Dentro de las muestras positivas, también el VPH-6 fue el más prevalente (23,3%) y, junto con el VPH-11 (6,7%), fueron los únicos genotipos encontrados. También tenemos datos de infección oral en recién nacidos, procedentes estos de un estudio realizado para evaluar la prevalencia de la infección oral en mujeres embarazadas con infección cervical por VPH y la transmisión perinatal.

A los bebés se les recogieron muestras tanto orales como anogenitales en su nacimiento o entre los días 0 y 6 después del nacimiento. Además, se le hizo visitas de seguimiento alrededor de las 6 semanas y a los 3, 6, 12 y 24 meses de edad. La prevalencia global de infección por VPH en estos niños a lo largo de estudio fue de 18,2% y no se encontró relación entre la positividad y el lugar

donde se tomaron las muestras, con un 51,6% de las muestras positivas procedentes de la cavidad oral y el 48,4% de la zona genital. El VPH-16 fue el más prevalente, seguido del VPH-6, VPH-11 y el VPH-18 y VPH-31. Además, se encontró una concordancia del 93% entre las muestras genitales y orales de los recién nacidos.⁸⁶

Australia reporta una menor prevalencia, con una presencia del VPH en cavidad oral del 2,3% (IC 95%; 0,6%-4,0%) en estudiantes universitarios entre 18-35 años, siendo el VPH-18 el genotipo más frecuente, presente en el 43% de las muestras.⁸⁷ Esta prevalencia es similar a la determinada en un estudio realizado en la universidad de Ohio,⁸⁷ donde se encontró una prevalencia del 2,4% (IC 95%; 1,4%-3,4%) en jóvenes universitarios entre 18 y 30 años, en el que el 40% de los individuos había recibido alguna dosis de vacuna frente al VPH mientras que en el de Australia la habían recibido el 32,8%.

En Nueva Zelanda, recientemente, se ha observado también una prevalencia similar con un 3,2% (IC 95%; 1,6%-6,5%) en 234 mujeres entre 18 a 25 años reclutadas en clínicas de salud sexual, pero con una inusual distribución de genotipos, encontrando el VPH-13 como el más prevalente con un 2,3%, mientras que el 0,9% fueron genotipos de alto riesgo.⁸⁸

Los datos más bajos de prevalencia los encontramos en países asiáticos, coincidiendo con una baja incidencia tanto en infección por VPH cervical como oral. En un estudio realizado en una población rural de 5.351 habitantes en China, se presentaron datos de prevalencia del 0,6%, siendo el VPH-16 el genotipo más común.⁸⁹ Esta vez, las muestras orales fueron obtenidas mediante hisopo. En la isla de Miyako, próxima a Taiwan y perteneciente a Japón, entre 668 voluntarios sanos reclutados en clínicas dentales se detectó DNA-VPH también en el 0,6% de las muestras analizadas. Los genotipos presentes en misma fueron el VPH-16, VPH-53, VPH-71 y VPH-12. La media de edad fue de 49 años y el genotipo de alto riesgo VPH- 16 fue encontrado en una joven de 24 años. Las muestras analizadas fueron obtenidas mediante raspado.⁹⁰

Además de los trabajos expuestos llevados a cabo en diferentes países en población sana, existen tres revisiones sistemáticas, la de Kreimer, la de De Matos y, recientemente, la publicada por Shigeishi y Sugiyama. Las dos primeras presentan el VPH-16 como el genotipo más común, con una prevalencia del 1,3% (IC 95%; 1,0%-1,7%) y 1,4% (IC 95%; 1,2%-1,6%), respectivamente.^{91,92,93} La revisión sistemática y metanálisis de Shigeishi y Sugiyama, tan sólo nos indica la prevalencia del VPH-16 (1%), sin confirmar si fue el genotipo más prevalente en todos los estudios. Todas estas revisiones se realizaron a partir de trabajos realizados con diferentes poblaciones, métodos de detección y recogida de muestras orales. Kreimer recogió datos de 4.581 sujetos sanos, De Matos, de 2.060 y Shigeishi y Sugiyama, de 22.756. No obstante, De Matos sólo realizó la revisión a partir de estudios en población exclusivamente brasileña. Las prevalencias globales de infección oral fueron del 4,5% (IC 95%; 3,9%-5,1%) en la revisión de Kreimer, 6,2% (IC 95%; 5,7%-6,7%) en la revisión de De Matos y de 5,5% en la de Shigeishi y Sugiyama.

INCIDENCIA, PERSISTENCIA.

Actualmente todavía se conoce poco acerca de la epidemiología e historia natural de la infección oral por VPH y todavía no disponemos de suficientes estudios que se centren en la incidencia, persistencia y aclaramiento de la infección en México. Trabajos iniciales sugieren que la historia natural del virus en cavidad oral es similar a la cervical, con la mayoría de las infecciones resueltas por sí mismas en uno o dos años, pudiendo utilizar la infección genital como modelo para ver qué se puede esperar en cavidad oral, aunque no está muy claro si deben extrapolarse los datos de la literatura cervical a la infección oral.

Estimaciones de incidencias en zona genital para hombres y mujeres apuntan a unas tasas más altas que lo que se va a observar en cavidad oral. En un estudio realizado en 1.159 hombres, se obtuvo una incidencia de 38,4 por 1000 personas-mes (95% IC 34,3–43,0).⁹³ En cavidad oral, sin embargo, en estudiantes universitarios seguidos durante un período de tres meses, se vio una incidencia de 5,67 por 1000 personas-mes (95% CI, 3,12–8,16) sugiriendo que entre un 4,0% y

un 10,0% de individuos en cohortes similares, adquirirían la infección oral cada año.⁹⁴ Aunque datos en sujetos con VIH muestran cifras similares a las encontradas en la infección genital, como el estudio de Beachler, donde la incidencia en cavidad oral fue de 31 por 1000 personas-mes.⁹⁴

También de incidencia habla el estudio de Louvanto⁹³ en una cohorte de mujeres embarazadas de 36 semanas, a las que se siguió a lo largo de 6 años. En él, se observó la mayor tasa de incidencia del genotipo de alto riesgo VPH-16 con un 8,7 (95% IC 6,7-10,7) por 1000 mujeres-mes, seguido por las infecciones múltiples [1,63 (95%; IC 0,77-2,48) por 1000 mujeres-mes], de las que el 57,1% estaban formadas por el VPH-16. Aunque la tasa de incidencia cruda más grande (usando como denominador sólo a aquellas mujeres que desarrollaron un evento incidente) fue la del genotipo de alto riesgo VPH-33, con 151,5 (95%; IC 42,2-349) por 1000 mujeres-mes frente a los 75,2 ó 67,4 por 1000 mujeres-mes del VPH-16 y VPH-18, con tasas de incidencia crudas menores que otros genotipos de alto riesgo. También se pudo observar que, de los genotipos de bajo riesgo, el más frecuente y con la media de tiempo más larga para el primer evento incidente fue el VPH-6 (11,4 meses).

La infección por VPH es principalmente un fenómeno transitorio, que mayoritariamente suele revertir de forma espontánea sin derivar en lesiones precancerosas o cánceres. En la zona cervical, las infecciones persistentes por VPH de alto riesgo son el principal factor de riesgo para la carcinogénesis cervical y se ha implicado recientemente este hecho en la carcinogénesis oral y orofaríngea.⁹¹ Dada la importancia de esta persistencia, el número de estudios ha ido creciendo en los últimos años. Aun así, los datos disponibles siguen siendo incompletos. Además, en cuanto a la persistencia y el aclaramiento, nos encontramos con el mismo problema que en los estudios de persistencia cervical; donde la falta de una definición común hace difícil la equiparación de los resultados obtenidos.

Si comparamos datos de la infección cervical, en un estudio prospectivo llevado a cabo en una cohorte de mujeres adolescentes (13-18 años), el 50% de la

infecciones cervicales se resolvieron entre 8 y 12 meses y sólo un 10% persistió más allá de los 2,5 años. Además, la persistencia fue mayor en aquellos sujetos VIH positivos.

Estudios iniciales sugieren que la historia natural del virus es similar en cavidad oral, con la mayoría de las infecciones resueltas por sí mismas en uno o dos años. En un trabajo realizado en 433 hombres VIH positivos y 290 negativos se observó un aclaramiento total al cabo de 12 meses, de prácticamente la mitad de las infecciones orales por genotipos de alto riesgo. Sólo se relacionó marginalmente el estado de infección por VIH con el aclaramiento en el análisis multivariante. También se relacionó el estado de seropositividad frente a VIH en otro estudio realizado para comparar la historia natural oral y cervical del VPH, en mujeres positivas (n=136) y negativas (n=63) para el VIH, donde se observó que las primeras fueron más susceptibles ante una infección oral por VPH que las negativas (33% vs. 15%; p=0,016) así como en infección cervical (78% vs. 51%; p<0,001). Aun así, con respecto a la persistencia, se obtuvieron datos similares en mujeres VIH positivas y negativas, encontrando que un 60% de las infecciones por VPH continuaron al cabo de seis meses, no siendo este resultado significativo ni para muestras orales, ni para cervicales.⁹⁶

La muestra multinacional de hombres del estudio de Kreimer anteriormente mencionada⁹⁴ aportó datos de aclaramiento oral después de un seguimiento de 4 años.⁹⁷

En él, la mayoría de las infecciones incidentes se aclararon en el período de un año, con una media de 6,3 meses (95% IC; 0,0%-9,9%) y de 7,3 meses en el caso del VPH-16, el cual persistió durante dos o más visitas de estudio en 8/18 infecciones incidentes con este genotipo. El tipo de estudio hizo que la definición de aclaramiento se tomase como un test negativo de infección oral por VPH tras uno positivo.

Finlandia, en su estudio en familias, ofrece datos en el continente europeo de persistencia y aclaramiento. Tras seis años de seguimiento de la cohorte de 324 madres, se observó que, en total, el 22,5% de las mujeres tuvo, en algún momento

del estudio, más de dos muestras consecutivas con el mismo genotipo de VPH, sea una infección simple o múltiple, y la media de persistencia más larga se encontró en el genotipo de bajo riesgo VPH-11, con 55,2 meses de media. Los tipos VPH-6 y VPH-16 fueron los que persistieron en más de dos mujeres durante el período de seguimiento, mostraron datos similares.

El VPH-16 fue el genotipo más frecuente en mucosa oral en todas las visitas de seguimiento, presente en un 10,3% de las participantes en la primera muestra por raspado oral y con una media de 13,9% en las visitas de seguimiento, seguida de las infecciones múltiples (2,7%) y, en menor medida, por el VPH-18 (1%) y VPH-6 (0,31%). Además, se llevó a cabo un análisis de ecuaciones de estimación generalizadas (GEE, siglas en inglés) para calcular predictores de persistencia específica según especie (sólo calculadas para los genotipos más prevalentes de alto riesgo), donde el ser positivo para VPH de bajo riesgo en la primera visita incrementaba el riesgo de persistencia, mientras que un segundo embarazo o la utilización de anticonceptivos resultó factor protector. También se observó que, aunque el espectro de genotipos detectado en la mucosa oral era similar al del tracto genital, los tipos de bajo riesgo fueron más frecuentes que lo normalmente descrito en diferentes estudios (VPH-6, VPH -11, VPH -70).

En esta misma cohorte, pero en el estudio de Louvanto,⁹³ se vio que el 46,2% de las infecciones se aclararon, siendo el genotipo de alto riesgo VPH-58 el que mayor frecuencia de aclaramiento presentó (88,9%) definido éste por la desaparición de la infección en cualquiera de las visitas hasta el final del seguimiento. El que menor frecuencia de aclaramiento presentó fue el VPH-6 (25%) pero, a su vez, tuvo un corto tiempo de aclaramiento (4,6 meses) frente a los 20,7 y 16,7 meses del VPH-16 y VPH-18. Parece que los genotipos de alto riesgo tienen más frecuencia de aclaramiento, pero con períodos de tiempo más largos que los de bajo riesgo, como el VPH-11, que fue el que desapareció en el menor tiempo (2,5 meses).^{94, 95, 96,97.}

En la cohorte de hombres del estudio FFHPVS (n=131), también seguidos durante seis años, el VPH-16 siguió siendo el más prevalente durante todas las

visitas, encontrándose en un porcentaje de 14,2% en la visita basal y con una media de 10,5% en las siguientes muestras, seguido de las infecciones múltiples (3,8%), VPH-82 (0,6%) y VPH-33 (0,3%).⁹⁸ No se reportaron datos de persistencia, pero sí de incidencia, con medias de prevalencia, extraídas de las nuevas infección en los hombres VPH negativo en la primera visita, que van de 3,9 meses (VPH-82) a 25,7 meses (VPH-56) y unas tasas de incidencia de 5,0 y 2,15 personas-mes, para los genotipos VPH- 16 y VPH-6, respectivamente.

En Japón, donde se encuentra datos de prevalencia de infección oral por VPH más bajos (0,6%),⁹⁹ sólo un estudio ofrece vaga información sobre persistencia, encontrando a 2 de los 4 sujetos que fueron positivos en la primera visita, con el mismo genotipo en la visita de seguimiento, la cual sólo se realizó para los sujetos positivos en la primera visita y con una media de 2,5 años entre ambas, tiempo muy largo comparado con los estudios realizados en la Finnish Family y el de Pickard.^{97,98,99} Los sujetos con infección por VPH-16 y el probablemente carcinogénico VPH-53 en la visita basal, aclararon su infección y fueron los genotipos de riesgo indeterminado VPH-71 y el VPH-12 los identificados en la segunda muestra.

FACTORES DE RIESGO PARA UNA INFECCIÓN POR VPH ORAL

Los factores de riesgo más frecuentemente asociados a los cánceres de cabeza y cuello incluyen el tabaco, el alcohol e infecciones virales como puede ser el virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH), el virus del Epstein-Barr en carcinomas nasofaríngeos, y el VPH. Como antes ha sido comentado, existe evidencia epidemiológica y molecular del rol del VPH, especialmente del VPH-16, en pacientes con cánceres de cabeza y cuello, sobre todo aquellos que aparecen en la base de la lengua y las amígdalas. Estos cánceres orofaríngeos se observan en hombres jóvenes y sin los hábitos de riesgo más comunes. Los datos antes descritos son muy variables y esto puede ser debido, además de a la diferencias geográficas y de técnicas de detección y genotipado, al riesgo de exposición al que las poblaciones estudiadas han sido sometidas.

Aunque los datos sugieren que la infección oral por VPH está fuertemente ligada a los hábitos sexuales, existe mucha diversidad de resultados entre los diferentes estudios y todavía no se han establecido completamente los factores determinantes para su adquisición a pesar de ser la enfermedad de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial.

El mayor estudio hasta la fecha realizado por Gillison,⁹⁹ en 5.579 individuos estadounidenses, observó cifras ocho veces más altas de infección oral por VPH en individuos con experiencia sexual que en aquellos que nunca habían practicado sexo (7,5% vs. 0,9%). También se vio una distribución bimodal con respecto a la edad, observando picos de prevalencia de genotipos de alto riesgo en individuos con edades comprendidas entre 30-34 años (7,3% IC 95%; 4,6%-11,4%) y un segundo pico en sujetos entre 55-64 años (11,4% IC 95%; 8,5%-15,1%), aunque este pico no acababa completamente de ser explicado por los comportamientos sexuales de la población, pero sugería un relación entre la edad con la persistencia de genotipos de alto riesgo. También encontró como factores independientemente asociados después del análisis multivariante, el sexo, donde la prevalencia fue superior en hombres que en mujeres [10,1% (95% CI, 8,3%-12,3%)] vs. 3,6% (95% CI, 2,6%-5,0%); $p < 0,001$]. Con respecto a los hábitos sexuales, se encontraron diferencias significativas en el número de parejas sexuales a lo largo de la vida, la cantidad de tabaco usada y la edad. Además, apunta a la colinearidad de las variables de comportamiento sexual como causa de la no asociación con hábitos apuntados como de riesgo para el carcinoma oral de células escamosas, como es el sexo oral.¹⁰⁰

Con respecto al sexo oral, tampoco encontró asociaciones con esta práctica el estudio llevado a cabo en Brasil, México y Estados Unidos en una muestra de 1.688 hombres con edades comprendidas entre 18-74 años. Practicar sexo oral a la pareja y otro tipo de comportamientos sexuales no tiene un rol significativo en la infección oral por VPH. Estratificando por prácticas sexuales, no se encontraron casos de infección en los hombres que practican sexo con otros hombres, mientras que se observó una prevalencia mayor, pero no significativa, en aquellos

que mantuvieron sexo oral con hombres y mujeres con respecto a aquellos que sólo tenían relaciones con mujeres. El estudio apunta a una posible infradeclaración de los individuos participantes en las prácticas sexuales como posible causa de la no asociación o a la falta de recogida de la variable “besos íntimos”, que podría tener una relación más relevante en la transmisión del VPH en región oral.⁹⁴ En cambio, el hábito tabáquico sí resultó ser un importante indicador de infección oral, tal vez por la alteración que produce de las funciones inmunológicas de la cavidad oral, tanto en las respuestas adaptativas como las innatas,¹⁰¹ que hace posible que su uso incremente la persistencia del VPH oral, además del daño genético que ya sufren las células con éste.

Read *et al*,¹⁰² en su estudio realizado en Melbourne en hombres que practican sexo con hombres también encontró una relación entre uso de tabaco y el VPH oral, apuntando a la abrasión producida por éste en el epitelio de la cavidad oral como causa de un incremento en la detección del VPH en los fumadores. Otro estudio transversal realizado entre individuos sanos en edad universitaria y pacientes control de un centro ambulatorio, también encontró asociación con este hábito, donde tanto en el análisis univariante como multivariante, la odds para infección oral por VPH fue más elevada en aquellos sujetos con uso de tabaco en el momento del estudio.

Además, aquellos que reportaron haber tenido sexo oral con más de 10 parejas, o más de 25 parejas sexuales para el sexo vaginal también tuvieron asociación significativa. Asimismo, se observó en el subgrupo de hombres en edad universitaria (18-23 años) que la infección oral por VPH aumentaba significativamente con el número de parejas con que se practicó sexo oral a lo largo de la vida y con el número de parejas con besos íntimos, incluso ajustando por edad y número de parejas con sexo vaginal a lo largo de la vida. Para poder medir el factor independiente de los besos íntimos, se llevó a cabo un análisis en los 59 universitarios sin historia de sexo oral, donde se vio que el VPH oral era más común en aquellos con 10 o más parejas con besos íntimos a lo largo de la vida y en aquellos con 5 o más parejas recientes con besos

El estudio también ofrece evidencias acerca del posible papel del contacto oral, tanto oral-oral como oral- genital, en la transmisión del VPH oral, con un riesgo de para aquellos que tuvieron 5 o más parejas de besos íntimos para parejas con sexo oral a lo largo de la vida. Además, sugiere una posible revisión del rango de edades en el que se recibe la vacuna frente al VPH, ya que la edad de inicio de los besos íntimos es substancialmente más temprana que la de inicio en el sexo oral.

El trabajo realizado por Antonsson *et al.*¹⁰³ en estudiantes entre 18-35 años en Australia, encontró una estrecha asociación entre recibir sexo oral y la prevalencia del VPH oral, además de una relación con el género masculino (85,7% de prevalencia en hombres vs. 14,3% en mujeres),¹⁰¹ apunta al cunnilingus como el factor de riesgo más específicamente asociado con la infección oral por VPH que la felación,¹⁰⁴ siendo consistentes los resultados con el mayor riesgo de carcinoma oral de células escamosas en hombres que en mujeres, y que no acaba de ser explicado con la hipótesis del número de parejas con las que se ha practicado sexo oral

En un estudio de hombres jóvenes (18-24 años) encontró diferencias significativas en aquellos que declararon altas frecuencias en la práctica de sexo oral (≥ 1 vez a la semana) con un cociente de riesgo (CR) de 3,7 y aquellos que manifestaron haber tenido sexo anal en los últimos 4 meses. Sin embargo, el número de compañeros recientes para sexo oral o vaginal, no fueron asociados con una infección incidente de VPH oral. También se encontraron asociaciones significativas en aquellos sujetos con presencia de infección por el mismo tipo de VPH genital y en hiponiquio, además de cavidad oral, indicando que la transmisión podría ser por inoculación debido a su fuerte relación con la infección oral.

En Suecia, sin embargo, en un estudio en jóvenes entre los 15- 23 años, reclutados en una clínica de salud sexual, no se encontró asociación entre infección oral y sexo masculino, pero sí una mayor prevalencia de la infección oral en aquellas mujeres con infección por VPH cervical que en aquellas sin esta infección (17,1% vs. 4,4%), además de observar concordancia de genotipos orales y cervicales, con una presencia dominante del VPH-16.¹⁰¹

En el gran estudio realizado por Sanders¹⁰⁵ en una población representativa de los EEUU (4.846 sujetos; con un promedio de edad de 42 años), los comportamientos sexuales fueron un factor fuertemente indicativo del estatus de infección oral por VPH, donde la probabilidad de una infección fue casi diez veces mayor en los que tuvieron 20 o más compañeros sexuales en su vida, comparada con aquellos que reportaron menos de 3 parejas sexuales, además de un temprano debut sexual. El grupo étnico también resultó ser significativo con una prevalencia más alta en los negros no hispanicos, comparado con los blancos no hispanicos.

Los afroamericanos no hispanicos tuvieron un riesgo 2,7 veces mayor de infección oral, aunque este riesgo fue atenuado hasta no ser significativo al ajustar por nivel de educación y comportamientos de riesgo. Además, también el sexo fue un factor asociado en este estudio, con una prevalencia mayor en hombres que en mujeres (11% vs. 3,7%) y con una OR tres veces superior en el sexo masculino.

Por el contrario, en el estudio realizado en Finlandia, no se encontró asociación entre sexo oral ni hábitos sexuales en la persistencia de la infección oral por VPH, pero se trata de una población especialmente estable en cuanto a relaciones, al realizarse el estudio en madres embarazadas y continuarlo a lo largo de 6 años. Lo que sí observaron fue que un nuevo embarazo o tener la misma pareja durante los años de seguimiento actuaba como factor protector frente a una infección oral por VPH.

Otro factor de riesgo que apunta el estudio de Kreimer⁹⁴ en una población de 396 sujetos es la positividad para herpes virus simplex , además de encontrar también asociación en el sexo masculino y mayor prevalencia de infección oral a edades más avanzadas, después de ajustar para evaluar las variables demográficas y de exposición. Sin embargo, el número de compañeros recientes para sexo oral no fue significativo, cosa que sí se observó con una asociación muy robusta, en los 190 sujetos VIH positivos que declararon haber realizado sexo oral a más de una pareja en los últimos 12 meses

Costa Rica, en su ensayo clínico y analizando sólo a las mujeres de 20-29 años pertenecientes al brazo del estudio sin vacunación contra el VPH, ^{106, 107,108}

encontraron que el estado civil influía significativamente para el desarrollo de una infección oral por un alfa-papilomavirus.

Las jóvenes sin pareja fueron las que presentaron una mayor prevalencia del virus frente a las casadas o viviendo como casadas y divorciadas/separadas. También se observó que la prevalencia oral del VPH aumentó conforme el número de parejas sexuales a lo largo de la vida, siendo significativo para mujeres con 4 ó más parejas sexuales, así como el estatus positivo frente a infección cervical y la sinusitis crónica cuando existe afectación de vías respiratorias altas. Haber practicado sexo oral con más de un compañero sexual dejó de ser significativo a la hora del análisis multivariante, aunque la población con esta exposición fue relativamente baja (>2 compañeros sexo oral a lo largo de la vida, 26%), pero sí se observó que estas mujeres tuvieron una mayor prevalencia de infección oral frente a aquellas que no practicaron sexo oral o que lo hicieron con una sola pareja.

En Brasil, en un estudio llevado a cabo en una muestra de 559 hombres asintomáticos de 18-68 años con una media de edad de 23 años y con una prevalencia oral relativamente baja (1,3%), los mayores de 26 años resultaron ser más vulnerables a la infección oral ($p=0,01$), así como aquellos que reportaron prácticas orales, especialmente en esta edad, siendo un porcentaje muy alto los individuos que declararon tener este hábito (71,8%), pudiendo estar estos dos resultados asociados a la adopción de hábitos de riesgo en ese grupo de edad. Tener un amplio número de parejas sexuales también resultó estar asociado a la infección oral por VPH.¹⁰⁹

En un estudio más pequeño llevado a cabo en San Juan de Puerto Rico¹⁰⁷ entre 205 hombres hispanos, se vio un aumento de la prevalencia con el incremento de edad, observando un pico entre los hombres con 55-81 años (35,5%), aunque esta asociación desapareció a la hora de ajustar por número de parejas sexuales y hábito tabáquico (fumador en algún momento de la vida), factores de riesgo que sí continuaron asociados a la infección oral después de la regresión logística multivariante. En cambio, ni el comportamiento sexual ni el sexo oral estuvieron asociados a cualquier tipo de infección oral por VPH, así como tampoco lo fue la

positividad frente a VIH (50,2% de los sujetos reportaron dicha infección), pero estos resultados podrían ser explicados por la selección de un grupo sexual de riesgo, reclutados en una clínica de infecciones de transmisión sexual y con poca heterogeneidad con respecto algunos factores considerados de riesgo. Además, la prevalencia de este grupo resultó ser más alta que lo reportado en otros estudios.

En China, con datos de prevalencia oral muy bajos, se observó un mayor porcentaje de la infección por tipos pertenecientes al género alfa-papilomavirus en los sujetos más jóvenes (25-35 años, así como aquellos que reportaron historia previa de enfermedad oral (úlceras, enfermedad en encías o inflamación crónica), pero no se observaron diferencias en cuanto a sexo, estado civil, hábito tabáquico, número de compañeros sexuales a lo largo de la vida ni con la práctica de sexo oral, aunque la asociación de ésta podría verse atenuada por la baja participación de jóvenes, quienes mostraron ser los que más practicaron este hábito sexual.¹⁰⁹

Los datos más recientes que podemos encontrar provienen de la revisión sistemática y meta análisis llevado a cabo por Shigeishi y Sugiyama.¹⁰² Ellos encontraron, con respecto a los hábitos sexuales, que la prevalencia oral del VPH era mayor en aquellos sujetos que reportaron haber practicado sexo oral comparado con aquellos que no. Sin embargo, esta asociación desapareció si se comparaba el sexo oral con la infección de VPH en mujeres. También se observó una asociación significativa entre el hábito tabáquico y la infección oral, que también lo fue si se estratificaba por sexo femenino.

Métodos de detección, genotipado y recogida de muestras del VPH oral

MÉTODOS DE DETECCIÓN Y GENOTIPADO DEL VPH ORAL

La evidencia acerca del papel que el VPH juega en la etiología de un subgrupo de cánceres de cabeza y cuello ha ido creciendo a lo largo de los años, presentando estos una mejor respuesta al tratamiento,¹⁰³ además de una mejor prognosis. Actualmente, se han descrito métodos de detección y análisis de VPH pero todavía no existe un *gold standard* así como tampoco un método común acordado para la obtención de muestras orales. Tanto la técnica como el método de

recogida utilizados son de gran importancia, ya que la prevalencia del VPH varía ampliamente, dependiendo de ambas.

Para muestras orales, los métodos de detección son los mismos ya descritos para el cáncer cervical y otros cánceres genitales, luego no serán expuestos de nuevo.

Recogida de muestras del VPH oral

Para la detección de la infección oral por VPH no hay un *gold standard* en cuanto a la técnica ni tampoco existe un cribado estandarizado, como sí ocurre con el cáncer cervical. Con respecto a la recogida de muestras, tampoco se conoce un método que sea superior a otro en cuanto a sensibilidad y especificidad, pudiéndonos encontrar una amplia variación de la prevalencia oral del VPH, incluso en poblaciones similares según el método de muestreo.¹⁰⁴

Actualmente, los métodos más comunes utilizados son la toma de muestra mediante enjuague bucal, el citocepillado o utilización de hisopo, así como el raspado bucal. La biopsia es un buen método para obtener material de una lesión orofaríngea, ya que permite recuperar la capa de células basales, donde el VPH se encuentra en su forma latente,¹⁰⁶ pero se trata de una técnica relativamente cara, además de ser un procedimiento quirúrgico invasivo, por lo que no es útil para grandes estudios epidemiológicos en población general, siendo, además, que la infección oral por VPH suele cursar de manera asintomática.

Estrategias de prevención del cáncer oral relacionado con el VPH

El VPH oral y los cánceres orofaríngeos son más difíciles de descubrir que aquellos relacionados con el tabaco, debido a que los síntomas no son tan obvios para el individuo que desarrolla la enfermedad ni para los profesionales especializados, como pueden ser los otorrinolaringólogos, cirujanos de cabeza y cuello o dentistas. Aunque encontramos numerosos test complementarios, no existe todavía ninguna prueba diagnóstica aprobada por la FDA para la detección del VPH orofaríngeo, ni las organizaciones médicas o dentales recomiendan el

encontrar qué tipo de cribado para cánceres orofaríngeos podría tener ventajas sanitarias.

De momento, la mejor forma de detección es a través de un examen visual y táctil realizado por un médico profesional o dentista. Al contrario que el cáncer cervical, donde contamos con métodos aprobados tanto para estrategias primarias como secundarias, aún son necesarios más estudios para encontrar el tipo de cribado para cánceres orofaríngeos.

En el año 2016 en Mexico realizaron un estudio en donde Se analizaron un total de 45 pacientes (32 hombres y 13 mujeres) con una mediana de edad de 58 años. El 49% de los pacientes presentaban antecedente de tabaquismo; el 36%, antecedente de alcoholismo, y la enfermedad periodontal se encontro en el 76% de los pacientes. Los sitios de localizacion encontrados fueron: laringe en 19 pacientes, representando el 42.2%; lengua en 12 pacientes; amigdala y labio con 4 cada uno; piso de boca, paladar duro y reborde alveolar en 2 pacientes. La distribucion por etapa clinica de la enfermedad al momento del diagnostico fue: 17 pacientes en etapa clinica IV, 11 pacientes en etapa III, 10 pacientes en etapa II y 7 en etapa I. La infeccion por VPH se detecto en 2 pacientes (4.4%), ambos diagnosticados con cancer de laringe. El subtipo viral detectado en ambos pacientes fue el tipo 11; se muestra la distribucion por grupo de edad al diagnostico de la enfermedad. Epidermoides de cabeza y cuello fue similar a lo reportado en la literatura, predominando la cavidad oral como sitio afectado. Se encontro una alta incidencia de los factores de riesgo tipicamente mencionados (tabaquismo, alcoholismo, enfermedad periodontal), siendo la enfermedad periodontal el mas frecuentemente encontrado.

El VPH solo fue aislado en el 4.4% de nuestros pacientes; sin embargo, la mediana de edad de la poblacion estudiada era alta, y el VPH ha sido aislado en poblacion mas joven con diagnostico de carcinoma de cabeza y cuello, por lo que es importante realizar estudios prospectivos en pacientes de menor edad para esclarecer mejor el papel de dicho virus en esta enfermedad.¹¹²

Dado que la mayoría de los cánceres orofaríngeos relacionados con el VPH están causados por el VPH-16, genotipo incluido tanto en la vacuna Cervarix® como Gardasil® y Gardasil 9®, es razonable esperar que estas vacunas puedan también prevenir la infección orofaríngea por VPH-16 y VPH-18. No obstante, no se han diseñado ensayos clínicos que respondan a esta cuestión por lo que el impacto de la vacunación como medida profiláctica para el cáncer orofaríngeo todavía no se conoce, aunque estudios iniciales sugieren que la vacunación puede ser efectiva.^{106, 107}

El rol de una posible vacunación profiláctica para aquellos cánceres orofaríngeos relacionados con el VPH necesita aún más datos y, aunque los ya existentes apuntan a una protección frente al VPH oral, la pregunta acerca de la eficacia de la vacunación frente al VPH y estos cánceres sigue abierta.

Hemos hablado sobre VPH, incidencia y prevalencia a nivel mundial y en latinoamérica, estudios multicéntricos variados que nos dan una perspectiva del problema pero ¿qué está pasando en México?

Se ha investigado poco al respecto, la mayoría de las investigaciones relacionadas al tema son realizadas por otorrinolaringólogos, desde el punto de vista estomatológico son pocos los interesados en el tema, es así como.

A pesar de que diversos trabajos han demostrado la asociación entre el Virus del Papiloma Humano (VPH) y el cáncer bucal (CB), el rol oncogénico viral en la mucosa bucal no ha sido totalmente demostrado. En el presente trabajo se analiza la asociación entre el CB y la infección por VPH de Alto Riesgo (VPH-AR), y otras variables relevantes (consumo de tabaco y alcohol, historia familiar de cáncer y hábitos sexuales). El estudio se realizó en un centro de referencia oncológico de la Ciudad de México, mostrando que los individuos VPH-AR+ tienen un riesgo 5.8 veces mayor de presentar cáncer bucal, independientemente del uso de tabaco y alcohol. El número de parejas sexuales y el inicio temprano de vida sexual se asocian significativamente con la presencia de VPH-AR. El 83% de los pacientes

con CB VPH-16+ tienen hipermetilación de las islas CpG (L1, LCR 5', enhancer y promotor) en el genoma de VPH-16, lo cual sugiere que el ADN del VPH-16 se encuentra integrado al ADN hospedero, de manera similar a lo observado en el cáncer ano-genital.

Esta investigación desarrollada por especialistas de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco (UAM-X), en la cual participaron alrededor de 310 personas, reveló que quienes tienen el Virus del Papiloma Humano (VPH) en la mucosa de la boca poseen un riesgo 6.2 veces mayor de adquirir cáncer bucal, independiente del uso de alcohol y tabaco, dos principales factores que conducen a esta enfermedad.

Aunque las estimaciones indican que en México por cada 100 mil pacientes fallece uno por cáncer bucal, las investigadoras Velia Ramírez Amador y Gabriela Anaya Saavedra¹⁰⁷, quienes encabezan el estudio, señalan que el padecimiento es ya un desafío para el sistema de salud pública en nuestro país, principalmente porque las personas son diagnosticadas en etapas avanzadas.

Las expertas en patología y medicina bucal puntualizaron que si bien el consumo de alcohol y tabaco están sumamente vinculados con el desarrollo de cáncer bucal, por medio de varios estudios se ha identificado que quienes no están expuestos a estos factores también muestran la enfermedad.

Sin embargo, los estudios tuvieron mayor relevancia cuando al analizar los resultados, encontraron que las mujeres tienden más a desarrollar el padecimiento sin contar con antecedentes. Por tanto, tras una investigación realizada por las científicas se observó que los individuos que presentan el VPH en la mucosa de la boca tienen un riesgo 6.2 veces mayor de adquirir cáncer bucal.

El estudio contó con el análisis de 62 pacientes con cáncer bucal y otros 248 controles; es decir, personas sin la enfermedad pero con un perfil similar a los afectados y segmentadas por edad y sexo.

La Dra. Ramírez Amador indicó que los resultados mostraron que al menos 40 por ciento de los pacientes con cáncer bucal tenían infección por VPH, mientras que 13 por ciento de los individuos sanos no manifestaron la neoplasia, únicamente VPH en los tejidos bucales.

Las investigadoras añadieron que si bien existen tipos de VPH de alto y bajo riesgo para desarrollar cáncer, el estudio reveló una mayor cantidad del segundo factor, lo que sugiere un potencial oncogénico que puede estar vinculado con el desarrollo del tumor maligno.

También se vio que la presencia de VPH está relacionada con los hábitos sexuales, ya que quienes iniciaron en edad temprana su vida sexual, en promedio a los 15 años y habían tenido más de tres parejas sexuales, estaban más expuestos a la infección por VPH.

Adicionalmente, el tipo de VPH que se encontró con mayor frecuencia fue el VPH-16, un subtipo frecuentemente encontrado también en cáncer cervico-uterino y anal, agregó la experta.

En estos pacientes, más de 83 por ciento de los virus se encontraban con hipermetilados en una de las regiones que controlan el genoma de la infección, lo cual brinda información acerca de los fenómenos epigenéticos que adopta el VPH en estos pacientes, y que refuerza la asociación del mismo en el desarrollo del cáncer, similar a lo que se ha visto en lesiones malignas de mucosa anal y genital.

Las doctoras comentaron que más de 95 por ciento de estas neoplasias malignas corresponden a carcinomas escamo-celulares que con frecuencia se presentan como una úlcera, masa o un nódulo indurado o pueden ser tan sutiles como sólo un cambio de color (áreas rojas o blancas) en la mucosa de la boca.

Detallaron que la lengua y el piso de la boca son los sitios más comunes donde puede aparecer este cáncer, aunque algunos estudios reportan un aumento en la frecuencia de lesiones en la parte más posterior de la boca (orofaringe).

Concedieron que a pesar del gran número de investigaciones que se han desarrollado en los últimos años, el rol oncogénico viral en la mucosa bucal no ha sido totalmente demostrado.

Por ello, se continuará en la búsqueda de biomarcadores que son sustancias capaces de identificar y predecir la aparición de enfermedades como los que ya existen para el diagnóstico de cáncer de mama, colon y próstata. "Ello representaría avances importantes en el diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado".

JUSTIFICACION

El VPH fue aislado por primera vez en 1983 de un cáncer cervical y, doce años después, fue declarado agente carcinógeno humano necesario para el desarrollo de este cáncer. Desde entonces, se ha conseguido realizar importantes intervenciones en salud pública, como son la implantación de programas de cribado y el uso de vacunas para prevenir la infección por VPH. Posteriores revisiones llevadas a cabo por la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) concluyeron que existía la suficiente evidencia para la carcinogénesis del VPH-16 en orofarínge y, posiblemente, en cavidad oral. Al contrario que en el cáncer cervical, todavía no existe una infraestructura clínica clara para el cribado, ni se tiene el suficiente conocimiento de las lesiones pre-cancerosas que ocurren en los cánceres de cabeza y cuello.

Estudios longitudinales han esclarecido la historia natural de la infección cervical por VPH y la asociación de la persistencia de esa infección con la neoplasia cervical. Recientemente, este hecho también ha sido vinculado a la carcinogénesis oral y orofaríngea y, dada su relevancia, el número de estudios en la población sana han aumentado en los últimos años, emergiendo cada año nueva información. No obstante, todavía no se conoce bien la historia natural de la infección oral por VPH, y los datos de que se dispone son aún insuficientes y difíciles de comparar.

Los resultados en la prevalencia de la infección oral por VPH en sujetos sanos presentan gran variabilidad. La prevalencia de la infección en el grupo de edad universitaria se sitúa en torno al 2%-10%. Esta diversidad de resultados puede deberse a las posibles diferencias geográficas, a la gran heterogeneidad de los estudios, con diferencias en tamaños de muestras o población estudiada, así como al uso de diferentes técnicas de detección y recogida de muestras. Además, el número de estudios que estiman la persistencia de las infecciones así como tasas de nuevas infecciones, son anecdóticos. Tampoco se conoce la implicación de infecciones múltiples por VPH.

Por todo ello, se hace necesaria la realización de estudios prospectivos epidemiológicos para estimar la proporción de individuos sanos con la infección, la distribución de genotipos por grupos específicos de edad, siendo los jóvenes de 18-25 años aquellos que presentan la prevalencia más alta de enfermedades de transmisión sexual, así como la existencia de infecciones múltiples, para poder desarrollar intervenciones efectivas que reduzcan la carga de la infección por VPH, la cual sigue siendo desconocida en los jóvenes adultos sanos en nuestro país.

A si como recordar que este tipo de estudios no se realizan en nuestro país , hay poca evidencia científica sobre estudios realizados por odontólogos ,o especialistas en patología y medicina bucal , los que existen fueron elaborados por otorrinolaringólogos , abarcando únicamente su area de interés , es por ello que es fundamental la realización de mas estudios de tipo prospectivo sobre el tema .

METODOLOGIA

TIPO DE ESTUDIO: BIBLIOGRAFICO- DESCRIPTIVA.

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos basados en la evidencia de nivel I-II. Fundamentalmente fueron revisados los publicados en la biblioteca Cochrane, Dynamed, Evidence-Based Medicine Updates, New England Journal of Medicine, J Clinical Oncology, Medscape, PubMed, artículos de la Agencia Internacional del Cáncer de Francia, y HPV Today, en inglés y español, de los últimos 5 años, y se hace referencia a artículos originales de importancia de años anteriores. Se revisaron los siguientes aspectos: Definiciones, epidemiología, etiología: Virus del Papiloma Humano en cavidad bucal, factores de riesgo, clínica de la infección por el VPH, implicación clínica, pesquiasaje de masas, tratamiento, prevención primaria y secundaria; y problemas sociales derivados.

Se revisaron más de 150 articulos, de los cuales se descartaron 38 por tener mas de 5 años de haberse publicado o por no contar con bases científicas.

OBJETIVO GENERAL:

- Realizar una revisión bibliográfica `para conocer conceptos básicos de: epidemiologia, metodos de detección y diagnostico, sintomatología y tratamiento del paciente con vph bucal.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- Conocer la epidemiologia del VPH a nivel mundial y en mexico.
- Conocer los métodos de detección del vph bucal
- Conocer los métodos de diagnostico del vph bucal
- Conocer el tratamiento del paciente con Vph bucal

CRITERIO DE INCLUSION

- Revistas indexadas en buscadores de renombre, con sustento científico entre el 2015 y 2019.
- Revista que abarcan temas como Vph, Vph bucal, tratamiento Vph.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- Todas aquellas revistas que no cumplan con los criterios de inclusión

CONCLUSIONES

Luego de este estudio podemos concluir que el VPH tiene una alta prevalencia en la población produciendo lesiones a nivel del tracto genital inferior. El principal involucrado en la lesiones es el genotipo 16, el cual tiene una alta incidencia tanto en lesiones de bajo como de alto riesgo.

Si bien no podemos aseverar que el tipo de práctica sexual influya en la transmisión del virus entre ambas localizaciones, es factible afirmar que el tener la presencia del virus a nivel genital se relaciona y sería un factor de riesgo para tener la infección a nivel oral.

Como parte de éste análisis podemos inferir además que el instaurar un tratamiento oportuno al ser detectada la lesión influirá en la negativización de la presencia del virus o en la disminución de la carga viral aunque la paciente continúe presentando lesiones en la colposcopia y que la simple presencia de una imagen patológica en el estudio colposcópico no asegura la presencia del virus así como la ausencia de ésta no significa una negatividad del mismo.

RECOMENDACIONES

El virus del papiloma humano en la cavidad bucal se presenta como una infección multifocal y asociada a otros factores como tabaco, alcohol o trauma crónico, es un factor de riesgo para lesiones bucales en especial para carcinomas. El VPH 16 es el genotipo de alto riesgo más frecuente. En nuestro medio el VPH es poco prevalente a nivel bucal, los genotipos circulantes son de bajo riesgo y el tipo 11 el más frecuente. Algunos, no han sido descritos en estudios. Por lo tanto la detección del VPH en pacientes con lesiones bucales, principalmente las potencialmente malignas, revela la importancia del control y el seguimiento de éstos, ya que presentan características similares a los pacientes con carcinomas en relación a edad y otros factores asociados. La localización en lengua, como sitio de la cavidad bucal altamente expuesto al trauma dentario o protético, puede favorecer el ingreso del virus al epitelio.

Además deberíamos profundizar el análisis de las diferentes localizaciones principalmente en lengua en relación al sexo, ya que hemos observado mayor prevalencia en mujeres.

La edad en relación a la persistencia del virus es un tema a estudiar ya que se desconoce el ciclo del VPH en boca y lo observamos en pacientes de edad adulta. Resultaría interesante estudiar y determinar la implicancia clínica de la presencia del virus en saliva, por ese motivo es indispensable estudios exploratorios dentro del área de la estomatología para poder detectar de manera temprana y oportuna cualquier tipo de lesión asociada a este virus que pudiera presentar un riesgo para la salud de la población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rous P, Beard JW. The Progression To Carcinoma of Virus-Induced Rabbit Papillomas (Shope). *J Exp Med* 1935;62(4):523–48.
2. ICTV. International Committee on Taxonomy of Viruses [Internet]. *Virus Taxon*. 2014 [cited 2017 Apr 20]; Available from: <http://www.ictvonline.org/taxonomyReleases.asp>
3. Zheng Z-M, Baker CC. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. *Front Biosci* 2006;11:2286–302.
4. Humans IWG on the E of CR to. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 97. 1,3-butadiene, ethylene oxide and vinyl halides (vinyl fluoride, vinyl chloride and vinyl bromide). *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2008;97:3–471.
5. ICTV Virus Taxonomy Releases. 2016;
6. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, Hausen H zur, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology* 2010;401(1):70–9.
7. Chouhy D, Bolatti EM, Pérez GR, Giri AA. Analysis of the genetic diversity and phylogenetic relationships of putative human papillomavirus types. *J Gen Virol* 2013;94(Pt 11):2480–8.
8. Lamb R, Krug R, Knipe D. *Fields virology*. *Fields Virol* 2001;1445:1996.
9. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. *J Clin Virol* 2005;32 Suppl 1:S7-15.

10. Egawa K. Do human papillomaviruses target epidermal stem cells? *Dermatology* 2003;207(3):251–4.
11. Munoz N, Castellsague X, de Gonzalez AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:S3/1-10.
12. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah K V. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55(4):244–65.
13. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348(6):518–27.
14. de Villiers EM. Human papillomavirus infections in skin cancers. *Biomed Pharmacother* 1998;52(1):26–33.
15. Gillison ML, Shah K V. Chapter 9: Role of mucosal human papillomavirus in nongenital cancers. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;21231(31):57–65.
16. Syrjänen K, Syrjänen S, Pyrhönen S. Human papilloma virus (HPV) antigens in lesions of laryngeal squamous cell carcinomas. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1982;44(6):323–34.
17. Syrjänen K, Väyrynen M, Castrén O, Mäntyjärvi R, Pyrhönen S, Yliskoski M. Morphological and immunohistochemical evidence of human papilloma virus (HPV) involvement in the dysplastic lesions of the uterine cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 1983;21(4):261–9.
18. Osei-Sarfo K, Tang X-H, Urvalek AM, Scognamiglio T, Gudas LJ. The molecular features of tongue epithelium treated with the carcinogen 4-nitroquinoline-1-oxide and alcohol as a model for HNSCC. *Carcinogenesis* 2013;34(11):2673–81.

19. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(9):709–20.
20. Herrero R, Castellsagué X, Pawlita M, et al. Human papillomavirus and oral cancer: the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(23):1772–83.
21. Strati K, Pitot HC, Lambert PF. Identification of biomarkers that distinguish human papillomavirus (HPV)-positive versus HPV-negative head and neck cancers in a mouse model. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103(38):14152–7.
22. Hafkamp HC, Speel EJM, Haesevoets A, et al. A subset of head and neck squamous cell carcinomas exhibits integration of HPV 16/18 DNA and overexpression of p16INK4A and p53 in the absence of mutations in p53 exons 5-8. *Int J cancer* 2003;107(3):394–400.
23. Boyle JO, Hakim J, Koch W, et al. The incidence of p53 mutations increases with progression of head and neck cancer. *Cancer Res* 1993;53(19):4477–80.
24. Howard JD, Chung CH. Biology of human papillomavirus-related oropharyngeal cancer. *Semin Radiat Oncol* 2012;22(3):187–93.
25. Woodman C., Collins S., Young C., Young LS. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues - ProQuest. *Nat Rev Cancer* 2007;7(January):11– 22.
26. Pai SI, Westra WH. Molecular pathology of head and neck cancer: implications for diagnosis, prognosis, and treatment. *Annu Rev Pathol* 2009;4:49–70.

27. Lutzner M, Kuffer R, Blanchet-Bardon C, Croissant O. Different papillomaviruses as the causes of oral warts. *Arch Dermatol* 1982;118(6):393–9.
28. Lookingbill D.P., Kreider J.W., Howett M.K. Human papillomavirus type 16 in bowenoid papulosis, intraoral papillomas, and squamous cell carcinoma of the tongue. *Arch Dermatol* 1987;123(3):363–8.
29. Frithiof L WJ. Virus-like particles in human bucal papiloma. *Acta Otolaryngol* 1967;64:263–6.
30. Hemminki K, Dong C, Frisch M. Tonsillar and other upper aerodigestive tract cancers among cervical cancer patients and their husbands. *Eur J Cancer Prev* 2000;9(6):433–7.
31. Kreimer AR, Villa A, Nyitray AG, et al. The epidemiology of oral HPV infection among a multinational sample of healthy men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(1):172–82.
32. Kreimer AR, Alberg AJ, Daniel R, et al. Oral human papillomavirus infection in adults is associated with sexual behavior and HIV serostatus. *J Infect Dis* 2004;189(4):686–98.
33. D’Souza G, Agrawal Y, Halpern J, Bodison S, Gillison ML. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *J Infect Dis* 2009;199(9):1263–9.
34. Pickard RK, Xiao W, Broutian TR, He X, Gillison ML. The prevalence and incidence of oral human papillomavirus infection among young men and women, aged 18-30 years. *Sex Transm Dis* 2012;39(7):559–66.
35. Koskimaa HM, Waterboer T, Pawlita M, Grenman S, Syrjanen K, Syrjanen S. Human papillomavirus genotypes present in the oral mucosa of newborns and their concordance with maternal cervical human papillomavirus genotypes. *J Pediatr* 2012;160(5):837–43.

36. Termine N, Giovannelli L, Matranga D, et al. Oral human papillomavirus infection in women with cervical HPV infection: new data from an Italian cohort and a metaanalysis of the literature. *Oral Oncol* 2011;47(4):244–50.
37. Parisi SG, Cruciani M, Scaggiante R, et al. Anal and oral human papillomavirus (HPV) infection in HIV-infected subjects in northern Italy: a longitudinal cohort study among men who have sex with men. *BMC Infect Dis* 2011;11:150.
38. Palefsky JM, Holly EA, Ralston ML, Da Costa M, Greenblatt RM. Prevalence and risk factors for anal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Infect Dis* 2001;183(3):383–91.
39. Boyle Levin, B. P. World cancer report 2008 [Internet]. Lyon IARC Press. Int. Agency Res. Cancer. 2008;2016(30 August). Available from: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wcr/2008/>
40. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol.* 2009;45(4–5):309–16.
41. Johnson NW, Jayasekara P, Amarasinghe AAHK. Squamous cell carcinoma and precursor lesions of the oral cavity: epidemiology and aetiology. *Periodontol* 2000 2011;57(1):19–37.
42. Banks L. Blum H., Cesarman E. et al. CA. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans [Internet]. 2012;2016(30 August). Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B.pdf>
43. Llewellyn C., Johnson N., Warnakulasuriya KAA. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oral cavity in young people — a comprehensive literature review. *Oral Oncol* 2001;37(5):401–18.

44. Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011;29(32):4294–301.
45. Hong AM, Grulich AE, Jones D, et al. Squamous cell carcinoma of the oropharynx in Australian males induced by human papillomavirus vaccine targets. *Vaccine* 2010;28(19):3269–72.
46. Näsman A, Attner P, Hammarstedt L, et al. Incidence of human papillomavirus (HPV) positive tonsillar carcinoma in Stockholm, Sweden: an epidemic of viral-induced carcinoma? *Int J cancer* 2009;125(2):362–6.
47. Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours. *WHO Classif Tumour* 2005;(9):163–75.
48. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;356(19):1944–56.
49. Andrews E, Seaman WT, Webster-Cyriaque J. Oropharyngeal carcinoma in non-smokers and non- drinkers: a role for HPV. *Oral Oncol* 2009;45(6):486–91.
50. Franceschi S, Bidoli E, Herrero R, Muñoz N. Comparison of cancers of the oral cavity and pharynx worldwide: Etiological clues. *Oral Oncol* 2000;36(1):106–15.
51. Blot WJ, Devesa SS, McLaughlin JK, Fraumeni Jr. JF. Oral and pharyngeal cancers. *Cancer Surv* 1994;19– 20:23–42.
52. Auluck A, Hislop G, Bajdik C, Poh C, Zhang L, Rosin M. Trends in oropharyngeal and oral cavity cancer incidence of human papillomavirus (HPV)-related and HPV-unrelated sites in a multicultural population: the British Columbia experience. *Cancer* 2010;116(11):2635–44.

53. Hocking JS, Stein A, Conway EL, et al. Head and neck cancer in Australia between 1982 and 2005 show increasing incidence of potentially HPV-associated oropharyngeal cancers. *Br J Cancer* 2011;104(5):886–91.
54. Hammarstedt L, Lindquist D, Dahlstrand H, et al. Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. *Int J Cancer* 2006;119(11):2620–3.
55. Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence trends for human papillomavirus-related and - unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26(4):612–9.
56. Brown LM, Check DP, Devesa SS. Oropharyngeal cancer incidence trends: diminishing racial disparities. *Cancer Causes Control* 2011;22(5):753–63.
57. Chaturvedi AK, Anderson WF, Lortet-Tieulent J, et al. Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers. *J Clin Oncol* 2013;31(36):4550– 9.
58. McKaig RG, Baric RS, Olshan AF. Human papillomavirus and head and neck cancer: epidemiology and molecular biology. *Head Neck* 1998;20(3):250–65.
59. Syrjänen S, Lodi G, von Bültzingslöwen I, et al. Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: a systematic review. *Oral Dis* 2011;17 Suppl 1:58–72.
60. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, et al. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(6):407–20.

61. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(2):467–75.
62. Hansson BG, Rosenquist K, Antonsson A, et al. Strong association between infection with human papillomavirus and oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: a population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Otolaryngol* 2005;125(12):1337–44.
63. Remmerbach TW, Brinckmann UG, Hemprich A, Chekol M, Kühndel K, Liebert UG. PCR detection of human papillomavirus of the mucosa: Comparison between MY09/11 and GP5+/6+ primer sets. *J Clin Virol* 2004;30(4):302–8.
64. Aggelopoulou EP, Skarlos D, Papadimitriou C, Kittas C, Troungos C. Human papilloma virus DNA detection in oral lesions in the Greek population. *Anticancer Res* 19(2B):1391–5.
65. Balaram P, Nalinakumari KR, Abraham E, et al. Human papillomaviruses in 91 oral cancers from Indian betel quid chewers--high prevalence and multiplicity of infections. *Int J cancer* 1995;61(4):450–4.
66. Giovannelli L, Campisi G, Lama A, et al. Human papillomavirus DNA in oral mucosal lesions. *J Infect Dis* 2002;185(6):833–6.
67. Gillison ML, Broutian T, Pickard RK, et al. Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009-2010. *JAMA* 2012;307(7):693–703.
68. Kurose K, Terai M, Soedarsono N, et al. Low prevalence of HPV infection and its natural history in normal oral mucosa among volunteers on Miyako Island, Japan. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* 2004;98(1):91–6.

69. Giraldo P, Gonçalves AKS, Pereira SAS, Barros-Mazon S, Gondo ML, Witkin SS. Human papillomavirus in the oral mucosa of women with genital human papillomavirus lesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006;126(1):104–6.
70. Louvanto K, Rautava J, Willberg J, et al. Genotype- specific incidence and clearance of human papillomavirus in oral mucosa of women: a six-year follow-up study. *PLoS One* 2013;8(1):e53413.
71. Terai M, Hashimoto K, Yoda K, Sata T. High prevalence of human papillomaviruses in the normal oral cavity of adults. *Oral Microbiol Immunol* 1999;14(4):201–5.
72. Sanders AE, Slade GD, Patton LL. National prevalence of oral HPV infection and related risk factors in the U.S. adult population. *Oral Dis* 2012;18(5):430–41.
73. Lang Kuhs KA, Gonzalez P, Struijk L, et al. Prevalence of and risk factors for oral human papillomavirus among young women in Costa Rica. *J Infect Dis* 2013;208(10):1643–52.
74. Colon-López V, Quiñones-Avila V, Del Toro-Mejías LM, et al. Oral HPV infection in a clinic-based sample of Hispanic men. *BMC Oral Health* 2014;14:7.
75. do Sacramento PR, Babeto E, Colombo J, et al. The prevalence of human papillomavirus in the oropharynx in healthy individuals in a Brazilian population. *J Med Virol* 2006;78(5):614–8.
76. Machado AP, Gatto de Almeida F, Bonin CM, et al. Presence of highly oncogenic human papillomavirus in the oral mucosa of asymptomatic men. *Brazilian J Infect Dis* 2014;18(3):266–70.

77. Du J, Nordfors C, Ahrlund-Richter A, et al. Prevalence of oral human papillomavirus infection among youth, Sweden. *Emerg Infect Dis* 2012;18(9):1468–71.
78. Nordfors C, Grun N, Haegglom L, et al. Oral human papillomavirus prevalence in high school students of one municipality in Sweden. *Scand J Infect Dis* 2013;45(11):878–81.
79. Kujan O, Desai M, Sargent A, Bailey A, Turner A, Sloan P. Potential applications of oral brush cytology with liquid-based technology: results from a cohort of normal oral mucosa. *Oral Oncol* 2006;42(8):810–8.
80. Lambropoulos AF, Dimitrakopoulos J, Frangoulides E, Katopodi R, Kotsis A, Karakasis D. Incidence of human papillomavirus 6, 11, 16, 18 and 33 in normal oral mucosa of a Greek population. *Eur J Oral Sci* 1997;105(4):294–7.
81. Cañadas MP, Bosch FX, Junquera ML, et al. Concordance of prevalence of human papillomavirus DNA in anogenital and oral infections in a high-risk population. *J Clin Microbiol* 2004;42(3):1330–2.
82. Llamas-Martínez S, Esparza-Gómez G, Campo-Trapero J, et al. Genotypic determination by PCR-RFLP of human papillomavirus in normal oral mucosa, oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma samples in Madrid (Spain). *Anticancer Res* 28(6A):3733–41.
83. Castellsague X, Drudis T, Canadas MP, et al. Human Papillomavirus (HPV) infection in pregnant women and mother-to-child transmission of genital HPV genotypes: a prospective study in Spain. *BMC Infect Dis* 2009;9:74.
84. Antonsson A, Cornford M, Perry S, Davis M, Dunne MP, Whiteman DC. Prevalence and risk factors for oral HPV infection in young Australians. *PLoS One* 2014;9(3):e91761.

85. Lucas-Roxburgh R, Benschop J, Dunowska M, Perrott M. Prevalence of human papillomaviruses in the mouths of New Zealand women. *N Z Med J* 2015;128(1422):45–52.
86. Hang D, Liu F, Liu M, et al. Oral human papillomavirus infection and its risk factors among 5,410 healthy adults in China, 2009-2011. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014;23(10):2101–10.
87. Kreimer AR, Bhatia RK, Messegue AL, González P, Herrero R, Giuliano AR. Oral human papillomavirus in healthy individuals: a systematic review of the literature. *Sex Transm Dis* 2010;37(6):386–91.
88. Matos LL, Miranda GA, Cernea CR. Prevalence of oral and oropharyngeal human papillomavirus infection in Brazilian population studies: a systematic review. *Braz J Otorhinolaryngol* 2015;81(5):554–67.
89. Shigeishi H SM. Risk Factors for Oral Human Papillomavirus Infection in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med Res* 2016;Oct;8(10)(721–9).
90. Giuliano AR, Lee JH, Fulp W, et al. Incidence and clearance of genital human papillomavirus infection in men (HIM): a cohort study. *Lancet* 2011;377(9769):932– 40.
91. Beachler DC, D’Souza G. Oral human papillomavirus infection and head and neck cancers in HIV-infected individuals. *Curr Opin Oncol* 2013;25(5):503–10.
92. van Aar F, Mooij SH, van der Sande MA, et al. Twelve- month incidence and clearance of oral HPV infection in HIV-negative and HIV-infected men who have sex with men: the H2M cohort study. *BMC Infect Dis* 2014;14:668.

93. D'Souza G, Fakhry C, Sugar EA, et al. Six-month natural history of oral versus cervical human papillomavirus infection. *Int J Cancer* 2007;121(1):143–50.
94. Kreimer AR, Pierce Campbell CM, Lin HY, et al. Incidence and clearance of oral human papillomavirus infection in men: the HIM cohort study. *Lancet* 2013;382(9895):877–87.
95. Kero K, Rautava J, Syrjanen K, Grenman S, Syrjanen S. Oral mucosa as a reservoir of human papillomavirus: point prevalence, genotype distribution, and incident infections among males in a 7-year prospective study. *Eur Urol* 2012;62(6):1063–70.
96. Proia NK, Paszkiewicz GM, Nasca MAS, Franke GE, Pauly JL. Smoking and smokeless tobacco-associated human buccal cell mutations and their association with oral cancer - A review. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2006;15(6):1061–77.
97. Read TR, Hocking JS, Vodstrcil LA, et al. Oral human papillomavirus in men having sex with men: risk-factors and sampling. *PLoS One* 2012;7(11):e49324.
98. D'Souza G, Kluz N, Wentz A, et al. Oral Human Papillomavirus (HPV) Infection among Unvaccinated High-Risk Young Adults. *Cancers (Basel)* 2014;6(3):1691–704.
99. Edelstein ZR, Schwartz SM, Hawes S, et al. Rates and determinants of oral human papillomavirus infection in young men. *Sex Transm Dis* 2012;39(11):860–7.
100. Maxwell JH, Kumar B, Feng FY, et al. Tobacco use in human papillomavirus-positive advanced oropharynx cancer patients related to increased risk of distant metastases and tumor recurrence. *Clin Cancer Res* 2010;16(4):1226–35.

101. Kleter B, van Doorn LJ, Schrauwen L, et al. Development and clinical evaluation of a highly sensitive PCR-reverse hybridization line probe assay for detection and identification of anogenital human papillomavirus. *J Clin Microbiol* 1999;37(8):2508–17.
102. Safaeian M, Herrero R, Hildesheim A, et al. Comparison of the SPF10-LiPA system to the Hybrid Capture 2 Assay for detection of carcinogenic human papillomavirus genotypes among 5,683 young women in Guanacaste, Costa Rica. *J Clin Microbiol* 2007;45(5):1447–54.
103. D'Souza G, Dempsey A. The role of HPV in head and neck cancer and review of the HPV vaccine. *Prev Med* 2011;53 Suppl 1:S5–11.
104. Lum A, Le Marchand L. A simple mouthwash method for obtaining genomic DNA in molecular epidemiological studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(8):719–24.
105. Gillison ML, Castellsagué X, Chaturvedi A, et al. Eurogin Roadmap: comparative epidemiology of HPV infection and associated cancers of the head and neck and cervix. *Int J cancer* 2014;134(3):497–507.
106. Herrero R, Quint W, Hildesheim A, et al. Reduced prevalence of oral human papillomavirus (HPV) 4 years after bivalent HPV vaccination in a randomized clinical trial in Costa Rica. *PLoS One* 2013;8(7):e68329.
107. Llamas-Martinez S, Esparza-Gomez G, Campo-Trapero J, et al. Genotypic determination by PCR-RFLP of human papillomavirus in normal oral mucosa, oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma samples in Madrid (Spain). *Anticancer Res* 2008;28(6A):3733–41.
108. Miguel A Sánchez-Alemán, QFB, M en C, Felipe Uribe-Salas, MC, MSP, M en C, (*salud pública de méxico / vol.44, no.5, septiembre-octubre de 2002*).

109. Chçirez, A. P.; Vega, M. M. E.; Zambrano, G. G.; Garcêa, C. A. G.; Maya, G. I. A & Cuevas, G. J. C. Presencia del virus papiloma humano en la cavidad oral: Revisi.n y actualizaci.n de la literatura. *Int. J. Odontostomat.*, 9(2):233-238, 2015.
110. Carlos Eduardo Aranda-Flores, Infecci3n por el virus del papiloma humano en varones *Ginecol Obstet Mex* 2015;83:697-706.
111. Erika Yolanda Herrera Mart3nez, Jorge Amador Aguilar S3nchez, Tipificaci3n del virus del papiloma humano en lesiones del epitelio respiratorio
112. Vicente Jos3 Villag3mez-Ort3za, Diana Estela Paz-Delgadilloa, Prevalencia de infecci3n por virus del papiloma humano en carcinoma espinocelular de cavidad oral, orofaringe y laringe *Cirugia y Cirujanos*. 2016;84(5):363---368.