



ARTÍCULO REVISIÓN

Infección por el virus del papiloma humano y carcinoma oral de células escamosas: una revisión sistemática

Human papillomavirus infection and oral squamous cell carcinoma: a systematic review

Gabriela Monserrath Freire-Neto ¹✉ , Katherine Cristina Miranda-Coello¹ , Kevin Josué Patiño-Sánchez ¹ , Yaima Rodríguez-Cuellar ¹ 

¹ Universidad Regional Autónoma de los Andes (UNIANDES). Ecuador

Recibido: 28 de abril de 2023

Aceptado: 29 de abril de 2023

Publicado: 25 de mayo de 2023

Citar como: Freire-Neto GM, Miranda-Coello KC, Patiño-Sánchez KJ, Rodríguez-Cuellar Y. Infección por el virus del papiloma humano y carcinoma oral de células escamosas: una revisión sistemática. Rev Ciencias Médicas [Internet]. Año [citado: fecha de acceso]; 27(S1): e6022. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/6022>

RESUMEN

Introducción: el carcinoma de células escamosas (CCE) es el cáncer más habitual en la cavidad oral, figura el 5 % de todas las neoplasias y ocupa el número 12 de todas las neoplasias malignas existe una relación entre cuello uterino, la cavidad oral y la orofaringe.

Objetivo: argumentar la relación entre la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y los carcinomas orales de células escamosas.

Métodos: se realizó una revisión bibliográfica sistemática, fueron revisados 60 artículos indexados en (Pubmed, Scopus, Cochrane Library, Google Scholar y SciELO). Se incluyeron solo revisiones bibliográficas y sistemáticas con menos de 10 años de publicación, basadas en estudios con seres humanos, publicadas en inglés o español y con el texto disponible. Todos aquellos estudios que no cumplían estos parámetros fueron excluidos, quedando un total de 16 resultados.

Desarrollo: el carcinoma de células escamosas representa el 90 % de las neoplasias malignas de la cavidad oral y la orofaringe. Existen varios tipos de VPH entre ellos 201 tipos que se diferencian debido a variaciones en la secuencia de ADN de L1. La literatura deduce que el 17,8 % de todos los cánceres son estimulados por agentes de tipo contagioso y el 12,1 % pertenece a virus, esto obliga a inquirir más al respecto al VPH como agente carcinógeno y su contribución en el carcinoma de células escamosas (CCE) en cavidad oral y orofaringe.

Conclusiones: los mecanismos carcinogénicos que utiliza el VPH para la transformación celular son mediante las proteínas E6 y E7 como responsables del proceso de malignización.

Palabras clave: Virus Del Papiloma Humano; Cáncer Oral; Cáncer Orofaringeo; Carcinoma De Células Escamosas.

ABSTRACT

Introduction: squamous cell carcinoma (SCC) is the most common cancer in the oral cavity, it represents 5 % of all neoplasms and occupies number 12 of all malignant neoplasms, there is a relationship between the cervix, oral cavity and oropharynx.

Objective: to argue the relationship between human papillomavirus (HPV) infection and oral squamous cell carcinomas.

Methods: a systematic literature review was performed, 60 articles indexed in (Pubmed, Scopus, Cochrane Library, Google Scholar and SciELO) were reviewed. Only bibliographic and systematic reviews with less than 10 years of publication, based on human studies, published in English or Spanish and with the text available were included. All those studies that did not meet these parameters were excluded, leaving a total of 16 results.

Development: squamous cell carcinoma represents 90 % of malignant neoplasms of the oral cavity and oropharynx. There are several HPV types among them 201 types that differ due to variations in the L1 DNA sequence. The literature deduces that 17,8 % of all cancers are stimulated by contagious type agents and 12,1 % belong to viruses, this forces to inquire more about HPV as a carcinogenic agent and its contribution in squamous cell carcinoma (SCC) in oral cavity and oropharynx.

Conclusions: the carcinogenic mechanisms used by HPV for cell transformation are through E6 and E7 proteins as responsible for the malignization process.

Keywords: Human Papillomavirus Viruses; Mouth Neoplasms; Oropharyngeal Neoplasms; Carcinoma, Squamous Cell.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células escamosas es el cáncer más frecuente en la cavidad oral, representa el 5 % de todas las neoplasias y ocupa el número 12 de todas las neoplasias malignas en el mundo.⁽¹⁾ Se desarrolla en epitelios estratificados planos y es en cuello uterino en donde ha tomado mayor relevancia su estudio en los últimos años. Se ha detectado que existe una estrecha relación entre cuello uterino, la cavidad oral y la orofaringe ya que comparten uno de los factores de riesgo principales siendo así el (VPH), el cual puede estar relacionado con la carcinogénesis debido a que este tejido comparte las mismas características histológicas que las de la mucosa del cuello del útero.⁽²⁾

El carcinoma de células escamosas orales puede originarse en cualquier ubicación de la mucosa, pero los sitios más frecuentemente afectados son la lengua y el piso de la boca. Podrían influir factores genéticos, de dieta y agentes virales, ya que al ser el tabaco y alcohol factores de riesgo bien establecidos, un 15 a 20 % de los pacientes que tienden a desarrollar OSCC, lo hacen aun sin la presencia de estos. Dado que en pacientes más jóvenes el tiempo de exposición es más corto.⁽³⁾ La asociación de todos estos efectos causa una sinergia que desencadena una importante alteración en la mucosa oral. Además, el tipo de alimentación es aún un factor etiológico controvertido.⁽¹⁾

Existen varios tipos de VPH entre ellos tenemos 201 tipos que se diferencian debido a variaciones en la secuencia de ADN de L1. La mayoría de los distintos tipos de VPH afectan a la piel produciendo verrugas. Solamente un pequeño grupo de aproximadamente 25-30 tipos son de transmisión sexual y pueden producir cáncer. Clínicamente se clasifican según su riesgo de malignización en el cuello del útero, en VPH de alto riesgo y VPH de bajo riesgo.⁽⁴⁾

El carcinoma de células escamosas (CCE) representa el 90 % de todas las neoplasias malignas que suceden en la cavidad oral y la orofaringe. El sexo que es más afectado es el masculino, asociado a un mayor consumo de tabaco y alcohol, tanto en frecuencia como en cantidad. Han sido registrados en el año 2000 un total de 389.650 casos de CCE, de los cuales 266.672 estaban localizados en la cavidad oral y 122.978 en la orofaringe.

En el año 2008 se han evidenciado 263.900 casos nuevos y 128.000 muertes debido a este cáncer. El CCE de cavidad oral y orofaringe forma parte del 5 % de todos los cánceres en el hombre y el 2 % en mujeres. Además, en el mundo ocupa el decimoprimer puesto entre los cánceres más comunes, con una alta incidencia en países como India, Australia, Francia, Brasil y el sur de África. Es poca la información recolectada en Latinoamérica con pocos estudios específicos, los cuales aportan pocos datos con respecto al CCE y más con relación al VPH.^(5,6)

Existe cierta evidencia científica que demuestra la relación de causalidad del VPH sobre el carcinoma escamoso oral, su porcentaje de causalidad permanece controversia en las distintas regiones anatómicas.⁽⁴⁾ Por lo que buscamos en el presente estudio evaluar la relación entre la infección por VPH y los carcinomas orales de células escamosas, y estimar la incidencia de esta infección en estos pacientes.

La presente investigación se llevó a cabo por la necesidad de profundizar el conocimiento sobre el VPH y su relación con el cáncer de células escamosas, es de gran relevancia divulgar a los profesionales este tipo de información para poder detectar de forma temprana una posible metástasis celular.

MÉTODOS

En esta revisión se presentan los principales aspectos que relacionan al virus del papiloma humano con el carcinoma oral de células escamosas. Se revisaron artículos indexados en inglés (Pubmed, Scopus, Cochrane Library, Google Scholar) y español (SciELO, Google Scholar), con el objetivo de ofrecer al odontólogo general y especialista una investigación actualizada sobre este tema, tanto desde su incidencia como desde los mecanismos de acción carcinogénica del virus.

Se utilizaron las siguientes palabras clave en inglés: HPV, Oral Cancer, Oropharyngeal Cancer, Squamous Cell Carcinoma, y en español: VPH, Cáncer Oral, Cáncer Orofaringeo, Carcinoma de Células Escamosas. Se obtuvieron un total de 60 artículos. Con el único fin de valorar el estado actual de la cuestión, se incluyeron solo revisiones bibliográficas y sistemáticas con menos de 10 años de publicación, basadas en estudios con seres humanos, publicadas en inglés o en español y con el texto disponible. Todos aquellos estudios que no cumplían estos parámetros fueron excluidos, quedando un total de 16 resultados.

DESARROLLO

Virus Papiloma Humano (VPH)

El virus papiloma humano (VPH) representa a una familia de pequeños virus ADN de doble cadena que infectan el epitelio plano estratificado de la piel y mucosas. Hay alrededor de 100 tipos de virus papiloma que son capaces de infectar al ser humano, y con tipos que poseen un alto riesgo oncogénico.⁽⁷⁾

En el año 1995 la Agencia Internacional para la Investigación sobre el cáncer (IARC) clasificó los tipos de VPH 16 y 18, como agentes carcinógenos humanos por la presencia de oncoproteínas codificadas en su ADN que desregulan el ciclo celular.⁽⁵⁾

Siendo el tipo 16 el más frecuente (seis casos), seguido de los genotipos 18 y 33 (cuatro muestras cada uno), 31 y 45 (dos muestras cada uno) y de bajo riesgo resultaron 14, siendo los tipos más frecuentes el seis (10 casos) y el 11 (cuatro casos).⁽⁸⁾

El VPH 13-32-31-1 tiene mayor incidencia bucal, las lesiones malignas a nivel oral son: el carcinoma de células escamosas, la eritroplasia, la eritroleucoplasia y la leucoplasia; en pacientes cuyas edades oscilan entre los 30 a 70 años.⁽⁹⁾ La prevalencia a nivel mundial de infección del VPH alcanza un 45,8 % en orofaringe y 24,2 % en cavidad oral y es el VPH-16 el más prevalente.⁽⁵⁾

Se detectó una mayor supervivencia en el grupo de pacientes que tenían menos de 55 años ($p < 0,05$). 79,2 % de los casos fallecidos registra como causa de muerte cáncer oral.⁽¹⁰⁾ Los estudiantes de odontología deben saber la importancia de una detección temprana de cáncer por lo que es muy importante que se familiaricen con los factores de riesgo, manifestaciones clínicas para el tratamiento. Es indispensable que los equipos de salud y en especial los odontólogos cuenten con información actualizada sobre el VPH con el fin de investigar de manera exhaustiva la situación actual del virus en estos carcinomas, ya que la principal neoplasia asociada al VPH es el cáncer de orofaringe que ocurre cada vez con más frecuencia en los pacientes jóvenes que poco o nada tienen que ver con factores predisponentes conocidos como es el alcohol o el tabaco.⁽¹¹⁾

En un estudio realizado con un total de 17 pacientes, el promedio de edad fue de 62,9 años con un rango de 37 a 89 años, la prevalencia de VPH obtenida en pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello fue del 17,64 % (3/17). Las biopsias positivas para el anticuerpo p16INK4 corresponden a dos hombres de 53 y 89 años, y una mujer de 75 años, uno de los cuales tiene antecedente de tabaquismo y alcoholismo, y de los otros dos se desconoce los antecedentes. Los sitios de las biopsias positivas son dos de mucosa oral y uno de cuerda vocal.⁽¹²⁾

Carcinogénesis y VPH en boca

Las oncoproteínas virales que intervienen en la oncogénesis son la E6 y E7, las que ocasionan la inmortalización de las células.⁽¹³⁾ La proteína E6 actúa sobre el factor tumoral p53, lo que afecta a la apoptosis celular. Paralelamente, la proteína E7 interviene en la inactivación de la retinoblastoma, que tiene la actividad suspensora tumoral. (Gráf. 1)



Gráf. 1 Esquema comparativo entre la replicación normal de ácido desoxirribonucleico (ADN) y el mecanismo del virus del papiloma humano en el proceso oncogénico.⁽¹⁴⁾

Los tipos de VPH en la cavidad oral, especialmente, son del tipo no oncogénicos. Los tipos VPH que se consideran únicos de la boca son: el VPH 13-32. Sin embargo, se menciona que el VPH 16-18 son causantes de cáncer oral. Las lesiones benignas y malignas inducidas por VPH son representadas en la Tabla 1.

Tabla 1 Clasificación de lesiones bucales según el genotipo de VPH en boca.

Estudio	Lesiones bucales	Tipos de VPH que lo ocasiona
	Papiloma Bucal	6-11
	Verruga Vulgar	4-6
Cháirez et al. (2015)	Condiloma Acuminado	11
	Hiperplasia Epitelial Focal Con baja incidencia de progresión maligna	13-32
	Leucoplasia y Carcinoma	16-18-31-33-35

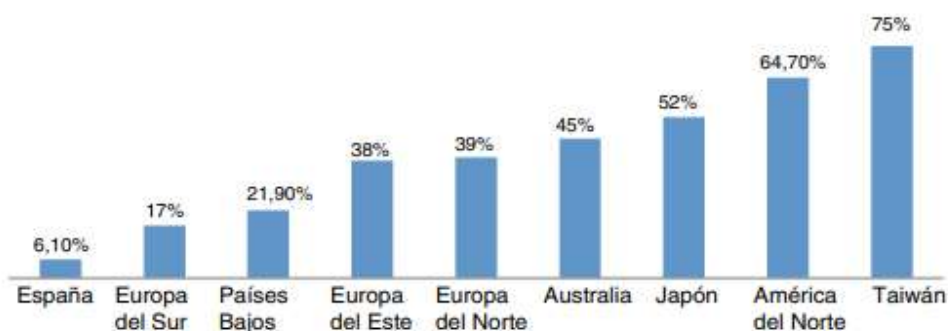
Nota. Los genotipos de VPH que provocan lesiones en la boca en general no son cancerígenos, aunque si hay lesiones que pueden terminar en procesos neoplásicos.

En Ecuador desde el año 2006 hasta el año 2010 la prevalencia de cáncer ha sido de 8.423 casos por cada 100.000 personas, lo que representa una tasa de 34 y 43 casos por cada 100.000 habitantes. En Ecuador no hay investigaciones concluyentes sobre la incidencia del cáncer orofaríngeo asociado a VPH. Se han realizado investigaciones entre los años 2000 y 2019 en las principales ciudades de Ecuador: Quito, Guayaquil y Cuenca. Además, en la ciudad de Ambato realizaron un estudio en el subcentro de salud, el cual incluyó a 99 pacientes mayores a 35 años, a quienes se les descubrió lesiones potencialmente malignas asociadas a VPH.

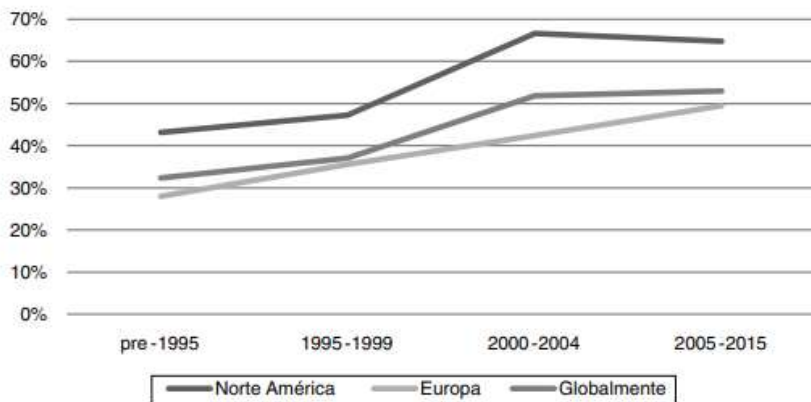
Se encontraron lesiones malignas en; ocho pacientes con leucoplasia, cuatro pacientes con eritroleucoplasia, y por último tres pacientes con eritroplasia. Mientras que un estudio realizado a 108 pacientes sanos no fumadores en el año 2015 y 2016 en la ciudad de Quito determinó que los pacientes VPH+ tenían micro ARN predisponente a desarrollar carcinoma de células escamosas.

En la provincia de Manabí no hay muchos datos estadísticos de pacientes con lesiones bucales malignas producidas por VPH. No obstante, un estudio realizado en el centro de patología de la Universidad San Gregorio de Portoviejo, se analizaron muestras en bloque de 37 subtipos de VPH en el año 2019. Dando como resultado 13 casos de pacientes con cáncer de cabeza y cuello orofaríngeas o no orofaríngeas, entre las edades de 13 a 68 años. El 46 % de los pacientes presentó genotipo de VPH oncogénico; mientras que en el 54 % restante no había presencia del ADN del virus o no era lo suficientemente detectable. El genotipo más común fue: el VPH11-31-61-71.^(9,15)

Hay un estudio que muestra una reducción del 28 % en el riesgo de muerte y una reducción del 49 % en el riesgo de recurrencia de la enfermedad para los pacientes que tienen OPC (cánceres de orofaringe) con VPH positivo en comparación con aquellos con OPC sin VPH. Las diferencias biológicas clave que pueden explicar este dato son por qué la OPC relacionada con el VPH responde mejor al tratamiento que la OPC que no es del VPH: En los cánceres causados por el VPH, el virus silencia el p53 pero deja el gen que lo produce "intacto"; por el contrario, en los cánceres VPH negativos, el gen está mutado, probablemente a través de la exposición a carcinógenos como el tabaco o el alcohol, y produce una versión "ineficaz" de la proteína. La quimioterapia o la RT de alguna manera pueden reactivar p53 en cánceres positivos para VPH, volviendo a activar la poderosa proteína para combatir el tumor. Numerosos estudios han informado una correlación inversa entre el ADN del VPH y las mutaciones de p53.^(12,16)



Gráf. 2 Variaciones geográficas de los casos de carcinomas escamosos de orofaringe asociados a virus del papiloma humano) entre los años 2000 y 2015. ⁽¹⁴⁾



Gráf. 3 Tendencias epidemiológicas de los carcinomas escamosos de orofaringe asociados a virus del papiloma humano en América del Norte, Europa y globalmente durante las dos últimas décadas.⁽¹⁴⁾

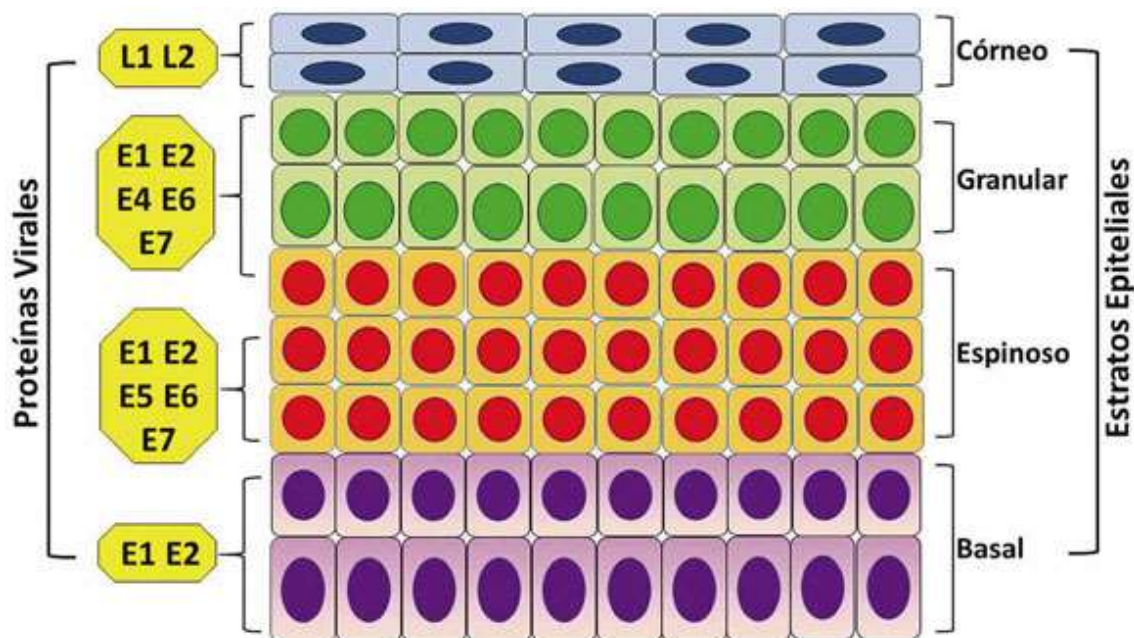
Tabla 2 Datos epidemiológicos de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello atribuibles a virus del papiloma humano según diferentes estudios, técnica de detección, área geográfica y localización de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello. ⁽¹¹⁾

Estudio y año de publicación	Muestra	Lugar	Orofaringe			Cavidad oral			Laringe		
			VPH-ADN pIQ(+)	VPH-ADN(+)/y pIQ(+)	VPH-ADN(+)/y pIQ(+)	VPH-ADN pIQ(+)	VPH-ADN(+)/y pIQ(+)	VPH-ADN(+)/y pIQ(+)	VPH-ADN(+)/y pIQ(+)	VPH-ADN(+)/y pIQ(+)	VPH-ADN(+)/y pIQ(+)
Castelblagat et al. ⁴⁰ 2016 Serie de 3.680 casos		Europa	22,3%	19,9%	15,9%	7,8%	3,7%	2,1%	4,8%	2,4%	1,2%
		Centro y Sudamérica	43%	40,5%	35,5%	8,6%	6,6%	5,2%	8,4%	6,1%	2,8%
		Asia	20,4%	18,4%	16,5%	1%	0%	0%	1,4%	0%	0%
		África	-	-	-	3,4%	0%	0%	5,5%	2,7%	0%
		Total	24,9%	22,4%	18,5%	7,4%	4,4%	3%	5,7%	3,5%	1,5%
Nájiye et al. ⁴¹ 2014 Revisión sistemática y metanálisis (1998-2012), 12.163		Europa	41,4%	-	-	17,5%	-	-	20,9%	-	-
		Northamérica	60,4%	-	-	13,4%	-	-	18,8%	-	-
		Centro y Sudamérica	14,9%	-	-	31,1%	-	-	32,2%	-	-
		Asia	51,1%	-	-	43,4%	-	-	28,3%	-	-
		Oceanía	47,2%	-	-	-	-	-	-	-	-
		África	-	-	-	4,1%	-	-	-	-	-
		Total	45,8%	39,8%	39,7%	24,2%	16,3%	6,8%	22,1%	8,6%	19,1%
Mehama et al. ⁴² 2013 Revisión sistemática y metanálisis (1976-2008), 19.368		Europa	39,7%	-	-	-	-	-	-	-	-
		Northamérica	59,5%	-	-	-	-	-	-	-	-
		Otras regiones	32,5%	-	-	-	-	-	-	-	-
		Total	47,2%	-	-	-	-	-	-	-	-
Kreimer et al. ⁴³ 2005 Revisión sistemática, 5.046		Europa	28,2%	-	-	16%	-	-	21,3%	-	-
		Northamérica	47%	-	-	16,1%	-	-	13,8%	-	-
		Asia	46,2%	-	-	33%	-	-	38,2%	-	-
		Otras regiones	36,5%	-	-	18,1%	-	-	48,5%	-	-
		Total	35,6%	-	-	23,5%	-	-	24%	-	-

CCE: carcinomas escamosos de cabeza y cuello; VPH: virus del papiloma humano.
Información obtenida de los estudios de Kreimer et al.⁴³, Castelblagat et al.⁴⁰, Nájiye et al.⁴¹ y Mehama et al.⁴²

La literatura deduce que el 17,8 % de todos los cánceres son estimulados por agentes de tipo contagioso y el 12,1 % pertenece a virus, esto obliga a inquirir más al respecto al VPH como agente carcinógeno y su contribución en el carcinoma de células escamosas (CCE) en cavidad oral y orofaringe.⁽⁵⁾

Los mecanismos carcinogénicos que utiliza el VPH para la transformación celular son mediante las proteínas E6 y E7 como responsables del proceso de malignización. Una vez que el ADN viral se integra al de la célula del huésped se pierde la proteína E2 del virus (se encarga de la regulación transcripcional) y como resultado se sobre expresan las oncoproteínas E6 y E7. Estas dos proteínas son sintetizadas con el objetivo de bloquear los puntos de control en el ciclo celular, evadiendo así los mecanismos de quiescencia o apoptosis endógenos que son llevados a cabo por proteínas supresoras de tumores. (Gráf. 4)



Gráf. 4 Proteínas del VPH de alto riesgo y correspondiente lugar de acción en el epitelio escamoso estratificado.⁽⁵⁾

Epidemiología del CCE oral y orofaríngeo

El carcinoma de células escamosas (CCE) ocupa el 90 % de todas las neoplasias malignas en la cavidad oral y la orofaringe. El sexo masculino es el más afectado, lo cual se asocia a un mayor consumo de alcohol y tabaco, tanto en frecuencia como en cantidad. En el año 2000 se registraron 389.650 casos de CCE, de los cuales 266.672 estaban localizados en la cavidad oral y 122.978 en la orofaringe. En el año 2008 hubo 263.900 casos nuevos y 128.000 muertes debido a este cáncer. El CCE de cavidad oral y orofaringe representa el 5% de todos los cánceres en el hombre y el 2 % en la mujer.⁽⁵⁾

CONCLUSIONES

En los artículos revisados todos coinciden que el VPH es una enfermedad altamente contagiosa por prácticas sexuales de forma oral, esta enfermedad se asoció con el COCE (cáncer oral de células escamosas). Además, que el carcinoma de células escamosas (CCE) llega a ocupar la mayor parte de todas las neoplasias malignas en la cavidad oral y la orofaringe, siendo el sexo masculino el más afectado, asociado al consumo de tabaco y alcohol.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Todos los autores participaron en la conceptualización, análisis formal, administración del proyecto, redacción - borrador original, redacción - revisión, edición y aprobación del manuscrito final.

Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. de la Fuente Hernández J, Muñoz Mújica P, Patrón Bolaños CE, Ramírez Trujillo M de los Á, Rojas Mercado HJ, Acosta Torres LS. Aumento de la incidencia de carcinoma oral de células escamosas. Salud ciencia (Impresa) [Internet]. 2014 [citado 21/11/2022]; 20(6): 636-42. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-796464>
2. Contreras W, Venegas B. Virus Papiloma Humano en Cáncer Oral y Orofaringeo: Revisión de la Literatura. International journal of odontostomatology [Internet]. Diciembre de 2015 [citado 11/11/2022]; 9(3): 427-35. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0718-381X2015000300012&lng=es&nrm=iso&tlng=es
3. Melo BA de C, Vilar LG, Oliveira NR de, Lima PO de, Pinheiro M de B, Domingueti CP, et al. Human papillomavirus infection and oral squamous cell carcinoma - a systematic review. Braz J Otorhinolaryngol [Internet]. 2021 [citado 13/11/2022]; 87(3): 346-52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33339760/>
4. Ontañón AV, Losa JH, Haro RSL de, Paricio BB, Agüeras SRC, Atín SB, et al. Impacto del virus papiloma humano en pacientes afectos de carcinoma escamoso de cavidad oral y orofaringe. Medicina clínica [Internet]. 2019 [citado 11/10/2022]; 152(5): 174-80. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6805242>
5. Office of the Chief Dental Officer of Canada. Human papillomavirus and oral health. Can Commun Dis Rep [Internet]. 5 de noviembre de 2020 [citado 11/11/2022]; 46(1112): 380-3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33447158/>
6. Ding Y, Ma L, Shi L, Feng J, Liu W, Zhou Z. Papillary squamous cell carcinoma of the oral mucosa: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 12 cases and literature review. Ann Diagn Pathol [Internet]. Febrero de 2013 [citado 13/11/2022]; 17(1): 18-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22672806/>
7. Howard A, Agrawal N, Gooi Z. Lip and Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma. Hematol Oncol Clin North Am [Internet]. Octubre de 2021 [citado 11/11/2022]; 35(5): 895-911. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34274176/>
8. Medina MG, Marinic K, Medina ML, Sorrentino A, Giménez MF, Merino LA. Detección de papilomavirus humano en mucosa oral en hombres con verrugas anogenitales. Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud [Internet]. Agosto de 2021 [citado 10/11/2022]; 19(2): 41-8. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1812-95282021000200041&lng=en&nrm=iso&tlng=es
9. Mendoza WAV, Robles JLM. Virus del Papiloma Humano y su relación con el cáncer orofaríngeo. Revista San Gregorio [Internet]. 31 de diciembre de 2021 [citado 12/11/2022]; (48): 123-48. Disponible en: <https://revista.sangregorio.edu.ec/index.php/REVISTASANGREGORIO/article/view/1771>

10. Maraboli-Contreras S, Adorno-Farías D, Maturana-Ramírez A, Rojas-Alcayaga G, Fuentes-Alburquenque M, Espinoza-Santander I, et al. Sobrevida de carcinoma oral de células escamosas: reporte de la Universidad de Chile. Revista clínica de periodoncia, implantología y rehabilitación oral [Internet]. Diciembre de 2018 [citado 12/11/2022]; 11(3): 147-51. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0719-01072018000300147&lng=es&nrm=iso&tIng=es
11. Verano Gómez NC, Escobar Urcuango A, Romero Fernández AJ, Verano Gómez NC, Escobar Urcuango A, Romero Fernández AJ. Conocimientos de los estudiantes de odontología sobre el virus del papiloma humano asociado al cáncer orofaríngeo. Conrado [Internet]. Octubre de 2021 [citado 12/11/2022]; 17(82): 240-8. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1990-86442021000500240&lng=es&nrm=iso&tIng=es
12. Valdez-Flores AI, Garnica-Núñez C, Urías-Barreras CM, Rafael E, Batiz-Salazar DM. Virus del papiloma humano en carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. Rev Med UAS [Internet]. 2016 [citado 10/11/2022]; 6(3). Disponible en: <https://hospital.uas.edu.mx/patologia/Articulos/14.pdf>
13. de Abreu PM, Córdo ACG, Azevedo PL, do Valle IB, de Oliveira KG, Gouvea SA, et al. Frequency of HPV in oral cavity squamous cell carcinoma. BMC Cancer [Internet]. 27 de marzo de 2018 [citado 12/11/2022]; 18(1): 324. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29580212/>
14. Boguñá N, Capdevila L, Jané-Salas E. Relationship of human papillomavirus with diseases of the oral cavity. Med Clin (Barc) [Internet]. 16 de agosto de 2019 [citado 10/11/2022]; 153(4): 157-64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31109717/>
15. Johanning Cordero JC. Carcinoma escamoso de cavidad oral y orofaringe asociado a virus del papiloma humano: características epidemiológicas, histopatológicas y la importancia de las pruebas inmunohistoquímicas y moleculares en su diagnóstico [Internet]. Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica; 2020 [citado 30/12/2022]. Disponible en: <https://kerwa.ucr.ac.cr/handle/10669/82332>
16. Berman TA, Schiller JT. Human papillomavirus in cervical cancer and oropharyngeal cancer: One cause, two diseases. Cáncer [Internet]. 15 de junio de 2017 [citado 12/11/2022]; 123(12): 2219-29. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28346680/>