



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

IMPORTANCIA ACTUAL DEL VIRUS DEL PAPILOMA
HUMANO.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

CINTHIA ANAÍ PÉREZ RODRÍGUEZ

TUTORA: Esp. LILA ARELI DOMÍNGUEZ SANDOVAL

MÉXICO, D.F.

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

A Dios por su Amor, Sabiduría e inteligencia que me dio para realizar y lograr esta Historia.

A mis Padres Socorro Rodríguez Ángeles y Jorge Luis Pérez Gallardo por ser los pilares fundamentales para mi vida, ya que gracias a ellos soy una Mujer emprendedora que lucha por sus objetivos y que siempre mira adelante para alcanzar la meta, así haya tenido resbalones, han sido mi apoyo incondicional, los amo. Todo este trabajo ha sido posible gracias a ellos.

A Sergio O. Pérez Rodríguez y Jorge G. Pérez Rodríguez (Mis hermanos) porque a su lado he superado las adversidades de una familia en plenitud de nuestro crecimiento, que nos hemos ayudado a salir adelante a pesar de nuestras diferencias. Por cuidar a su hermana la más pequeña, la princesa de la casa.

A Sinuhé Roberto Sánchez Becerril que has sido la cereza en cada triunfo que he tenido en la vida, por apoyarme, guiarme y aprender conmigo nuevos pasos, por estar y sostenerme de la mano. Por impulsarme a realizar futuros proyectos. Te amo.

A Bertha Gallardo Piña que desde el cielo me bendice

A María Ángeles Hernández por su amor y bendiciones.

A mis padrinos Verónica Rodríguez y Jesús Bernardo por ser como unos padres para mí.

A Rosa Ma. Perez Gallardo por ser mi gran maestra y apoyarme en todo. Te adoro.

A Fernanda JP por ser como una hermana y ayudarme a concluir esta etapa de mi vida. Te adoro.

A Jorge Luis Perez Trejo, Iker Perez Trejo y Mateo Tristán Perez Salas, por ser las personas que más quiero en el mundo.

A mis Primos por ayudarme en mi superación.

A Luis Eduardo, Diana, Daniela y Laura por siempre estar para mí cuando más los necesito.

A mis Tíos y Tías por todos sus consejos y ser un modelo a seguir.

A mi tía Lala y a mi tía Vicky por esos momentos juntas y todos sus consejos.

A Lila Arely Domínguez Sandoval por su tiempo, estímulo y dedicación en mi trabajo. Gracias Doctora.

A mi máxima casa de estudios UNAM.

“Y por último: deseo dedicar este momento tan importante e inolvidable; a mí misma, por no dejarme vencer, ya que en ocasiones el principal obstáculo se encuentra dentro de uno...”

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
JUSTIFICACIÓN	7
OBJETIVO	8

Capítulo 1.

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	9
1.1 Genoma y Patogenia.	9
1.1.1 Serotipos Virales.	13
1.2 Vías de Transmisión.	15
1.3 Factores de Riesgo y Prevención	15
1.4 Métodos de Diagnóstico.	19
1.5 Tratamiento.	26

Capítulo 2.

AMBIENTE BUCAL Y ASPECTOS CLÍNICOS DE LESIONES BUCALES	29
2.1 Métodos para la identificación en boca.	31
2.3 Lesiones Benignas (Papiloma bucal, Condiloma acuminado bucal, Verruga vulgar bucal e Hiperplasia epitelial focal).	34
2.4 Lesiones malignas (Leucoplasia bucal, Leucoplasia pilosa bucal, Liquen plano bucal, Carcinoma epidermoide)	38
2.5 Manejo odontológico de pacientes con VPH.	48
2.6 Recomendaciones.	49
CONCLUSIONES	51
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	53

INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia, el ser humano se ha enfrentado con una serie de virus, bacterias, etc. Los virus se adueñan de las células y logran permanecer en el cuerpo toda la vida y este es el caso del virus del papiloma humano (VPH).

El VPH es una enfermedad de transmisión sexual que se propaga sin distinción de edad, raza, sexo o religión. Son virus ADN de doble cadena helicoidal, epiteliotrópicos que producen lesiones verrugosas en piel y mucosas. Algunas evidencias indican que ciertos serotipos específicos de este virus son necesarios pero no totalmente suficientes para ocasionar la transformación maligna, debido a que requieren algunas acciones sinérgicas de otros eventos iniciadores. (1)(2).

Existen más de 100 serotipos de VPH, de los conocidos aproximadamente 40 son transmitidos sexualmente y pueden infectar la piel, la mucosa oral y los genitales. La transmisión ocurre por contacto directo, con mayor frecuencia la vía sexual. Basados en una asociación con el cáncer cérvicouterino y las lesiones precursoras, pueden agruparse en serotipos de alto riesgo oncogénico (16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68) y bajo riesgo oncogénico (6,11,42,43,44). (2).

El tipo de epitelio bucal es similar al cervical, por lo tanto puede tener las mismas lesiones; la vía de transmisión es por la práctica oral, o bien, por autoinoculación de manos y dedos. (12)(18).

Las lesiones que desarrolla el VPH pueden ser consideradas como malignas (leucoplasias y carcinoma epidermoide) o benignas (papiloma bucal, verruga vulgar bucal, condiloma acuminado bucal e hiperplasia epitelial focal. (7).

No son solo daños físicos los que ocasiona este virus, sino que también daña psicológicamente a la persona ya que se culpa por no haber tomado las precauciones necesarias. Una de las razones por la cual las personas no se protegen es la falta de información y por no conocer la propagación del virus.

JUSTIFICACIÓN

La información para la prevención del VPH tiene gran importancia para concientizar a la población sobre la transmisión y posibles tratamientos, ya que el VPH puede alojarse en el organismo estando latente y se aloja en los tejidos epiteliales sin ser desechado.

Actualmente la población juvenil inicia su vida sexual a temprana edad sin importar el número de parejas sexuales que tengan, sin tener una responsabilidad no solo por un embarazo no deseado, sino por una enfermedad de transmisión sexual (ETS). Sin conocer el daño que les puede ocasionar. Sin embargo siguen sin tener o conocer la información correcta; este es un factor de riesgo importante.

Además de tener una fuerte demanda por la mercadotecnia que salió de control por el consumo de tabaco, alcohol y otros desde temprana edad los cuales siguen siendo factores de riesgo para contraer VPH. Es tema para dar a conocer: que es el virus, modo de contagio, síntomas que presenta y la relación con la cavidad bucal.

OBJETIVO.

Dar a conocer las características del VPH, métodos de diagnóstico, y prevención; así mismo Identificar las manifestaciones bucales que le permitan determinar que está ante un posible paciente infectado.

Capítulo 1.

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El Virus del Papiloma Humano (VPH o HPV del inglés human papillomavirus), es una de las infecciones más comunes transmitidas sexualmente, tanto en hombres como en mujeres, en todo el mundo. Su prevalencia ha ido aumentando, y se estima que el 1% de la población sexualmente activa está infectada. (3).

Es un virus de tamaño pequeño, el cual ha sido asociado con cancer de cabeza y cuello uterino, así como de regiones del tracto anogenital, incluyendo cervix, vagina, vulva y pene. En estas últimas cuatro regiones anatómicas, el virus generalmente causa lesiones benignas, observándose desarrollo de malignidad en aproximadamente uno por 100000 casos por año. (1) (2).

Los papilomavirus fueron descritos por primera vez en 1907 por Giuseppe Ciuffo, quien descubrió la naturaleza infecciosa de las verrugas o papilomas, sin embargo, en el año 2008, el médico alemán Harald zur Hausen (1936) recibió el Premio Nobel de Medicina por el descubrimiento del VPH como una causa de cáncer cervical. (13)

1.1 Genoma y Patogenia.

El VPH es un virus no encapsulado, con una estructura icosaédrica y una doble cadena de ADN circular de 7.500 a 8.000 pares de base. Este virus pertenece a la familia de los Papovaviridae, incluida en el género Papilomavirus; cuentan con un diámetro aproximadamente de 52-55 nm. (1).

Cuenta con 8 genes distribuidos en 3 regiones funcionales: temprana, tardía y no codificante. La región temprana contiene las secuencias del marco abierto de lectura codificante de las proteínas estructurales de

expresión temprana en ciclo vital del virus llamadas E1, E2, E4, E5, E6 y E7 fig.1; estas proteínas se expresan en las células basales, parabasales e intermedias del huésped, participando en la replicación vírica (E1, E2, E4, E5) y favoreciendo la división de la célula huésped (E6 y E7), lo que puede provocar la oncogénesis. La región tardía contiene los genes codificantes de las proteínas estructurales L1 (“major capsid protein”) y L2 (“minor capsid protein”) (fig.1), que se expresan en las células superficiales y forman la cápside viral. La región no codificante, también se denomina región larga de control (LCR) o reguladora ascendente (URR) y consta de 400 a 1000 pares de bases; es el blanco de varios factores transcripcionales asociados con la expresión tejido-específica, presentando secuencias promotoras, intensificadoras (“enhancer”) y silenciadoras que regulan la replicación del ADN vírico. fig.2 (1),(2),(6).

Proteína	Función
E1	ATPase y ADN helicasa; reconoce y está unido al origen viral de replicación de ADN como un complejo hexamérico; es necesario para la replicación viral del ADN.
E2	Regulador principal de la transcripción viral génica; se une al promotor viral transcripcional como un dímero; implicado en la replicación viral del ADN; interactúa con y recluta la E1 al origen.
E4	Actúa tardíamente en el ciclo vital viral; interactúa con la queratina del citoesqueleto y los filamentos intermedios; localiza ND10; induce la detención de G2; se cree que facilita el ensamblaje del virus y su emisión.
E5	Induce la proliferación celular no programada; interactúa con la subunidad de 16k c de ATPase vacuolar; activa receptores de factores de crecimiento y otras proteínas quinasa; inhibe la apoptosis; inhibe el tráfico de complejos de MHC a la superficie celular.
E6	Induce la síntesis del ADN; induce telomerasa; previene la diferenciación celular; interactúa con cuatro clases de proteínas celulares: co-activadores transcripcionales, proteínas implicadas en polaridad de célula y motilidad; supresores tumorales y inductores de apoptosis, principalmente p53, y replicación del ADN y factores de reparación.
E7	Induce a la proliferación celular no programada; interactúa con factores de transcripción y enzimas remodeladoras de cromatina; activa los reguladores positivos del ciclo celular e inhibe reguladores negativos y supresores de tumor, principalmente p105Rb; desestabiliza centrosomas y causa defectos mitóticos.
L1	Principal proteína viral estructural; se auto ensambla en capsómeros y cápsides; interactúa con L2; interactúa con el(los) receptor(es) de célula; contiene epítomos neutralizadores.
L2	La proteína viral estructural menor; interactúa con el ADN; interactúa con ND10S; se cree que facilita el ensamblaje del virión; puede interactuar con el(los) receptor(es) de célula; codifica el virus lineal que neutraliza epítomos.

Fig.1 Se observan las principales funciones de las proteínas del VPH (13).

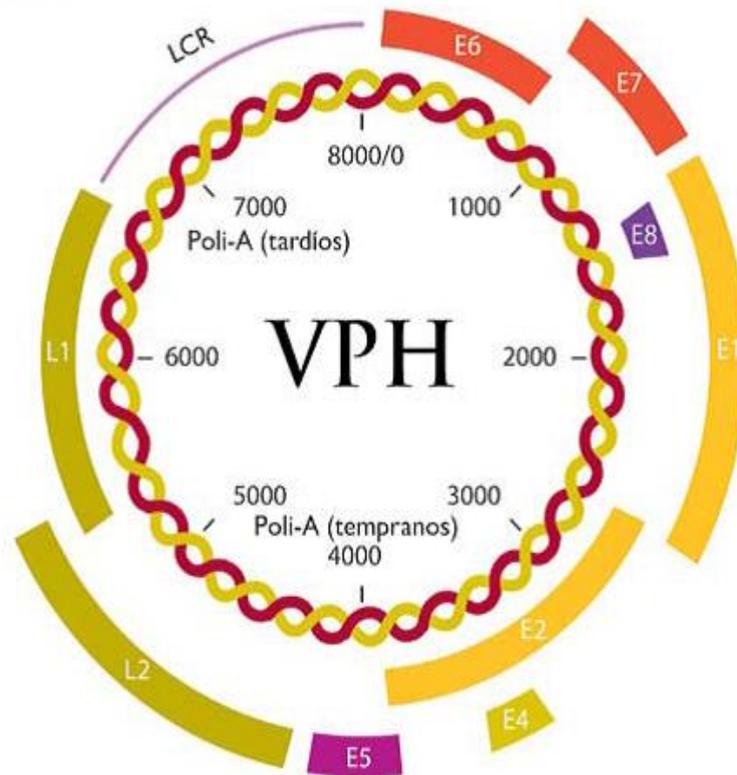


Fig. 2 Se muestra la organización del genoma del VPH (9).

El ciclo vital del VPH se inicia con la infección de la capa basal de las células epiteliales, donde el virus expresa las proteínas E1 y E2 asociadas a la replicación y transcripción del ADN viral. Las proteínas E5, E6 y E7 son capaces de inducir la proliferación de las células basales y parabasales, provocando la hiperplasia epitelial. En las capas más superficiales de la epidermis se expresan las proteínas L1 y L2 que codifican la capsida y posterior ensamblaje de las partículas virales.

La inmunidad celular y la inmunidad innata son probablemente los factores más importantes en la resistencia del huésped, lo que es sugerido por el infiltrado de células T y la necrosis celular que se observa en el sitio de regresión de las verrugas, así como la participación de las células presentadoras de antígenos y la secreción de citoquinas pro-inflamatorias. El receptor celular para el VPH parece ser una integrina del tipo $\alpha 6\beta 4$, presente en la superficie de los queratinocitos de la capa basal. La

respuesta innata esta manifestada por la presencia de los receptores toll (toll-like receptors), definidos como 10 receptores de reconocimiento de patógenos existentes en las células presentadoras de antígenos, activados por distintas proteínas microbianas y partículas virales, permitiendo una rápida respuesta a la infección por medio de la secreción de citoquinas pro-inflamatorias. (1).

Las proteínas virales E6 y E7 participan en el proceso de oncogénesis. La proteína E6 de los tipos 16 y 18 de VPH tiene la capacidad de interactuar como proteínas celulares de la regulación de ciclo celular. Dentro de las proteínas que son degradadas, destaca la proteína p53, cuya misión es proteger la integridad del genoma durante el ciclo celular, impidiendo que se propaguen mutaciones a las células hijas que pueden evolucionar hacia una neoplasia. fig.3 (13) (1).

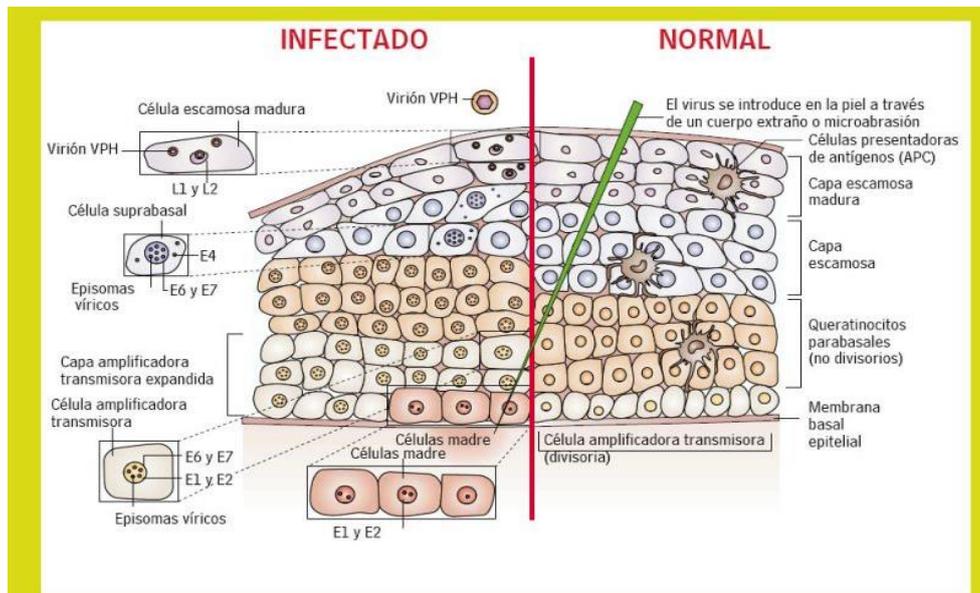


Fig. 3. Se observa la localización en el epitelio escamoso de las principales etapas del ciclo vital del virus del papiloma. (15).

1.1.1 Serotipos virales.

La clasificación vigente del VPH se basa en forma exclusiva en la caracterización del genoma; se considera que se trata de un nuevo serotipo si la región L1 la parte menos variable del genoma del VPH presenta una homología menor de 90% con otros tipos conocidos de VPH. Cuando la homología se sitúa en el rango de 90 a 98% indica un subtipo, y cuando la identidad es mayor de 98%, se considera que es una variante. Los serotipos son designados por números y los subtipos por letras, siguiendo un orden cronológico con respecto a su descripción. De esta manera han sido identificados mas de 100 serotipos virales o genotipos, de los cuales aproximadamente 40 han sido aislados del tracto anogenital. (1) (13).

Pueden clasificarse en dos grupos principales: cutáneos y mucosos. Los serotipos de VPH mucosos asociados con lesiones benignas (VPH 6 y 11 principalmente, 40,42,43,44,54,61,70,72,81 entre otros) son conocidos como de “bajo riesgo”, están comúnmente asociados con el condiloma acuminado y las displasias leves. Aquellos asociados a lesiones malignas (VPH 16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,68,73,82) son conocidos como virus de “alto riesgo” y estan relacionados con la neoplasia intraepitelial cervical (NIC), carcinoma in situ y el carcinoma invasor. Ver fig.4 .(3) (7)

Clasificación de riesgo	Tipos de VPH
Alto riesgo	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82
Probables tipos de alto riesgo	26, 53 y 66
Bajo riesgo	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y CP6108
Riesgo indeterminado	34, 57, 83
Deben ser considerados cancerígenos	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, y 82
Deben ser considerados probables carcinógenos.	26, 53, y 66

Fig. 4 Se muestra la clasificacion de los riesgos y los tipos de VPH. (14).

Muchas de las infecciones causadas por el VPH se resuelven espontáneamente, sin embargo estos virus están asociados con una variedad de condiciones clínicas y manifestaciones que van desde infecciones asintomáticas, latentes y lesiones benignas como los condilomas acuminados, hasta las displasias y el carcinoma invasivo del cérvix. En el caso de las verrugas anogenitales o condilomas acuminados, que aparecen alrededor de los genitales y el ano tanto en los hombres como en las mujeres, se encuentran generalmente asociados los serotipos de VPH 6 y 11, que son considerados de importancia clínica y principales agentes etiológicos de estas lesiones; sin embargo no están asociados con el desarrollo del cáncer cervical.

El desarrollo de condilomas acuminados, es el signo más fácilmente reconocido de la infección genital causada por los VPH. Las verrugas genitales son blandas, húmedas, de color carne y aparecen en el área genital semanas o meses después de la infección. Estas lesiones aparecen agrupadas en protuberancias semejantes a una coliflor, o presentan un aspecto plano, pudiendo ser pequeñas o grandes, en ocasiones, las infecciones causadas por estos virus son asintomáticas y tienden a desaparecer espontáneamente en 3 o 4 meses. Algunos estudios han sugerido que los serotipos de VPH 6 y 11 están presentes en los folículos pilosos de los pacientes con verrugas genitales o con antecedentes de verrugas genitales recurrentes. (3) (6).

Los Virus del papiloma humano de alto riesgo causan varios tipos de cáncer.

- *Cáncer de cuello uterino*: Prácticamente todos los casos de cáncer cervical son causados por infecciones por VPH, y solo dos serotipos, el 16 y el 18, son responsables de casi 70% de todos los casos.

•*Cáncer de ano*: Cerca de 95% de los cánceres de ano son causados por VPH. La mayoría de estos son causados por el serotipo 16 de VPH.

•*Cánceres poco comunes*: Los VPH causan cerca de 65% de los cánceres de vagina, 50% de los cánceres de vulva y 35% de los cánceres de pene . La mayoría de estos son causados por el tipo 16 de VPH. ⁽⁵⁾ ⁽¹⁰⁾.

1.2 Vias de Transmisión.

Actualmente se considera que el contagio mas común es através de las relaciones sexuales vaginales o anales , al momento de tener contacto directo con el virus y algunas lesiones relacionadas, o bien, por autoinoculación; se ha calculado que entre el contagio y la aparición de alguna lesión , puede existir un período que oscila entre 3 meses o varios años, he incluso se han reportado casos donde hay presencia del virus y no de alguna lesión.

Otra de las formas de contagio, es la transmisión vertical madre-hijo, cuando la madre gestante, portadora de VPH se lo transmite al feto o al recién nacido, durante el momento del parto. ⁽¹²⁾.

1.3 Factores de Riesgo y Prevención.

Se ha estimado, que cerca de las dos terceras partes de los individuos que tienen relaciones sexuales con un compañero infectado pueden así mismo estar infectados, sin embargo, la mayoría de las infecciones son subclínicas. En este sentido, diversos estudios epidemiológicos, indican claramente que el riesgo de contraer una infección genital por VPH y el desarrollo de cáncer cervical esta influenciado por algunos factores, tales como: el número de parejas sexuales, la frecuencia del intercambio sexual y la presencia de verrugas genitales en la pareja. Otros estudios indican

que la edad puede ser un factor de riesgo, siendo mas comun la infecci3n en las mujeres j3venes sexualmente activas entre los 18 y 30 a1os de edad, al igual que en otras infecciones transmitidas sexualmente y su prevalencia disminuye despu3s de los 30 a1os. En los hombres, solamente el n3mero de intercambios sexuales ha mostrado estar relacionado con este virus.

Otro factor de riesgo reportado es la presencia de otras enfermedades transmisi3n sexual (ETS), como por ejemplo el herpes, chlamydia trachomatis o antecedentes de alergias, el efecto mutag3nico de las sustancias carcinog3nicas del tabaco, es otro factor de riesgo. El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es otro factor determinante para la adquisici3n de la infecci3n. En mujeres VIH positivas, las verrugas se han descrito como un factor contribuyente al desarrollo de la neoplasia intraepitelial cervical.

Asi mismo el estado inmunol3gico del hospedor, tambien se a propuesto como un factor importante en el control de las infecciones y en el desarrollo de las lesiones del VPH, en especial de las verrugas genitales. esto se ha sugerido debido a que algunos pacientes inmunosuprimidos tienen una mayor incidencia de lesiones asociadas a infeccion por el VPH. As3 mismo, se puede determinar el desarrollo de una infecci3n persistente por VPH despu3s de una infecci3n primaria. La activacion de las v3as espec3ficas de inmunidad humoral y celular es importante para la regresi3n espont3nea de las verrugas genitales en los individuos infectados por el Virus del Papiloma Humano. (2) (3).

- **Preservativos de l3tex**

No cubren toda la superficie cut3nea capaz de transmitir el VPH; son m3s efectivos en el caso de la prevenci3n de infecciones transmitidas por fluidos. No existe una evidencia clara en relaci3n al beneficio del preservativo en la transmisi3n del VPH. Para realizar una siembra del virus, no es necesaria la penetraci3n en el coito, ya que esta puede producirse

tan solo con el contacto de genital con genital, manos con genitales o boca con genital. Para que exista una siembra, el virus se debe encontrar en su estado de virón, lo que solo ocurre en lesiones proliferativas. (1).

- **Vacuna contra el VPH**

Tanto vacunas preventivas como terapéuticas se encuentran en actual desarrollo, constituyendo una gran esperanza en el tratamiento del VPH.

Vacunas profilácticas: las primeras vacunas desarrolladas, con finalidad profiláctica, están conformadas por sub-unidades de pseudo-cápsides virales PCV generadas por auto-samblaje de L1, la principal proteína capsular. Las vacunas contienen L1 PCVs de los virus VPH tipo 16, 18, 6 y 11, aislados y combinados con sustancias estimuladoras de la respuesta inmune. La protección de estas vacunas es específica para cada tipo de virus y solo es efectiva si se utiliza antes de la exposición al virus (en la práctica, antes de la primera relación sexual). Estas vacunas son polivalentes, incluyendo los tipos predominantes en la población a inmunizar y se colocan en tres dosis (0, 1 mes y 6 meses). (1)

El Consejo Internacional del Sistema de Salud, acordó la introducción de la vacuna del VPH en el calendario vacunal, en las diferentes Comunidades antes de finalizar el año 2010, recomendando la vacunación de las niñas adolescentes de una única cohorte de edad, comprendida entre los 11 y los 14 años de edad. (4) (8).

La FDA ha aprobado tres vacunas para la prevención de la infección por VPH: Gardasil, Gardasil 9 y Cervarix. Las tres vacunas previenen las infecciones por los tipos 16 y 18 de VPH, dos de los virus del papiloma humano de alto riesgo que causan cerca de 70% de los cánceres de cuello uterino y un porcentaje todavía mayor de algunos de los otros cánceres relacionados con el VPH. Gardasil impide también la infección por los tipos

6 y 11 de VPH, los cuales causan 90% de las verrugas genitales. Puesto que Gardasil protege contra la infección de cuatro tipos de VPH, se dice que es una vacuna cuadrivalente. Gardasil 9 previene la infección por los mismos cuatro tipos de VPH y otros cinco tipos de VPH de alto riesgo (31, 33, 45, 52 y 58) por lo que se dice vacuna nonavalente. Las tres vacunas se administran en una serie de tres inyecciones en tejido muscular por un periodo de 6 meses.

La FDA ha aprobado Gardasil y Gardasil 9 para usarse en mujeres de 9 a 26 años de edad para la prevención de los cánceres de cuello uterino, de vulva, vagina y de ano; para prevención de lesiones precancerosas de cuello uterino, de vulva, vagina y de ano; y prevención de verrugas genitales. Gardasil y Gardasil 9 fueron aprobadas también para usarse en hombres para la prevención de cáncer de ano causado por VPH y para prevención de lesiones precancerosas de ano y de verrugas genitales. Gardasil fue aprobada para usarse en hombres de 9 a 26 años de edad, y Gardasil 9 fue aprobada para usarse en hombres de 9 a 15 años de edad.

Hombres y mujeres que han recibido anteriormente Gardasil pueden recibir también Gardasil 9. La FDA tiene información sobre Gardasil 9 para el público.

Cervarix es producida por GlaxoSmithKline (GSK). Se dirige a dos tipos de VPH —16 y 18— y se dice que es una vacuna bivalente. La FDA ha aprobado Cervarix para usarse en mujeres de 9 a 25 años de edad para la prevención del cáncer cervical causado por VPH.

Además de proporcionar protección contra los tipos de VPH incluidos en estas vacunas, se ha descubierto que las vacunas proveen una protección parcial contra otros pocos tipos de VPH que pueden causar cáncer, lo que se llama protección cruzada. Las vacunas no protegen contra otras

enfermedades de transmisión sexual, ni tratan infecciones por VPH existentes o enfermedades ya existentes causadas por VPH.

Dado que las vacunas disponibles en la actualidad no protegen contra todas las infecciones por VPH que causan cáncer, es importante que las mujeres que están vacunadas continúen haciéndose exámenes de detección rutinarios de cáncer de cuello uterino o cérvix. Podría haber algunos cambios en el futuro en las recomendaciones para mujeres vacunadas.

Un estudio clínico de Gardasil en hombres indicó que puede prevenir los cambios celulares de ano causados por infección persistente y verrugas genitales. Los análisis de datos de mujeres participantes en un estudio clínico de Cervarix indicaron que esta vacuna puede proteger a la mujer contra infecciones persistentes por los VPH 16 y 18 en el ano y en la boca.
(4) (16).

1.4 Métodos de Diagnóstico.

- **Papanicolaou.**

Desde su publicación en la revista “American Journal of Obstetrics and Gynecology”, la técnica del Dr. George N. Papanicolaou ha contribuido a salvar millones de vidas de mujeres a través del análisis de las células superficiales del exo y endocérvix, gracias a la técnica de análisis de citología exfoliativa que propuso hace más de 80 años. Desde entonces, los resultados derivados del empleo masivo de este examen han permitido disminuir el número de muertes debido al cáncer del cuello uterino a nivel mundial.

La técnica diseñada por el Dr. Papanicolaou consiste en la obtención de las células que conforman la capa exterior del exocérvix y endocérvix uterino,

cercanos a la zona de la transición de estos epitelios, a través del empleo de espátulas especiales (espátula de Ayre) con las que se realiza el recojo de las muestras. Con la paciente en posición ginecológica (llamada también “posición de litotomía”), los especialistas proceden a tomar la muestra mediante la exfoliación celular realizada con el material especial y pasan luego a realizar el extendido de la muestra en la espátula hacia láminas portaobjetos que fijarán luego en alcohol al 96% durante un período de al menos 30 minutos. Una vez fijadas, las muestras se llevan al análisis por el patólogo especializado en Oncología.

Siguiendo la técnica adecuada, este examen no debe suponer molestias a la paciente y suele tardar menos de 20 minutos.

La sensibilidad de este método varía en un rango entre el 50% a 60%, mientras que su especificidad está alrededor del 85%. Ver fig.5.

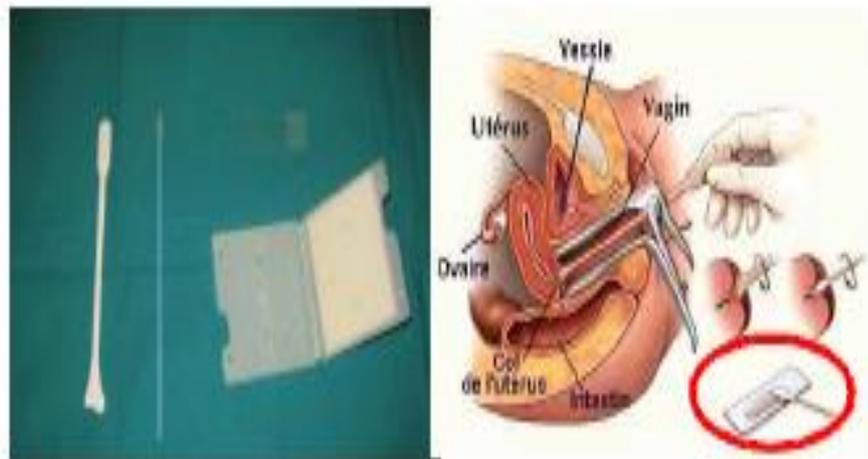


Fig. 5. Se observa la técnica de Papanicolaou y la espátula de Ayre. (23)

- **Citología en base líquida.**

Después de aproximadamente 3 décadas luego de la introducción de la técnica original de Papanicolaou se pudo contar con una variación de ésta por medio de la cual las muestras (que son obtenidas de la misma manera)

- **Colposcopia.**

La colposcopia nos permite visualizar magnificadas estructuras ginecológicas importantes. Es un procedimiento médico que consiste en la utilización de una fuente de luz que ilumina el interior de la vagina y se ayuda además de lentes que magnifican el tamaño a modo de binoculares, permitiendo aclarar el diagnóstico de lesiones que existen en las paredes de la vagina, cuello del útero y la superficie vulvar.

Cada vez que algún examen citológico muestra células anormales en el cuello de una mujer, es recomendable la realización de la colposcopia a cargo de un médico entrenado. Luego de una inspección visual detallada, suele requerirse la instilación de soluciones de ácido acético al 3% al cérvix uterino. Las áreas que toman un color blanquecino suelen indicar la presencia de alta actividad nuclear, que sugiere la realización de una biopsia. En ocasiones pueden verse zonas de gran vascularización y esto es también indicativo de la toma de una muestra de tejido para estudio patológico. Si la anterior prueba resultase negativa, se puede proceder a tinciones con soluciones yodadas en busca de alguna anomalía.

Realizado por especialistas entrenados, este examen no debe ocasionar mayores molestias y aunque en algunos casos se utilizan tópicamente soluciones de lidocaína, un buen número de mujeres se someten al examen prescindiendo de ello y sin tener incomodidades importantes. fig.7



Fig. 7. Se observa la técnica de colposcopia. (25).

Una vez hecho el Diagnóstico se corrobora la presencia de VPH con los siguientes exámenes:

- **Inmunohistoquímica.**

Se han intentado métodos de tinción con las técnicas de inmunohistoquímica, utilizando anticuerpos monoclonales que se enfrentan a proteínas celulares producidas ante la presencia de cepas oncogénicas en el epitelio cervical. Los resultados han mostrado una baja tasa de sensibilidad para la detección de este problema. Estos anticuerpos sólo demostraron proteínas tardías y no hay correlación clínica con cada caso.

Las técnicas de tinción con inmunohistoquímica sólo pueden ofrecer coloración de proteínas tardías en neoplasias del cuello uterino. No tienen utilidad práctica para el diagnóstico o seguimiento.

- **Métodos moleculares.**

En general estas técnicas se basan en la realización de análisis fundamentalmente cualitativo de determinadas secuencias de ADN, ya sea por hibridación o múltiples replicaciones, en base a primers o “cebadores” que contienen secuencias conocidas del genoma del agente cancerígeno.

Entre los principales tenemos:

- **Reacción en cadena de la polimerasa (PCR).**

Técnicas como la PCR (Polymerase Chain Reaction) proveen la oportunidad de amplificar determinadas secuencias del genoma del virus del papiloma humano (VPH) encontrado en el material de citología o de la biopsia del cuello uterino. Gracias a que se conocen partes del genoma oncogénico, es posible demostrar su presencia por medio de la

fragmentación y reordenamiento repetido de segmentos complementarios de ADN de la muestra de las pacientes, la cual puede ser obtenida en gran variedad de formas (exudados cervicales, parafina, citología exfoliativa, entre otros). Hoy se cuentan con cebadores para los serotipos más frecuentes.

Después de repetidas secuencias de calentamiento y enfriamiento, en donde la doble hélice de ADN es separada y vuelta a unir muchas veces para producir miles de copias similares, conservando el patrón inicial gracias a la complementariedad constante de los pares de base, es posible determinar la existencia de patrones conocidos de ADN en virtud a la separación diferenciada por peso molecular que se realiza por electroforesis luego en un gel de agarosa, gracias a la cual se identificará si están presentes o no las secuencias del virus del VPH que se están buscando. Es una técnica altamente sensible.

La técnica de PCR permite obtener muchas copias de ADN. Si la muestra de la paciente contiene el VPH, se va a poder detectar su secuencia de ADN a través de un corrido electroforético que permitirá su identificación.

Ver fig.8

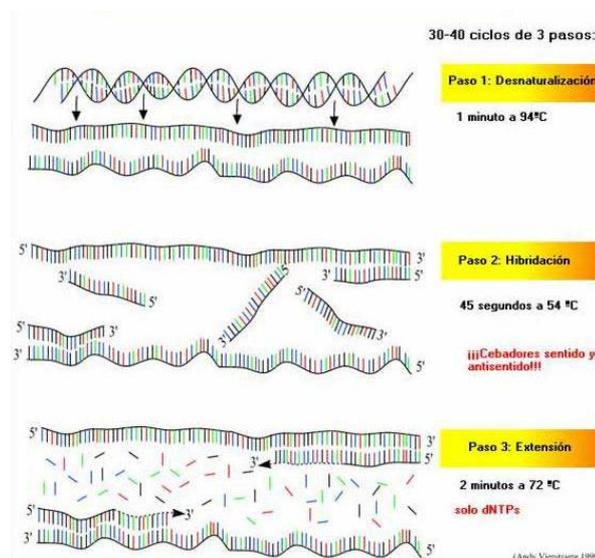


Fig. 8. Se observa la secuencia de calentamiento y enfriamiento de la técnica PCR (26)

- **Hibridación in situ.**

Esta técnica permite la detección de segmentos específicos de ADN del VPH que pueden existir en los cromosomas de las células de pacientes utilizando secuencias conocidas (sondas) que pertenecen a cepas importantes del virus y que consiguen unirse (aparearse) en base a la característica búsqueda de complementariedad que exhiben. Estas sondas están ligadas a sustancias fluorescentes que son posibles de notar mediante microscopía de fluorescencia. Así se determina el diagnóstico de infección viral en cualquiera de las muestras que se hayan enviado para su análisis (citología, material de parafina, cromosomas, etc.).

Estas dos técnicas nos permiten ver si los tejidos de la mujer que estamos evaluando contienen al virus del papiloma, principal responsable del cáncer del cuello uterino, pero además importante factor de riesgo para otras localizaciones de cáncer epidermoide. fig. 9.

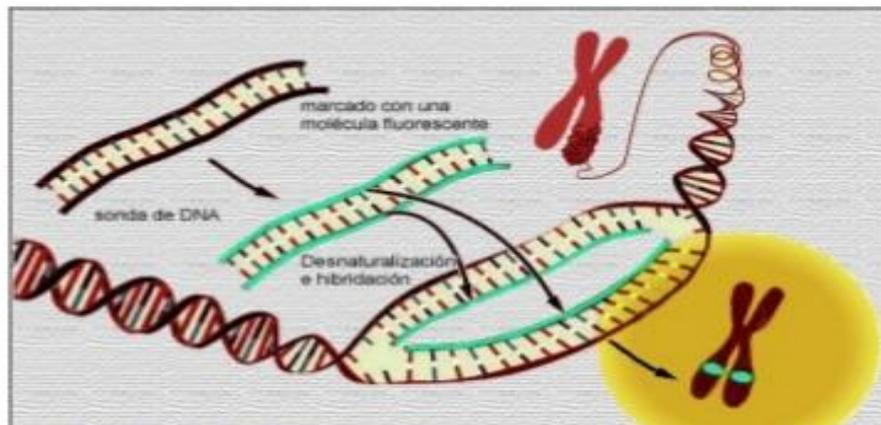


Fig.9 Se observa la detección de segmentos de ADN que pueden existir en los cromosomas, mediante la técnica Hibridación in situ. (27)

Cualquiera de estas técnicas de detección del virus del PVH están indicadas en mujeres de 30 años a más, en los casos en que el examen de Papanicolaou muestre resultados inciertos o anormales y se necesite saber si existe en ella infección por el virus del papiloma.

Una desventaja de estos métodos es el hecho que aún existen serotipos del virus que no son examinados (alrededor de 80) dentro de los cuales podría encontrarse alguno que sea capaz de inducir el crecimiento de tumores.

El diagnóstico de las verrugas comunes se basa en su presentación clínica, su localización anatómica y su histología. En la mayoría de los casos no es necesaria la identificación del genotipo viral, ya que todos corresponden a tipos de bajo riesgo o benignos (VPH 11 en papilomatosis laríngea; verrugas vulgares: VPH 2, 27 y 57; verrugas planas 3 y 10; manos y pies: VPH 1). (1)(13).

1.5 Tratamiento.

En la actualidad, no existe algún tipo fármaco específico contra el VPH, de uso sistémico, que presente un bajo perfil de toxicidad, y con eficacia comprobada. La solución ha sido la utilización de métodos terapéuticos que destruyen las células infectadas (físicos, químicos o quirúrgicos). En la literatura médica, múltiples publicaciones relatan terapias contra el VPH, pero lamentablemente se presentan escasos trabajos con seguimiento a largo plazo. (1).

Crioterapia: Es la aplicación de nitrógeno líquido en la verruga, a través de un fino spray desde un cryojet, o congelando directamente la lesión con criosondas. El mecanismo de acción es la producción de una necrosis epidérmica y dérmica, junto a una trombosis de la microvasculatura dérmica. El tratamiento recomendado es cada dos o tres semanas, y en cada sesión se utiliza una técnica de: congelación- descongelación- congelación, hasta que aparezca un halo de congelación a unos pocos milímetros alrededor de la lesión. La duración de congelación aconsejada hoy en día es la que el paciente pueda tolerar.

Electro- cirugía, tratamiento con láser y extirpación quirúrgica: No es posible establecer las indicaciones claras para la elección del método quirúrgico, en general, ya que esto depende de la distribución de las lesiones, su tamaño y la experticia del cirujano. Los pacientes son tratados bajo anestesia local, la que muchas veces produce una separación y elevación de las lesiones exofíticas, facilitando la extirpación exacta y evitando el daño de la piel no afectada, con resultados quirúrgicos generalmente muy favorables. En verrugas genitales, los resultados son similares a la criocirugía.

Ácido Salicílico: la efectividad de este queratolítico e irritante local, es similar a la crioterapia, lo cual fue demostrado en meta-análisis, con la ventaja de que puede ser aplicado por el propio paciente, y a un menor costo económico. La aplicación debe ser muy constante, en forma diaria, en las noches (oclusivo), retirando previamente la capa de queratina que recubre las verrugas. Los efectos adversos pueden ser considerables, por lo cual los pacientes deben graduar la utilización según tolerancia.

Ácido tricloro-acético: (TCA) junto al ácido bicloro-acético (BCA) son agentes cáusticos que destruyen las verrugas por coagulación química de las proteínas y destrucción directa de ADN viral. Es el tratamiento de elección en mujeres embarazadas, con una efectividad de 90% y una recurrencia de 6%. Es un tratamiento económico, pero requiere de una colocación con extremo cuidado, ya que cuando se aplica en forma excesiva, puede dañar áreas adyacentes. Se aplica una pequeña cantidad directamente sobre la verruga, se deja secar, desarrollándose un color blanco en la verruga. Si produce mucho dolor se neutraliza, y generalmente se utiliza en forma semanal.

Imiquimod: Es un análogo de nucleótidos que, aplicado en forma tópica, actúa como un modificador de la respuesta inmune induciendo la producción de alfa interferón y factor de necrosis tumoral. Estas citoquinas

aumentan la respuesta celular de los linfocitos T-helper, incrementando la producción de γ interferón, el que, a su vez, activa a los linfocitos citotóxicos. Además, es capaz de estimular en forma directa las células NK (natural killer) y las células de Langerhans. El imiquimod usado en forma tópica actúa como un ligando de los receptores toll-like 7, induciendo la producción de alfa interferón y otras citoquinas pro-inflamatorias. Los pacientes deben aplicarse el imiquimod al 5% crema una vez al día (al acostarse), generalmente tres veces por semana, durante 16 semanas. Se ha ensayado hasta tres veces al día, según la tolerancia de cada paciente. Su eficiencia está demostrada en las verrugas genitales, con una respuesta local hacia las ocho semanas de uso, muy por el contrario a terapias que actúan en forma inmediata. En las verrugas cutáneas su uso diario, nocturno, oclusivo, disminuye el área en verrugas recalcitrantes, junto a otras terapias coadyuvantes.

Podofilotoxina: Extracto purificado de podofilina, se une a los microtúbulos, inhibe la mitosis e induce necrosis de las lesiones, efecto que es máximo a los 3 o 5 días de uso y, en particular en las primeras dos semanas de aplicación. Se presenta en una concentración de 0,5% solución, gel o crema al 0,15%. La aplicación se realiza dos veces al día durante tres días, seguido por 4 a 7 días sin tratamiento. Este ciclo puede ser repetido durante 4 semanas.

Cidofovir: Es un análogo de nucleótidos que actúa sobre el ADN viral. Se aplica en crema al 1%, 5 días a la semana. Se demostró su efectividad en pacientes portadores de verrugas peri-anales, con una efectividad promedio de 32% a las 12 semanas de uso, tanto en pacientes inmunocompetentes como pacientes con SIDA. (1) (7) (13).

Capítulo 2.

AMBIENTE BUCAL Y ASPECTOS CLÍNICOS DE LESIONES BUCALES

Diversos virus pueden infectar la mucosa bucal, cada uno en la capacidad de producir un cuadro clínico patológico exclusivamente distinto. El VPH es un virus ADN que produce proliferación cutánea o mucosa, pueden formar papilomas que son tumores benignos derivados de los epitelios de revestimiento y afectar el periodonto. ⁽¹²⁾. Este virus se transmite por contacto directo y la mayoría de las lesiones de la cavidad bucal se deben a contacto directo por autoinoculación y por relaciones orogenitales.

De los más de 100 serotipos del virus del papiloma humano, se han encontrado 16 en lesiones bucales (1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 31, 32, 33, 35 y 37); el 13 y 32 son exclusivos de cavidad bucal. La mayoría de esos virus son de bajo riesgo (no oncogénicos) asociados a lesiones papilomatosas benignas: el 6 y 11 están asociados con papiloma bucal, 6 y 4 a verruga vulgar, 11 al condiloma acuminado, 13 y 32 a la hiperplasia epitelial focal, y tienen bajo potencial de progresión maligna. En contraste, los serotipos de alto riesgo (oncogénicos) como el 16, 18, 31, 33, y 35 están asociados con leucoplasias y carcinoma escamocelular. ⁽¹⁸⁾.

El 10% de los cánceres de la cavidad bucal son producidos por el VPH. El promedio de muerte por cáncer bucal entre 1997 y 2000 fue de 1,15 por 100.000 habitantes. ⁽¹⁷⁾.

El diagnóstico en cavidad bucal de las lesiones por VPH se hace por las características clínicas de las lesiones como pueden ser: color blanco o morado dependiendo del grado de queratinización de la mucosa, superficie rugosa, de bordes pronunciados e irregulares, sésiles o pediculadas, únicas o múltiples y generalmente asintomática. Las características clínicas de la

mayoría de los papilomas bucales es que son pequeños y no superan el centímetro aunque a veces pueden encontrarse lesiones más grandes incluso de 3 centímetros. Ver Fig. 10. Se pueden presentar a cualquier edad entre la tercera y la quinta década de la vida y puede aparecer en cualquier parte de la cavidad bucal siendo el sitio más frecuente de localización la cara interna del labio, paladar duro y blando, úvula y borde lateral de la lengua. El carcinoma oral de células escamosas se presenta como una lesión sobreelevada Ver Fig.11, sin embargo, cuando son lesiones planas no se pueden identificar por simple observación clínicas motivo por el cual para observarse debe aplicarse ácido acético o azul de toluidina al 2%. Sin embargo, estos procesos de identificación de las lesiones en cavidad bucal son cuestionados, ya que otras lesiones no relacionadas con VPH también tienden a dar un color blanquecino. Ver Fig. 12. Se ha calculado que entre el contagio y la aparición de alguna lesión, puede existir un período que oscila entre 3 meses y varios años, he incluso se ha reportado casos donde hay presencia del virus y no hay lesión alguna.

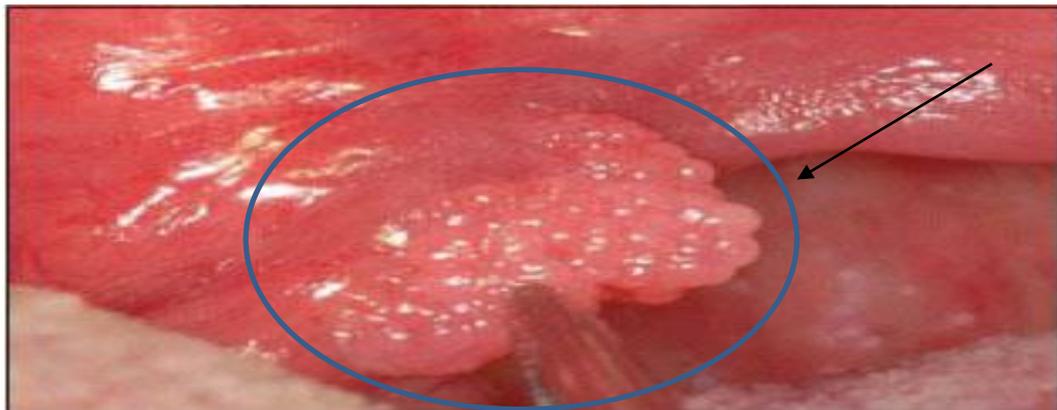


Fig. 10 Corresponde a un papiloma izquierdo de la uvula.



Fig.11 Se observa un carcinoma oral de células escamosas en reborde alveolar.



Fig. 12 Corresponde a una leucoplasia en lengua. (17).

2.1 Métodos para la identificación en Boca.

Características clínicas

Kellokoski y Cols. Destacan que los VPH están generalmente circunscritos a sitios específicos del cuerpo, por lo que el examen clínico tomando en cuenta la localización y características clínicas de la lesión constituye la primera evidencia de una infección por este virus. El condiloma acuminado y el papiloma de la cavidad bucal son morfológicamente idénticos a los del tracto genital y a los de la laringe, existen infecciones por el VPH en forma latente y subclínica, lesiones por VPH planas que no son clínicamente identificadas.

Características Histológicas.

Los patólogos observan principalmente: cambios coilocíticos: células que muestran colapso del núcleo y espacio prominente alrededor del mismo; disqueratosis: queratinización anormal de las células, hiperplasia de las células basales: incremento anormal en el número de células; acantosis: engrosamiento de la capa de células espinosas.

La presencia de todos estos cambios coincide con un diagnóstico compatible con una infección por el VPH sin presentarse prácticamente ninguna duda, surgen problemas cuando todos estos cambios no están presentes o algunos de ellos se presentan en grado extremo. Este tipo de metodología depende del patólogo y el diagnóstico puede variar cuando las muestras de tejido son algo atípicas. Así mismo, esta técnica no permite detectar en algunas ocasiones infección por VPH porque las células aparecen como normales.

Microscopia de Luz.

El cambio morfológico patognomónico de infección por VPH son las células coilocíticas. Ellas se encuentran en la capa superior e intermedia del epitelio mostrando un colapso degenerativo del núcleo y un espacio prominente alrededor del mismo entre células coilocíticas verdaderas y otras células vacuolizadas han sido recientemente discutidas. Tal distinción es importante en la cavidad bucal, en donde hay diferentes tipos de células vacuolizadas que no tienen relación con los VPH.

Microscopia electrónica

Ferenczy y Cols. Refieren que la sensibilidad del microscopio electrónico para la detección de infección de VPH en genitales esta entre el 10% y 50%. Las partículas de los VPH en lesiones epiteliales de la cavidad bucal

se encuentran en el núcleo de las células coilocíticas y disqueratoticas.**Inmunohistoquímica.**

Para reconocer los virus en frotis celulares o cortes de tejidos se usa antisueros comerciales preparados mediante la inmunización de animales con virus purificados, estos reaccionan fundamentalmente con los antígenos específicos de grupos de la capsida, los cuales son altamente reactivos.

Hibridación del ADN.

Con las técnicas de biología molecular es posible determinar la presencia del ADN viral, hibridando el ADN celular con sondas moleculares específicas para un determinado serotipo de VPH. La detección puede hacerse de una manera directa mediante un revelado autoradiográfico o colorimétrico. Se usan varios métodos como: la transferencia southern blot, la hibridación inversa y la hibridación en sandwich. Otros test pueden ser realizados directamente sobre tejidos o en citologías, por ejemplo: la hibridación in situ y la hibridación in situ en filtros.

Reacción en Cadena de Polimerasa (RCP).

La RCP es una técnica que consiste en amplificar una secuencia blanco, mediante su síntesis repetida a través del uso de cebadores o primers que delimiten esta secuencia, una polimerasa termoresistente, desoxirribonucleico y cambios cíclicos de temperatura. Esta técnica ha sido aplicada para la detección de VPH en lesiones de la cavidad Bucal usando muestras en fresco, fijadas en formalina o biopsias en parafina. La gran limitante de esta técnica es el no poder detectar si el virus está dentro de la célula o fuera de ella. (7) (1) (13).

2.2 Lesiones Benignas (Papiloma bucal, Condiloma Acuminado bucal, Verruga vulgar bucal e Hiperplasia epitelial focal).

Papiloma Bucal

El Papiloma Bucal (PB) es una lesión benigna común de la mucosa bucal; puede ocurrir a cualquier edad, pero es más frecuente en pacientes que están en la tercera y quinta década. Afecta el paladar blando, borde lateral de la lengua y labio inferior, tiene un tamaño mayor a 1 centímetro. Es una lesión usualmente solitaria, exofítica, de base pedunculada, con apariencia rugosa papilomatosa. Las características histológicas consisten en proyecciones delgadas en formas de dedos con una porción central fibrovascular cubierta por hiperqueratosis y un epitelio escamoso acantótico.

En un principio, no se conocía la presencia de los VPH en el PB, posteriormente fue demostrada la presencia de partículas virales principalmente de los VPH 6 y 11, estos hallazgos sugieren el papel causal de los VPH en el desarrollo de esta lesión. Los VPH 6, 11, 13, 16 y 32 han sido detectados en papilomas, siendo los tipos 6 y 11 los más comunes en estas lesiones. Ver Fig. 13 (7).

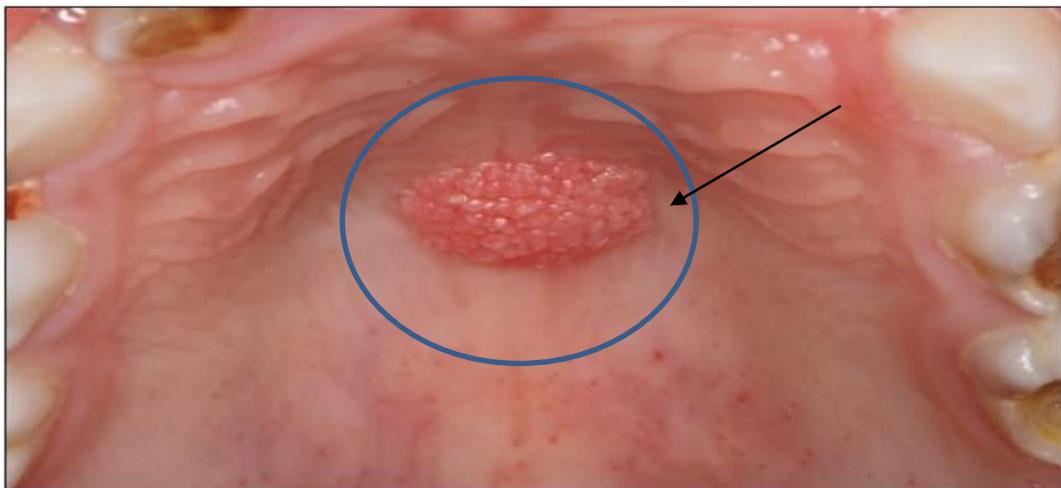


Fig 13. Se observa la presencia de papiloma bucal en paladar duro. (22)

Tratamiento.

Existen varias alternativas de tratamiento para el papiloma bucal, como criocirugía, ablación con láser, escisión quirúrgica y aplicación de ácido tricloroacético. (21).

Condiloma Acuminado Bucal

El Condiloma Acuminado Bucal (CAB) es una lesión rara reportada como resultado de relaciones sexuales orogenitales o mediante la transmisión mano a boca por autoinoculación. Las lesiones bucales pueden ocurrir sin acompañamiento de lesiones anales y genitales. Clínicamente presenta múltiples nódulos pequeños, blancos o rosados, los cuales proliferan y colapsan para formar una lesión blanda, sésil y nodular, dando una superficie parecida a una coliflor, más que en el papiloma.

Histológicamente las lesiones se caracterizan por la presencia de un epitelio escamoso estratificado, presentando una marcada acantosis, escasa paraqueratosis con mamelones epiteliales gruesos y elongados.

Evidencias del papel etiológico del VPH en el CAB han sido comprobadas a través del microscopio electrónico al visualizarse las partículas virales, demostrándose la presencia de antígenos VPH. Estudios de hibridación de ADN han detectado la presencia de los VPH tipo: 2, 6, 11, 16, y 32 en el condiloma acuminado de la cavidad bucal, estando presentes los VPH 6 y 11 en más del 85% de estas lesiones. Ver Fig. 14. (7).



Fig.14. Se observa la presencia de condiloma acuminado en piso de boca. (22).

Tratamiento.

Raramente desaparecen por si solos, el mejor tratamiento es a base de extirpación quirúrgica, como puede ser la extirpación quirúrgica estándar, la congelación con nitrógeno líquido, las inyecciones químicas o cirugía láser. (22).

Verruga Vulgar Bucal.

Se ha observado que los pacientes con verruga vulgar pueden desarrollar verruga vulgar Bucal (VVB) por autoinoculación sobre la mucosa bucal, aparece en forma solitaria p múltiple. Esta lesión puede presentarse con alguna variedad clínica, se caracteriza por ser sésil, circunscrita, de crecimiento lento, exofítico, de superficie rugosa y coloración blanquecina, poseen un tamaño que no pasa de 1 centímetro de diámetro y sobresalen aproximadamente 3 a 4 milímetros.

Histopatológicamente se caracteriza por ser una superficie papilomatosa con hiperqueratinización y acantosis. Como en la verruga vulgar de la piel, la VVB está relacionada con los VPH. Los tipos de VPH relacionados con la mucosa (VPH 6, 11, 16) y los tipos de VPH cutáneos (VPH 1, 2,4 y 7) han sido reportados en las lesiones VVB. En los últimos años, el VPH 2 y 4 (frecuentemente asociados a la VV cutánea) han sido detectados en más de 55% de las lesiones bucales. Ver Fig. 15. (7).

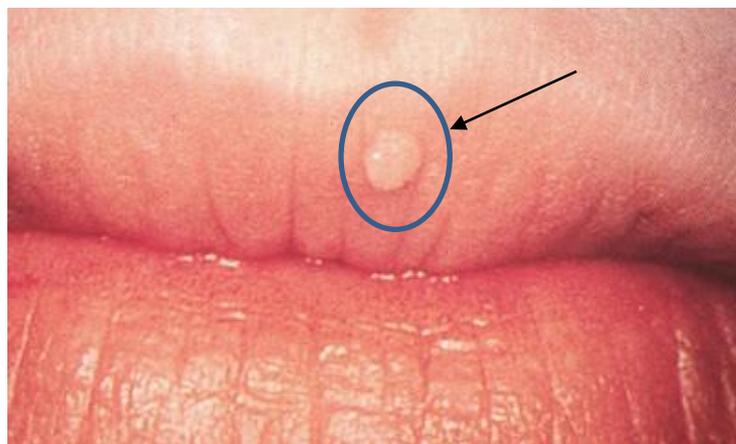


Fig.15 Se observa verruga vulgar en labio superior (22).

Tratamiento.

El tratamiento consiste en la extirpación de la lesión bien mediante cirugía, electrocirugía, electrodesecación o laserterapia. Sin embargo las recidivas son frecuentes como consecuencia de la naturaleza infecciosa de la lesión ya que se ha comprobado que los tejidos adyacentes de apariencia normal pueden albergar el virus y ser la fuente de las recurrencias. (22).

Hiperplasia Epitelial Focal

La Hiperplasia epitelial focal (HEF), también conocida como enfermedad de Heck, es una lesión que se observa raramente en algunos individuos. La hiperplasia epitelial benigna aparece clínicamente con múltiples o solitarias elevaciones nodulares, comúnmente afecta mucosa bucal, lengua, labios (especialmente el inferior). Las lesiones tienden a ocurrir en niños menores de 18 años, aunque con el incremento del número de lesiones ha sido descrita también en adultos.

Histológicamente se caracteriza por hiperplasia epitelial con moderada hiperparaqueratosis, acantosis, elongación y anastomosis de los mamelones epiteliales, los cambios citológicos incluyen células epiteliales mostrando degeneración nuclear, células vacuoladas con núcleo pignótico y células mostrando degeneración en forma de globo.

Con las técnicas de hibridación con ADN, el VPH 1 fue el primer tipo de virus identificado, otros serotipos de VPH encontrados en HEF incluyen: VPH 6, 11, 13, y 32. En más del 90% de los individuos que presentan HEF se ha podido identificar el ADN de los VPH 13 y 32. Es bueno hacer notar que estos dos tipos de VPH han sido raramente detectados en otras lesiones bucales, pero nunca fuera de la cavidad bucal, demostrando que estos dos serotipos de VPH son patognomónicos de la HEF. (7). Ver fig. 16



Fig.16 Se observa Hiperplasia Epitelial Focal en mucosa labial. (28).

Tratamiento.

El manejo de esta patología resulta difícil; no existe método completamente eficaz y seguro. Es prudente la explicación médica al paciente y sus familiares respecto a la naturaleza y curso del padecimiento. Se ha intentado el uso de polivitamínicos, agentes inmunomoduladores, sustancias exfoliantes o causticas, intervenciones histodestructivas invasivas como electrocoagulación y curetaje, crioterapia con nitrógeno líquido o láser terapia. Yasar y cols. publicaron el empleo de crema imiquimod al 5% aplicado en las lesiones mucosas 3 veces a la semana durante 4 meses. (28).

2.3 Lesiones malignas (Leucoplasia bucal, Leucoplasia pilosa bucal, líquen plano bucal y Carcinoma epidermoide).

Leucoplasia bucal.

La Leucoplasia bucal (LB) es definida clínicamente como una placa o parche blanco que no puede ser eliminada al frotarse. Histológicamente se observa una variedad de cambios epiteliales que van desde una inofensiva hiperplasia epitelial con hiperqueratosis hasta varios grados de displasia

epitelial, incluyendo el carcinoma in situ. Debido a la alta frecuencia de carcinomas bucales que se desarrollan donde hay LB, esta entidad ha sido tradicionalmente considerada como una lesión potencialmente malignizable.

Los serotipos 6, 11, 16 y 18 han sido detectados en leucoplasias potencialmente malignizables, así como también, en lesiones leucoplásicas que mostraron diferentes grados de displasia. Los tipos de VPH encontrados, son similares a los presentes en lesiones potencialmente malignas de la mucosa genital, los VPH 2 y 6 juegan un papel primordial en la iniciación de las lesiones. Ver fig. 17 (7).



Fig. 17. Se observa Leucoplasia en lengua. (29).

Tratamiento.

Ácido retinoico: el ácido retinoico, la vitamina A y otros retinoides sintéticos constituyen una opción de tratamiento, aunque sólo se consiguen remisiones en un 40-60% de los casos. La tretinoína se ha administrado en dosis de 1 mg/kg/día por vía oral durante 2 a 3 meses o, como alternativa, tópicamente en solución o crema al 0.05%. Sin embargo, al discontinuar el tratamiento suele producirse una recurrencia de las lesiones.

Terapia fotodinámica: la terapia fotodinámica ha sido introducida recientemente en el tratamiento de los cánceres orales y de la leucoplasia.

Este tipo de tratamiento está fundamentado en la observación de Sutro en 1933 en cánceres de mama de que los tejidos cancerosos iluminados con la lámpara de Wood emitían una luz roja, mientras que los tejidos normales lo hacían de color verde. Aunque las bases bioquímicas de este fenómeno sólo se conocen parcialmente, se ha comprobado que los tejidos neoplásicos o displásicos muestran una reducción de la fluorescencia especialmente en la región verde del espectro, mientras que apenas es afectada la luz roja. La terapia fotodinámica se basa en la administración de un agente fotosensibilizante que hace que la irradiación sea selectiva hacia los tejidos en los que se acumula este. La luz produce especies reactivas de oxígeno y otros radicales libres que destruyen el DNA, las proteínas estructurales y los fosfolípidos.

Se han publicado varios estudios sobre la terapia fotodinámica en el tratamiento de la leucoplasia empleando como agente sensibilizante el ácido d-aminolevulínico (un precursor del heme) aplicado localmente en el lugar de la lesión y un láser de argón a 635 nm. En algunos estudios, el porcentaje de remisiones llegó hasta el 80%. Aunque el número de estudios clínicos con la terapia fotodinámica es limitado, los resultados parecen indicar que este tratamiento puede ser superior a otros, siendo además bien tolerado (sólo el 30% de los pacientes experimentan dolor durante el tratamiento).

Cirugía ablativa: la eliminación de la leucoplasia bucal puede llevarse a cabo por excisión quirúrgica. Los láseres de dióxido de carbono o Nd:YAG presentan la ventaja de la rapidez, las hemorragias restringidas, la eliminación de la lesión a profundidad constante, la baja morbilidad y la reducida contracción cicatricial. Para la eliminación de la leucoplasia verrucosa proliferativa se prefiere la excisión quirúrgica debido a que en este tipo de leucoplasia es mayor la recurrencia cuando se utiliza el láser. La criocirugía también ha sido también utilizada, aunque se utiliza cada vez menos debido a un posible agravamiento de la displasia y a la imposibilidad de obtener muestras para las biopsias.

Después de la eliminación los pacientes deben ser vigilados a intervalos de 3 a 6 meses. La recurrencia oscila entre el 20-35% después de la excisión quirúrgica y entre el 9-22% después de la excisión de láser. Muy frecuentemente, las lesiones recurrentes se encuentran en las áreas adyacentes a la lesión primaria. En todos los casos, sólo se considera que la curación ha sido completa si no se observa ninguna recurrencia en los 3 años siguientes al tratamiento. (29).

Leucoplasia Pilosa Bucal.

La leucoplasia pilosa Bucal (LPB) es una entidad que fue descrita por primera vez por Greenspan y Cols. En 1984, se caracteriza por parches blancos con una superficie corrugada, comúnmente localizada sobre el borde lateral de la lengua. Las características histopatológicas incluyen hiperqueratosis y acantosis con alteraciones vacuolares en células epiteliales. Estas lesiones afectan grupos poblacionales con inmunosupresión tales como los pacientes hemofílicos, la mujer VIH positivo, la leucemia mieloblástica y los drogadictos.

Los antígenos del VPH y las partículas del virus Herpes fueron demostrados dentro del núcleo de las células epiteliales por Greenspan y Cols. Posteriormente confirmaron la presencia de antígenos VPH y demostraron que las partículas que parecían Virus Herpes eran realmente el virus Epstein-Barr (VEB). Ambos el VPH y el VEB, fueron encontrados en las mismas células. Ver Fig. 18 (7).



Fig. 18. Se observa Leucoplasia pilosa bucal en dorso de la lengua (29)

Tratamiento.

En general estas lesiones no requieren tratamiento a menos que el paciente lo pida por motivos estéticos en cuyo caso se recurre a la excisión quirúrgica. En la mayoría de los casos la lesión recurre. En algunos pacientes se ha aplicado con un cierto éxito una solución de resina de podophyllum (29).

Liquen Plano Bucal

El liquen plano (LP) es una enfermedad relativamente común de etiología desconocida que puede comprometer la piel y las membranas de la mucosa bucal. Las lesiones bucales pueden encontrarse en cualquier superficie de la mucosa, pero la mucosa bucal está casi siempre afectada y la lengua comúnmente comprometida. El LP bucal histológicamente se caracteriza por hiperqueratosis, ruptura de la capa basal, engrosamiento de la lámina basal y su reemplazo por una banda eosinofílica. El LP ha estado asociado con un número de enfermedades generalizadas como diabetes, hipertensión y con alteraciones inmunológicas.

La posible etiología viral es también propuesta por recientes estudios con VPH en un alto porcentaje de las lesiones bucales. Kashima y Cols, demostraron mediante el empleo de la inmunoperoxidasa y por la hibridación del ADN la reacción positiva entre un grupo de lesiones de Liquen Plano con antígenos de VPH. Por otra parte, Maitland y Cols. Reportaron que el 87% de las biopsias realizadas a lesiones de LP contenían ADN del VPH. Hasta el momento, el VPH 11 y VPH 16 se han encontrado asociados a estas lesiones. Ver fig 19.(7)

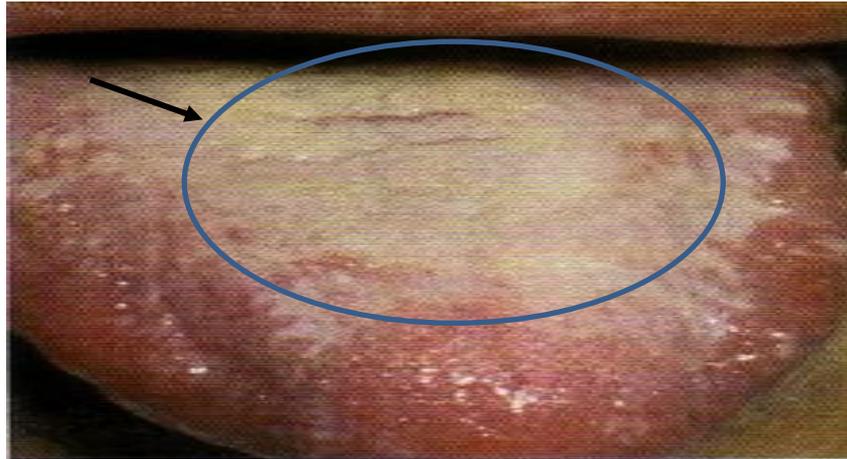


Fig. 19 Corresponde a liquen plano bucal en dorso de la lengua. (30).

Tratamiento.

El control de los síntomas dolorosos y la resolución de las lesiones mucosas, así como la reducción del riesgo de transformación maligna y el mantenimiento de una buena higiene oral.

En pacientes con sintomatología dolorosa recurrente, otra meta es la prolongación de los intervalos sin síntomas.

Los problemas principales, con las terapias actuales, son los efectos secundarios y la repetición de las lesiones después de que se retire el tratamiento. No hay un tratamiento de LPO curativo.

Eliminar los factores locales, factores mecánicos, físicos, químicos y biológicos, que puedan estar implicados. Esta es una fase preceptiva previa al tratamiento farmacológico del LPO. Con ella podemos controlar una parte importante de los síntomas y los signos de la enfermedad. Se deben pulir las aristas dentarias, eliminar los bordes cortantes y cualquier traumatismo sobre las lesiones (si es preciso, realizar extracciones dentarias). Las prótesis deben quedar bien ajustadas. Es importante eliminar la placa dental perfeccionando la higiene oral pues solo con ello mejorarán las lesiones eritematosas gingivales. Como con todos los pacientes, es

aconsejable la eliminación del consumo de tabaco y del alcohol y el establecimiento de una dieta adecuada.

Controlar la enfermedad sistémica subyacente. Investigar enfermedades hepáticas (hepatitis C), diabetes y controlar el estrés y la ansiedad así como la hipertensión si la hubiere.

El tratamiento convencional del liquen plano oral se fundamenta en la aplicación de corticoides como medicación básica para controlar la actividad inflamatoria:

a) Los corticoides tópicos más utilizados son (de menor a mayor potencia antiinflamatoria):

- Acetónido de triamcinolona al 0,1-0,3%
- Acetónido de fluocinolona al 0,05%-0,1%
- Propionato de clobetasol al 0,025-0,05%

Se pueden aplicar en suspensión acuosa, para las lesiones extensas o en gel de orabase, para las más localizadas. La elección del corticoide tópico y la pauta de administración se realizarán según la severidad de las lesiones y la extensión de las mismas. En los casos de gingivitis descamativa crónica se puede mejorar la aplicación de esta medicación por medio de una férula.

Algunas de estas terapias tópicas de corticoides pueden predisponer al paciente a la candidiasis, por lo que se suelen prescribir antimicóticos tópicos como tratamiento preventivo o cuando la infección se ha establecido.

Los corticoides tópicos son un pilar en el tratamiento, pero si estamos ante un LPO erosivo que no responde, algunos autores aconsejan la utilización de tacrolimus tópico o ciclosporina tópica; sin embargo esta última ha producido resultados contradictorios, debido a su falta de penetración mucosa.

b) Corticoides sistémicos. Están indicados principalmente en las siguientes situaciones:

- Si existen lesiones en otras localizaciones mucosas (genitales, esófago).
 - Si la vía tópica no ha sido efectiva.
 - Si no existen contraindicaciones para su uso.

Se recomienda la utilización de prednisona a dosis de 1-1,5 mg/kg de peso diariamente en dosis única a primera hora de la mañana. Se utiliza esta dosis durante 2-3 semanas y después con igual dosis a días alternos o disminuyendo paulatinamente.

c) Corticoides intralesionales. Su uso se limita a tratar lesiones muy localizadas y/o resistentes a otros tratamientos.

Se utilizan preparados depot de acetónido de triamcinolona (30 mg) o de acetato de betametasona (6 mg), que se inyectan perilesionalmente una vez por semana durante 2-4 semanas.

En pacientes que no han mejorado sus lesiones con corticoides, los tratamientos alternativos deben ser tenidos en cuenta como hidroxicloroquina, azatioprina, micofenolato, dapsona o retinoides. Las terapias inmunosupresoras actuales controlan generalmente el eritema, la ulceración, y los síntomas orales en pacientes con LPO presentándose efectos indeseados mínimos.

En general, las lesiones reticulares asintomáticas, si no son muy extendidas, no requieren terapéutica, solo la observación por si existen cambios.

El liquen plano en placas debe ser abordado con una conducta más radical como sería reemplazar el tratamiento clásico fármaco-terapéutico por un tratamiento quirúrgico conservador previniendo así la posible oncoconversión.

Es importante informar a los pacientes de que las lesiones de LPO pueden persistir por muchos años con períodos de exacerbación y remisión. El control periódico debe realizarse por lo menos cada seis meses. (30).

Carcinoma Epidermoide.

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 y mucosa vestibular. Los factores etiológicos ambientales a los que se atribuye la formación del cáncer bucal son: tabaco, alcohol. Sífilis, deficiencias nutricionales, luz solar, etc. Histológicamente hay neoplasias que presentan diferentes grados de diferenciación en el tejido queratinizado.

El carcinoma epidermoide bien diferenciado se compone de capas y nidos de células que se originan de epitelio escamoso. Las células suelen ser grandes y presentan una membrana celular definida; las características más sobresalientes son: la presencia de queratinización celular individual y la formación de perlas epiteliales o de queratina de diversos tamaños. Los carcinomas epidermoides moderadamente diferenciados, pierden ciertas características, de manera que, su semejanza con el epitelio escamoso es menos pronunciada. Los carcinomas poco diferenciados conservan poca semejanza con sus células originales y suelen presentar dificultades diagnósticas debido al aspecto primitivo e inespecífico de las células malignas de división rápida. Como en el caso del cáncer genital, los VPH 16 y 18 son los tipos de virus más comunes en el carcinoma bucal, están presentes en un 80% de las lesiones. Además, los VPH 2, 6 y 11 han sido hallados en carcinoma de células escamosas. Ver fig. 20. (7) (18).



Fig. 20. Corresponde a Carcinoma Epidermoide en reborde alveolar. (31).

Tratamiento.

La cirugía oncológica

La cirugía oncológica de cabeza y cuello va a producir defectos tras la exéresis de los tejidos afectados y su margen de seguridad. Entre estos defectos podremos encontrar cicatrices y fibrosis, deformidades con afectación en la estética facial tras una maxilectomía o mandibulectomía, defectos por falta de sustancia que crean comunicación entre cavidades como las oronasaes u orosinusales y deterioro de las funciones bucales con pérdida de la capacidad defensiva de los tejidos orales.

Estos defectos van a tener que ser reparados mediante la cirugía reconstructiva o mediante prótesis maxilofaciales como los obturadores que tapan y sellan las comunicaciones entre cavidades, o las epítesis faciales que rellenan y maquillan los defectos a nivel de la cara.

La radioterapia

La radioterapia puede administrarse como tratamiento primario tras la cirugía, en combinación con la quimioterapia o como tratamiento paliativo. Las dosis necesarias variaran en función de la localización y tipo de tumor aunque la dosis total en tumores de cabeza y cuello oscilará entre los 50 y los 70 Gy en un periodo entre 5 a 7 semanas (5). Las dosis se fraccionan para dar tiempo a la oxigenación de las células tumorales entre las sesiones y hacerlas más radiosensibles, así como por la diferencia de respuesta de reparación subletal entre el tejido tumoral y los tejidos normales. Estas dosis totales se fraccionan en dosis de unos 2 Gy al día, 5 días a la semana. Las fuentes de radiación pueden ser externas e internas. La radioterapia externa da por resultado un área más amplia de irradiación hística tendiendo a presentar una menor dosis de radiación por unidad de área. La radioterapia interna o braquiterapia es capaz de proporcionar una exposición de irradiación más alta en un área más pequeña.

Existe un límite importante en el aumento de las dosis, que lo determina la tolerancia de los tejidos adyacentes normales. Los tejidos con un recambio celular rápido presentarán efectos adversos a la radiación más tempranos que aquellos que tengan un recambio celular lento. Uno de los objetivos del tratamiento radioterápico del cáncer es aumentar la probabilidad de control del tumor y disminuir la probabilidad de complicaciones en los tejidos normales. Para ello se han creado una serie de estrategias como aplicar las dosis con hiperfraccionamiento o fraccionamiento acelerado y el uso de técnicas de planificación computarizada con una intensidad modulada en cada área (8,9).

Los efectos adversos o secundarios a la radioterapia en los tejidos orales pueden ser agudos como las mucositis o la pérdida del sentido del gusto, o crónicos como la hiposialia, las caries dentales, la aparición de trismos o la osteorradionecrosis. (31).

2.5 Manejo odontológico de pacientes con VPH.

La ética médica y la odontología se refiere a los estándares de responsabilidad y conductas profesionales que se espera de estos profesionales; abarcando los códigos de práctica profesional y criterios de mantenimiento mínimo.

Para diagnosticar y estudiar alguna lesión relacionada con VPH, lo fundamental es una anamnesis completa, seguida de una exploración física general y algún estudio radiográfico. De lo anterior dependerá el apoyo con algunos estudios histopatológicos o de imagen más especializados. Será importante establecer la etiología conociendo sus antecedentes y posteriormente realizar un diagnóstico inicial.

Por mínima que sea una lesión siempre debe ser tratada como tal y realizarse una biopsia ya sea incisional, excisional o por punción aspirativa con aguja fina; esta biopsia se deberá de enviar para la realización del estudio histopatológico.

Cuando se sospecha de asociación de VPH con carcinoma epidermoide el virus puede ser tipificado mediante la técnica RCP.

El estudiante y profesional Odontólogo debe reconocer e identificar estas lesiones en la mucosa oral para evitar contagiarse o diseminar la infección, debido a que el virus penetra al nuevo hospedero a través de microinjurias que pueden ser provocadas durante procedimientos odontológicos de rutina como, por ejemplo, retirar una torunda de algodón sin humedecer la mucosa vecina. Además, una esterilización inadecuada de materiales odontológicos utilizados en pacientes con Papilomas orales podría poner en riesgo de contagio a otros pacientes. (32).

Realizar un tratamiento oral sin comprometer la integridad del paciente implica valorar el caso junto con el médico especialista (interconsulta). El especialista informara del estado de salud actual del paciente y dira que fármacos está tomando y las posibles interacciones con medicamentos de prescripción odontológica. (28).

2.6 Recomendaciones

Es beneficioso para el odontólogo y para el especialista, que se enriquezcan con el punto de vista de los autores más relevantes que han estudiado sobre el tema, ya que los profesionales de la Odontología disponen de una insuficiente información sobre el VPH dentro de la educación continua, la información que se tenía hace 10 años, era más bien a nivel clínico. Los riesgos ocupacionales han despertado un gran interés de muchos en el aspecto del contagio del virus, ya que se puede destacar que no solo afecta al paciente, sino también puede ser transmitido al profesional de la Odontología, o a cualquier persona en general. En la última década se ha visto claramente la importancia del papilomavirus, no sólo por ser ubicada en multitud de procesos bucales, cutáneos y ginecológicos, sino también por su pronóstico y por la relación de algunos

tipos de papilomavirus con el cáncer. La asistencia al paciente en el área sanitaria en general debe ser integral, no hay que tratar mejor al que tiene gingivitis o una periodontitis, que al que tiene VPH. El paciente debe ser tratado de la mejor forma posible siempre. El compromiso con el paciente y con la sociedad nos obliga a concientizar cada día más, por medios de información para poder mejorar la asistencia sanitaria.

Es recomendable hacer cumplir las normas de Bioseguridad establecidas para el buen funcionamiento de la asistencia social, en lo que a Odontología se refiere y dar adiestramiento requerido al personal en general. (22).

La detección temprana de lesiones producidas por HPV en la mucosa bucal es de suma importancia para mejorar el pronóstico de cáncer bucal, debido al potencial oncogénico viral. (18)

No generar iatrogenia en el paciente es la meta de todo odontoestomatologo. (17)

CONCLUSIONES

Después de la recolección de datos realizados para efectuar la presente monografía sobre el tema del VPH, como todas las enfermedades ella también tienen sus síntomas los cuales son desarrollados en los genitales, los más comunes son las verrugas, ardor y comezón en la zona afectada, en las mujeres, el VPH puede invadir la vagina, el cuello uterino y hasta el área del ano, en los hombres el área externa del pene y el ano.

Se conocen más de 100 serotipos virales tanto oncogénicos como no oncogénicos, la infección con el VPH alrededor de los genitales es común, aunque la mayoría de las personas son asintomáticas.

El tratamiento que comprende esta enfermedad puede llegar a ser quirúrgico, mediante una criocirugía, electrocauterización, terapia laser, hasta aplicaciones tópicas por el paciente.

La infección por este virus es responsable de varias lesiones orales: verruga vulgar, condiloma acuminado y la hiperplasia epitelial focal. Las verrugas vulgares son las más frecuentes. Consisten en lesiones papilomatosas blanquecinas que pueden localizarse en cualquier zona, si bien son más frecuentes en la mucosa labial y las encías. Se han aislado más de 60 serotipos de virus del papiloma humano.

Los serotipos 1, 2,3 y 4 son los que con mayor frecuencia afectan la piel de individuos normales. Los serotipos 6, 11, 16 y 18, suelen lesionar más las mucosas, especialmente la mucosa genital.

Las infecciones por los serotipos 6 y11 tienen escaso potencial maligno, mientras que los 16 y 18 se asocian a un riesgo mayor de transformación maligna. El tratamiento de elección es la crioterapia o el curetaje físico de las lesiones.

Habrá que sospechar de infección por VPH en la mucosa oral, cuando al examen clínico se identifican papilomas orales que clínicamente pueden presentarse como verrugas vulgares, condilomas acuminados e hiperplasia epitelial focal.

Es importante destacar que esta enfermedad es sumamente contagiosa e infecciosa que puede ser transmitida a través de contacto sexual, por contacto directo, por relaciones orogenitales, o bien, por autoinoculación, por lo tanto es recomendable que el profesional de salud cumpla con las barreras de protección, para el buen funcionamiento de la asistencia social.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rogazy M. Diagnóstico y terapia del virus del papiloma humano. Rev. Chil Infect 2007; 24: 209-214.
2. Rodríguez A, Avila M, Veitía D, Correnti M. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y FACTORES DE RIESGO. Rev. Venez. Oncol 2010; 22 (1): 32-38.
3. Ávila M, Cavazza M, Vasques W, Ortega J, LopezY, Correnti M. Genotipificación del virus del papiloma humano en pacientes con condilomas acuminados. Rev. Sociedad Venezolana de microbiología 2008; 28: 127- 133.
4. Mazzadi A, Paolino M, Arrossi s. Aceptabilidad y conocimiento sobre la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) en médicos ginecológicos de la Argentina. Salud pública de mexico 2012; 5: 515- 522.
5. Lagos M, Poggi H, Cook P, Viviani P, Barriga M. HPV16/18 genotyping for the triage of HPV positive women in primary cervical cáncer screening in Chile. Rev. Infect Agent Cancer 2015; 10: 35-43.
6. Godínez J, Parraga S, Pimenoff V. Phylogenetically related, clinically different: human papillomaviruses 6 and 11 variants distribution in genital warts and in laryngeal papillomatosis. Clin Microbiol Infect 2014; 20: 406-413.
7. Muscio L, Oviedo J. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y CÁNCER BUCAL. Rev. Infect Agent Cáncer 2012; 51: 43-57.

- 8.** Camaño R, Sanchis M. Vacuna contra el virus del papiloma humano en adolescentes: análisis mediante grupos focales. *Rev. Salud pública* 2014; 16: 647-659.
- 9.** López A, Lizano M. CÁNCER CÉRVICOUTERINO Y EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO: LA HISTORIA QUE NO TERMINA. *Cancerología* 1 2006; 22: 31-55.
- 10.** Salehpour M, Tayyebi N, Teimourpour R, Meshka Z. Frequency of human papillomavirus genotypes 6, 11, 16, 18 and 31 in paraffin-Embedded Tissue samples of invasive breast carcinoma, North- East of Iran. *Iran J Pathol* 2015; 10: 192- 198.
- 11.** Flores M, Torres L, Alvarado L, Ramirez V, Balderas L, Aguilar A. Human papillomavirus genotyping by linear array and Next- Generation Sequencing in cervical samples from Western Mexico. *Virol J* 2015; 12: 161-180.
- 12.** Millán I. CONOCIMIENTO ACTUAL SOBRE EL VIRUS PAPILOMA HUMANO (VPH) Y SU RELACION EN LA CAVIDAD BUCAL Y EN EL PERIODONTO. *Rev. Infect agent cáncer* 2006; 44: 63-74.
- 13.** Sanabria J. Virus del papiloma humano. *Rev. Chil Infect.* 2007; 10: 406-428.
- 14.** Pereira N, Estes J, Gerber R, Lekovich J Spandorfer S. Human papillomavirus infectio, infertility, and assisted Reproductive Outcomes. *J Pathog* 2015; 15: 423-435.
- 15.** Ciotti M. Giulanni L, Ambrogi V. Derection and expression of human papillomavirus oncogenes in non- small cell lung cáncer. *Oncology Reports* 2006; 16: 183-189.

- 16.** Hansen H, Gissman L, Schlehofer JR. Viruses in the etiology of human genital cancer. *Prog med Viral* 1985; 30: 86-100.
- 17.** Medina L, Medina M, Merino L. Consideraciones actuales sobre la presencia de papilomavirus humano en la cavidad oral. *Av odontoestomatol* 2010; 26: 95-104.
- 18.** Perrone M. Virus del papiloma Humano y su asociación con cáncer bucal. *Rev. Med Inst Mex seguro Soc* 2006; 44: 147- 153.
- 19.** sanchez M, Uribe F, Conde C. La infección por el virus del papiloma humano, un posible marcador biológico de comportamiento sexual en estudiantes universitarios. *Rev. Salud Pública* 2002; 44: 442-236.
- 20.** Hoz F, Alvis N, Narváez J, Chocontá L. Evaluación de la carga de la enfermedad por el virus del papiloma humano en Bogotá. *Revista Salud Pública* 2009; 11: 454-467.
- 21.** Harris J, Rebolledo M, Fortich N. Papiloma bucal en pacientes pediátricos. *Rev. Chil Med Fam* 2012; 5: 46-50.
- 22.** Perez L, Bascones A. tumores benignos de la mucosa oral. *Av odontoestomatol* 2010; 26: 11-18.
- 23.** Burchell A, Winner R. Epidemiology and transmission dynamics of genital HPV infection. *Vaccine* 2006; 3: 52-61.
- 24.** Crum C. Contemporary theories of cervical carcinogenesis: the virus the host and the stem cell. *Mod Pathol* 2000; 13; 243-251.

- 25.** Vasallo F, Lopez R, Hernandez G, Lopez A. Deteccion del VPH. *Cient Dent* 2009; 6: 123-135.
- 26.** Sierra C, Acosta M. Papilomavirus y factores asociados a neoplasias. *Rev. Salud pública* 2006; 8: 47-58.
- 27.** Fox P, Tung M. human papillomavirus burden of illness and treatment cost considerations. *Am J clin Dermatol* 2005; 6: 365-381.
- 28.** Pérez A, López M. Hiperplasia epitelial focal: actualidades y tratamiento. *Rev. Mexicana de cirugía bucal y maxilofacial* 2010; 6: 111-115.
- 29.** Escribano M, Bascones A. leucoplasia oral: conceptos actuales. *Av. Odontoestomatol* 2009; 25: 83-97.
- 30.** Bermejo A. Liquen plano oral. Naturaleza, aspectos clínicos y tratamiento. *RCOE* 2004; 9: 395- 408.
- 31.** Silvestre F, Puente A. Efectos adversos del tratamiento del cáncer oral. *Av odontoestomatol* 2008; 24: 111-121.
- 32.** Flores J, Strauss M. papilomas orales: un análisis clínico en pacientes que acuden a la clínica odontológica. *Rev. Inv. Inf. Salud* 2010; 5: 203- 212.

