



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

TEJIDO EPITELIAL, CAMBIOS HISTOLÓGICOS POR
EL VIRUS PAPILOMA HUMANO.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

DIEGO IAN CARLOS OCAMPO RUIZ

TUTOR: Esp. JOSÉ GUSTAVO CADENA GONZÁLEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



TEJIDO EPITELIAL, CAMBIOS HISTOLÓGICOS POR EL VIRUS PAPILOMA HUMANO.



Principalmente a mis padres, que me han enseñado todos los valores que poseo, son parte de mi ser que llevaré siempre prendidos de mi alma, y agradezco a mis profesores, desde mi etapa escolar temprana hasta ahora en nuestra máxima casa de estudios, a los que me comprendieron, apoyaron y presionaron para que estuviera a la altura de las circunstancias, a mis mejores amigos que jamás dejaron de apoyarme, y como diría Amado Nervo, la vida nunca me dio ni esperanza fallida, ni trabajos injustos, ni pena inmerecida, porque estoy en un sendero que aún no termina, sino que apenas empieza y la esperanza de mejorar a través de él es muy alta, los trabajos que me fueron encomendados me han hecho aprender y me dejaron un hambre por el conocimiento, y si alguna vez llegaba a vacilar o flaquear enderezaba mi ruta. Es verdad que uno es el arquitecto de nuestro propio destino, y si cosecho rosas es porque mis padres y yo plantamos rosales, y jamás olvidaré a aquellos que me ayudaron en la siembra de mi formación como persona.



ÍNDICE.

INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVO	6
CAPÍTULO 1 GENERALIDADES DEL TEJIDO EPITELIAL	7
CAPÍTULO 2 FUNCIONES DEL TEJIDO EPITELIAL	9
CAPÍTULO 3 CLASIFICACIÓN DEL EPITELIO	9
3.1 Simple	9
3.1.1 Simple plano	10
3.1.2 Simple cúbico	11
3.1.3 Simple cilíndrico	13
3.1.3.1 Ciliado	14
3.1.3.2 No Ciliado	15
3.1.3.3 Estereocilios	15
3.1.3.4 Microvellosidades	16
CAPÍTULO 4 CÉLULAS PROPIAS DEL EPITELIO	17
4.1 Queratinocitos	17
4.2 No Queratinocitos	25
4.2.1 Melanocitos	25
4.2.2 Células de Merkel	28
4.2.3 Células de Langerhans	29
CAPÍTULO 5 CARACTERÍSTICAS DEL EPITELIO ORAL SANO . . .	30



CAPÍTULO 6 VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	34
6.1 Definición	34
6.2 Antecedentes históricos	35
6.3 Etiología	38
6.4 Tipos de VPH	39
6.5 Historia natural de la enfermedad	41
6.6 Características clínicas de las lesiones producidas en mucosa oral	43
6.6.1 Clínicas	43
6.6.2 Histológicas	46
6.7 Lesiones precursoras del cáncer de células escamosas de cabeza y cuello asociados con VPH	47
6.8 Diagnóstico en cepas no oncogénicas	49
6.9 Pronóstico	50
6.10 Tratamiento	50
CONCLUSIONES	54
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55



TEJIDO EPITELIAL, CAMBIOS HISTOLÓGICOS POR EL VIRUS PAPILOMA HUMANO.



INTRODUCCIÓN

Con el objetivo de actualizar la información existente sobre el Virus del Papiloma Humano (VPH) se realizó una revisión bibliográfica de artículos basados en la evidencia actual sobre las alteraciones que produce en el epitelio, y su posible evolución en relación a lesiones malignas. Es un virus ADN que necesita de un epitelio para su replicación y completar su ciclo vital. La expresión de sus genes constituyentes varía dentro del epitelio, y de una parte del epitelio a otra, dependiendo del tipo de lesión. La infección por el VPH suele ser sexualmente transmitida, por lo tanto es prevenible y es aquí donde recae la importancia de poder detectar a tiempo en un diagnóstico oportuno los primeros signos de esta infección.



TEJIDO EPITELIAL, CAMBIOS HISTOLÓGICOS POR EL VIRUS PAPILOMA HUMANO.



OBJETIVO

Describir la evolución de las alteraciones epiteliales causadas por la Infección por parte del virus del Papiloma Humano, y la importancia de un diagnóstico oportuno y explicar la relación entre la infección por este virus y lesiones de tipo cancerígenas.



CAPÍTULO 1 GENERALIDADES DEL EPITELIO

Un tejido se puede definir un conjunto de células que suelen tener un origen embrionario común y que funcionan en asociación para desarrollar actividades especializadas.

Los tejidos están formados por células y la matriz extracelular producida por ellas. La matriz es casi inexistente en algunos tejidos, mientras que en otros es abundante y contiene estructuras y moléculas importantes desde el punto de vista estructural y funcional.

Sabemos que todas las superficies externas del cuerpo, así como las de las cavidades, conductos y sacos internos, se encuentran recubiertas por células a partir de la membrana basal del ectodermo y el endodermo, conocidas de manera general como células epiteliales, epitelio tejido epitelial. Este tejido se integra con una o varias capas de células y es avascular, es decir, que no contiene vasos sanguíneos, pero se desarrolla sobre un tejido conectivo subyacente altamente irrigado por numerosos vasos sanguíneos, al cual se une mediante una capa de sostén extracelular denominada membrana basal. Frecuentemente el tejido conectivo forma evaginaciones denominadas papilas; es esta relación la que explica el nombre del tejido que examinaremos más a fondo aquí (Epitelio, del griego *epi*, sobre; *theleo*, papila).¹

Durante el desarrollo embrionario en ciertas zonas, los epitelios que recubren las superficies pueden formar invaginaciones en el tejido conectivo subyacente y formar glándulas. En consecuencia, éstas conforman el *parénquima* (porción secretora) y sus conductos excretores. Por otra parte, también hay células epiteliales especializadas que funcionan como receptores sensoriales (visión, oído, gusto y olfato). Los órganos también están formados por células epiteliales con funciones



TEJIDO EPITELIAL, CAMBIOS HISTOLÓGICOS POR EL VIRUS PAPILOMA HUMANO.



especializadas, como por ejemplo los hepatocitos, los neumocitos, entre otros.³

Las glándulas se originan a partir de células epiteliales que dejan la superficie en que se desarrollaron y penetran en el tejido conjuntivo subyacente y elaboran alrededor de ellas una lámina basal. Los epitelios glandulares elaboran su producto en forma intracelular mediante la síntesis de macromoléculas que suelen agrupar y almacenar en vesículas llamadas gránulos de secreción. Se pueden clasificar de la siguiente manera:

Glándulas exocrinas: secretan sus productos a través de conductos hacia la superficie epitelial externa, de la que se originan. De acuerdo a la naturaleza de su secreción se pueden clasificar como mucosas o serosas.

Glándulas endócrinas: no tienen conductos y perdieron sus conexiones con el epitelio original y, en consecuencia, secretan sus productos a los vasos sanguíneos o linfáticos para distribuirse.

Los tejidos epiteliales se originan de las tres capas germinativas que son:

- Ectodermo, de donde emana la mayor parte de la piel y capa de las diferentes cavidades naturales como la boca, los poros de la piel, el ano, las fosas nasales.
- Endodermo, el epitelio de casi todo el tracto digestivo, el hígado, el árbol respiratorio y páncreas.
- Mesodermo, donde proviene todo lo que resta del epitelio, además de los órganos reproductores y de los riñones.



CAPÍTULO 2 FUNCIONES DEL EPITELIO

Los tres tipos de tejidos epiteliales en cuanto a función son:

Epitelio de revestimiento: estos forman una protección sobre las superficies externas de la piel, aparato digestivo o pulmones; e internas de ella, como en el caso de los vasos sanguíneos, pleuras y linfáticos; están caracterizados por tener una escasa matriz extracelular y las células se hallan muy bien unidas entre sí por complejos de unión, además de proteger dan permeabilidad.

Epitelio glandular: se constituye por una serie de células especializadas en cuanto a la secreción que pueden estar agrupadas o aisladas estableciendo las glándulas unicelulares o multicelulares. Este tipo de tejido se crea gracias a las células que constituyen las glándulas que producen la excreción de los líquidos que poseen una diferente composición a la del plasma sanguíneo o a otros líquidos del tejido.

Epitelio sensorial: comprende un epitelio especializado, en un sentido general, casi siempre formando parte de un complejo aparato que capta y procesa señales del ambiente donde se desenvuelve.⁴

CAPÍTULO 3 CLASIFICACIÓN DEL EPITELIO

3.1 Simple

Este está formado por una sola capa de células que presenta aspecto fusiforme en cortes transversales. Sus células están unidas entre sí mediante complejos de unión, donde destacan las uniones estrechas.

² Debido a esta conformación, las sustancias deben ingresar a través de las propias células para atravesar la capa epitelial. Este tipo de epitelio se encuentra tapizando superficies implicadas en el intercambio de moléculas. Figura 1

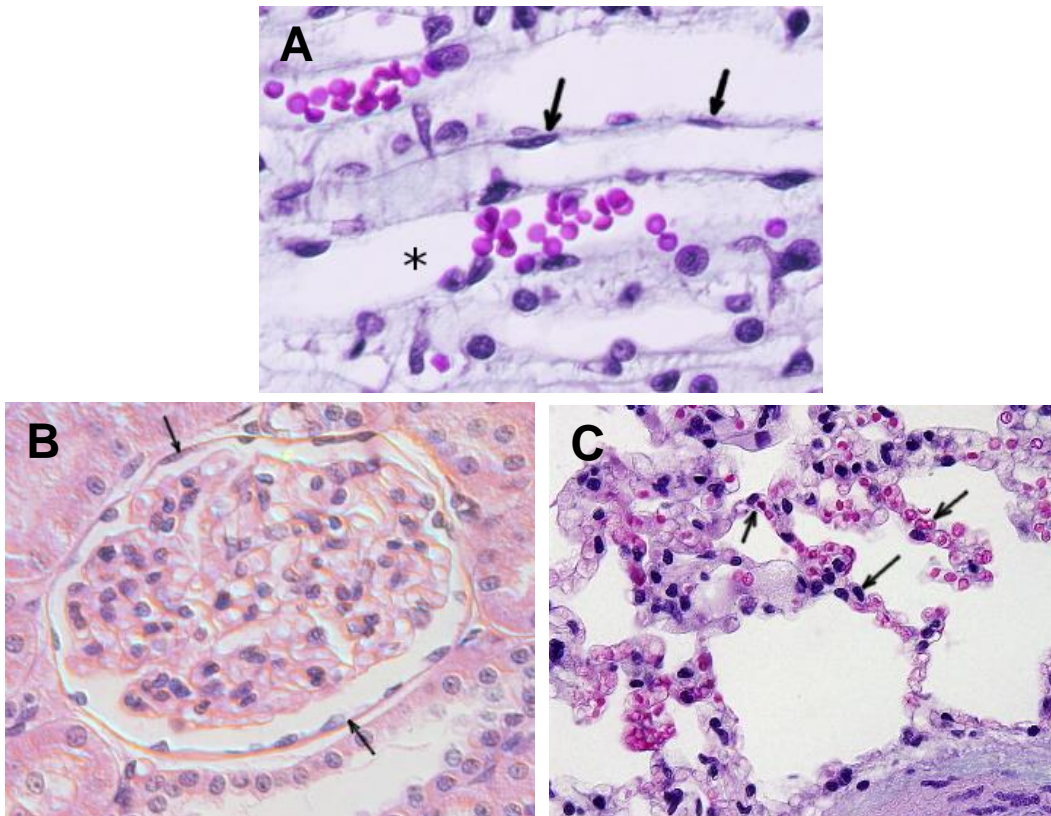


Figura 1. A) Endotelio que recubre los capilares también forma el asa de Henle es un conducto que forma parte de la nefrona formado por epitelio simple plano (flechas). El asterisco señala un capilar con glóbulos rojos.³ B) La cápsula de Bowman del glomérulo de la nefrona en el riñón está formada por epitelio simple plano.¹ C) Los alveolos del pulmón están formados por epitelio simple plano (flechas).³

3.1.1 Simple plano

Su principal misión es favorecer la difusión y el transporte de sustancias entre sus dos superficies, una de ellas normalmente orientada a una cavidad o al interior de un conducto corporal. Así, permite la difusión de gases en los alveolos pulmonares, el trasiego de líquido tisular cuando forma el mesotelio, hace posible la comunicación entre la sangre o la linfa y el resto de tejidos corporales cuando forma el endotelio que recubre los capilares, también forma el asa de Henle del riñón donde se produce buena parte de la filtración de la orina en formación, entre otros.³ Figura 2

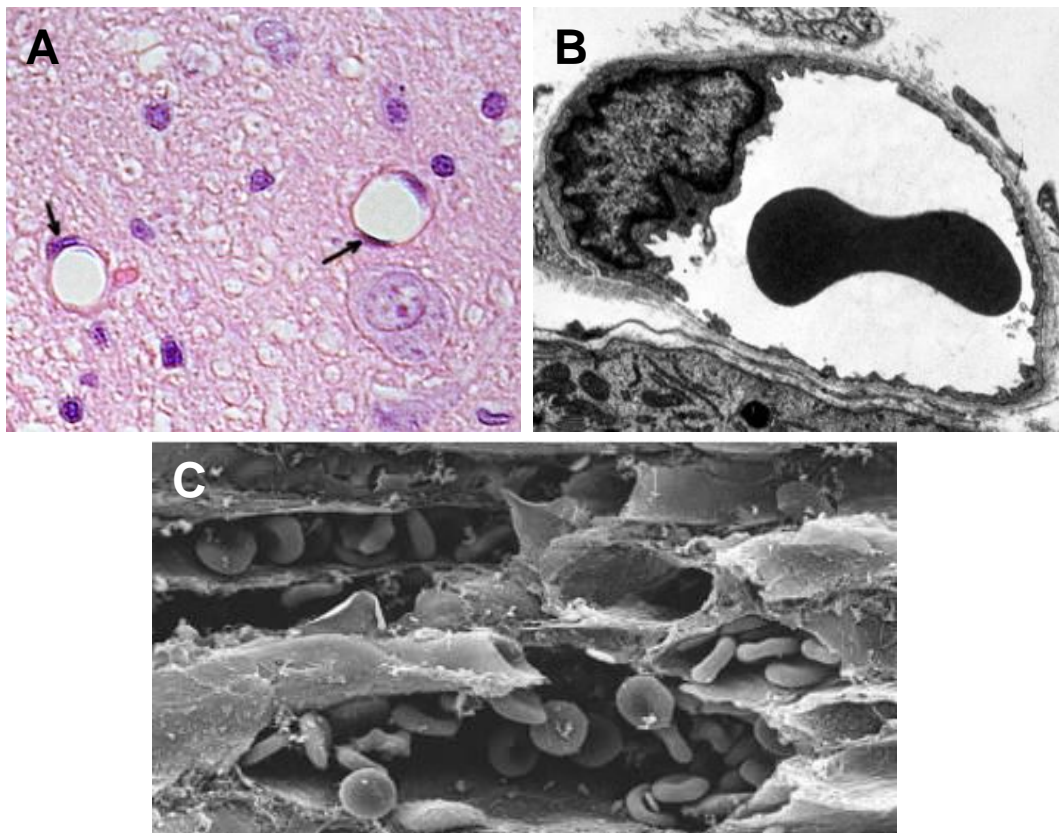


Figura 2. A) El endotelio (señalado por las flechas) de los capilares es epitelio simple plano.⁴ B) Célula endotelial, epitelio simple plano, formando un capilar donde se aprecia que el citoplasma es escaso y el núcleo es más prominente. Se observa un eritrocito en el interior del capilar. Imagen de microscopía electrónica de transmisión.⁴ C) Capilares sanguíneos, cuyas paredes son epitelio simple plano. Se observan eritrocitos en el interior. Imagen de microscópica electrónica de barrido.

3.1.2 Simple cúbico

Está formado por una capa de células que son tan altas como anchas, cuando se observan en un plano perpendicular a la superficie del epitelio. En realidad debería llamarse epitelio simple isoprismático, puesto que las células en realidad no tienen 6 sino más caras, y esas caras no son regulares. Figura 3

Son células que presentan un núcleo situado central o ligeramente basal y esférico. En algunas ocasiones presentan cilios o flagelos en su superficie apical, en otros pueden aparecer microvellosidades.³ Figura 4

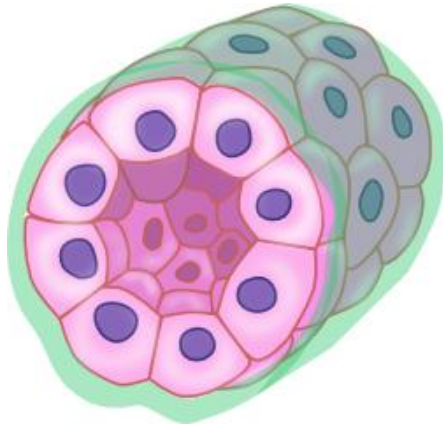


Figura 3. Dibujo de un epitelio simple cúbico revistiendo un conducto.¹

El epitelio simple cúbico aparece en numerosos lugares del cuerpo. Tapiza superficies de secreción (glándula tiroides), de excreción (conductos de glándulas exocrinas), de protección (superficie del ovario, epitelio pigmentado de la retina), absorción/excreción (túbulos renales, plexos coroideos) y respiratorios (bronquios pulmonares). Figura 5

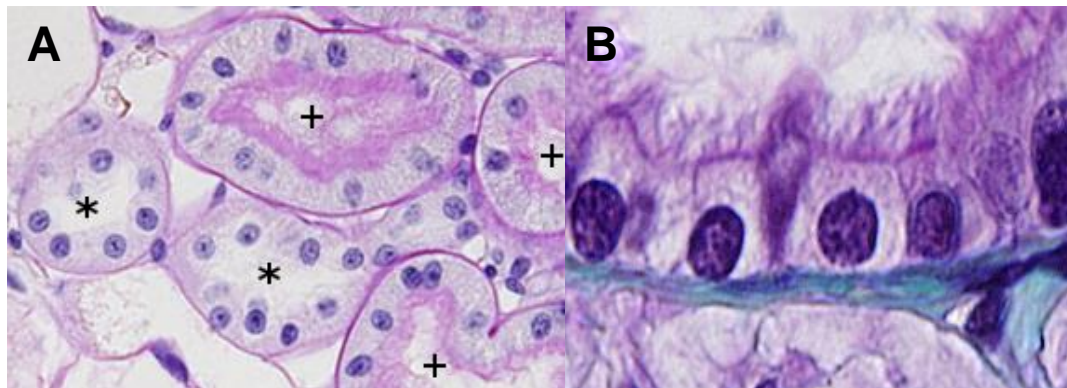


Figura 4. A) Epitelio simple cúbico ciliado formando los bronquios del pulmón. La superficie apical contiene multitud de cilios.³ B) El tubo contorneado de la nefrona está formado por epitelio simple cúbico. Las cruces indican a tubos contorneados proximales con un borde rosado que son microvellosidades, mientras que los asteriscos indican tubos contorneados distales.³

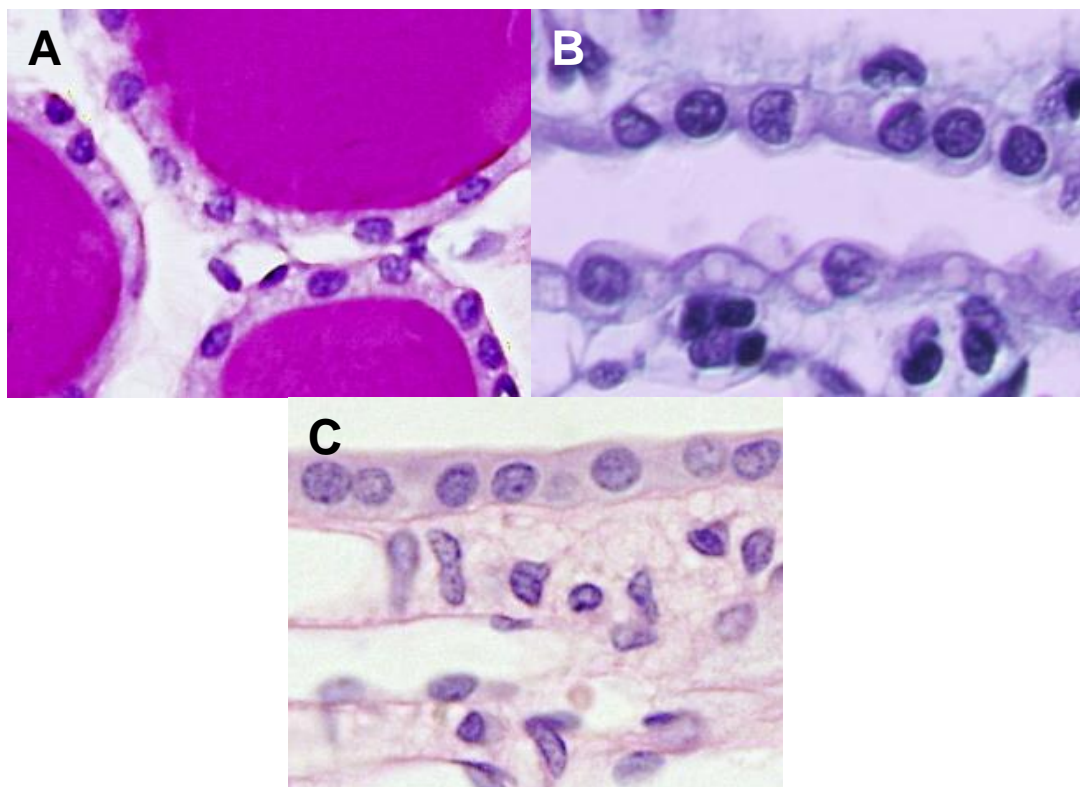


Figura 5. A) El foliculo del tiroides está formado por epitelio simple cúbico, el cual libera el precursor hormonal.¹ B) El tubo colector del riñón está formado por epitelio simple cúbico, con las células ligeramente redondeadas.³ C) La pirámide renal está revestida por un epitelio simple cúbico en la zona de la papila, cuando se introduce en el cáliz.³

3.1.3 Simple cilíndrico

El epitelio simple prismático o columnar está formado por células más altas que anchas, cuyos núcleos ovalados se sitúan normalmente en la parte basal de la célula. El dominio apical se caracteriza por presentar cilios para el transporte de sustancias por la superficie epitelial, como en la trompa uterina, o microvellosidades que aumentan la superficie de absorción, como en el digestivo o en la vesícula biliar. Figura 6

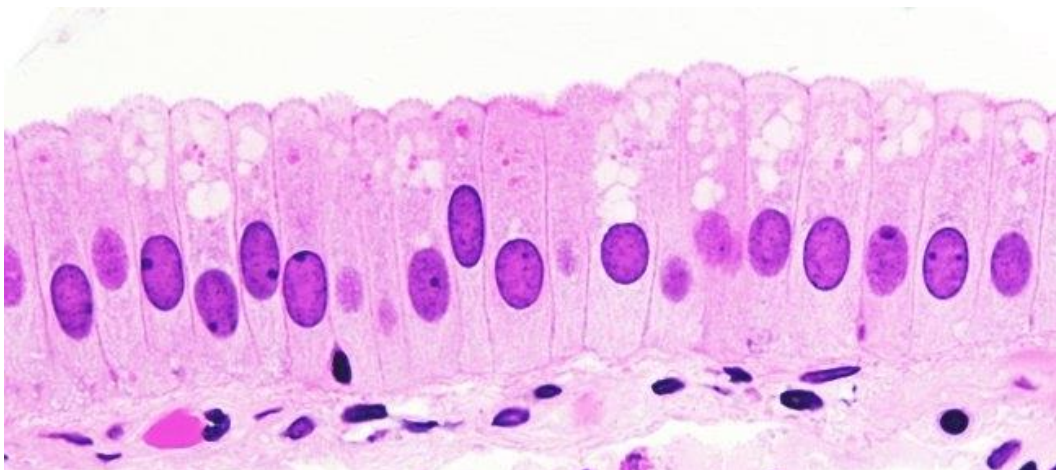


Figura 6. Epitelio simple cilíndrico de vesícula biliar de humano, teñido con hematoxilina y eosina.¹

La membrana celular basal se encuentra anclada mediante hemidesmosomas a la lámina basal. Normalmente posee apicalmente uniones estrechas y uniones adherentes que sellan el dominio apical, impidiendo el paso de sustancias a través de los espacios intercelulares, y desmosomas en sus paredes laterales, las cuales suelen presentar pliegues que se entremezclan con los pliegues de las células vecinas, denominados interdigitaciones.⁴

Este tipo de epitelio se encuentra a lo largo de todo el epitelio digestivo, en la vesícula biliar, en algunos tramos de los tubos colectores del riñón, en la trompa uterina (donde es ciliado) y en el propio útero.

3.1.3.1 Ciliado

Es el epitelio que contiene células con cilios vibrátiles en su pared libre. Los epitelios ciliados tienen la capacidad de mover líquido o moco, merced a movimientos oscilantes, batiendo en una dirección fija. En el movimiento rápido, efector, el cilio se vuelve duro, mientras que recupera su flexibilidad en el movimiento lento, de recuperación, en el sentido contrario. Figura 7

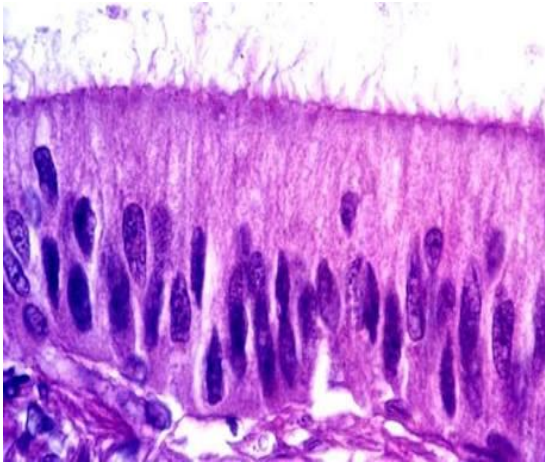


Figura 7. Se aprecian los cilios en la zona apical (superior) de este epitelio cilíndrico simple.³

3.1.3.2 No Ciliado

Capa única de células cilíndricas carentes de cilios en su pared libre, puede contener células calciformes y microvellosidades, su principal función es de secreción y absorción por lo que se encuentran en el tracto intestinal, conductos glandulares y en la vesícula biliar. Figura 8

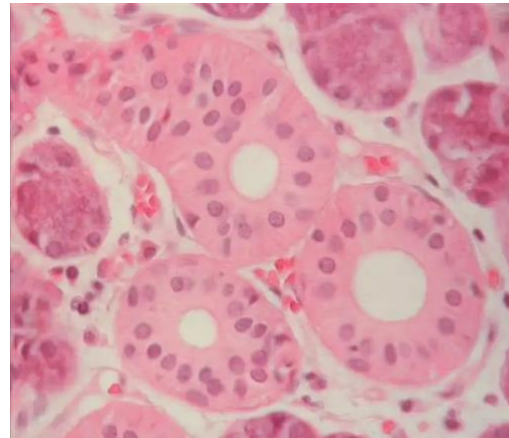


Figura 8. Corte de conductos glandulares.¹

3.1.3.3 Estereocilios

Son un penacho de prolongaciones celulares, tan largas como los cilios, pero más finas. A semejanza de microvellosidades muy largas y sinuosas, algunas ramificadas, con la base más ancha y el extremo más fino. Poseen un eje constituido por actina. Figura 9

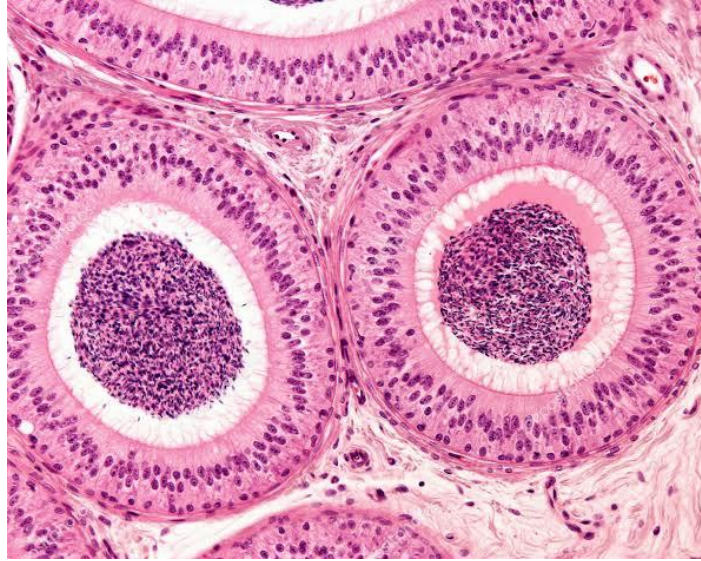


Figura 9. La imagen es un corte del epidídimo y como se aprecia se localizan en el epitelio de revestimiento de esta zona en el varón. Y su función es contribuir en la absorción del líquido segregado por el testículo para la concentración del plasma seminal en su paso por estas vías.

3.1.3.4 Microvellosidades

Son prolongamientos digitiformes, revestidos por la membrana, los cuales poseen en su interior una porción de citoplasma y un eje constituido por filamentos de actina y otras proteínas (citoesqueleto).

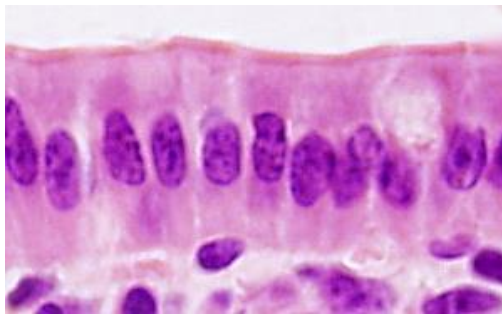


Figura 10. Epitelio simple prismático del intestino delgado. En la parte capital de los enterocitos se aprecian las microvellosidades.

Toda célula en su superficie puede presentar este tipo de especialidad, sobre todo si se encuentra en un medio líquido. Su función es aumentar la superficie de la célula en contacto con la luz del órgano. En consecuencia, se incrementa la superficie de absorción o secreción e intercambio de la célula con el medio extracelular.² Figura 10



CAPÍTULO 4 CÉLULAS PROPIAS DEL EPITELIO

4.1 Queratinocitos

Los queratinocitos son las células que forman la mayor parte de la epidermis. Son células que liberan muy poca matriz extracelular por lo que las membranas celulares de queratinocitos adyacentes suelen estar muy próximas favorecida por los numerosos desmosomas que permiten mantener la cohesión y la integridad de la epidermis. La principal familia de proteínas que sintetizan los queratinocitos son las queratinas, un tipo de filamento intermedio del citoesqueleto. Los queratinocitos tienen un ciclo de vida característico desde la parte basal del epitelio donde nacen hasta la más superficial del epitelio donde se cornifican y mueren por la apoptosis, durante este ciclo su morfología va cambiando.⁵

Las diferencias morfológicas que ocurren en este proceso se manifiestan en forma de capas o estratos. Los estratos, desde la parte más interna a la más superficial, son: basal, espinoso, granuloso y córneo. El grosor de estos estratos es variable, excepto el basal que es relativamente constante, y depende de la región del cuerpo considerado. El conjunto de estratos, es decir, la epidermis, puede variar desde unas 50 μm de espesor en las zonas corporales con poco rozamiento hasta más de 1 mm en las zonas como la planta de los pies o de las manos, donde el rozamiento es intenso. Figura 11

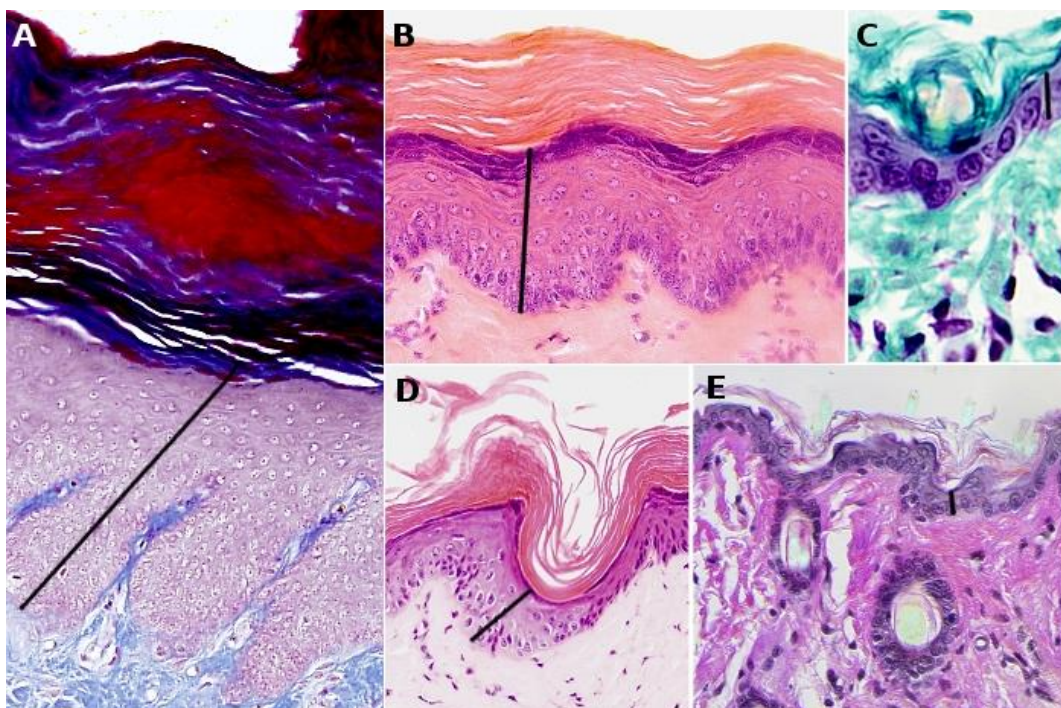


Figura 11. Imágenes de epidermis de distinto grosor: A) Piel gruesa de la planta del pie, B) Piel gruesa de la palma de la mano, D) Piel de grosor medio de la mano, C y E) Piel fina de labio. Las líneas negras indican los estratos basal, espinoso y granular de la epidermis.³

Se puede observar como los estratos que forman los queratinocitos, al diferenciarse, sólo se aprecian en las pieles gruesas, aunque ese proceso de diferenciación también ocurre en la epidermis de piel fina. Esto es debido a que la tasa de proliferación y de generación de nuevos queratinocitos es mucho mayor en las pieles gruesas, donde también se aprecia un estrato córneo muy desarrollado.

Estrato basal o germinativo.

El estrato basal o germinativo es una capa de una célula de espesor, fundamentalmente formada por queratinocitos, que se encuentra en la parte más interna de la epidermis.

Se unen a la lámina basal mediante hemidesmosomas, permitiendo la estabilidad del epitelio y el control de la división y diferenciación de los queratinocitos.



TEJIDO EPITELIAL, CAMBIOS HISTOLÓGICOS POR EL VIRUS PAPILOMA HUMANO.



En el estrato basal se encuentran las células troncales (células madre adultas) de los queratinocitos, que dan lugar a los queratinocitos de la epidermis. Las células troncales tienen una forma de redondeada a columnar, con un tamaño de unas 6 a 10 μm . Son más basófilas que el resto de células epidérmicas debido a su alto contenido en ribosomas. También hay células troncales en el folículo piloso que pueden dar, además de queratinocitos, células del folículo piloso o células sebáceas, mientras que las que se encuentran en el estrato basal de la epidermis sólo darán queratinocitos.⁵

La tasa de proliferación y diferenciación de las células troncales varía en función de las necesidades de reemplazo de la epidermis y depende de otras circunstancias como heridas, rozamientos, entre otros. El contacto de los queratinocitos con la lámina basal parece ser un elemento regulador importante de la proliferación. Cuando las integrinas, proteínas de adhesión que unen las células a la lámina basal, pierden el contacto con la lámina basal, la célula comienza el proceso de diferenciación y migración hacia la superficie de la epidermis.

Los queratinocitos del estrato basal son los responsables de la síntesis de parte de la propia lámina basal. Además, las integrinas que se encuentran en los hemidesmosomas no son sólo para el anclaje de los queratinocitos, sino también para la organización de la propia lámina basal.

Estrato espinoso.

Inmediatamente superficial al estrato basal está el estrato espinoso. Este estrato está formado por queratinocitos con aspecto más o menos poliédrico y de unas 10 a 15 μm de diámetro, más grandes que los del estrato basal, con un citoplasma más eosinófilo y con uno o dos nucléolos evidentes. En el citoplasma se pueden observar numerosos haces de filamentos de queratina, denominados tonofilamentos, que se ensamblan en filamentos visibles al microscopio óptico denominados tonofibrillas, las



TEJIDO EPITELIAL, CAMBIOS HISTOLÓGICOS POR EL VIRUS PAPILOMA HUMANO.



cuales ayudan a la eosinofilia del citoplasma. En este estrato los queratinocitos se llaman espinosos porque poseen desmosomas y uniones adherentes que se disponen de manera radial estableciendo contactos entre células contiguas y que están conectados mediante las tonofibrillas. Estos contactos se asemejan a espinas cuando se observan al microscopio.

Los queratinocitos expresan queratinas como proteínas características en su citoplasma. La expresión del tipo de queratinas cambia a medida que los queratinocitos se desplazan hacia la superficie. Hacia la parte más superficial del estrato espinoso los queratinocitos adquieren una morfología más aplanada, lo que se atribuye al cambio progresivo en el tipo de queratinas sintetizadas.

El estrato espinoso es más ancho en las zonas sometidas a rozamientos puesto que los queratinocitos de este estrato están fuertemente cohesionados mediante complejos de unión, lo que favorece la resistencia de la epidermis.

Estrato granuloso.

En las capas más superficiales del estrato espinoso los queratinocitos cambian su expresión génica y empiezan a sintetizar gránulos de queratohialina, formándose el estrato granuloso. Este estrato es relativamente delgado, de unas 15 μm , y con queratinocitos muy aplanados con numerosos gránulos de queratohialina. Estos gránulos tienen forma poligonal, no están rodeados de membrana, son altamente basófilos. Esta agrupación de los filamentos intermedios va aumentando, refuerza la barrera cutánea, y marca el inicio de la cornificación o queratinización.



TEJIDO EPITELIAL, CAMBIOS HISTOLÓGICOS POR EL VIRUS PAPILOMA HUMANO.



También en el estrato granuloso se observan los cuerpos lamelares. Estos cuerpos no están en la capa germinal y empiezan a aparecer en el estrato espinoso de forma progresiva, alcanzando su máximo desarrollo en el estrato granuloso. Son orgánulos formados por pilas de láminas de lípidos, de 100 a 300 nm, con una estructura interna lamelar.⁵

Su función la realizan en el estrato córneo y están relacionados con los procesos de descamación y con la formación de la capa de impermeabilidad. Los cuerpos lamelares se excitan y sus componentes son modificados externamente para organizar capas paralelas a la superficie.

Las células del estrato granuloso sufren la degradación de su núcleo y orgánulos, mientras su citoplasma está prácticamente lleno de queratina. Durante las últimas etapas de la diferenciación celular se produce un aumento de la permeabilidad al calcio y a otros iones, lo cual dispara la activación de las transglutaminasas provocando la formación de una estructura proteica bajo la membrana plasmática denominada envuelta. Esta estructura va creciendo en grosor a medida que el queratinocito degenera y es importante para organizar los filamentos de queratina paralelos a la superficie de la epidermis, que se van produciendo en el interior del queratinocito, y para enlazar dichos filamentos a los depósitos lipídicos extracelulares de los cuerpos lamelares.. En el estrato granuloso se forman uniones estrechas entre los queratinocitos, lo que ayuda a establecer una barrera sellada, permitiendo sólo el paso de moléculas de pequeño tamaño e iones. Los queratinocitos de la capa granular mueren finalmente por un proceso denominado cornificación, que es diferente al de apoptosis, y se convierten en una célula cornificada anuclear.

Pero antes de morir los queratinocitos sintetizan proteínas y lípidos que contribuyen a la creación de la barrera más superficial de la epidermis.

El estrato lúcido es una capa de transición entre el estrato granuloso y el córneo. Se encuentra en las zonas donde hay un mayor rozamiento, como la planta de los pies.

Estrato córneo.

Está formado por los queratinocitos en etapa final de su función que algunos autores denominan corneocitos. Están conectadas por desmosomas (corneodesmosomas) y embebidos en una matriz extracelular enriquecida en lípidos no polares organizados en capas. En la última etapa, los corneocitos pierden el núcleo, se llenan de queratina, y se rodean por una capa celular cornificada formada por una envoltura de proteínas entrelazadas, además de por una envoltura de lípidos unidos covalentemente. Figura 12

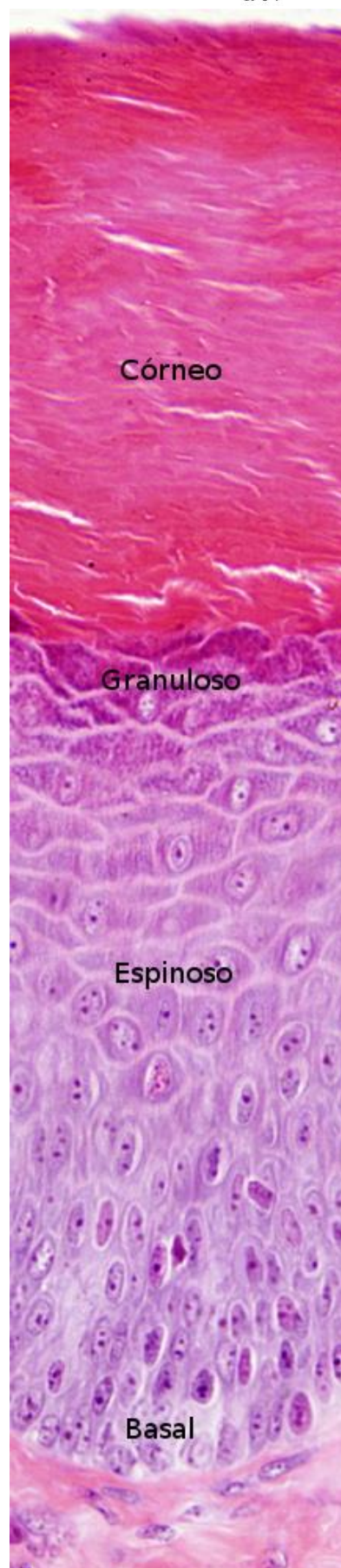


Fig. 12. Estratos en la piel gruesa de la palma de la mano de una rata. Se puede observar cómo va cambiando la morfología de los queratinocitos desde el estrato germinativo o basal hasta el córneo.³



TEJIDO EPITELIAL, CAMBIOS HISTOLÓGICOS POR EL VIRUS PAPILOMA HUMANO.



El grosor del estrato córneo depende del grosor general de la epidermis, de manera que cuantos más queratinocitos se produzcan más grueso será el estrato córneo. La muerte celular de las células del estrato granuloso provoca la pérdida progresiva de desmosomas a lo largo del estrato córneo, lo que conlleva descamación o desprendimiento de los restos celulares. Filagrina y queratina constituyen juntas el 80 al 90 % de la masa proteica de la epidermis.

Es esta capa la que protege frente a la desecación, patógenos y daños físicos y químicos. El procesamiento extracelular de lípidos en los cuerpos lamelares es importante para la epidermis. Por ejemplo, el glicerol que se forma a partir de los lípidos es un agente hidratante. Los ácidos grasos libres contribuyen a la acidez de este estrato, pH que en humanos es próximo a 5. Por último, la conversión de colesterol sulfato a colesterol es importante para regular el proceso de descamación. Estos lípidos secretados se organizan formando una serie de estratos continuos que hacen posible la impermeabilidad.

La principal importancia de los queratinocitos es que forman la epidermis de la piel y la principal función de la piel es crear una barrera entre el medio externo y el interno del organismo. Protege al organismo frente a daños mecánicos, luz ultravioleta, sustancias químicas y abrasiones. Es muy importante el papel de la epidermis a la hora de evitar la desecación y frente a patógenos.

- Barrera frente a desecación

Esta función reside sobre todo en el estrato córneo.

- Barrera frente a patógenos

La epidermis es la primera barrera que los patógenos tienen que salvar antes de poder entrar en el organismo. Pero además los queratinocitos liberan citosinas inhibitoras que neutralizan patógenos y, cuando hay



TEJIDO EPITELIAL, CAMBIOS HISTOLÓGICOS POR EL VIRUS PAPILOMA HUMANO.



daños, favorecen la inflamación y activan las células de Langerhans, las cuales son células de la epidermis presentadoras de antígenos.

▪ Pigmentación

La pigmentación de la piel tiene como misión proteger frente a los rayos ultravioleta. La pigmentación depende de la producción de melanina por parte de los melanocitos, unas células muy escasas de la epidermis que se sitúan en el estrato basal y en los folículos pilosos. Los melanocitos se distribuyen de manera dispersa por la epidermis y la melanina que producen la incluyen en unos orgánulos denominados melanosomas. Esta producción y su liberación, además de por factores externos, está controlada en parte por moléculas liberadas de forma paracrina por los propios queratinocitos. Estos orgánulos se distribuyen por su citoplasma y por las prolongaciones citoplasmáticas que emiten entre los queratinocitos. El color final de la piel depende sobre todo de la producción de melanosomas y de su distribución. Un color homogéneo y más oscuro se debe a que los melanosomas son excitados y captados por los queratinocitos próximos a los melanosomas. Se estima que cada melanocito surte de melanosomas a un promedio de unos 45 queratinocitos. Una vez captados los melanosomas, los queratinocitos se desplazan hacia las capas superiores donde la melanina se irá acumulando, incluso en la capa de estrato córneo. Así, la pigmentación de la piel depende de la cantidad de melanosomas que contengan los melanocitos y la que contengan los queratinocitos.

▪ Reparación de heridas.

Posterior a una herida los queratinocitos pasan de un estado sedentario a uno donde se desplazan. Esto parece estar mediado por su desconexión de la membrana basal (pérdida de los hemidesmosomas y cambio en la expresión de integrinas) y por la recepción de citosinas liberadas por otras células. Esto permite a los queratinocitos desplazarse por la superficie de la zona dañada y sellarla. ⁵

4.2 No queratinocitos

4.2.1 Melanocitos

Son células características de la epidermis que producen la melanina, un pigmento presente en la mayoría de los seres vivos y que tiene un papel fundamental en la protección frente a los efectos nocivos de la radiación ultravioleta del Sol. La melanina deriva del aminoácido tirosina y las formas más comunes en humanos son la eumelanina, de color negro-marrón, y la feomelanina, de color rojo-amarillento.⁶



Los melanocitos se originan en el neuroectodermo, concretamente en la cresta neural, y migran como melanoblastos durante la embriogénesis. Se localizan principalmente en la piel, concretamente en la capa basal de la epidermis y en los folículos pilosos, pero también aparecen en otras partes del cuerpo como oído medio, algunas partes del cerebro y médula espinal, corazón, huesos, ojo y glándulas suprarrenales.

Figura 13. Melanocitos en el cuadro alrededor de queratinocitos.²⁵

Tienen un tamaño variable y su forma es dentrítica con proyecciones hacia otras células. En la piel las proyecciones se introducen en el citoplasma de los queratinocitos para traspasar la melanina mediante citocrinia (secreción al citoplasma). Existen aproximadamente 1000 – 2000 melanocitos por mm² de piel representando del 5 al 10% de las células de la capa basal de la epidermis.⁶ Figura 13



TEJIDO EPITELIAL, CAMBIOS HISTOLÓGICOS POR EL VIRUS PAPILOMA HUMANO.



En el citoplasma de los melanocitos se puede observar un núcleo ovoideo y un Retículo Endoplasmático Rugoso muy desarrollado dónde se produce la tirosina, sustancia a partir de la cuál se sintetiza la melanina. También se observan unos gránulos característicos cerca de la membrana dónde se produce y almacena la melanina.

Estos gránulos pueden ser de dos tipos, los premelanosomas, dónde se almacena tirosina que se irá transformando en melanina, y los melanosomas, que son la forma madura de los premelanosomas cuándo alcanzan una alta concentración de melanina. ⁶

El proceso de biosíntesis de melanina en los melanocitos se denomina melanogénesis y en él intervienen varias enzimas y numerosos factores de regulación (radiación ultravioleta, hormonas melano-trópicas, citocinas, entre otros.). Comienza en el Retículo Endoplasmático Rugoso (RER) de los melanocitos dónde se sintetiza tirosina, que es el aminoácido precursor de la melanina.

La tirosina pasa del RER a los premelanosomas y aquí, en presencia de oxígeno y por acción del enzima tirosinasa, es transformada en L-DOPA y esta a su vez en DOPAquinona. A partir de la DOPAquinona parten varias rutas. Las dos más importantes son la ruta que dará lugar a la familia de eumelaninas, el tipo de melanina biológica más abundante, y otra que dará lugar a feomelanina.

A medida que se va sintetizando melanina, los premelanosomas van desarrollándose y madurando hasta alcanzar el estadio de melanosomas. En los melanosomas la tirosinasa cesa su actividad y se sitúan en las dendritas dispuestos a ser transferidos a los queratinocitos. La unidad formada por el melanocito y los queratinocitos con los que contactan sus dendritas forman la conocida como unidad melanocítica cutánea.



TEJIDO EPITELIAL, CAMBIOS HISTOLÓGICOS POR EL VIRUS PAPILOMA HUMANO.



El nivel de actividad basal de los melanocitos, o melanogénesis basal, es el principal determinante del color de la piel y viene determinado genéticamente. Es decir, el color de la piel no es dependiente de la cantidad de melanocitos, que es muy similar entre distintas personas, sino de su actividad. En general, personas con piel clara presentan una melanogénesis basal baja y las personas con un color de piel oscuro presentan melanogénesis basal alta. También influye la cantidad relativa de eumelanina y feomelanina producida.

La pigmentación debida a acumulación de melanina es de la larga duración. La oxidación de la melanina existente produce pigmentación adicional pero de corta duración, lo que se pone de manifiesto ante determinados estímulos como puede ser la exposición de la piel a la luz solar.

Entre los factores externos que estimulan la melanogénesis destaca la exposición a la luz ultravioleta de onda media (UV-B). Esta radiación daña el ADN produciendo timidina dinucleótido (pYpT) y este a su vez estimula la melanogénesis.

La función de los melanocitos es, como ya se ha mencionado, la síntesis de melanina, su inserción en los melanosomas y la transferencia de los melanosomas a otras células, por ejemplo a los queratinocitos de la epidermis. En estas células, los melanosomas se distribuyen alrededor del núcleo dónde la melanina ejercerá su acción: proteger al ADN de la radiación ultravioleta de onda corta (UV-B, más perjudicial que la radiación ultravioleta de onda larga o UV-A) al ser absorbida por la melanina. La propia radiación ultravioleta estimula la melanogénesis, lo que supone un mecanismo efectivo de incrementar la protección cuándo incrementa la exposición.

Pero cierta cantidad de esta radiación en la piel es necesaria para la biosíntesis de vitamina D. Esta necesidad y el nivel de radiación solar en las diferentes regiones del mundo podría explicar, desde un punto de vista adaptativo, los diferentes niveles de melanogénesis basal, y en definitiva de pigmentación cutánea, que existen entre diferentes poblaciones humanas. Así, en zonas tropicales y ecuatoriales predomina la piel oscura, ya que la mayor incidencia de radiación hace necesario una mayor protección de forma permanente. Por el contrario, las poblaciones de zonas septentrionales presentan piel clara pues no necesitan un alto nivel de protección y si necesitan maximizar la captación de radiación UV para la síntesis de vitamina D. ⁶

4.2.2 Células de Merkel

Célula de aspecto claro, redondeado o elíptico, que se localiza en la zona basal de la epidermis. Este tipo de células es abundante en la zona de la dermis, tanto vascularizadas como inervadas.

El citoplasma posee gránulos electrodensos recubiertos de una membrana cuyo tamaño aproximado es de 100 nanómetros, que se acumula fundamentalmente en la zona basal de la célula. Figura 14

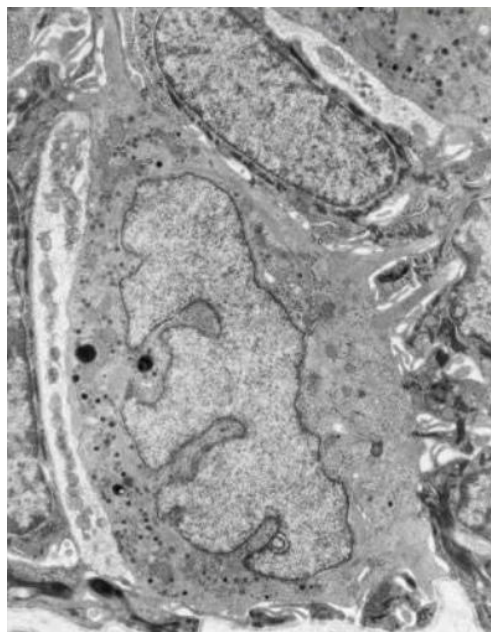


Figura 14. Célula de Merkel.²⁶

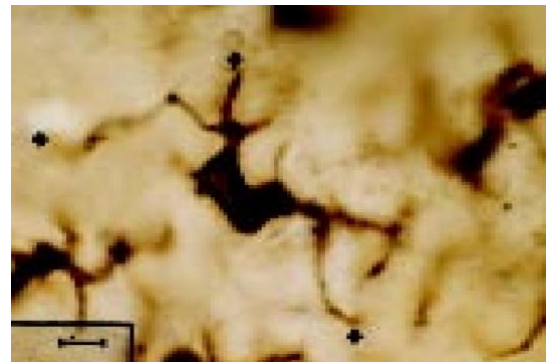
Estas células están adheridas por numerosos complejos de unión con las células adyacentes y la superficie basal está asociada a fibras nerviosas aferentes no mielinizadas, las cuales contienen muchas mitocondrias y

gránulos de glucógeno. Se cree que las células de Merkel son paraneuronas neurosensoriales modificadas. La función de las células de Merkel es objeto de controversias. La opinión más generalizada es que son células mecanoreceptoras ya que poseen unas microvellosidades que responden a la distorsión mecánica produciendo la liberación de neurotransmisores por parte de la célula. Se ha sugerido que la célula de Merkel liberaría un sustancia similar al factor de crecimiento neuronal que estimularía el crecimiento de las fibras nerviosas o que suministraría un factor que bloquearía las señales a las mismas

4.2.1 Células de Langerhans.

Son las células presentadoras de antígenos por antonomasia. Ejerce una función primordial en el inicio y regulación de la respuesta inmune.⁷

Fig. 15. Células de Langerhans en la epidermis. Se aprecia el gran número de prolongaciones dendríticas que forman una red para captar antígenos.



Es la representante del sistema de células dendríticas en la epidermis y en otros epitelios estratificados. Allí forma una red que se encarga de atrapar antígenos, procesarlos y transportarlos a los órganos linfoides secundarios, con el fin presentarlos y de estimular a los linfocitos T a proliferar y diferenciarse. Así se inicia la respuesta inmune específica contra el antígeno presentado. (Figura 15)⁷



CAPÍTULO 5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL EPITELIO ORAL SANO.

El sistema estomatognático se encuentra, en su mayoría, recubierto por la mucosa bucal. Esta mucosa se extiende desde el vermellón de los labios hasta el istmo de las fauces.

La mucosa bucal podemos clasificarla en:

- Mucosa de revestimiento: Se encuentra en la cara interna del labio, cara interna de las mejillas, piso de la boca, cara inferior de la lengua y paladar blando. Estas zonas no participan, directamente, en el fenómeno masticatorio y no tienen receptores del gusto. Tiene receptores de tacto y de dolor.
- Mucosa masticatoria: es la que recibe directamente las cargas de masticación de alimentos. Los alimentos se deslizan por las zonas próximas a los dientes: encía y paladar duro. Es de color rosado pálido porque tiene un revestimiento o epitelio superficial muy fibroso. Tiene una consistencia física bastante firme y es dura a la palpación.
- Mucosa especializada: la encontramos en los 2/3 anteriores de la cara dorsal o superficie superior de la lengua. Se llama especializada porque en ella se encuentran los receptores de sabor. En esta mucosa se encuentran las papilas linguales, pliegues de la mucosa que se proyectan a la superficie.

Para poder evaluar si el epitelio oral está sano es necesaria la exploración de esta, debe llevarse a cabo en un área adecuada y con luz suficiente, lo cual es muy importante para no dejar pasar ningún cambio, ya sea de forma, tamaño, color, superficie o consistencia. Otro aspecto esencial es retraer y manipular los tejidos blandos con un abatelenguas o espejo, y



TEJIDO EPITELIAL, CAMBIOS HISTOLÓGICOS POR EL VIRUS PAPILOMA HUMANO.



siempre palpar para buscar cambios. Se debe preguntar inicialmente al paciente si no es alérgico al látex de los guantes, y si no se sabe, se recomienda utilizar guantes de vinil. Se usará una gasa de 4 x 4 cm para retraer perfectamente la lengua y secar los orificios de salida de la saliva a fin de observar la permeabilidad de éstos. ⁸

La exploración debe ser sistemática y rutinaria en cada paciente para no equivocarse y dejar de observar alguna región. Este es el tipo de exploración que se sugiere. Los límites de la cavidad bucal son: el labio tanto superior como inferior, el paladar, la mucosa bucal, la región retromolar, la lengua y el piso de la boca, hasta la orofaringe, istmo de las fauces y las tonsilas (amígdalas). Siempre se debe inspeccionar también los dientes, pero por el enfoque a la mucosa oral no es descrito.

El objetivo de esta revisión es describir sistemáticamente la técnica utilizada para examinar las características de la cavidad bucal y mencionar en cada localización las variaciones de lo normal o lesiones más comunes que deben ser identificadas, conocer el manejo terapéutico y, en los casos necesarios, tener la información indispensable para remitir al paciente a centros oncológicos o especializados. ⁸

Labios: La zona bermellón debe ser evaluada mediante inspección y palpación. Es fundamental observar elevaciones o depresiones, cambios en la consistencia y el color, úlceras y descamación. Los pacientes de tez blanca deben ser cuestionados sobre la exposición al sol y determinar el daño solar. Las glándulas sebáceas ectópicas (gránulos de Fordyce), várices, herpes simples, queilitis actínica, máculas melanóticas y queilitis angular son las lesiones que afectan con más frecuencia al labio.

Mucosa labial: Se debe retraer la mucosa con los dedos, hacer palpación bidigital y ver el fondo de saco tanto superior como inferior, así como observar los frenillos. Una de las variaciones más comunes es la persistencia de la arteria labial; también hay que buscar masas a través de la palpación interna y externa.



TEJIDO EPITELIAL, CAMBIOS HISTOLÓGICOS POR EL VIRUS PAPILOMA HUMANO.



El mucocele en el labio inferior y los adenomas en el labio superior son las lesiones más frecuentes que se presentan como masas elevadas del mismo color de la mucosa adyacente; son asintomáticas y de crecimiento lento.

Mucosa yugal o bucal: Se debe efectuar la retracción con el abatelenguas para observar el triángulo retromolar; debe hacerse de atrás hacia adelante para no obstruir la visibilidad y la salida del conducto parotídeo o de Stenon. A la altura del primer molar superior se puede ver una zona nodular y un orificio de salida en el que se tiene que determinar si está permeable con el fin de establecer si existe xerostomía por Sjögren u obstrucción. Se sugiere realizar la sialometría. Las variaciones identificadas son la línea blanca o de oclusión, gránulos de Fordyce y leucoedema. Otras lesiones comunes diagnosticadas en esta área son liquen plano, morsicatum bucarum (morderse la mucosa), tatuaje por amalgama, úlcera traumática u aftosa y várices.

Paladar duro: Se observa directamente al levantar la cabeza del paciente; las prótesis tienen que ser removidas, luego se debe palpar para buscar cambios de consistencia, torus palpable, úlceras traumáticas o por cambios de temperatura (por calor o por frío), estomatitis nicotínica e hiperplasia papilar inflamatoria por el uso de prótesis. También hay que detectar neoplasias benignas o malignas de glándulas salivales, ya que hay 450 glándulas mucosas, tejido linfóide ectópico y linfomas.

Paladar blando: La lengua se debe deprimir con un abatelenguas o espejo para ver todo el paladar blando y la úvula, no se recomienda la palpación porque se puede provocar el reflejo de vómito en el paciente. La lesión común es el papiloma ocasionado por el VPH 6 y 11.

Amígdalas y orofaringe: La lengua debe permanecer deprimida, cada amígdala debe tener el mismo tamaño; son rojas, brillantes y lisas, cualquier cambio debe ser monitoreado o enviado a interconsulta con un otorrinolaringólogo. El tejido linfóide es más evidente en la adolescencia y



TEJIDO EPITELIAL, CAMBIOS HISTOLÓGICOS POR EL VIRUS PAPILOMA HUMANO.



disminuye a través de los años. Si existe asimetría de las tonsilas no hay que tomarlo a la ligera porque se tiene que descartar linfoma o metástasis.

Lengua: Se le solicita al paciente que la extienda hacia afuera lo más que pueda para poder observar la zona dorsal y ver todas las papilas, filiformes, fungiformes y calciformes y la función para descartar una neoplasia de la base de la lengua. Después, con la gasa, se retrae a la izquierda y la derecha para observar el borde lateral y las papilas foleadas, que pueden ser confundidas con neoplasias. Esta área es de suma importancia porque 90% del carcinoma epidermoide se presenta en la lengua, principalmente en esta zona. También se pueden ver agregados linfoides que se consideran una variación de lo normal, aunque siempre se debe descartar carcinoma epidermoide. La lengua fisurada y geográfica se presenta en 30% de la población; la lengua saburral se debe a falta de higiene, en tanto que la lengua crenada (indentaciones en los bordes de la lengua) es otra variación que se observa con frecuencia.

Piso de la boca: La inspección del piso de la boca se hace levantando la lengua que toca el paladar y se revisa toda la zona ventral, donde se ven las raninas y los apéndices, que son considerados variaciones de lo normal; se observa si las carúnculas (salidas del conducto de Warthon) submandibulares están permeables u obstruidas por un sialolito. Las ránulas y quistes dermoides son las lesiones más frecuentes; si se encuentra una masa, hay que descartar neoplasias de glándulas salivales.

Proceso alveolar y encía: Se debe palpar todo el reborde alveolar de los pacientes edéntulos para detectar cambios de consistencia y expansiones, sin olvidar la zona lingual y palatina o vestibular de la mandíbula y el maxilar. Los torus y las exostosis bucales son las variaciones más comunes. Si se siente una expansión se recomienda realizar una radiografía panorámica para determinar los cambios óseos.



En la encía puede existir la enfermedad periodontal, la gingivitis, la periodontitis, abscesos, manifestaciones de padecimientos sistémicos (leucemias), tatuajes por amalgama, granulomas piógenos, granuloma periférico de células gigantes y fibroma osificante periférico. Estas lesiones se presentan como una respuesta inflamatoria a un estímulo.⁸

Con la información ya dada no se debe omitir ninguna de las zonas y orientado al tema extremar la atención en el paladar blando, labios y carrillos que es donde son más comunes las lesiones papilomatosas ocasionadas por el VPH.

CAPÍTULO 6 VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

6.1 Definición

El virus del papiloma humano (VPH) pertenece a un grupo extenso de virus de los cuales se han identificado más de 100 tipos, de éstos cerca de 40 son transmitidos sexualmente e infectan el aparato genital masculino y femenino. El virus del Papiloma Humano produce infecciones de piel y afecta también las mucosas del tracto anogenital, oral (boca y garganta) y respiratorio.

En la piel, las lesiones más frecuentes son las verrugas cutáneas, también llamadas verrugas vulgares y las verrugas plantares que son lesiones en las plantas de los pies a menudo dolorosas.

Las lesiones anogenitales incluyen verrugas que aparecen en o alrededor de los genitales y el ano, tanto de los hombres como de las mujeres. Las verrugas genitales son técnicamente conocidas como condilomas acuminados o verrugas venéreas y están generalmente asociadas con dos tipos de virus de papiloma humano, el número 6 y número 11. El virus de papiloma humano también puede causar crecimientos planos anormales en el área genital (vagina, uretra y ano) y en el cuello del útero (la parte más baja del útero que se extiende a la vagina). La evolución de



las lesiones es imprevisible: pueden desaparecer, crecer o permanecer estables.

6.2 Antecedentes históricos

El VPH pudo observarse por primera vez en 1950, en imágenes obtenidas con microscopio electrónico en muestras de papilomas de piel.

Los virus de la familia Papillomaviridae fueron clasificados inicialmente como una subfamilia de los Papovaviridae en 1962, pero se reclasificaron en 2002 como una familia independiente. Esta familia contiene 29 géneros, de los cuales 5 pertenecen al papiloma humano². Se identificaron las clases de los 2 primeros serotipos, VPH1 y VPH2 en 1977 y se completó la secuencia genómica del VPH1 en 1982.

Uno de los más grandes avances de la ciencia médica ha sido el mayor entendimiento y comprensión de la historia natural de la infección por VPH. La mayor parte de las infecciones causadas por el VPH no causan síntomas en la mayoría de las personas, por lo que pueden pasar incluso inadvertidas y combatidas por el hospedero. No obstante, algunos genotipos virales pueden causar cáncer cervicouterino (CaCu), vulvar, vaginal, peneano, anal y orofaríngeo. Sin embargo, en una gran proporción de casos, la infección por VPH se autolimita y en menos de 10% de los pacientes se presenta una infección persistente.

El VPH tiene la particularidad de requerir una microabrasión o un área de transición de epitelios, como la que existe en el cuello uterino, ano o amígdalas, para poder infectar las células. La infección se presenta en los queratinocitos basales del epitelio escamoso estratificado y el virus se replica en el núcleo de las células infectadas, además de interferir en la diferenciación de estas mismas células.



TEJIDO EPITELIAL, CAMBIOS HISTOLÓGICOS POR EL VIRUS PAPILOMA HUMANO.



Los genotipos del VPH que afectan las mucosas, por lo regular se transmiten por vía sexual y se pueden subdividir entre bajo y alto riesgo. Los de alto riesgo se asocian con CaCu, vulvar, vaginal, pene, ano y con otros tumores orofaríngeos. Más de 40 genotipos pueden propagarse por contacto directo durante el sexo vaginal, anal y oral. Se considera y es aceptado que hasta 25% de las personas sexualmente activas se infectan por VPH genital hacia los 21 años de edad¹. También se estima que más de 50% se infectará al menos una vez a lo largo de su vida, y que alrededor de 7% de los adultos tienen infecciones orales por VPH.

Al realizar un análisis por género se puede observar una cifra global que señala que en cualquier momento de su vida, 42.5% de las mujeres presentan infección genital por VPH.

El descubrimiento del virus fue un avance médico de gran trascendencia, y empezó con Domenico Rigoni-Stern, que describió a la transmisión sexual, como un factor de riesgo para el desarrollo de CaCu desde 1842 por mientras que el origen infeccioso de las verrugas fue establecido en 1907 por Giuseppe Ciuffo; no fue sino hasta 1983 que se relacionó la infección por VPH como una causa de CaCu, momento en el cual el ADN del VPH16 fue aislado en cerca de 60% de las muestras de tejido que Harald zur Hausen y su equipo de investigadores habían examinado.

Harold zur Hausen es el investigador merecedor del premio Nobel por ser el pionero en la investigación de los VPH relacionados con cáncer. Antes de que zur Hausen y colaboradores en su laboratorio de Alemania, descubrieran y aislaran los virus oncógenos se sospechaba más del virus del herpes simple tipo 2 (HSV-2) como el responsable de los tumores cervicouterinos y pocos científicos apoyaban la teoría de zur Hausen. Pocos años después, la hipótesis del virus herpes simple 2 se descartó, debido a que no logró identificarse su genoma en la mayoría de los tumores cervicouterinos. Figura 16

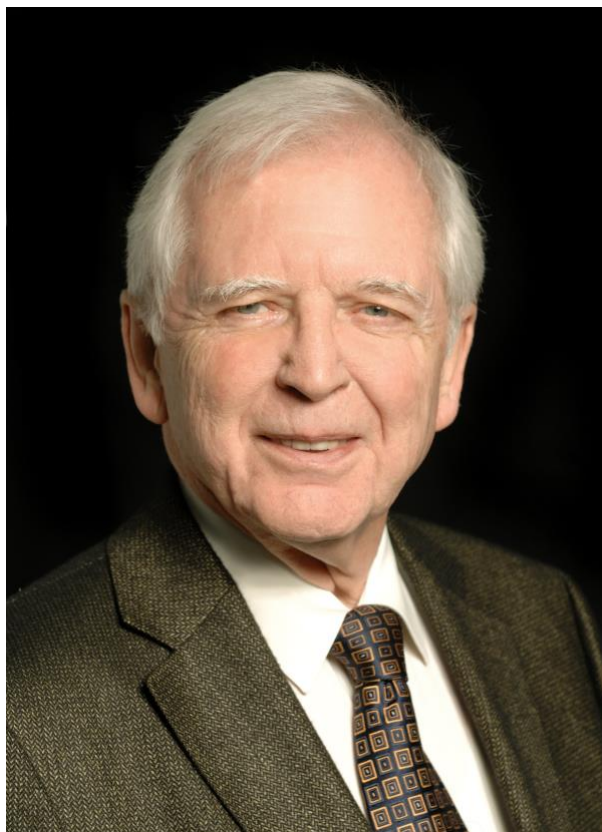


Figura 16. Harold zur Hausen.²⁷

Para analizar su hipótesis, zur Hausen inició una gran búsqueda de VPH en cualquier tipo de lesiones cervicales. A finales de la década de 1970, se contaba ya con la tecnología de ADN, que se utilizó para aislar el genoma de los VPH identificados en las verrugas. Mediante ensayos de hibridación y restricción demostraron que los virus que aislaron de las diferentes muestras clínicas no eran todos idénticos, así que se procedió a clasificarlos por tipos en 1, 2, 3, 4 y así de forma sucesiva, según se iban descubriendo nuevos subtipos del virus.

En 1980, con el ADN del VPH1 como sonda, Lutz Gissman (profesor asociado en el laboratorio de zur Hausen), identificó y aisló el genoma del VPH6 de un condiloma acuminado y con la sonda del mismo virus descubrió el VPH11 en un papiloma laríngeo. El punto decisivo ocurrió en 1983, cuando Dürst, Gissman y otros colaboradores de zur Hausen aislaron el VPH16 y un año después el VPH18, a partir de muestras de



CaCu. Más adelante se demostró que 60% a 70% de las mujeres con CaCu presentaba estos 2 tipos virales.

Esta fue la primera evidencia experimental sólida de la asociación del VPH con el CaCu. De esta forma, se fortaleció la hipótesis del VPH como agente causal del CaCu y creció en gran medida el interés por la investigación entre este virus y otras neoplasias genitales. Al continuar con la investigación, el grupo de zur Hausen descubrió otros tipos virales y mecanismos moleculares en los que los VPH participan en la carcinogénesis.

Gissman, como investigador del grupo de zur Hausen, participó en la búsqueda de los mecanismos de la respuesta inmunitaria del huésped contra el VPH y las células tumorales. Aunque en ese momento no se trabajó directamente en el desarrollo de una vacuna, sus observaciones han sido de gran utilidad puesto que sentaron las bases para el uso eficaz de los *viruslike particles* (VIP), que son viriones vacíos, sin genoma viral, producidos en forma recombinante en el laboratorio.

6.3 Etiología

La etiología hace referencia a las causas o el origen de la enfermedad, en este caso es el contagio e infección de alguno de los muchos tipos de VPH, pero este contagio es más propenso cuando los factores de riesgo son comunes en las personas.

Se denomina factor de riesgo a aquél factor asociado con el riesgo de desarrollo de una enfermedad pero que no es suficiente para causarla. Es necesaria la presencia de otros factores asociados para causar la enfermedad.



En el caso del VPH, los factores de riesgo pueden ser:

1. Inicio de vida sexual activa a temprana edad (antes de los 18 años).
2. Gran número de compañeros sexuales
3. Enfermedades de transmisión sexual o inflamación del cuello del útero persistente o recurrente.
4. Sistema inmunológico deprimido, ya sea por otras causas o comúnmente por el Virus de inmunodeficiencia humana (VIH) el cual se asocia tanto a que prevalezca la infección por VPH como a que ésta progrese a lesiones malignas.
5. Se considera que una mala nutrición está relacionada con un factor predisponente. Ya que una dieta baja en antioxidantes, ácido fólico y vitamina C, favorece la persistencia de la infección por VPH, favoreciendo la replicación de este virus de una manera más acelerada y sin restricción, al igual que la evolución de las lesiones a los distintos tipos de cáncer.

6.4 Tipos de VPH

Todos los VPH tienen estructura y organización genética similar; están compuestos por una molécula de ADN circular de doble hebra, de 8,000 pares de bases y una cápside icosaédrica compuesta de 72 capsómeros formados por 2 proteínas estructurales, sin envoltura nuclear.

Los papilomavirus han cohabitado con la especie humana a través de miles de años, sufriendo pocos cambios en su composición genómica. Basado en el análisis de secuencia de DNA, se han reconocido alrededor de 200 genotipos, muchos de los cuales producen verrugas benignas o



TEJIDO EPITELIAL, CAMBIOS HISTOLÓGICOS POR EL VIRUS PAPILOMA HUMANO.



papilomas, mientras que una pequeña parte de ellos son oncógenos o clasificados como de alto *riesgo* puesto que producen tumores invasivos del cuello uterino, entre otros tipos de cáncer.

Cerca de 30 tipos de VPH se transmiten por medio del contacto sexual. Cada tipo tiene un número por "nombre", según el orden en el que se descubrieron. Además están divididos en dos grupos:

Tipos de VPH de "bajo riesgo":

Hay unos 12 tipos del VPH llamados de "bajo riesgo" por que no se relacionan con el cáncer cervical. No obstante, pueden causar verrugas genitales o cambios diminutos en el cuello uterino. A estos tipos de bajo riesgo del VPH se les conoce por los números 6, 11, 40, 42, 43, 44, 53, 54, 61, 72, 73 y 81. Los tipos 6 y 11 (a los que se asocia con cerca del 90 por ciento de las verrugas genitales) son los más comunes.

Tipos de VPH de "alto riesgo":

Hay más de una docena de tipos de VPH de "alto riesgo" que pueden causar la formación de células anormales en el cuello uterino. Esto cambios celulares se pueden transformar paulatinamente en cáncer cervical si no se remueven. A los 13 tipos de VPH de alto grado que causan la mayor preocupación se les conoce por los números 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68. Los tipos 16 y 18 son los más peligrosos, ya que causan el 70 por ciento de los cánceres cervicales. En un estudio del Instituto Nacional del Cáncer de E.U.A. halló que cerca del 10 por ciento de las mujeres con el tipo 16 o 18 del VPH desarrolló la enfermedad cervical precancerosa avanzada (NIC 3) en un lapso de 3 años (comparado al 4 por ciento de mujeres con cualquier otro tipo de VPH), y un 20 por ciento lo desarrolló en 10 años (comparado con 7 por ciento).



Se considera que el VPH afecta hasta 20% de la población; la incidencia de la infección varía dependiendo del tipo de VPH y del grupo de edad de la población que se observe. En términos generales se puede clasificar en 2 grandes grupos: infección cutánea o de mucosa, dependiendo del sitio anatómico en que se encuentre la lesión.

Respecto a la infección de mucosas, existen patrones que se han observado claramente relacionados con el género, edad y genotipo del VPH. Este tipo de infección afecta a 10.4% de la población femenina, alrededor del mundo. Debe aclararse que esta prevalencia varía entre y dentro de las distintas poblaciones. Casi la mitad de los virus infecta los conductos genitales y el resto produce verrugas no malignas, entre otras lesiones en la piel y mucosas no genitales.

Las variantes genéticas del VPH difieren entre sí hasta en 2% de su genoma, y algunos de estos se han relacionado con lesiones más avanzadas o tipos histológicos de comportamiento más agresivos.

6.5 Historia natural de la enfermedad

La infección por VPH esencialmente es una enfermedad de transmisión sexual. De esta manera, tanto hombres como mujeres están involucrados en la cadena epidemiológica de la infección, pudiendo ser acarreadores asintomáticos, transmisores y también víctimas de la infección por VPH. ¹⁵

Muchos tipos de VPH inducen solamente lesiones productivas y no se asocian a cáncer humano. En dichas lesiones, la expresión de los productos de los genes virales se encuentra cuidadosamente regulada, de modo que las proteínas virales se expresan en momentos definidos y en cantidades controladas a medida que la célula infectada migra hacia la superficie epitelial. Los eventos que dan lugar a la producción de partículas virales en las capas superiores del epitelio, parecen ser



TEJIDO EPITELIAL, CAMBIOS HISTOLÓGICOS POR EL VIRUS PAPILOMA HUMANO.



comunes tanto en virus de alto como de bajo riesgo oncogénico. De esta manera, el cáncer es una consecuencia poco frecuente de la infección por VPH y los eventos iniciales que conducen a la transformación maligna por virus oncogénicos no están del todo esclarecidos. Una posibilidad es que la zona de transformación del cérvix es un sitio del epitelio donde los VPH de alto riesgo no logran regular apropiadamente su ciclo productivo; por lo tanto, la variación tanto en el nivel de expresión de las proteínas virales, como del momento en que esta expresión ocurre, puede repercutir en el desarrollo de cánceres en estos sitios. ¹⁶

La infección por el virus de papiloma humano se puede clasificar en: primero una infección latente, que se caracteriza por la presencia de VPH en las células o tejidos que son aparentemente normales y sin ninguna manifestación de enfermedad. Sin embargo el virus está ahí y en ocasiones puede ser detectado por técnicas específicas como Hibridación in situ o reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Posteriormente la infección subclínica se manifiesta por cambios microscópicos en el epitelio cervical (coilocitos, displasias) detectados en las citologías o cortes histológicos de los tejidos afectados. La presencia de VPH en este punto se puede verificar mediante el uso de un colposcopio que evidencia cambios de coloración en el cuello uterino después de aplicar una solución de ácido acético; estos cambios se asocian a la infección con VPH y una posible lesión premaligna. Finalmente la infección clínica se manifiesta por la aparición de tumores visibles y es en esta etapa donde podemos encontrar gran cantidad de tejido positivo para VPH. Estos virus se encuentran viables y con capacidad de infectar otros tejidos. Sin embargo, no siempre la enfermedad se manifiesta durante esta última etapa ya que varios casos llegan a permanecer en periodo de latencia o subclínico, tiempo durante el cual se puede adquirir un estado de resistencia o regresión de las lesiones, o bien de progresión hacia un cáncer invasor. ¹³



Los papilomavirus humanos también pueden alojarse de forma latente en las células epiteliales, evadiendo la detección por el sistema inmune y permitiendo una reactivación futura. Actualmente, solo hay evidencias indirectas de las infecciones latentes de VPH en humanos, pero se especula que aun cuando el VPH no pueda ser detectado en una muestra en un momento dado, permanece la posibilidad de que el virus se encuentre en forma latente. La reactivación de infecciones latentes de VPH se ha reportado en pacientes inmunocomprometidos. ¹⁵

6.6 Características clínicas de las lesiones producidas en mucosa oral

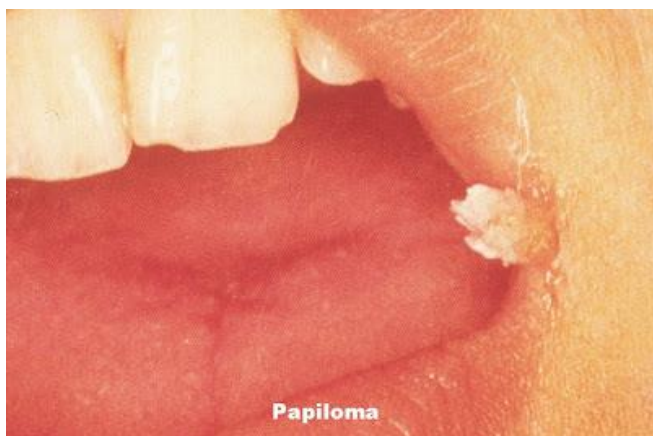
6.6.1 Clínicas

Aunque la infección es provocada por los mismos tipos de virus en el varón y la mujer, las lesiones difieren clínicamente:

Mujer: blandas, de color gris o rosa, pedunculadas y suelen encontrarse en racimos. Las zonas más afectadas son la vulva, la pared vaginal, el cuello uterino (son causantes de cáncer), la piel de alrededor de la zona genital (periné) y el ano

Varón: blandas. Las presentes en el pene suelen ser lisas y papulares. Mientras que las del perineo asemejan a una coliflor. A menudo, aparecen primero en el prepucio (tejido que cubre el pene) y el glande, y luego en el escroto (piel externa de los testículos) y la región perianal.

En la cavidad oral, las entidades clínicas que contienen uno o más de los subtipos del VPH son: el papiloma (VPH-6 y VPH-11), la verruga vulgar (VPH-2 y VPH-4), la hiperplasia epitelial focal (VPH-13 y VPH-32) y en cánceres cervicales y anogenitales (VPH-16, VPH-18 y VPH-31). (19)



En la boca y en la garganta, el VPH produce el papiloma oral y el papiloma laríngeo. También puede haber el papiloma de la conjuntiva del ojo y el papiloma nasal. Figura 17

Figura 17. Papiloma en comisura labial.²⁸

Las lesiones mucosas que contienen uno o más subtipos del VPH se presentan clínicamente como zonas únicas o múltiples de engrosamiento del epitelio, a menudo con una superficie papilar. La presencia de proyecciones superficiales finas de aspecto piloso (papilares) es común en algunas lesiones. Las lesiones pueden estar elevadas y mostrar un tallo fino (pediculadas) o ser planas y difusas sobre una base ancha (sésiles). La mayoría es blanquecina, pero las lesiones más planas y de base ancha pueden ser rojizas o presentar el color rosado de la mucosa oral normal. ¹⁸ Figura 18



Figura 18. Papilomas en mucosa labial.²⁸

El Papiloma de células escamosas (Papiloma escamoso oral o Papiloma plano) afecta principalmente a los adultos; tienen una superficie con aspecto de coliflor o una estructura arboriforme. Son tumores benignos que ocurren principalmente entre los 30 a 50 años, aunque también puede aparecer en menores de 10 años. Según Sapp, es una lesión papilar exofítica que suele medir menos de 1 cm de diámetro; puede ser sésil o pediculado, blanco (queratinizado) o rosado (no queratinizado). La

mayoría de las lesiones son solitarias y se presenta comúnmente en el paladar blando, la úvula, las superficies ventral y dorsal de la lengua, la encía y la mucosa yugal. Figura 19



Figura 19. Papilomas en carrillo.²⁸

6.6.2 Histológicas

Vista en el microscopio una lesión papilar demuestra en la epidermis acantosis con papilomatosis, hiperqueratosis y paraqueratosis. Presenta proyecciones digitiformes de base ancha redondeada, similar a un condiloma, cada una con un ápice altamente queratinizado que se proyectan a menudo hacia el centro de la lesión. Figura 20



Figura 20. Papiloma verrucoso.²⁹

Los vasos capilares cutáneos son prominentes y pueden ser trombóticos, y las células mononucleares suelen estar presentes. Figura 21

El papiloma asociado al VPH es caracterizado por los queratinocitos grandes con un núcleo excéntrico y basófilo rodeado por un halo perinuclear (coilocitos). Pequeños focos inflamatorios de linfocitos pueden residir en la lesión o en la base, pero la inflamación es comúnmente escasa, a no ser que esté sujeta a algún tipo de trauma o irritación. Figura 22



Figura 21. Hiperplasia papilar.²⁹

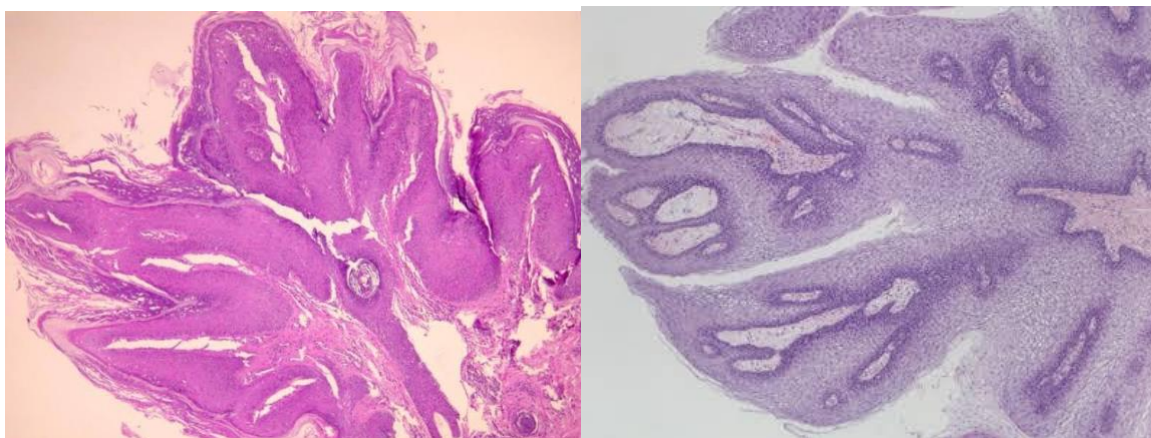


Figura 22. Papilomas.²⁹



6.7 Lesiones precursoras del cáncer de células escamosas de cabeza y cuello asociadas con el VPH

Al revisar este tema se debe mencionar los tipos de cáncer más comunes que guardan relación al VPH.

Cuando se ajusta por edad, el CaCu, en mujeres de todo el mundo, es el segundo tipo de cáncer más frecuente. La incidencia ajustada por edad es de 8.1 por cada 100,000. Siendo el cáncer de mama el primer lugar.

Después del CaCu, el cáncer anal es el siguiente tipo de cáncer más frecuente, asociado con el VPH. Se estima que 90% de los casos están asociados con el virus, en particular los tipos 16 y 18 son los genotipos predominantes en el cáncer anal.²⁰

Como se mencionó anteriormente, hasta 70% de los casos de infección se autolimitan después de un año y 90% al cabo de 2 años, pero cuando la infección es causada por uno de los genotipos de alto riesgo, hay una alta probabilidad de que se desarrollen lesiones premalignas, que posteriormente progresarán a carcinoma invasor.

La infección por tipos oncógenos del VPH es la causa principal de la neoplasia intraepitelial cervical. El riesgo de progresión de lesiones de bajo grado a lesiones de alto grado parece ser mayor en pacientes con infección persistente por tipos oncógenos de VPH y valores altos de carga viral.

Actualmente está bien establecido cómo esta heterogénea familia de virus representa un carcinógeno humano, causando no solamente la inmensa mayoría de tumores cervicales uterinos y ano-genitales, sino también un número variable de tumores en otras localizaciones, incluyendo cabeza y cuello, siendo estos últimos el número quinto en ser el tipo más común.



TEJIDO EPITELIAL, CAMBIOS HISTOLÓGICOS POR EL VIRUS PAPILOMA HUMANO.



Syrjänen y Lamberg fueron los primeros en describir la asociación entre el VPH y las lesiones celulares escamosas en distintas localizaciones del cuerpo humano, incluyendo la cavidad oral, en 1983. Los resultados sugirieron que el VPH estaba involucrado en el desarrollo de al menos algunos tipos de CCECC (Cáncer de células escamosas de cabeza y cuello). En los años siguientes, se han publicado numerosos estudios con evidencia científica demostrando que las infecciones orales de VPH, sobretodo de los genotipos de alto riesgo, son un factor de riesgo independiente significativo para el CCECC.

Se ha evidenciado que actualmente el VPH es el responsable del 50% de CCE (Cáncer de células escamosas) en el sexo femenino. En cambio, entre los hombres es el responsable de solamente el 5% de CCE.

El carcinoma de células escamosas de cavidad oral y oro-faringe normalmente está relacionado con factores ambientales, sobretodo el tabaco y el alcohol. Sin embargo, el 15-20% de estos cánceres ocurren en pacientes sin estos factores de riesgo.

La literatura revisada evidencia que el VPH puede ser la causa de algún subtipo de estos CCECC, particularmente en las afecciones del anillo de Waldeyer, sobretodo en amígdala y base de lengua.

Actualmente está aceptado que el 50% de los carcinomas de oro-faringe en el mundo occidental están relacionados con el VPH. En el resto de localizaciones de cabeza y cuello la relación con VPH es mucho menor.

Se estima que es necesaria la continua expresión de los oncogenes virales, por lo menos durante 2 años, para la progresión histopatológica de la infección y la asociación del fenotipo maligno con el VPH.

La persistencia del virus se da claramente en el cuello uterino, pero no en la mucosa oral, donde parece ser que la saliva tiene un importante papel de aclarado, excepto en las criptas de amígdalas, glotis y base de lengua.



TEJIDO EPITELIAL, CAMBIOS HISTOLÓGICOS POR EL VIRUS PAPILOMA HUMANO.



En un estudio de incidencia de VPH en carcinoma de cavidad oral y oro-faringe realizado por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer en 2007 y 2010, se detectó la presencia del VPH en un 70% de los casos, en estos tiempos, donde el VPH se ha extendido mucho más, la prevalencia debe ser mayor. El VPH-16, el tipo más observado en el carcinoma genital, fue también el más común en este estudio.

El estudio concluyó que el VPH parece jugar un papel etiológico importante en gran cantidad de carcinomas de oro-faringe y en un subgrupo menor de carcinomas de cavidad oral.

6.8 Diagnóstico en cepas no oncogénicas

El estándar de oro en las pruebas de detección de VPH es la captura de híbridos de genoma completo y la única validada por el protocolo de Meijer automatizada y aprobada por la FDA para cribado primarios es la prueba Cobas 4800 HPV.

- Técnicas de detección de ADN. Tras la extracción de ácidos nucleicos, detectan la presencia de ADN de la región de la cápside o del oncogen E6 del VPH. Pueden ser técnicas denominadas “de consenso” (detectan todos los genotipos pertenecientes a los grupos 1 y 2A) o técnicas de genotipado completo (detectan y genotipan los grupos 1, 2A en su totalidad y el grupo 2B casi al completo). Las técnicas de consenso tienen la ventaja de limitarse a la detección de un grupo reducido de genotipos (VPH-AR). Las técnicas de genotipado completo resultan muy útiles para la realización de estudios epidemiológicos y para estratificar el riesgo al informar del genotipo concreto.



- Técnicas de detección de ARN. Tras la extracción de ácidos nucleicos, detectan la presencia de ARNm de los oncogenes E6/E7 del VPH. Pueden ser técnicas “de consenso” o técnicas de genotipado de 5 genotipos pertenecientes al grupo 1 (VPH 16, 18, 31, 33, 45) que son los de tipo oncogénico.

6.9 Pronóstico

En general el pronóstico es bueno y en más del 90% de las personas infectadas se resuelve espontáneamente. La respuesta inmune suele dar lugar a una remisión clínica mantenida y la infección se resuelve sin secuelas. Un pequeño porcentaje de casos se convierten en portadores crónicos, en las que la enfermedad puede recidivar o evolucionar a lesiones preneoplásicas o neoplásicas dependiendo del tipo de VPH.

6.10 Tratamiento

Durante los últimos 25 años se han presentado oficialmente en México más de 100 000 muertes por cáncer cervical, y a partir de 2006 se constituyó en la segunda causa de muerte por tumores malignos en la mujer, después del cáncer de mama.

Los tipos de VPH 16 y 18 son responsables de alrededor del 70% de los casos de cáncer cervical invasor, así como de una alta proporción de cáncer anogenital y un menor porcentaje de neoplasias en cuello y cabeza.

Hace poco más de una década, en varios países de ingresos altos y en algunos de ingresos medios, como México, se introdujeron en los programas de inmunización dos vacunas para la profilaxis de las infecciones por VPH con los tipos 16 y 18:

- Cervarix. Vacuna bivalente, con dos proteínas antigénicas no infecciosas, para VPH 16 y 18. Figura 23
- Gardasil. Vacuna tetravalente, con cuatro proteínas antigénicas para VPH 16, 18, 6 y 11, las dos últimas para la prevención de verrugas genitales y/o papilomatosis respiratoria recurrente.

Es más sencillo organizar una estrategia de vacunación inicial con las dosis a los 0 y 6 meses, en niñas de 9 años de edad (cuarto año de primaria). Estas niñas pueden ser vacunadas durante las semanas de vacunación en las que se visitan escuelas para aplicar dosis de refuerzo a niñas en sexto año de primaria.²²

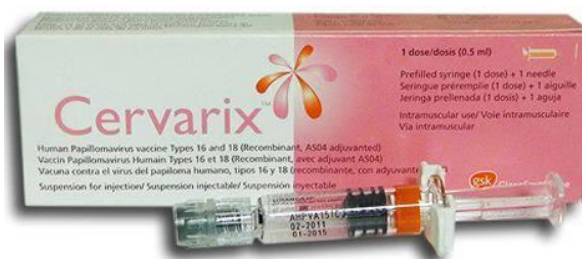


Figura 23. Vacuna bivalente.

La tercera dosis se aplicaría a los 14 años (tercero de secundaria), edad previa al inicio de relaciones sexuales en la mayoría de las adolescentes. El alza en los anticuerpos con la tercera dosis puede asegurar una mayor protección contra la infección persistente y sus consecuencias. La aplicación de la tercera dosis en el tercer año de secundaria, puede ser combinada más fácilmente con educación sexual para evitar conductas de mayor riesgo para adquirir la infección con VPH y con información sobre la detección del cáncer cervical en la vida adulta y en general con educación sobre salud reproductiva.²³



Existen distintas modalidades de tratamiento para personas infectadas por el VPH para disminuir el potencial de las lesiones en piel y mucosas, estos tratamientos pueden ser químicos, los que comprenden citotoxicidad inducida químicamente, los tratamientos tópicos, como ácidos orgánicos, ácido tricloracético; y los métodos abortivos que permiten la destrucción y escisión del tejido lesionado, como: crioterapia, electrocoagulación diatérmica, termocoagulación, vaporización con láser de CO₂, conización con bisturí; así como los antivirales como aciclovir y vidarabina; y finalmente los inmunorreguladores como el interferón alfa, imiquimod y el ácido clicirricínico.²⁴

Ácido tricloriacético.

Es un agente cáustico muy utilizado en el tratamiento de lesiones de bajo grado y acumuladas. Tiene la ventaja de poder aplicarse en cualquier sitio y durante el embarazo, dado que no es teratogénico.

Interferón.

El interferón posee un efecto antiviral, antiproliferativo e inmuno modulator, pero no está exento de efectos indeseables como fiebre, eritema en el lugar de la aplicación y náuseas. La aplicación del interferón se realiza por vía sistémica, intramuscular, subcutánea, o bien, por inyección intralesional o perilesional.

Criocirugía.

Consiste en la destrucción mediante congelamiento del tejido a tratar. Para ello se utilizan gases refrigerantes como nitrógeno líquido, con un punto de congelamiento entre -140 y -180°C; óxido nitroso, con un punto de congelamiento entre -80 y -92°C y dióxido de Carbono, con un punto de congelamiento entre -70 y -79°C. A mayor punto de congelamiento mayor profundidad de destrucción.



Láser.

El empleo de láser de dióxido de carbono es aceptado hoy en día como un tratamiento sumamente eficaz, puesto que la energía óptica del láser de CO₂ tiene propiedades quirúrgicas únicas:

- I. El volumen de la lesión puede vaporizar bajo un control sin igual.
- II. No hay necesidad de contacto mecánico con la lesión.
- III. La propagación del calor al tejido adyacente es mínima.
- IV. Los microorganismos en la zona de impacto del láser se destruyen automáticamente.
- V. Los vasos menores de 0.5 mm se obstruyen por efecto térmico y el sangrado es mínimo.

El proceso de cicatrización depende de la recuperación de los tejidos adyacentes a la zona tratada, ya que a ese nivel se inicia la respuesta.

Electrocirugía -ASA diatérmica (LEEP).

Combina las ventajas de la destrucción conservadora de la lesión sin dañar tejido adyacentes con la seguridad de un análisis histopatológico de todo el tejido. El método se describió en 1989 y se basa en el principio de Joule, según el cual la corriente eléctrica, al atravesar un objeto electroconductor, pierde tensión y genera calor. El tejido recibe altas temperaturas, la intracelular es superior a 100°C, se evapora el agua intracelular, la célula aumenta de volumen y presión, con el consiguiente rompimiento de la membrana celular.

Lo común es que el procedimiento se efectúe en el consultorio, con anestesia local; la reepitelización completa dura de 21 a 28 días y el primer control se realiza a los tres meses posteriores al procedimiento.²⁴



CONCLUSIONES

Debido a la escasa información disponible sobre la presencia del VPH en la cavidad oral y su gran importancia en el desarrollo del segundo y quinto tipo de cáncer más común es imperativo que se elaboren más estudios científicos clínicos sobre el tema y que el odontólogo esté familiarizado con este tipo de lesiones para que las pueda identificar y tratar de una manera informada.

Aunque mucho se ha avanzado en el conocimiento de la actividad las oncoproteínas virales en diversos procesos biológicos, aún existen aspectos poco esclarecidos del proceso de transformación maligna inducido por el VPH.

Es necesario no bajar la guardia tanto en los programas de detección oportuna, como en la investigación dirigida a mejorar el diagnóstico, pronóstico y tratamientos eficaces.

De este modo, los esfuerzos futuros deberán encaminarse a comprender la importancia de estas interacciones en el establecimiento del cáncer cérvico uterino y el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello, dado que si los odontólogos estamos bien informado sobre el inicio de estas lesiones y su identificación clínica podremos dar un diagnóstico oportuno y cumplir con nuestra responsabilidad profesional, ética y moral de cuidar las vidas que se depositan en nuestras manos.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Atlas de Histología del Departamento de Biología Celular y Tisular, Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma de México. <http://www.facmed.unam.mx/deptos/biocetis/atlas2013A/epi3/epi.html>
2. Finn Geneser, Annemarie Brüel, Erik Ilsø Christensen, Jørgen Trandum-Jensen, Klaus Qvortrup, "Histología." 4a. edición. Editorial Médica Panamericana, 2015.
3. Atlas Digital de Histología Vegetal y Animal. Dpto. De Biología Funcional y Ciencias de la Salud. Facultad de Biología. Universidad de Vigo, España. Actualizado: 10-08-2018. 11:54. <https://mmegias.webs.uvigo.es/inicio.html>
4. Universidad de Los Andes. Facultad de Medicina. Departamento de Ciencias Morfológicas - Cátedra de Histología. <http://www.medic.ula.ve/histologia/anexos/celulavirtual>
5. Eckert RL, Rorke EA. 1989. Molecular biology of keratinocyte differentiation . Environmental health perspectives 80:109-116.
6. Montaudiéa, H., Bertolottob, C., Ballottib, R., Passerona, T. (2014). "Fisiología del sistema pigmentario. Melanogénesis". *EMC - Dermatología* 48 (1), 1-11. doi: 10.1016/S1761-2896(14)66800-X.
7. Sarmiento, L. Peña, S. "La célula de Langerhans". Unidad de Microscopia y Análisis de Imágenes, Instituto Nacional de Salud, Bogotá, D.C, Colombia. 2002.



8. Aldape Barrios, B C. “Exploración de cavidad bucal y variaciones de lo normal” *Fuente: Revista Mexicana de Odontología Clinica Año 2 * núm VII * 2008. 25 ABR 11*
9. Cawson RA, Odell EW. Medicina y Patología Oral. 8va Ed. Edit Elsevier London (2009)
10. Pim, D. Banks, L. “Interaction of viral oncoproteins with cellular target molecules: infection with high-risk vs low-risk human papillomaviruses.” International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB), Trieste, Italy. Journal Compilation 2010 APMIS
DOI 10.1111/j.1600-0463.2010.02618.x
11. International Centre for Genetic Engineering and Biotechnology (ICGEB), Trieste, Italy Marcela Lizano-Soberón , Adela Carrillo-García y Adriana Contreras-Paredes. “Infección por virus del Papiloma Humano: Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis” Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. Lizano et al, Cancerología 4 (2009): 205-216.
12. Castellsagué X. Natural history and epidemiology of HPV infection and cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 110:S4-S7.
13. Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA, et al. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *J Am Med Assoc* 2001; 286:3106-3114
14. Lizano M, De la Cruz-Hernández E, Carrillo_García A, García_Carrancá A, Dueñas González A, Hernández DM, Mohar A.



**TEJIDO EPITELIAL, CAMBIOS HISTOLÓGICOS
POR EL VIRUS PAPILOMA HUMANO.**



“Distribution of HPV-16 and -18 intratypic variants in normal cytology, intraepithelial lesions and cervical cancer in a Mexican population.” *Gynecol Oncol* 2006; 102:230-235.

15. Woodman Ciaran B J, Collins S I, Young L S. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nature Reviews*, 2007; vol.7: 11-22.
16. Chow, L T. Broker, T R. Steinberg, B M. “The natural history of human papillomavirus infections of the mucosal epithelia” Department of Biochemistry and Molecular Genetics, The University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA; and 2 The Feinstein Institute for Medical Research, North Shore-Long Island Jewish Health System, Manhasset, New York, USA. *Journal Compilation 2010 APMIS DOI 10.1111/j.1600-0463.2010.02625.x*
17. Castro TP, Bussoloti Filho I: “Prevalence of human papillomavirus (HPV) in oral cavity and oropharynx.” *Braz J Otorhinolaryngol*, 72 (2): 272 - 82 (2006)
18. Chang F, Syrjanen S, Kellokoski J, Syrjanen K. Human papillomavirus (HPV) infections and their associations with oral disease. *J Oral Pathol Med*; 20: 305-17 (1991)
19. Flores Ramos, JL. Strauss Quintela, M. “PAPILOMAS ORALES: UN ANÁLISIS CLÍNICO EN PACIENTES QUE ACUDEN A LA CLÍNICA ODONTOLÓGICA UNIVALLE - LA PAZ” Universidad del Valle de La Paz.
20. Braemer Lajer, C. Von Buchwald, C. “The role of human papillomavirus in head and neck cancer.” Department of Oto-rhinolaryngology, Head and Neck Surgery, Rigshospitalet, University of



Copenhagen, Copenhagen, Denmark. Journal Compilation 2010
APMIS. DOI 10.1111/j.1600-0463.2010.02624.x

21. Valls Ontañón, Adaia. "El Virus del Papiloma Humano en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello" Universidad de Barcelona.
22. Lazcano-Ponce Eduardo, Salmerón-Castro Jorge, García-Carrancá Alejandro, Aranda-Flores Carlos, Madrid-Marina Vicente, Gómez-Altamirano César Misael et al . "Recomendaciones para la definición de la política de vacunación contra el virus del papiloma en México." Salud pública Méx [revista en la Internet]. 2009 Ago [citado 2018 Oct 08]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342009000400011&lng=es.
23. Joura EA, Leodolter S, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Koutsky LA, et al. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. Lancet 2007;369(9574):1693-1702.
24. Adia Carrillo Pacheco, Marcelino Hernández Valencia, Tomás Hernández Quijano, Arturo Zárate. "Terapéutica en infección por virus del papiloma humano" Ginecol Obstet Mex 2012;80(11):712-719.
25. Soria, X. Casanova, JM. Web docente de Dermatología. Dermatoweb.met.
<http://dermatoweb2.udl.es/atlasg.php?idfoto=403563&letra=h&pag=1&idsubmenu=2662&idapartat=&idsubapartat>



**TEJIDO EPITELIAL, CAMBIOS HISTOLÓGICOS
POR EL VIRUS PAPILOMA HUMANO.**



26. Atlas de Dermatología. Medicina multimedia.

<http://www.iqb.es/dermatologia/atlas/anatomia/anatomia07.htm>

27. To Harald zur Hausen on his 80th birthday No. 13 | 10/03/2016 | by

Koh. <https://www.dkfz.de/en/presse/pressemitteilungen/2016/dkfz-pm-16-13-For-Harald-zur-Hausen-on-his-80th-birthday.php>

28. Patología Oral: Papilomas Orales (Verrugas Orales)

<http://mapaodontologico.blogspot.com/2012/10/patologia-oral-papilomas-oraes.html>

29. Philip E. Le Boit. Pathology and Genetics of skin tumours. 2007.