



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---



## **FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

“Protocolos para la detección del cáncer oral asociado al VPH en el consultorio dental. Revisión bibliográfica”.

### **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:

LIZBETH MARTÍNEZ REYES

TUTOR: DR. LUIS FERNANDO JACINTO ALEMÁN



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.



*El éxito no es un accidente. Es trabajo duro, perseverancia, aprendizaje, estudio, sacrificio y sobre todo amor por lo que estás haciendo o aprendiendo a hacer.*

*Pelé*



## DEDICATORIA

*Una vez un profesor me dijo que la universidad me daría todo. Una profesión, un título, un trabajo, amor, grandes amigos, viajes, risas y momentos inolvidables, hoy sé que tenía toda la razón.*

*Fueron muchos los años de formación y aprendizaje, pero hoy estoy feliz de llegar hasta este punto. De cumplir el más grande de los sueños que es terminar una licenciatura y sé que no hubiera sido posible sin mis padres, gracias a su apoyo, esfuerzo, cariño, sacrificio, porque sé que el camino fue largo y difícil, para que nunca me faltara nada y que me enseñaron que no hay mejor forma de prepararse para la vida que el estudio. Hoy este logro también es de ustedes.*

*A mi madre esa gran mujer que estuvo ahí en todo momento, con su cariño, esfuerzo, paciencia, atención, y ese corazón enorme que me ha enseñado a no rendirme.*

*A mi padre que, con su trabajo y constancia ha sido posible llegar hasta el final y que he aprendido gracias a él que a pesar de las circunstancias con voluntad, esfuerzo y dedicación todo es posible.*

*A mis hermanas esas personitas que amo infinitamente porque siempre han estado ahí apoyándome, ayudándome, sacándome una sonrisa cuando ya no puedo, siendo pacientes, comprensibles y mis confidentes.*

*A mi persona favorita, mi gran amigo, maestro, colega, compañero de aventuras y locuras David Pacheco que me ha compartido de sus conocimientos, me ha enseñado a ser mejor persona, que ha ayudado en mi formación profesional, que hace que los días a su lado sean más alegres y divertidos. Gracias por tantos años de aprendizaje a tu lado, de apoyo incondicional, de confianza, de amistad y cariño. Que nunca se acaben el gran trabajo en equipo que hacemos, los momentos extraordinarios a tu lado, es un verdadero placer haberte conocido y espero que sigas por muchos años más formando parte de mi vida.*

*A mis amigos Violeta, Soco, Monse, Edgar, MaFer, que hacen de mis días los más alegres, es un placer convivir con ustedes y pasar horas de risa, trabajo y diversión. Agradezco mucho que estén en mi vida, y de compartir con ustedes este momento tan importante.*

*A mis amigas Haymeé y Denise que hicieron de la licenciatura la mejor etapa, juntas desde el primer día de clases, cada una diferente, pero siempre*



*apoyándonos incondicionalmente y siendo el mejor equipo. Que a pesar de la distancia siga nuestra amistad muchos años más.*

*A mis amigos y amigas de la licenciatura que hicieron que esos años de estudio estuvieran llenos de momentos inolvidables fuera y dentro de las aulas, con altas y bajas, aprendiendo juntos, apoyándonos y ayudándonos. Con diferencias y distintos puntos de vista, pero siempre saliendo adelante.*

*A todas esas personas que fueron mis pacientes, que confiaron en mí, porque sin ellos no hubiera podido reafirmar los conocimientos aprendidos y seguir avanzando. Y hoy poder estar escribiendo estas líneas.*

*A mi tutor el Dr. Luis Fernando Jacinto Alemán por sus asesorías, su tiempo y su dedicación para poder realizar el presente trabajo.*

*A la Facultad de Odontología por permitirme formarme profesionalmente en sus instalaciones, y brindarme los mejores años de estudio, donde conocí a grandes personas y amigos. Entre sus aulas, clínicas y pasillos pase días de esfuerzo, desvelo, estrés, dedicación, risas, y extraordinarios momentos que siempre recordaré.*

*A mi alma mater la UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, por abrirme sus puertas desde la preparatoria y darme los mejores años de formación profesional y personal. Por ser tan noble y darme no solo conocimiento, aprendizajes y experiencias, sino también por permitirme conocer lugares nuevos y personas maravillosas. No existen palabras para describir lo que se siente ser parte de esta gran universidad, pero sí sé que es un gran orgullo egresar de ella y estoy en deuda por todo lo que me ha dado.*

**“POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPIRITU”**

**Orgullosamente UNAM**



## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>
<b>OBJETIVO GENERAL</b>	<b>3</b>
<b>1. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)</b>	<b>4</b>
a. CARACTERÍSTICAS	5
b. TIPOS DE VPH	10
<b>2. INFECCIÓN BUCAL POR VPH</b>	<b>14</b>
a. INCIDENCIA	15
b. FACTORES DE RIESGO	15
c. LESIONES BUCALES	16
I. Papiloma epidermoide oral	17
II. Verruga vulgar	19
III. Condiloma acuminado	21
IV. Hiperplasia epitelial focal	23
<b>3. CÁNCER ORAL ASOCIADO A VPH</b>	<b>25</b>
a. CARCINOGENÉISIS DEL VPH	26
b. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER ORAL Y DEL ASOCIADO AL VPH	27
c. LESIONES POR VPH ASOCIADAS AL CÁNCER ORAL	30
I. Queratoacantoma	30
II. Leucoplasia oral	32
III. Carcinoma de células escamosas	36
d. ETAPAS DEL CÁNCER ORAL	39
<b>4. PROTOCOLOS PARA LA DETECCIÓN DEL CÁNCER ORAL ASOCIADO A VPH EN EL CONSULTORIO DENTAL</b>	<b>47</b>
a. ANAMNESIS	48
b. EXPLORACIÓN CLÍNICA	49



c. MÉTODOS AUXILIARES PARA LA DETECCIÓN DEL CÁNCER ORAL	
POR VPH	55
I. Azul de toluidina	56
II. Lugol	59
III. Luz fluorescente	60
IV. Biomarcadores para VPH.	64
V. Inmunohistoquímica para el VPH oral	67
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>69</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>70</b>



## INTRODUCCIÓN

Los virus son agentes infecciosos que atacan a células específicas, utilizan la maquinaria celular para multiplicarse y son capaces de inhibir procesos celulares específicos para sobrevivir.

El virus del papiloma humano (VPH por sus siglas en inglés) es un conjunto de virus que produce la infección del papiloma humano, una enfermedad de transmisión sexual más común de lo que se cree, ya que, casi todos los hombres y todas las mujeres sexualmente activas lo contraen en algún momento de su vida. Anteriormente se sabía que el VPH producía lesiones únicamente en la mucosa cervical de la vagina, ano y pene; sin embargo, investigaciones actuales han demostrado que también se producen en la cavidad oral debido al incremento de diversos factores como: los cambios en el comportamiento sexual y social, cambios de mentalidad y urbanización.

El virus del papiloma humano pertenece a un grupo de papilomavirus que tienen tropismo por células epiteliales; por ello, es que en la cavidad bucal también se encuentran, debido a que, las mucosas orales y anogenitales son muy similares.

La infección por VPH en muchos casos es asintomática y en otras tiende a desaparecer por si sola tras un periodo de incubación. En el mejor de los casos las lesiones producidas son papilomas, verrugas vulgares y condilomas.

Actualmente se reconoce que la infección por los VPH juega un papel importante en la patogénesis de algunos cánceres de cabeza y cuello. Principalmente en la cavidad oral y de todos los subgrupos analizados hasta el momento el VPH16 y el 18 son los principales carcinogénicos. También que la vía sexual oral es la principal forma de contagio del VPH en la cavidad bucal y, por lo tanto, existe cada vez más un número mayor de diagnósticos orales asociados a este virus.





Desgraciadamente cuando se dan los diagnósticos, estos son en estadios avanzados de cáncer, lo que limita la recuperación y pronóstico del paciente por ello, es por lo que, se han implementado una serie de protocolos para la detección oportuna de cáncer oral, siendo el cirujano dentista y el odontólogo de práctica general el principal vínculo para llevarlos a cabo de manera rutinaria en la consulta odontológica y de alguna manera en un futuro no muy lejano hacer que el del cáncer oral ya no sea un problema de salud pública a nivel mundial. Ya que, se piensa que con un diagnóstico precoz; aparte de que, el pronóstico es muy favorable para el paciente, disminuirían los casos en las estadísticas epidemiológicas considerablemente.

Dentro del siguiente trabajo de investigación se encuentran desde las generalidades del virus del papiloma humano, así como su clasificación por riesgo oncogénico que representa para el ser humano, las principales manifestaciones clínicas orales, el proceso de carcinogénesis y también la descripción de aquellas lesiones, que, en boca pueden malignizarse. Así también se habla de epidemiología y de datos sumamente relevantes ya que en los últimos cinco años las estadísticas dicen que los casos reportados de cáncer oral han aumentado considerablemente. Y finalmente se hace una descripción detallada de los protocolos a seguir en la consulta odontológica para la detección del cáncer oral asociado al VPH.



## **OBJETIVO GENERAL:**

- Describir los protocolos y generalidades para la detección de cáncer oral asociado al VPH en el consultorio dental.



## 1. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

El virus de papiloma humano (*VPH*) es un microorganismo que produce una infección viral la cual afecta tanto a hombres como a mujeres. Es llamado virus del papiloma o papilomavirus debido a que algunos tipos de VPH causan *papilomas* (verrugas); se conforma por un grupo numeroso de virus relacionados, aproximadamente 200 tipos diferentes. Debido a la gran variedad que existe se define a un nuevo tipo de virus con un número, esto se realiza cuando la secuencia del gen L1 que es estudiada, es diferente en un 10% o más respecto al resto de la secuenciación de ADN ya identificada en otros tipos virales. Cuando existe una diferencia entre el 2 y 9% en algún tipo de VPH ya conocido, se dice entonces que es un subtipo.<sup>1</sup>

Los papilomavirus son los virus más antiguos que existen, se cree que, se originaron en el Paleozoico tardío hace unos 330 millones de años aproximadamente. Los papilomavirus tienen una especificidad de especie muy precisa con una amplia diversidad genotípica. Según varios investigadores, los antiguos papilomavirus con afinidad a las mucosas comenzaron a desarrollarse apenas hace unos 90 millones de años, pero fue durante su evolución cuando se desarrollaron los virus del papiloma humano (VPH), adquiriendo la capacidad de utilizar proteínas celulares humanas para la replicación e invadir los sistemas celular e inmunológico en varios niveles.<sup>2</sup>

En 1983 se relaciona la infección por VPH como una causa del cáncer cérvico uterino. Pero, es hasta el 12 de febrero de 1985 que el virus de papiloma humano aparece por primera vez referenciado en la prensa no especializada del *The Times New York* en un artículo donde se mencionaba que varios científicos, entre ellos el Dr. Harald Zur Hausen (premio nobel de fisiología y medicina), de la universidad de Heidelberg, Alemania; habían establecido una estrecha relación entre virus del papiloma y los cánceres de cérvix y vulva.<sup>2</sup>



Sin embargo, fue en 1950 cuando el virus del papiloma humano pudo observarse por primera vez en imágenes obtenidas con microscopio electrónico en muestras de papilomas de piel y en 1977 se identificaron las clases de los dos primeros serotipos del virus del papiloma humano; el VPH1 y el VPH2.<sup>2, 3</sup>

Cabe decir que, la mayoría de los tipos de VPH infectan piel como en brazos, pecho, manos o pies. Algunos otros tipos se encuentran principalmente sobre las membranas mucosas del cuerpo; como la cavidad vaginal, anal, así como la cavidad bucal y garganta.

Actualmente la infección por el Virus del papiloma humano representa un gran problema de salud pública debido a que, es una de las principales causas de mortalidad en nuestro país, ya que se ha comprobado que tiene cierto potencial para el desarrollo de cáncer.

### **a. CARACTERÍSTICAS**

Los virus del VPH son pequeños virus pertenecientes a la familia *Papillomaviridae*. En 1962 fueron clasificados en una subfamilia de los *Papovaviridae*, posteriormente en el año del 2002 se reclasifican en una familia independiente que comprende dos subfamilias, *Polyomavirus* y *Papillomavirus*; a su vez esta última contiene 29 géneros de los cuales cinco pertenecen al virus del papiloma humano.<sup>3</sup>

Los VPH son virus desnudos, icosaédricos, de pequeño tamaño; aproximadamente de 55nm de diámetro. Están compuestos por una cápside proteica constituida por 72 capsómeros pentámeros, ADN circular de doble cadena (Fig.1), en donde una sola de éstas es codificadora de proteínas, contienen aproximadamente 8000 pares de bases, que están constituidas a su vez por ocho genes, proteínas llamadas histonas y una región regulatoria no codificante (LCR), importantes para que el virus pueda completar su ciclo de replicación.<sup>4, 5</sup>

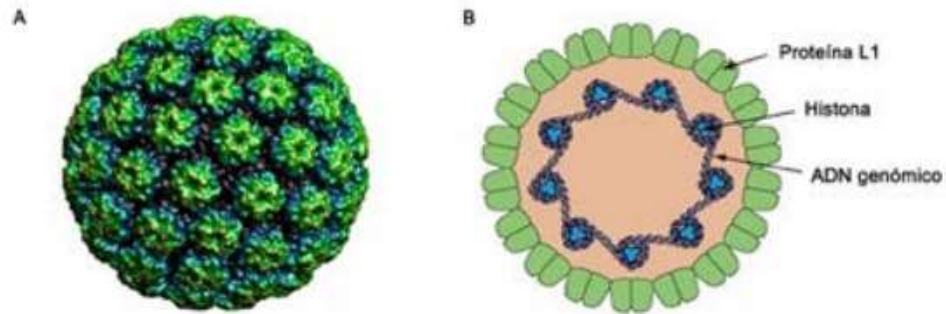


Figura. 1. Estructura del VPH; A. Imagen en 3D de un virión reconstruido por medios informáticos, B. diagrama de la cápside del VPH donde se observa la proteína principal, el genoma empaquetado y las histonas, tomada de [www.medigraphic.com](http://www.medigraphic.com).<sup>5</sup>

Dentro del genoma de los VPH existen dos tipos de genes. Los genes que codifican proteínas no estructurales en las etapas tempranas de la infección son llamados **genes de expresión temprana** o **E** (“Early” = temprano, del inglés) y los genes que codifican proteínas estructurales en las etapas tardías de la infección llamados **genes de expresión tardía** o **L** (“Late” = tardío). Se conocen seis genes tempranos: E1, E2, E4, E5, E6 y E7 (aunque algunos autores consideran que E4 es en realidad un gen tardío)<sup>4</sup>, y dos tardíos: L1 y L2 (fig. 2). Ahora bien, los genes tempranos codifican proteínas involucradas en la replicación y regulación viral; así como, en su capacidad carcinogénica. Y los genes tardíos codifican las proteínas estructurales que conforman la cápsula viral. En la región larga de control se encuentran sitios de unión para la replicación viral y la expresión génica.

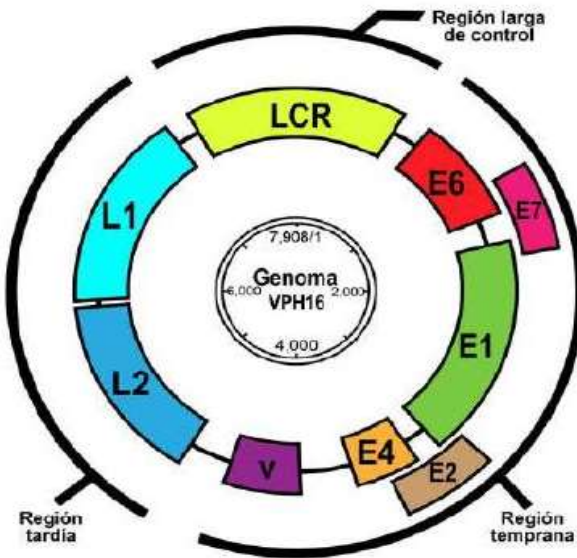


Figura. 2. Genoma del VPH donde se muestran cada uno de los genes de expresión temprana (E) y tardía (L), así como las tres regiones en las que se divide el genoma: tardía, temprana y larga de control tomada de: [www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-39082019000300351](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-39082019000300351).<sup>6</sup>

En el siguiente cuadro se muestran las funciones de cada una de las proteínas del genoma del VPH (Tabla 1).<sup>7</sup>

Tabla 1. Funciones de las proteínas del genoma del VPH		
Tipo de proteína	Nombre	Funciones
No estructurales	E1	Participa en la replicación y transcripción.
	E2	Participa en la replicación, transcripción, segregación y encapsulación viral.
	E4	Regula la expresión de genes tardíos, controla la maduración y salida de los virones.
	E5	Estimula la actividad de E6 y E7, promueve la fusión celular e interviene en la respuesta inmunitaria.



	E6	Degrada la proteína supresora de tumores (p53), interactúa con proteínas del sistema inmunitario innato.
	E7	Degrada la proteína supresora de tumores (pRB), incrementa la actividad en la expresión de genes con ayuda de transcriptores e histonas.
Estructurales	L1	Proteína principal de la cápside. Reconoce receptores sobre la célula hospedera e induce anticuerpos neutralizantes.
	L2	Proteína secundaria de la cápside. Participa en la unión del virión con la célula. Es la responsable del ciclo viral.

Los papilomas tienen una gran afinidad por células epiteliales de piel y mucosas. Por lo tanto, el ciclo viral del VPH depende de estas células epiteliales hospederas. Su ciclo inicia cuando el virus invade a las células poco diferenciadas de las capas basales del epitelio, mediante las lesiones, pequeñas heridas y abrasiones del tejido y ahí comenzar la transcripción de sus genes. Posteriormente el virus se une a su célula blanco a través de un receptor de membrana llamada *molécula α6-Integrina*. Una vez ocurrida la transcripción de sus genes, el virus se establece dentro del núcleo de las células basales, el ADN viral permanece en forma circular fuera de los cromosomas de las células hospederas hasta que, las células basales se diferencian y migran hacia el estrato espinoso del epitelio, en ese momento se estimula la replicación, produciendo la acumulación de viriones dentro del núcleo celular (fig. 3).<sup>6,8</sup>

Debido a que los virus del papiloma humano no presentan una fase lítica se valen de las características propias de las células hospederas para propagarse y son liberados en el momento que las células terminales del estrato corneo sufren un proceso de descamación.

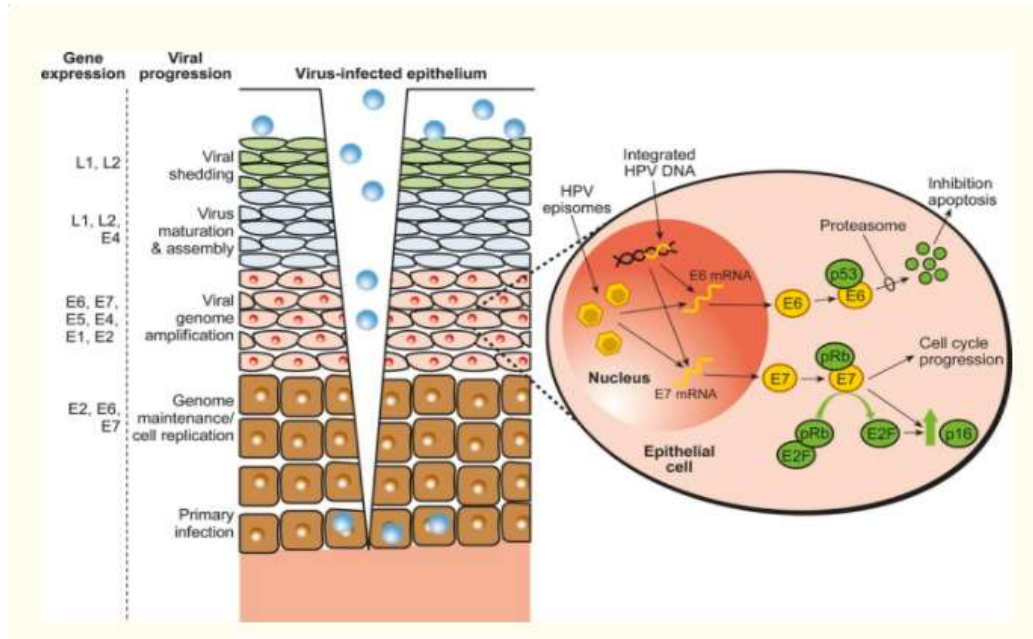


Figura. 3. Esquema del ciclo viral del virus del papiloma humano donde el virus ingresa a la célula hospedera por una abrasión en el epitelio y en los estratos basales del epitelio empieza la transcripción y posteriormente la replicación, tomada de: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-universitaria-304-articulo-biologia-del-virus-del-papiloma->.<sup>9</sup>

Cabe mencionar que existen dos formas en las que el virus del papiloma humano invade las células epiteliales. La primera que se da en las inoculaciones activas donde la replicación del ADN viral se lleva a cabo en las células escamosas ya diferenciadas, es decir, en las capas intermedia y superficial del epitelio escamoso; se producen proteínas de la cápsula y se ensamblan nuevos viriones ocasionando cambios morfológicos en las células. La segunda se da en las inoculaciones tardías donde la replicación de ADN viral ocurre en las células inmaduras, aquellas células basales o metaplásicas del epitelio escamoso. En esta forma el ADN permanece dentro de la célula hospedera sin replicarse por lo que las células epiteliales no sufren cambios morfológicos.





## b. TIPOS DE VPH

La clasificación de los papilomavirus es complicada debido a que no generan una respuesta inmunitaria humoral consistente como otros virus. Hasta el año 2013 existían más de 170 tipos de virus del papiloma humano, hoy en día ya son más 200 tipos diferentes; los cuales, se pueden clasificar de dos maneras: de acuerdo, a su taxonomía que comprenden cinco géneros: *Alpha-Papillomaviruses*, virus que infectan tanto el epitelio cutáneo como el epitelio mucoso, causando desde verrugas comunes a lesiones neoplásicas; *Beta-Papillomaviruses* virus que provocan lesiones subclínicas o infecciones tardías, por lo general estos virus tienen afinidad en pacientes inmunosuprimidos; *Gamma-Papillomaviruses*, *Mu-Papillomaviruses* y *Nu-Papillomaviruses* en ellos se encuentran los tipos de virus que causan papilomas y verrugas cutáneas.<sup>10</sup>

Es importante mencionar que esta primera clasificación se basa en la importancia clínica puesto que en el género *Alpha* se encuentran todos los VPH que producen lesiones de mucosas tanto genitales como no genitales y en los géneros *Beta*, *Gamma* y *Mu* se asocian todos aquellos cuyas lesiones son cutáneas, ya sea benignas o malignas para ambos grupos.

De acuerdo, al potencial de riesgo oncogénico que representan para el ser humano tenemos que existen de bajo riesgo, de riesgo indeterminado y de alto riesgo.<sup>8,10</sup>

- **Bajo riesgo:** Encontramos los VPH 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 27, 28, 29, 32, 40, 41, 42, 43, 44, 48, 49, 50, 51, 54, 55, 57, 60, 61, 62, 63, 65, 71, 72, 74, 75, 76, 78, 81, 83, 84, 86, 87, 89, 90, 91, 94, 95.
- **Riesgo indeterminado:** Son VPH 5, 8, 9, 12, 14, 15, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 36, 37, 38, 46, 47, 80, 93.
- **Alto riesgo:** son los que tienen más potencial oncogénico y encontramos los VPH 16, 18, 26, 31, 30, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 67, 68, 69, 70, 73, 82, 85, 92, 96, 97.



Para realizar un análisis más claro de todos los tipos de VPH, del nivel de riesgo oncogénico y de las implicaciones clínicas que tienen estos en el ser humano se realizó la tabla 2. <sup>3,6,7,8,10</sup>

<b>Tabla 2: Tipos de VPH de importancia clínica</b>			
<b>Potencial de riesgo oncogénico</b>	<b>Tipo de VPH</b>	<b>Manifestaciones clínicas</b>	<b>Área de localización</b>
<b>Bajo</b>	1,4,57,60,63,65	Verrugas plantares	<b>Cutánea</b>
	1,2,4,7,28,29,49,57	Verrugas vulgares	
	3,10,28,41	Verrugas planas	
	49,50	Epidermodisplasia verruciforme	
	13, 32	Hiperplasia epitelial focal o enfermedad de Heck	
	6,11,32,40,41,42,43,44,54,55,61,72,81.	Condiloma acuminado	<b>Genital</b>
	6,11,40,42,43,44,54,61,72,81	Lesiones intraepiteliales escamosas de bajo riesgo	
	6, 11,32	Papiloma laríngeo	
	13,32,57	Papilomas orales	<b>Cabeza y cuello</b>
	6,11	Carcinomas invasivos	



		Papilomatosis respiratoria recurrente	
		Condiloma gigante de Burchke y Lowenstein	<b>Genital</b>
Indeterminado	9,12,14,15,17, 19, 20,21,22,23,24,25,36,37,38, 46,47	Epidermodisplasia verruciforme	<b>Cutáneo</b>
	5, 8	Epidermodisplasia verruciforme	
	38	Verrugas vulgares	
Alto	26	Verrugas vulgares	<b>Cutánea</b>
	30, 70	Condiloma acuminado	
	70	Lesiones intraepiteliales de bajo riesgo	<b>Genital</b>
	16	Papiloma oral	<b>Cabeza y cuello</b>
		Leucoplasia	
		Queratoacantoma	
	Condiloma acuminado		
	Lesiones intraepiteliales de bajo riesgo		



		Carcinomas escamosos invasivos	<b>Genital</b>
		Adenocarcinoma	
		Carcinomas adenoescamosos	
		Enfermedad de Bowen	<b>Cutánea</b>
	18,31,33,35,3 9,45,51,52,53, 56,59.	Condiloma acuminado	<b>Genital</b>
	18,31,33,35,3 9,45,51,52,56, 58,59	Lesiones intraepiteliales de bajo riesgo	
		Carcinomas escamosos invasivos	
		Adenocarcinoma	
		Carcinomas adenoescamosos	
	6,18,31,33,35, 51	Carcinomas escamosos invasivos	<b>Cabeza y cuello</b>



## 2. INFECCIÓN BUCAL POR VPH

En la actualidad la infección por VPH tiene una alta prevalencia a nivel mundial y es una de las infecciones virales más común entre la población, debido al incremento de las relaciones sexuales sin protección, así como la práctica del sexo buco genital.<sup>11</sup> Cabe decir, que la infección por VPH en la mayoría de los casos es asintomática, es decir que no originan ninguna manifestación clínica o morfológica y pasa desapercibida.

La infección por VPH transcurre de manera transitoria debido a que es controlada por la respuesta inmune del organismo, sin embargo, entre el 10% y 20% de esta infección se puede volver crónica o persistente y tiene un mayor potencial cancerígeno.<sup>12</sup>

El virus del papiloma humano suele infectar las mucosas bucal, laríngea y cervical, así como los genitales externos. Se transmite por contacto directo piel con piel o piel con mucosas. La mayoría de las infecciones por VPH en la cavidad bucal son transmitidas al contacto por autoinoculación y relaciones sexuales orales.

Se han identificado más de 30 tipos de VPH orales, de los cuales los serotipos el VPH13 y VPH32 son exclusivos de la cavidad bucal<sup>13</sup>. La mayoría de estos papilomavirus son de bajo riesgo (no oncogénicos) y están asociados a lesiones papilomatosas benignas. De igual manera, los tipos 6 y 11 son los más hallados en boca, se vinculan a lesiones como el papiloma bucal; los tipos 4 y 6 a verruga vulgar; el 11 a condiloma acuminado; el 13 y el 32 a hiperplasia epitelial focal con bajo potencial de progresión maligna. En contraste, los genotipos de alto riesgo (oncogénicos), tales como: 16, 18, 31, 33 y 35 se relacionan con leucoplasia y carcinoma escamoso<sup>14</sup>.



## **a. INCIDENCIA**

La adquisición de la infección por VPH es muy común, sobre todo en adolescentes y en personas jóvenes. Se estima que el 75% de la población sexualmente activa puede adquirir la infección al menos una vez durante la vida.<sup>15</sup>

La incidencia de infección por el virus del papiloma humano en cavidad oral es de 0.1% de la población mundial, considerándose un grave problema, que afecta a muchos países del mundo<sup>14</sup>.

En México la epidemiología indica que, la prevalencia de la infección por VPH en mujeres es del 14.4% al 43% y en hombres es del 6.9% con una incidencia del 20 al 30% en personas de 20 a 25 años<sup>16,17</sup>; sin embargo, solo son el 4% de datos que se conocen acerca la incidencia de este virus en la cavidad bucal.<sup>18</sup>

En Estados Unidos alrededor de un 7% de la población tiene VPH oral, pero sólo un 1% tiene el tipo de VPH encontrado en los cánceres de cabeza y cuello.<sup>19</sup> Ahora bien, estudios realizados en los últimos años indican que la incidencia de VPH en la cavidad oral en personas sin ningún antecedente patológico varía del 0.6 al 81%<sup>15</sup>. Y según la Universidad Autónoma de Yucatán la prevalencia global de VPH oral es del 6.9%.<sup>18</sup>

## **b. FACTORES DE RIESGO**

Las vías de transmisión del virus del papiloma humano según diversos estudios pueden ser: por vía perinatal, infección transplacentaria, líquido amniótico, sangre, contacto sexual, autoinoculación y algunos autores como Miller y White<sup>16</sup> sugieren la posible transmisión por saliva. Cabe mencionar que, la causa de infecciones orales por algunos tipos de VPH, se transmiten principalmente durante la realización de sexo oral; por lo que, la conducta



sexual, el número de parejas, la edad temprana de inicio de la actividad sexual, pueden ser considerarlos como factores de riesgo para esta infección en la cavidad oral.

También se dice que; la autoinoculación, por el contacto con mucosas, manejo de líquidos y fluidos orgánicos potencialmente infecciosos, el humo inhalado de vaporizaciones láser de personas infectadas, la esterilización inadecuada de instrumentos médicos quirúrgicos incluidos los de uso odontológico utilizados durante la exploración endoscópica y bucal; así como el consumo de alcohol y tabaco o ambos son factores de riesgo para la población<sup>14</sup>.

En las mujeres existen otros factores de riesgo como son:

- ✓ El número de embarazos, debido a los cambios hormonales que ocurren durante la gestación, estos favorecen el desarrollo de las infecciones por VPH.
- ✓ El uso de anticonceptivos orales por más de 5 años ya que predispone la presencia de la infección por VPH e incluso duplican el riesgo de contraer cáncer cérvicouterino.

Se considera que una dieta baja en antioxidantes, ácido fólico y vitamina C, pueden ser también factores de riesgo; no obstante, los antes mencionados, así como los factores genéticos y tener un sistema inmunológico deprimido debido a enfermedades como el SIDA, medicamentos, consumo de drogas, etc. predisponen la presencia de la infección por virus de papiloma humano<sup>19</sup>.

20

### **c. LESIONES BUCALES**

Los VPH que originan lesiones en la mucosa oral se presentan clínicamente como zonas únicas o múltiples de engrosamiento del epitelio, frecuentemente con una superficie papilar. Puede existir la presencia de proyecciones superficiales finas de aspecto piloso o papilares, una característica muy común



en algunas lesiones, también pueden estar elevadas y mostrar un tallo fino llamadas pediculadas o ser planas y difusas sobre una base ancha denominadas sésiles. La mayoría de las lesiones son blanquecinas, pero las más planas y de base ancha pueden ser rojizas o presentar el color rosado de la mucosa oral normal.<sup>21</sup>

Dentro de las lesiones orales más frecuentes encontramos: Papiloma epidermoide oral, verruga vulgar, condiloma acuminado e hiperplasia epitelial focal, entre otras.

### I. **Papiloma escamoso oral.**

El papiloma escamoso oral es una proliferación papilar exofítica benigna del epitelio plano estratificado. Su etiología se relaciona con todos los tipos de VPH de bajo riesgo, pero principalmente con los VPH 2, 6, 11 y 57.<sup>22</sup>

Se transmite por contacto directo entre el virus y la mucosa o por transferencia de un sitio a otro en la misma persona (autoinoculación). Las lesiones que se producen surgen de la proliferación de queratinocitos basales infectados.



Figura 4: Papiloma escamoso oral en piso de boca donde se aprecia una proliferación exofítica con superficie semejante a una coliflor de color blanquecino. Tomada de: Patología oral y general en odontología <sup>22</sup>.





Se manifiestan en la cavidad oral como masas indoloras, exofíticas, bien circunscritas, pedunculadas o sésiles. Estas lesiones pueden tener una textura de superficie semejante a una coliflor o consistir en muchas proyecciones digitiformes. Pueden ser de color blanco o rosa. Se encuentran en los labios, paladar blando, úvula, piso de boca, superficie ventral y dorsal de la lengua, encía y mucosa yugal (fig. 4).<sup>21, 22</sup>

Histopatológicamente se caracteriza por una capa papilar gruesa de epitelio plano estratificado queratinizado o no queratinizado y un núcleo central de tejido conjuntivo fibrovascular. Las proyecciones pueden ser largas y digitiformes o cortas redondeadas y romas (fig. 5).<sup>21, 23</sup>

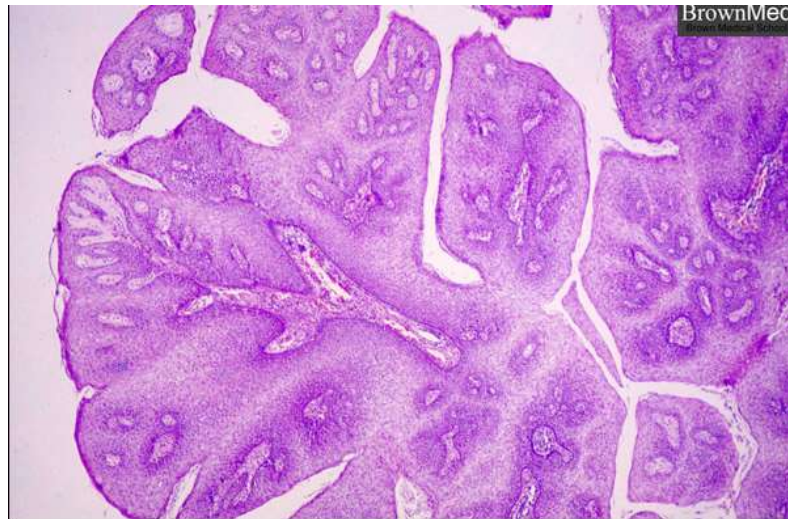


Figura 5: Micrografía con H&E de papiloma escamoso oral donde se observan múltiples proyecciones en forma de dedo con núcleo fibrovascular compuesta por epitelio escamoso hiperplásico. Tomada de: [www.brown.edu/Courses/Digital\\_Path/23](http://www.brown.edu/Courses/Digital_Path/23)

Estas lesiones deben extirparse por la asociación con algunas neoplasias orales y el paciente puede transmitir el agente causal a otros. Como tratamiento se debe realizar una excisión quirúrgica conservadora. En estas lesiones existe bajo riesgo de recurrencia.



## II. **Verruga vulgar.**

También se conoce como verruga común. Es un tipo de hiperplasia epitelial que afecta principalmente la piel de los dedos las manos y la región peribucal. Su etiología puede ser causada por todos los tipos de VPH de bajo riesgo. Principalmente VPH 2, 4, 6, 11 y 40.<sup>22</sup>

Se trasmite por autoinoculación de los dedos a la boca. El virus entra a través de una herida en la piel casi siempre ocasionada por un traumatismo y se forma una verruga.

Se presenta como una lesión benigna y elevada, con nódulos firmes con proyecciones papilomatosas en la superficie de la piel de los dedos de color marrón grisáceo. Cuando se presenta en la cavidad bucal son lesiones sésiles exofíticas o elevadas queratinizadas con superficie blanca y proyecciones verrugosas anguladas que desaparecen de manera espontánea. Se encuentran en labios, paladar duro, dorso de la lengua y encías (fig. 6).<sup>21,22</sup>



Figura 6: Fotografía de Verrugas vulgares de color blanco en la comisura labial Tomada de: Patología oral y general en odontología<sup>22</sup>.

Histopatológicamente son proliferaciones epiteliales papilares con múltiples proyecciones digitiformes que presentan hiperqueratosis y una destacada capa de células granulosas. Existen grados leves de hiperplasia basal, así



como crestas epiteliales orientadas radialmente. Se pueden observar células epiteliales superficiales con núcleos retraídos y aclaramiento perinuclear (coilocitos), que es característica propia de la infección por VPH. En el tejido conjuntivo se presentan espacios vasculares dilatados y células inflamatorias (fig.7).<sup>21, 24</sup>

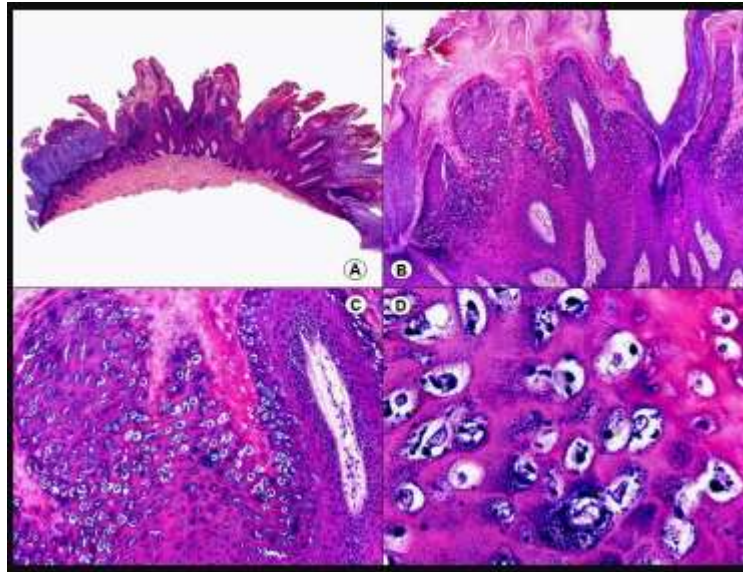


Figura 7. Micrografías de verruga vulgar con tinción de H&E. que muestra papilomatosis y coilocitos. Imagen A: 40X, B 100X, C 200X, D 400 aumentos. Tomada de: [www.sciencedirect.com/science/article](http://www.sciencedirect.com/science/article)<sup>24</sup>

Siempre que el profesional de la salud observe una lesión verrugosapapilar en la boca debe de realizar una exploración en los dedos del paciente buscando una lesión similar por lo general estas lesiones desaparecen de manera espontánea, pero si las lesiones persisten se debe realizar una excisión quirúrgica. Aunque se puede producir recidiva.



### III. **Condiloma acuminado.**

Lesión papilar que afecta principalmente la región genital, pero puede presentarse en la mucosa bucal. Según su etiología son 30 los tipos de VPH que pueden producir dicha lesión. Sin embargo, los VPH 6, 11, 16 y 18 son los principales.

Se transmite por contacto directo oral-oral u oral- genital entre el virus y las membranas de las mucosas infectadas. Las células epiteliales de las mucosas orales o de las mucosas del tracto anogenital portan el virus. La proliferación del virus se relaciona con el proceso de queratinización dentro de la célula. <sup>22</sup>

Clínicamente en la cavidad oral las lesiones comienzan como crecimientos papulares que crecen y se unen para convertirse en lesiones exofíticas nodulares rosas con superficie rugosa papilar, estas lesiones pueden ser muy extensas y aparecer en sitios que se traumatizan con frecuencia durante la felación o el cunnilingus, como el frenillo labial y lingual, el paladar blando, labios, mucosa del carrillo y la orofaringe (fig. 8).<sup>21, 22</sup>

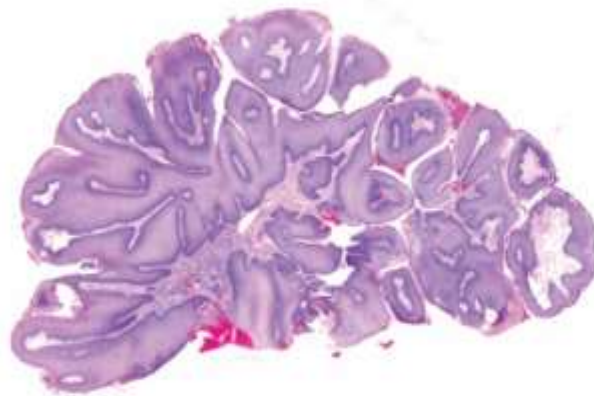


Figura 8. Fotografía de un condiloma acuminado en la encía insertada entre las piezas dentales 43 y 44 donde se aprecia una superficie rugosa de color rojo. Tomada de: Patología oral y general en odontología <sup>22</sup>.

Histopatológicamente es una proliferación de epitelio escamoso estratificado que puede o no estar paraqueratinizado, que presenta una superficie ancha,



roma o redondeada. Las lesiones presentan un aumento del espesor del estrato espinoso de la epidermis debido al aumento de las células epidérmicas (acantosis) o hiperplasia basal. El estrato espinoso del epitelio es hipercelular con pleomorfismo nuclear. Un rasgo característico de esta lesión es que existe un número considerable de células espinosas superficiales que muestran núcleos retraídos con zonas claras perinucleares (coilocitos) que indican una infección por VPH (fig. 9).<sup>21,22</sup>



**Figura 9:** Micrografía de condiloma acuminado donde se pueden apreciar proyecciones redondeadas de epitelio con engrosamiento en la capa basal. Tomada de Patología oral y general en odontología<sup>22</sup>.

Es una infección común en pacientes inmunodeprimidos. Se deben evaluar con cuidado los datos del paciente en busca de otras indicaciones que sugieran la necesidad de referencias médicas. Como tratamiento las lesiones orales se extirpan con bisturí, laser, criocirugía o electrocirugía, sin embargo, existe recurrencia.



#### IV. **Hiperplasia epitelial focal.**

También es conocida como enfermedad de Heck. Es un trastorno de la mucosa bucal que se caracteriza por presentar múltiples lesiones papilares de base sésil debido a la hiperplasia del epitelio las cuales pueden desaparecer esporádicamente. Se encuentra principalmente en grupos aislados de indios nativos de América del norte, Centroamérica y Brasil.<sup>21</sup>

Según su etiología es causada por los VPH 13 y 32 estos son exclusivos de la cavidad oral y considerados de bajo riesgo. Se transmite por contacto superficial con el virus a través de una herida en la mucosa, puede ser por un traumatismo. La introducción del virus en las mucosas induce la proliferación de las células del estrato espinoso.<sup>22</sup>

Clínicamente son numerosos crecimientos papulares o nodulares que muestran una superficie rosa o blanquecina, algo transparente, que tiene una ligera apariencia de coliflor. Son blandas a la palpación. Las lesiones afectan labios, lengua, mucosa oral (Fig. 10).<sup>22, 25</sup>



Figura 10: Fotografía Hiperplasia epitelial focal en labios de un paciente pediátrico Tomada de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2008/apm081g.pdf>.<sup>25</sup>





Histopatológicamente la superficie de las lesiones se caracteriza por presentar capas engrosadas de paraqueratina y acantosis extensa. Las células epiteliales del estrato espinoso superior presentan núcleos aumentados de tamaño y citoplasma vacuolado claro (coilocitos). La capa de células basales muestra un aumento de la actividad mitótica. El tejido conjuntivo es laxo y pueda estar bien vascularizado presentando un infiltrado de linfocitos (fig.11).<sup>21, 26</sup>

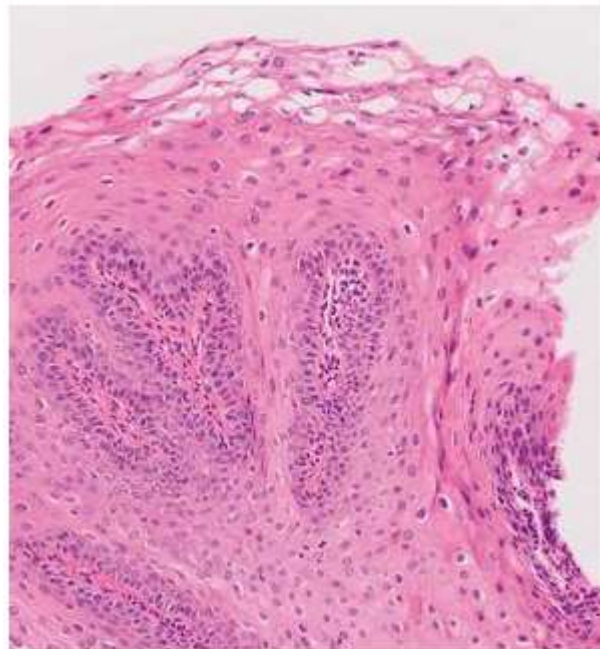


Figura 11: Micrografía de hiperplasia epitelial focal con tinción de H&E al 100 aumentos donde se observa Hiperplasia epidérmica, paraqueratosis, acantosis Tomada de: [www.actasdermo.org/es-hiperplasia-epitelial-focal-articulo-13110365](http://www.actasdermo.org/es-hiperplasia-epitelial-focal-articulo-13110365)<sup>26</sup>.

No siempre es necesario realizar un tratamiento ya que las lesiones desaparecen esporádicamente. En caso de ser necesario porque las lesiones no desaparezcan espontáneamente se pueden eliminar quirúrgicamente.



### 3. CÁNCER ORAL ASOCIADO A VPH

El cáncer por definición de la OMS es un proceso de crecimiento y diseminación incontrolados de células que puede aparecer en cualquier lugar del cuerpo<sup>27</sup>. Ahora bien, según el Instituto Nacional de Cáncer (INH) de los EE. UU. <sup>28</sup>, el cáncer es una enfermedad multifactorial en la cual se presentan alteraciones genéticas que afectan las funciones relacionadas a la apoptosis, proliferación y envejecimiento celular.

Dentro de todas las zonas anatómicas donde se puede desarrollar el cáncer, la cabeza y el cuello es una de las áreas más complejas para la oncología debido a que en un espacio tan reducido conviven múltiples sitios y subsitios anatómicos, con distintas particularidades en su diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Uno de los sitios más comúnmente afectados por el cáncer es la cavidad oral y la orofaringe<sup>29</sup>. Este comprende la afectación de mucosas de labio, boca, paladar, lengua y base de lengua, encías y amígdalas, así como el maxilar.

Se ha reportado que los cánceres de la cavidad bucal y orofaringe se producen en pacientes de edad mayor, fumadores y consumidores de bebidas alcohólicas en exceso durante mucho tiempo. Sin embargo, recientemente se ha observado que estos cánceres también aparecen en pacientes más jóvenes, que no fuman ni beben, pero están infectados por el VPH.<sup>30</sup>

En 1983 Syrjänen y otros investigadores fueron los primeros en proponer al VPH como factor de riesgo en el desarrollo de cáncer de cabeza y cuello. Pero no fue hasta el 2010 que un panel de expertos de la Asociación Dental Americana (ADA) reconocieron al VPH como un factor de riesgo en el desarrollo de cáncer oral y orofaríngeo<sup>31</sup>. A lo que se concluyó que el virus del papiloma humano, en especial los tipos de alto riesgo; VPH 16 y 18, está directamente relacionados al desarrollo de cáncer oral. Y el 95% de estos casos se asocian al VPH 16.





En los últimos 20 años el cáncer oral y orofaríngeo relacionado con el VPH ha mostrado un aumento debido al cambio en las prácticas sexuales en la población en general durante los últimos 40 años. Y en comparación con sus contrapartes las neoplasias del cáncer asociado al VPH son más radiosensibles y tienen un mejor pronóstico, especialmente en los pacientes no fumadores.<sup>29</sup>

### **a. CARCINOGENESIS POR VPH.**

El potencial oncogénico del VPH se relaciona con los productos génicos que interactúan e inactivan las proteínas celulares que se derivan de los genes supresores p53 y p105-Rb, a través de las proteínas virales derivadas de los genes E6 y E7. El proceso de carcinogénesis conlleva un daño en los mecanismos reparativos del ADN y se producen una serie de mutaciones progresivas en la célula transformada.

Los VPH de alto riesgo, asociados al desarrollo del cáncer cervical, pueden provocar la malignización de las células madre de la mucosa bucal. Los queratinocitos de la cavidad bucal son transformados por los VPH de alto riesgo a través de mecanismos de las oncoproteínas virales E6 y E7, estas promueven la inestabilidad del genoma evadiendo los sistemas de apoptosis endógenos e inactivan las vías de los genes supresores tumorales. Una vez que el ADN viral se integró a la célula huésped se pierde la proteína E2 del virus; esta es la encargada de la regulación transcripcional y como consecuencia se sobreexpresan las oncoproteínas E6 y E7. Estas dos proteínas son sintetizadas con el objetivo de bloquear los puntos de control en el ciclo celular (fig. 12). La oncoproteína E7 inhibe la función de pRb y ante la infección de VPH oncogénico se presenta la fijación del gen E7 a Rb, haciendo que el ciclo celular avance de forma incontrolada. En una respuesta normal a nivel celular, p53 va a actuar en respuesta al ADN dañado deteniendo la división celular, dirige los genes asociados a su reparación y en caso de ser necesario induce la apoptosis de la célula afectada, pero en la carcinogénesis la proteína



E6 viral se va fija a p53 para inactivarlo, ocasionando que las células con el ADN alterado sigan dividiéndose.<sup>32</sup>

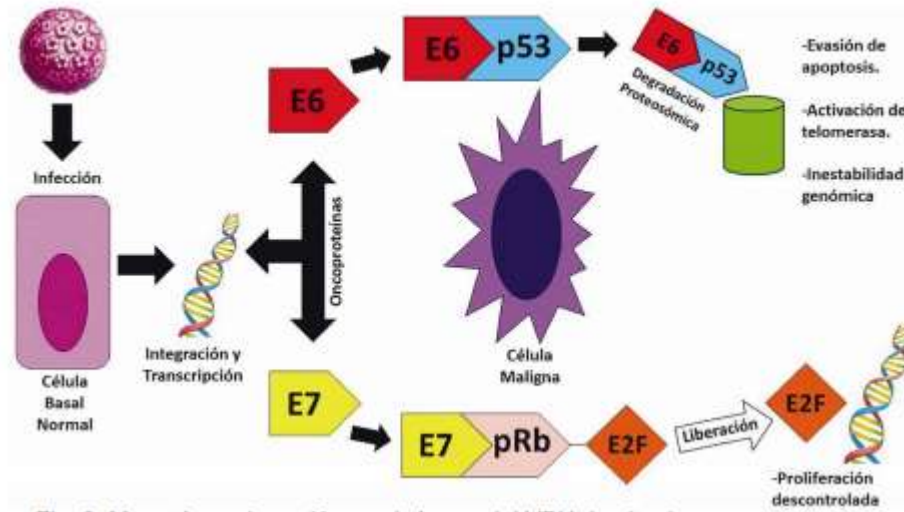


Figura 12. Esquema de cómo se lleva a cabo el mecanismo de carcinogénesis asociado al VPH tomada de: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/ijodontos/v9n3/art12.pdf><sup>32</sup>

## b. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER ORAL Y DEL ASOCIADO AL VPH

En México el cáncer bucal representa un grave problema de salud pública y es cada vez más frecuente entre los jóvenes (menores de 45 años) principalmente en mujeres sin antecedentes del consumo de tabaco y alcohol y se adjudica dicha aparición a cambios en la conducta sexual.

El cáncer de cabeza y cuello corresponde al 5-10% de los cánceres en los países desarrollados. En México el cáncer de cabeza y cuello ocupa el lugar 13 de todas las neoplasias en el país.<sup>33</sup> Según el Registro Histopatológico de las Neoplasias en México (RHNM) las lesiones malignas en la cabeza y el cuello representan el 17.6% de la totalidad (108,064) reportadas en el 2002.<sup>34</sup> Con respecto al cáncer oral este representa el 37% de los casos reportados



como cánceres de cabeza y cuello y a nivel mundial, el cáncer oral tiene una incidencia del 3.8% con una relación hombres/ mujeres de 1.4 a 1.<sup>34,35</sup>

En el 2020 el GLOBOCAN reportó 377 713 nuevos casos de cáncer oral a nivel mundial y en México 1500 casos nuevos. En 2012, reporta alrededor de 145 000 muertes ocurridas a causa del cáncer oral, de los cuales el 77% fueron en países de bajo desarrollo. Sin embargo, para el 2020 se reportaron 177 757 muertes por cáncer oral. Y en México fueron 586 muertes.<sup>36,37, 38</sup>

Ahora bien, los tumores malignos de la cavidad oral constituyen del 2% al 3% del total de los cánceres, ocupando el décimo lugar en prevalencia. Y representan la 6<sup>a</sup> causa de muerte en el país, debido a que un alto porcentaje de casos se diagnostica en estadio avanzado.<sup>33</sup>

En los últimos años se ha visto un aumento en la asociación del VPH con el cáncer oral ya que el VPH es considerado como el tercer factor etiológico más importante, puesto que, más del 90 % de los casos corresponden con tumores de células escamosas, y la relación hombres/mujeres es 1 a 1.1, con una tendencia a aumento entre las mujeres<sup>39</sup>.

Los VPH de alto riesgo causan cerca del 5 % de todos los cánceres bucales en el mundo. Y se calcula que 570 000 mujeres y 60 000 hombres tienen un cáncer relacionado con el VPH cada año.<sup>40</sup>

En los países de ingresos medios y bajos los VPH, ocasionan el 25% de los casos de cáncer. En México el INCAN reportó en los últimos años 53% de cánceres orales asociados al VPH. Con una prevalencia del 43%, siendo los tipos VPH-16 y 18 los más frecuentes con 55% para el VPH16 y 18% para el VPH18.<sup>40</sup> Es importante decir, que, el cáncer oral por VPH en hombres tiene una prevalencia del 40% y en mujeres del 15%.

En el 2020 el GLOBOCAN reportó que de los 690 000 casos de cáncer reportados en los últimos cinco años 5900 corresponden al cáncer oral asociado al VPH. Las estadísticas actuales muestran que la incidencia de



casos de cáncer oral por VPH varía de acuerdo con el nivel socioeconómico de cada país. Para países de bajo ingreso son 16.1 casos por cada 100000 habitantes, en países de ingreso medio es de 9.2 casos y en países de alto ingreso es de 6.9 casos (fig. 13).<sup>36, 41</sup>

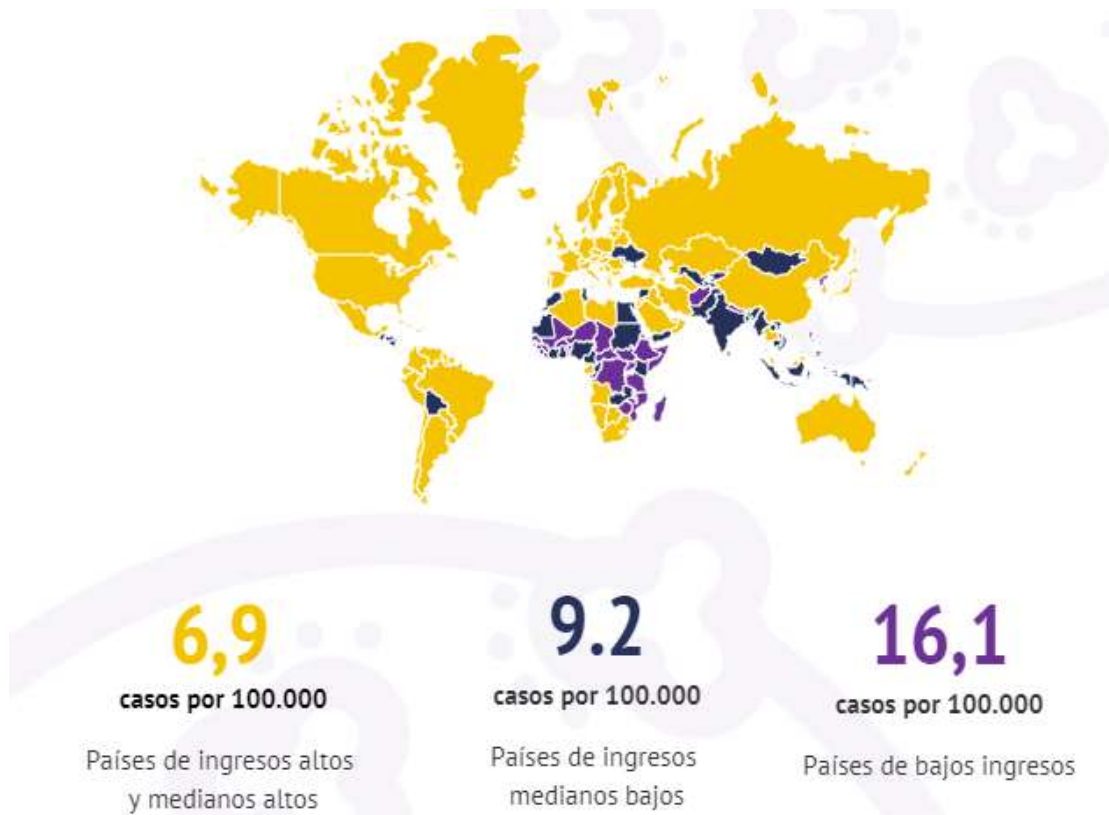


Figura 13. Mapa mundial donde se muestran por colores el nivel de ingreso. Amarillo países de ingreso medio y alto, negro países de ingreso mediano y morado países de ingreso bajo tomada de: <https://infogram.com/4-mar-international-hpv-awareness-day-1h1749vkv91vq6z?live><sup>41</sup>

La prevalencia del cáncer oral asociado al VPH en cavidad bucal es del 2.1 %, en orofaringe del 30.9% y laringe del 2.3% a nivel mundial.<sup>41</sup>



## **c. LESIONES BUCALES POR VPH ASOCIADAS AL CÁNCER ORAL**

Las lesiones por VPH asociadas al cáncer oral generalmente son precedidas por cambios clínicamente visibles en la mucosa oral, en forma de manchas, placas o petequias, ya sea rojas o blancas, de evolución crónica. En un principio pueden ser asintomáticas, pero conforme avanza la lesión se pueden presentar úlceras o llagas en la boca que no se curan en un periodo de 15 días, dificultad y/o dolor al tragar, dolor al masticar, irritación de garganta o ronquera persistente, inflamación en la boca, lengua, cuello o algún tejido de la cavidad oral, sensación de entumecimiento en la boca, lengua o labios, tos constante, dolor de oído de un solo lado que no desaparece después de unos pocos días.

Dentro del grupo de lesiones potencialmente malignas con relación al VPH tenemos: el queratoacantoma, la leucoplasia oral y el carcinoma de células escamosas.

### **I. Queratoacantoma oral**

Es una neoplasia escamosa cutánea queratinizante común, caracterizada por un crecimiento rápido y abundante, seguido por una atrofia espontánea. Su etiología aun no es clara, pero se le atribuye a los VHP principalmente a los tipos VPH 9, 11, 13, 16, 18, 24, 25, 33, 37, 57. Esta lesión se origina de las glándulas sebáceas relacionadas con los folículos pilosos. Suelen ser lesiones solitarias, pero también algunas veces aparecen múltiples.<sup>22</sup>

Clínicamente comienza como pápulas duras de color piel o rojizas que evolucionan rápidamente a nódulos con forma de domo de 1 a 2 cm, con superficie lisa y brillante y posteriormente madura y forman un cráter central que contiene un tapón de queratina (fig.14) y finalmente se produce la expulsión del tapón corneo dando como resultado una cicatriz atrófica e hiperpigmentada. Es en esta etapa donde puede malignizarse en carcinoma



epidermoide. Se localiza principalmente en zonas de piel con pelos, expuesta al sol, como la de cara y las manos, también en mucosas como la conjuntiva, nasal, perianal y anal, mucosa oral, lengua, paladar, encías y labios, mejilla, nariz y párpado. <sup>42</sup>



Figura. 14: Fotografía de un queratoacantoma en el labio inferior donde se nota la queratina dentro del área central de la lesión. tomada de: Patología oral y general en odontología <sup>22</sup>.

Histopatológicamente se caracteriza por una lesión bien circunscrita de células epiteliales proliferativas con paraqueratosis y mitosis sin atipias, en su base células espinosas con citoplasma pálido o turgente que simula un aspecto en “vidrio despulido”, pueden observarse escasas células disqueratóticas y perlas córneas aisladas; hay un ahuecamiento de la epidermis normal que se extiende sobre un cráter central lleno de queratina y se observa un crecimiento de las crestas interpapilares invadiendo uniformemente la dermis, acompañado de un denso infiltrado inflamatorio mixto linfoplasmocitario. El epitelio de la periferia de la lesión es normal (fig. 15). <sup>43</sup>

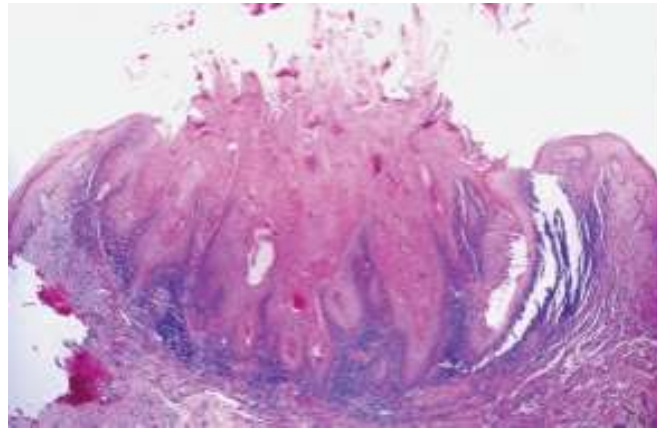


Figura 15. Micrografía de un queratoacantoma donde se observa un ahuecamiento del epitelio con queratina central y extenso infiltrado inflamatorio. tomada de: Patología oral y general en odontología <sup>22</sup>.

Existe semejanza histológica entre el queratoacantoma y el carcinoma epidermoide bien diferenciado de bajo grado por lo que es difícil distinguir ambas lesiones. Hay que tomar en cuenta que en el queratoacantoma la ausencia de atipias celulares, el epitelio circundante no afectado, así como la resolución de la lesión de 6 a 8 semanas son característicos.

La conducta biológica de esta lesión es impredecible por lo que de ser necesario se recomienda como tratamiento la excisión quirúrgica completa y biopsia.

## II. Leucoplasia oral

La leucoplasia oral es definida por la OMS como una placa o parche blanco en la mucosa oral que no puede ser caracterizada como ninguna otra alteración ni clínica, ni histopatológicamente. Clínicamente no puede ser eliminada al frotarse como sucede con la *Cándida albicans*. Debido a la alta frecuencia de transformarse en un carcinoma escamoso oral, es considerada como una de las lesiones potencialmente más malignizables.<sup>44</sup> Tiene una prevalencia que oscila entre el 0.4 y el 0.7 % de la población. Entre el 16% y el 62 % de los



carcinomas escamosos se han asociado a la presencia de leucoplasia oral en el momento del diagnóstico, pero en estadios avanzados.<sup>45</sup>

Su etiología está dada por los VPH de alto riesgo principalmente 16 y 18 pero también por los VPH 6, 11, 31, 33, 35, 45, 51, 52, 58 y 59. La variante verrugosa proliferativa ha sido asociada solo a los VPH 16 y 18.<sup>46</sup>

Hay dos tipos principales de leucoplasia: la homogénea y la no homogénea. La leucoplasia homogénea consiste en placas de color blanco de la mucosa oral, bien delimitadas, finas, uniformemente plana, con apariencia delgada y de superficie lisa y suave, pueden presentar grietas o hendiduras poco profundas, generalmente son asintomáticas (fig. 16). Se localizan en el suelo de la boca y en la zona ventrolateral de la lengua.<sup>47</sup>



Figura 16. Fotografía de una leucoplasia homogénea donde se aprecia una lesión blanquecina en el borde lateral de la lengua bien delimitada y plana tomada de <https://www.actasdermo.org/es-la-leucoplasia-oral><sup>44</sup>

Las leucoplasias no homogéneas, que se asemejan a manchas de color rojo y blanco mezclados no uniformes (eritroleucoplasia), presenta superficie irregular, nodular, exofítica o moteada, son sintomáticas (fig. 17).<sup>47,48</sup>





Figura 17. Fotografía de una leucoplasia heterogénea donde se observan manchas rojas y blancas en el borde izquierdo de la lengua. Tomada de: [https://actualidadmedica.es/articulo/803\\_ao01/](https://actualidadmedica.es/articulo/803_ao01/)<sup>49</sup>

La leucoplasia verrugosa proliferativa una variante que suele ser más extensa, Tienden a abarcar grandes áreas de mucosa con márgenes bien definidos. Se presentan como una o varias placas simples blancas, queratósicas, homogéneas que aumentan su tamaño, lenta y progresivamente, y se transforman en lesiones con superficie verrugosa o como formas polipoides (forma de coliflor) menos queratinizadas. Se encuentra con mayor frecuencia en la mucosa bucal, encía y lengua; es más frecuente en mujeres de edad más avanzada; estas tienen la mayor probabilidad de malignizarse en carcinoma de células escamosas (fig. 18).<sup>49</sup>



Figura 18: fotografía de leucoplasia verrugosa proliferativa en el borde lateral de la lengua donde se observa una placa blanca de gran tamaño con superficie verrugosa tomada de: [https://actualidadmedica.es/articulo/803\\_ao01/](https://actualidadmedica.es/articulo/803_ao01/)<sup>49</sup>



Histopatológicamente se observa una variedad de cambios epiteliales que van desde una inofensiva hiperplasia epitelial con hiperqueratosis e hiperortoqueratosis hasta varios grados de displasia epitelial donde hay un aumento del volumen celular y nuclear, así como pleomorfismo e hiperplasia de las células basales. Presencia de núcleos hiper cromáticos con nucleolos agrandados prominentes, aumento de la proporción núcleo/citoplasma, queratinización prematura de células independientes, aumento del índice mitótico, mitosis por encima de la capa basal, pérdida de polaridad celular, disminución de la adhesión celular, crestas epidérmicas bulbosas/fusionadas (Fig. 19 y 20).<sup>44,50</sup>

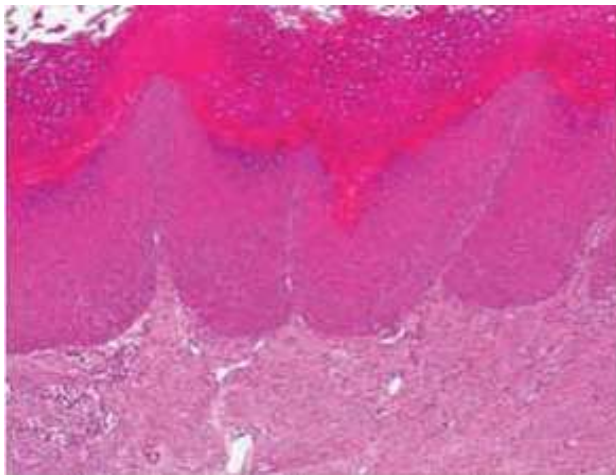
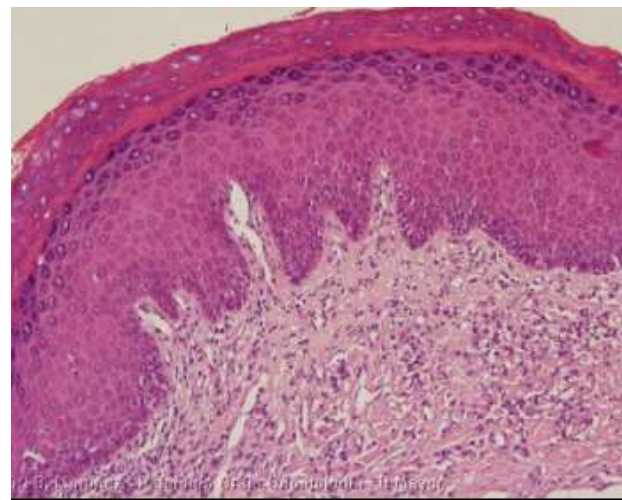


Figura 19: Micrografía a 100X de leucoplasia donde se observa Hiperqueratosis paraqueratósica con acantosis marcada en ausencia de cambios displásicos tomada de <https://www.actasdermo.org/es-la-leucoplasia-oral><sup>44</sup>

Figura 20: Micrografía con H&E de leucoplasia donde se observa hiperortoqueratosis, con displasia epitelial leve. Hay una gruesa capa de ortoqueratina, estrato granuloso, y papilas levemente irregulares, con leve infiltrado mononuclear en corion. Tomada de <http://patoral.umayor.cl/patoral/lbc/lbc.html>

51





Se dice que existe displasia epitelial leve cuando el epitelio presenta alteración citoarquitectónica que se limita al primer tercio del epitelio y atipia celular mínima, displasia moderada cuando la alteración citoarquitectónica se extiende al tercio medio del epitelio con atipia celular asociada. Y cuando las alteraciones citoarquitectónicas con suficiente atipia celular se extiende dentro del tercio medio del epitelio puede ser indicativo de una displasia severa.

Debido al potencial de malignización se recomienda estrecha vigilancia para observar cualquier cambio como presencia de úlceras o cambios superficiales. De ser necesario utilizar auxiliares de diagnóstico para detectar mitosis celular incrementada, de ser así realizar biopsia de la zona.

### **III. Carcinoma de células escamosas**

El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (CCECyC) es un tumor sólido maligno, que se origina en el epitelio escamoso estratificado de la mucosa del tracto aerodigestivo superior, se caracteriza por presentar diferentes grados de diferenciación histológica y un elevado potencial invasivo y metastásico.<sup>52</sup>

Ocupa el sexto lugar en prevalencia a nivel mundial, con más de 650 000 nuevos casos por año, y 350 000 muertes. En México, el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello ocupa 5 % de todas las neoplasias, la zona que con mayor frecuencia presenta el VPH es la orofaringe, seguida por la cavidad oral y la laringe.<sup>52, 53</sup>

El carcinoma de células escamosa (CCE) también es conocido como espinocelular, epidermoide y escamocelular se le atribuye el 90 % del total de los casos en la cavidad bucal y casi 4 % de los casos de neoplasias malignas en la totalidad del organismo. Afecta más a personas que se encuentran en la quinta y sexta décadas de la vida. Sin embargo, se han comenzado a detectar



casos en jóvenes, incluso, sin la presencia de los factores como tabaco o alcohol. El CCE puede originarse en cualquier región de la mucosa oral con una ligera predilección por los bordes laterales y la superficie ventral de la lengua, piso de la boca, mucosa yugal y paladar duro.<sup>54</sup>

Se ha determinado que la etiología del carcinoma de células escamosas aparte del tabaco y el alcohol está dada por el VPH 16 y 18 representado del 90 al 95% de los casos y también por los VPH 6 y 11.

Clínicamente en su etapa inicial es indoloro y puede originarse tanto de mucosa sana como de una lesión potencialmente cancerizable. En algunos casos las lesiones aparecen como un engrosamiento ligero sobre fondo rojo o blanco, lo que conduce a nódulos o úlceras. Las úlceras pueden tener un componente exofítico, endofítico o mixto, mientras que los bordes son altos e indurados. La úlcera y la tumoración se encuentran fijas a planos profundos y en estadios avanzados suelen ser dolorosas (fig. 21). Y en otros puede observarse como lesiones clásicas de leucoplasia, eritroplasia o leucoeritroplasia y leucoplasia verruciforme proliferativa (fig. 22).<sup>21,54</sup>



Figura 21. Fotografía de carcinoma de células escamosas a partir de una úlcera en el borde lateral de la lengua tomada de: <https://www.uv.es/medicina-oral/><sup>55</sup>



Figura 22. Fotografía de carcinoma de células escamosas a partir de una eritroplasia en el borde lateral de la lengua tomada de: <https://www.uv.es/medicina-oral/><sup>55</sup>



Histopatológicamente el carcinoma de células escamosas se clasifica según su grado de diferenciación como pobremente diferenciado, moderadamente diferenciado o bien diferenciado. Cuando se observa queratina se denomina moderadamente diferenciado o bien diferenciados. Y cuando la queratina disminuye de manera considerable son pobremente diferenciados. Sin embargo, en todos se va a presentar displasia epitelial severa con pleomorfismo celular, pleomorfismo nuclear, mitosis incrementadas y anormales, nucleolos prominentes queratinización individual, perlas de queratina y pérdida de la estratificación (fig. 23).<sup>21, 54</sup>

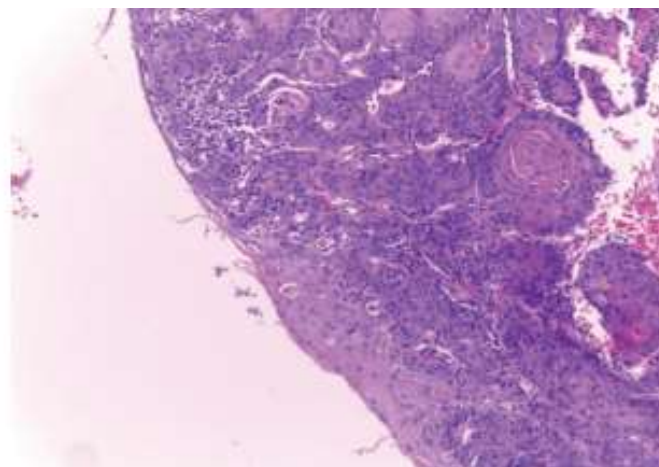


Figura 23. Micrografía con H&E de carcinoma de células escamosas bien diferenciado donde se observan nidos invasivos rodeados por exudado inflamatorio crónico y queratinización. tomada de: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/odovtos/v19n1/2215-3411-odovtos-19-01-00043.pdf><sup>56</sup>



El CCE se caracteriza por ocasionar destrucción local y metástasis a distancia, diseminándose a los pulmones, hígado y huesos, o cualquier otro órgano. La metástasis ocurre por los ganglios linfáticos cervicales.

Clínicamente cuando un ganglio está afectado, se observa un aumento de volumen que al realizar la palpación de la cadena ganglionar se identifican masas induradas y firmes. En algunos casos, se observa de manera bilateral.<sup>54</sup>

Como tratamiento está indicado la resección quirúrgica con amplios márgenes de seguridad. Sin embargo, se debe de tomar en cuenta que antes del procedimiento quirúrgico se debe realizar una biopsia siempre y cuando la lesión ulcerativa sea de origen desconocido que permanece sin signos de curación después de dos semanas, de probable etiología que no responda al tratamiento adecuado después de dos semanas y después de la eliminación de factores precipitantes trascurridas dos semanas.<sup>21</sup>

#### **d. ETAPAS DEL CÁNCER ORAL**

Para determinar hasta donde se ha diseminado el cáncer oral existe una clasificación por etapas (estadificación). Cada etapa, estadio o fase del cáncer por así llamarla va a determinar el pronóstico para las personas que padecen esta enfermedad y así hacer la mejor elección del tratamiento. Por regla general, mientras más bajo sea el número, menos es la propagación del cáncer. Además, dentro de una etapa, una letra menor significa una etapa menos avanzada.

Los cánceres de la cavidad oral y de la orofaringe se dividen en aquellos que contienen ADN del VPH (llamado p16 positivo) y los cánceres que no contienen VPH (p16 negativo). Debido a que los cánceres p16 positivos tienen un mejor pronóstico que los cánceres p16 negativos, se usan sistemas de estadificación diferentes.<sup>57</sup>





El sistema **TNM** (Tumor, Ganglio, Metástasis) del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) que se puso en vigor en el 2018 es el utilizado para los cánceres de la cavidad oral y orofaringe.<sup>57</sup>

El sistema TNM de estadificación se basa en tres puntos principales:

- La **(T)**: Indica la extensión del tumor principal y hacia cuáles tejidos, de la cavidad oral o de la orofaringe se ha propagado.
- La **(N)**: Indica si el cáncer se ha propagado a los ganglios (nódulos) linfáticos adyacentes.
- La **(M)**: Indica si el cáncer se ha propagado (**metástasis**) a órganos distantes.

Después de T, N, M se agregan números y letras para proporcionar información sobre cada uno de estos factores y formar una categoría

- Los números del 0 a 4 indican la gravedad del cáncer en forma creciente.
- La letra X significa que “no puede ser evaluado” porque la información no está disponible. Y las demás letras indican subgrupos.

Una vez que se asignan las categorías T, N y M, se combina la información en una agrupación por etapas a fin de asignar una etapa general en: 0, I, II, III y IV. La etapa IV es la única que se subdivide en A, B y C. Es importante decir, que este sistema es universal para el cáncer oral y en cuestiones del cáncer oral asociado al VPH no todas las categorías y etapas son aplicables.<sup>58</sup>

Para una mejor comprensión la tabla 3 muestra descrito el sistema TMN para el cáncer oral y de orofaringe asociado al VPH con sus etapas y categorías.<sup>57,</sup>

58



Tabla 3: Descripción del sistema TNM para cáncer oral

Etapa	Categoría	Descripción
I	T0	No existe evidencia de tumor primario
	T1	El tumor mide 2 cm de diámetro o más pequeño.
	T2	El tumor mide más de 2 cm, pero menos de 4 cm de diámetro.
	N0	El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos.
	N1	El cáncer se ha propagado a un ganglio linfático del mismo lado de la cabeza o del cuello donde está el tumor primario; este ganglio linfático no mide más de 3 cm de diámetro.
	M0	No hay propagación a distancia
II	T0	No existe evidencia de tumor primario
	T1	El tumor mide 2 cm de diámetro o es más pequeño
	T2	El tumor mide más de 2 cm, pero menos de 4 cm de diámetro.
	N2	Incluye tres subgrupos: <b>N2a:</b> El cáncer se ha propagado a un ganglio linfático ubicado en el mismo lado que el del tumor primario; el ganglio linfático mide más de 3 cm de diámetro, pero no mide más de 6 cm. <b>N2b:</b> El cáncer se ha propagado a dos o más ganglios linfáticos del mismo lado que





<b>II</b>		<p>el del tumor primario, pero ninguno de los dos mide más de 6 cm de diámetro.</p> <p><b>N2c:</b> El cáncer se ha propagado a uno o más ganglios linfáticos sobre ambos lados del cuello o sobre el lado opuesto al del tumor primario, pero ninguno de ellos mide más de 6 cm de diámetro.</p>
	M0	No hay propagación a distancia
	T3	El tumor mide más de 4cm de ancho
	T4	<p>Incluye dos subgrupos:</p> <p><b>T4a:</b> El tumor está extendiéndose hacia las estructuras cercanas (enfermedad local moderadamente avanzada).</p> <p>En cavidad oral: El tumor está expandiéndose hacia los huesos maxilar y mandibular o del rostro, el músculo interno de la lengua, la piel del rostro, los senos maxilares, hueso alveolar inferior, nervio trigémino rama mandibular, piso de boca, la piel del mentón y de la nariz.</p> <p>En la orofaringe: El tumor está expandiéndose hacia la laringe, músculo de la lengua, huesos como el pterigoideo medio, el paladar duro y la mandíbula.</p> <p><b>T4b:</b> El tumor está expandiéndose hacia estructuras cercanas y áreas o tejidos más profundos (enfermedad local muy avanzada).</p>



		<p>Tanto para el cáncer oral como el orofaríngeo: El tumor está expandiéndose hacia otros huesos, como los platos pterigoideos o la base del cráneo; rodea la arteria carótida interna.</p> <p>Para el cáncer oral: El tumor está expandiéndose hacia el espacio masticador.</p> <p>Para el cáncer orofaríngeo: El tumor está expandiéndose hacia un músculo llamado músculo pterigoideo lateral, la nasofaringe.</p>
	N0	El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos
	N1	El cáncer se ha propagado a un ganglio linfático del mismo lado de la cabeza o del cuello donde está el tumor primario; este ganglio linfático no mide más de 3 cm de diámetro.
III	T3	El tumor mide más de 4 cm de ancho.
	T4	<p>Incluye dos subgrupos:</p> <p><b>T4a:</b> El tumor está extendiéndose hacia las estructuras cercanas (enfermedad local moderadamente avanzada).</p> <p>En cavidad oral: El tumor está expandiéndose hacia los huesos maxilar y mandibular o del rostro, el músculo interno de la lengua, la piel del rostro, los senos maxilares, hueso alveolar inferior, nervio trigémino rama mandibular y piso de boca.</p>



<b>III</b>		<p>En la orofaringe: El tumor está expandiéndose hacia la laringe, músculo de la lengua, huesos como el pterigoideo medio, el paladar duro y la mandíbula.</p> <p><b>T4b:</b> El tumor está expandiéndose hacia estructuras cercanas y áreas o tejidos más profundos (enfermedad local muy avanzada).</p> <p>Tanto para el cáncer oral como el orofaríngeo: El tumor está expandiéndose hacia otros huesos, como los platos pterigoideos o la base del cráneo; rodea la arteria carótida interna.</p> <p>Para el cáncer oral: El tumor está expandiéndose hacia el espacio masticador.</p> <p>Para el cáncer orofaríngeo: El tumor está expandiéndose hacia un músculo llamado músculo pterigoideo lateral, la nasofaringe.</p>
	N2	<p>Incluye tres subgrupos:</p> <p><b>N2a:</b> El cáncer se ha propagado a un ganglio linfático ubicado en el mismo lado que el del tumor primario; el ganglio linfático mide más de 3 cm de diámetro, pero no mide más de 6 cm.</p> <p><b>N2b:</b> El cáncer se ha propagado a dos o más ganglios linfáticos del mismo lado que el del tumor primario, pero ninguno de los dos mide más de 6 cm de diámetro.</p>



		<b>N2c:</b> El cáncer se ha propagado a uno o más ganglios linfáticos sobre ambos lados del cuello o sobre el lado opuesto al del tumor primario, pero ninguno de ellos mide más de 6 cm de diámetro.
	M0	No hay propagación a distancia
<b>IV</b>	Cualquier T	<b>T0:</b> No existe evidencia de tumor primario. <b>T1:</b> El tumor es de 2 cm de diámetro <b>T2:</b> El tumor mide más de 2 cm de diámetro, pero menos de 4 cm <b>T3:</b> El tumor mide más de 4 cm de ancho. <b>T4a:</b> El tumor está extendiéndose hacia las estructuras cercanas (enfermedad local moderadamente avanzada). En la cavidad oral: El tumor está expandiéndose hacia los huesos maxilar y mandibular, del rostro, el músculo interno de la lengua, la piel del rostro, los senos maxilares, hueso alveolar inferior, nervio mandíbular y piso de boca. En la orofaringe: El tumor está expandiéndose hacia la laringe, músculo de la lengua y huesos como el pterigoideo medio, el paladar duro y la mandíbula. <b>T4b:</b> El tumor está expandiéndose hacia los huesos platos pterigoideos y la base del cráneo y rodea la arteria carótida interna. (enfermedad local muy avanzada).



<b>IV</b>		<p>Para el cáncer oral: El tumor está expandiéndose hacia el espacio masticador.</p> <p>Para el cáncer orofaríngeo: El tumor está expandiéndose hacia músculo pterigoideo lateral y la nasofaringe.</p>
	Cualquier N	<p><b>N0:</b> El cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos.</p> <p><b>N1:</b> El cáncer se ha propagado a un ganglio linfático del mismo lado de la cabeza o del cuello donde está el tumor primario; este no mide más de 3 cm de diámetro.</p> <p><b>N2</b> incluye tres subgrupos:</p> <p><b>N2a:</b> El cáncer se ha propagado a un ganglio linfático ubicado en el mismo lado que el del tumor primario; el ganglio linfático más de 3 cm de diámetro, pero menos de 6 cm</p> <p><b>N2b:</b> El cáncer se ha propagado a dos o más ganglios linfáticos del mismo lado que el del tumor primario, pero ninguno de los dos mide más de 6 cm de diámetro.</p> <p><b>N2c:</b> El cáncer se ha propagado a uno o más ganglios linfáticos sobre ambos lados del cuello o sobre el lado opuesto al del tumor primario, pero ninguno de ellos mide más de 6 cm de diámetro.</p> <p><b>N3:</b> El cáncer se ha propagado a un ganglio linfático que mide más de 6 cm de diámetro.</p>
	M1	<p>El cáncer se ha propagado a sitios distantes fuera de la región de la cabeza y del cuello.</p>



#### **4. PROTOCOLOS PARA LA DETECCIÓN DEL CÁNCER ORAL ASOCIADO AL VPH EN EL CONSULTORIO DENTAL**

En el cáncer oral efectuar un diagnóstico correcto y a tiempo favorece el pronóstico, evolución y tratamiento del paciente por ello es importante que durante su práctica clínica el cirujano dentista sepa identificar lesiones de la mucosa oral con sospecha de riesgo oncogénico ya que la detección temprana de lesiones asociadas al VPH en la mucosa bucal resulta imprescindible en la prevención del cáncer oral.

El diagnóstico clínico es la principal herramienta para la detección de lesiones potencialmente malignas, apoyados en el conocimiento de la anatomía normal, la anamnesis y la adecuada exploración clínica, así como de métodos auxiliares antes de llegar a realizar una biopsia.<sup>59</sup>

Varios investigadores afirman que mientras más aumenta el nivel de especialización por parte de los cirujanos dentistas, menor es el conocimiento sobre las lesiones potencialmente malignas, y se ha concluido que solo un 17.8% de los profesionales en esta área se percatan de la presencia de ellas en la cavidad oral.<sup>60</sup>

Como ya se sabe el cáncer oral es la sexta causa de muerte en nuestro país y el VPH el causante del 90% de los carcinomas orales, por ende, es importante contar con métodos que sirvan de coadyuvantes en la detección de estas lesiones y que hagan para los cirujanos dentistas y odontólogos más fácil y preciso el posible diagnóstico; ya que la mayoría de las veces ellos son el primer contacto con estas lesiones.

Con esta finalidad han aparecido recientemente protocolos para la detección del cáncer oral asociado al VPH que tratan de complementar los datos proporcionados por la clínica, valorando los niveles de riesgo y saber a quién



remitir en caso de sospecha de malignidad, así como instruir en la correcta realización una biopsia en caso de requerirla.

### **a. ANAMNESIS**

La anamnesis es la serie de preguntas que constituyen la historia clínica del paciente uno de los documentos más importantes y el cual es el primer paso en la consulta odontológica. Debe de contener datos generales del paciente como: nombre, sexo edad, ocupación, estado civil y procedencia, también padecimientos actuales y de los últimos dos meses. Así como el motivo de consulta incluido el tiempo de evolución. <sup>21,61,62</sup>

Antecedentes personales patológicos donde se deben incluir padecimientos infecciosos de la infancia y trastornos sistémicos. Antecedentes heredofamiliares que abarcan padecimientos infecciosos, sistémicos y neoplásicos de familiares de primera línea, es decir; padres, hermanos e hijos, aunque hayan fallecido. <sup>21,61,62</sup>

Antecedentes personales no patológicos que implican la existencia del consumo de drogas, alcohol y tabaco con edad de inicio, frecuencia, cantidad y fecha de suspensión si existe; ingesta de medicamentos considerando nombre, duración del tratamiento y las hospitalizaciones en donde se deben incluir la fecha, duración de estadía y razón. También las transfusiones y posibles trasplantes. <sup>21,61,62</sup>

Datos ginecobstetricios que recaban información acerca de número de embarazos, partos, cesáreas, abortos, menstruación: incluye fecha de la última menstruación y menopausia con fecha de inicio. Dentro de este mismo apartado, investigadores del *Journal of the American Dental Association* sugieren que se realicen preguntas como ¿Edad de inicio de vida sexual? ¿Número de parejas sexuales? ¿Uso de protección? ¿Tipo de prácticas sexuales? Donde se incluye sexo anal, vaginal y sexo oral ¿Tipo de relaciones? homosexuales o heterosexuales ¿Uso de protección en prácticas



sexuales orales? y ¿última relación sexual? para todos los géneros de manera rutinaria ya que aseguran que estas preguntas pueden ser la clave para la prevención de los cánceres orales y orofaríngeos causados por el virus del papiloma humano transmitido a través del sexo. <sup>18, 62</sup>

## **b. EXPLORACIÓN CLÍNICA**

La exploración clínica es el segundo paso en la consulta odontológica. Debe hacerse rutina, la cuidadosa y sistemática exploración de la cavidad oral en busca de posibles alteraciones que pudieran derivar en lesiones malignas en un futuro, incrementándose en detalle cuando existan los factores predisponentes ya recabados en la anamnesis.<sup>62</sup>

Para realizar una adecuada examinación de la mucosa bucal es indispensable tener una fuente de luz directa artificial. También es importante destacar que antes de realizar la exploración el paciente debe retirar sus prótesis o aparatos ortopédicos removibles. Se debe utilizar guantes cubrebocas y auxiliarse de abatelenguas, espejo dental y gasas. <sup>21</sup>

La facultad de odontología de la UNAM en su manual de procedimientos<sup>63</sup> recomienda que la exploración se realice en el siguiente orden:

1. Se coloca al paciente de manera frontal y con la boca cerrada, se inicia la exploración observando la simetría, forma, textura y color de los labios (fig. 24).



Figura 24: Exploración de los labios hay que observar color, forma, textura y simetría.





2. Se observa la mucosa de las comisuras labiales que no presente signos de irritación o resequedad. Se realiza la eversión de los labios y se observa la mucosa labial interna, surcos vestibulares, frenillos labiales y sitios de inserción, así como color, textura y humedad (fig. 25).



Figura 25: exploración de la mucosa interna de los labios, frenillos labiales v surcos vestibulares.

3. Se pide al paciente que abra la boca y con ayuda de un espejo se realiza la exploración de las mucosas bucales vestibulares observando, color y textura, se examinan los orificios de los conductos parotídeos, el espacio retromolar, la línea alba y verificar que coincida con la línea de oclusión (fig. 26).



Figura 26: Exploración de las mucosas vestibulares, espacio retromolar y línea alba.



4. Se le indica al paciente que saque y proyecte la lengua para examinar el dorso de esta. Con una gasa se hace una suave tracción de la punta de la lengua y con la ayuda del espejo se examina el tercio posterior del dorso de la lengua, la V lingual y su base. En seguida se observan los bordes y se ejerce nuevamente tracción de la punta hacia las comisuras opuestas y se observa la parte posterior de la lengua en la zona de las papilas foliadas (fig.27).



Figura 27: A. Exploración del dorso de la lengua; B. exploración del borde de la lengua y tercio posterior.

5. El siguiente paso es examinar la cara ventral de la lengua y el piso de boca haciendo que el paciente lleve la punta de su lengua al borde de los incisivos centrales, se deben observar los orificios de los conductos de las glándulas sublinguales, así como el color y textura del piso de boca (fig. 28).



Figura 28: Exploración de la cara ventral de la lengua y el piso de boca



6. Se continua con la examinación del paladar duro, paladar blando y la parte anterior con ayuda del espejo observando el color, forma y textura de la mucosa de revestimiento. Palpar las rugas palatinas y parte anterior del rafe papalino (fig. 29).



Figura 29: Exploración del paladar duro, paladar blando, rafe palito y rugas palatinas

7. Con la ayuda del espejo se deprime la lengua en su parte posterior y se pide al paciente que pronuncie una “A” prolongada. Revisar úvula y pared posterior de la cavidad oral (fig. 30).



Figura 30: exploración de la pared posterior de la cavidad bucal y la úvula

8. Se va ahora a examinar las encías empezando por la mandíbula en su región vestibular desde la zona del tercer molar derecho hasta el sector



anterior siguiendo hasta el tercer molar izquierdo. Se continua por la encía de la zona lingual ayudándose del espejo. Después se examina la encía del maxilar siguiendo el mismo orden antes ya mencionado observando color y textura (fig. 31).

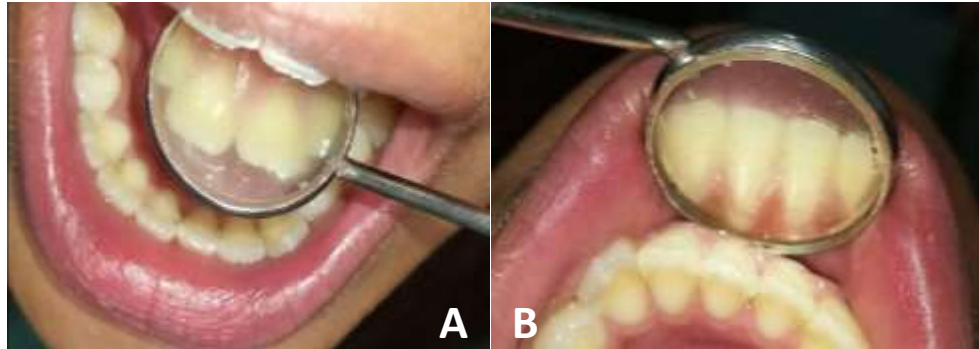


Figura 31: A. Exploración de la mucosa vestibular y lingual de la mandíbula B. exploración de la vestibular y palatina del paladar.

9. Se realiza el conteo de las piezas dentales, se revisa movilidad y si existe presencia de dolor (fig. 32).



Figura 32: Exploración del número las piezas dentales, dolor y movilidad de ellas

10. Posteriormente se realiza la palpación de las glándulas salivales submandibulares. Para ello se va a colocar una mano en el borde mandibular y con dos dedos de la otra mano se palpa la glándula, la cual se presiona gentilmente a través del piso de boca (fig. 33).



Figura 33: Exploración de las glándulas salivales submandibulares

11. Ahora se continua con la palpación de la glándula parótida. Para ello se colocan dos dedos de una mano dentro de la cavidad oral y se presiona el carrillo al mismo tiempo que se palpa con la otra mano la piel de la mejilla a la altura de la región parotídea (fig. 34).



Figura 34: Exploración de la glándula parótida

12. Finalmente se procede a examinar la cadena linfática cervical. Primero el observador se coloca por detrás del paciente y se procede a palpar bilateralmente primero los ganglios submentales, luego se sigue por el borde de la mandíbula hasta la altura del borde anterior del musculo masetero y se palpa el ganglio yugulodigástrico y al seguir hacia atrás los



ganglios parotídeos. Se sigue por detrás de la oreja para palpar los ganglios troauriculares y los occipitales (fig. 35).



Figura: 35: Exploración de la glándula linfática cervical. Empezando por los ganglios submentales.

13. Y por último se pide al paciente que gire la cabeza hacia un lado para observar cómo se marca el músculo esternocleidomastoideo contralateral y en su borde anterior palpar los ganglios cervicales (fig. 36).



Figura 36: exploración del esternocleidomastoideo y de los ganglios cervicales

### **c. MÉTODOS AUXILIARES PARA LA DETECCIÓN DEL CÁNCER ORAL POR VPH**

En caso de encontrar alguna lesión en la mucosa bucal la utilización de métodos auxiliares es el tercer paso en la consulta odontológica esto con la finalidad de descartar o detectar alguna posible malignidad.





Dentro de estos métodos auxiliares tenemos la utilización de colorantes como el: azul de toluidina, y el lugol. Los métodos a base de luz fluorescente, los basados en enjuagues bucales, los métodos mediante biomarcadores para VPH, la inmunohistoquímica y finalmente los más convencionales como la biopsia.

### I. Azul de toluidina

Es un colorante acidofílico y metacromático que pertenece al grupo de las tiacidas. Su característica principal es que tiñe selectivamente componentes ácidos como sulfatos, carboxilatos y radicales fosfatos, incorporados en el DNA y RNA de las células neoplásicas.

Uno de los kits más comerciales es el *OraTest* (fig. 37) que recientemente, se introdujo al mercado, es un producto desarrollado en Estados Unidos, cuya sensibilidad y especificidad es de 93.9 consta de tres elementos: Frasco 1 con una solución acuosa al 1%; frasco 2, ácido acético al 1% y frasco 3 con la tinción de azul de toluidina.<sup>64,65</sup>



Figura 37. Presentación comercial del OraTest con tres frascos como contenido tomado de: [http://www.exodontia.info/Oral\\_Cancer-Oral\\_Screening.htm](http://www.exodontia.info/Oral_Cancer-Oral_Screening.htm)<sup>64</sup>

La forma de uso es la siguiente:



1. Una vez localizada la lesión sospechosa. Se le da al paciente la mitad de la solución 1 y se pide que lo mantenga en la boca por 20 segundos y después escupa.
2. Se le pide que se enjuague con el ácido acético por 20 segundos
3. Posteriormente se realiza un lavado y difusión por la boca con la mitad de la solución 3 de toluidina durante 60 segundos y el paciente debe escupir nuevamente.
4. Se repite la tinción utilizando el remanente de la solución 3 y se enjuaga con agua dos veces.

Las posibles lesiones y zonas de riesgo se van a colorear en azul oscuro de manera que, una retención de colorante que no es eliminada con el enjuague, debe considerarse sospechosa, y deberá practicarse la biopsia convencional.

Existe otro kit propuesto por el departamento de patología de facultad de odontología de la UNAM<sup>66</sup> es el *KITTEST* (fig. 38) el cual consiste en un instructivo, un frasco de ácido acético y otro con azul de toluidina con un punch desechable y estéril, y también se incluye dos frascos de formol al 10% para preservar la muestra en caso de ser necesario realizar una biopsia.



Figura 38: Presentación comercial del *KITTEST* desarrollado el departamento de patología de la FO UNAM. Tomada de [https://www.dgcs.unam.mx/boletin/bdboletin/2016\\_421.html](https://www.dgcs.unam.mx/boletin/bdboletin/2016_421.html) <sup>66</sup>





El objetivo de este kit es que el odontólogo que encuentre una lesión que le provoque duda se ponga en contacto con el Centro CEDIVIPA del departamento de patología bucal de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Odontología (FO) de la UNAM y vía chat se le asesora en la exploración para determinar la naturaleza de la lesión y tratamiento. Asimismo, se solicita el envío de una fotografía por teléfono celular para que los patólogos del departamento orienten al profesionalista, y si está indicado la toma de biopsia.

La utilización del kit se realiza de la siguiente manera:

1. Previamente realizada la exploración bucal adecuadamente y localizada la posible lesión sospechosa con un hisopo se coloca el ácido acético en la lesión y se deja por 20 segundos
2. Se coloca después con un hisopo nuevo el azul de toluidina en la lesión y se deja por 60 segundos.
3. Finalmente, con una gasa se retiran los excedentes del pigmento.

Las lesiones donde exista posible mitosis acelerada y zonas de riesgo se van a colorear en un azul más intenso que al resto de la mucosa, de manera que debe considerarse sospechosa (fig. 39). Se deberá tomar una fotografía y mandarla al centro para su seguimiento como ya se indicó anteriormente.

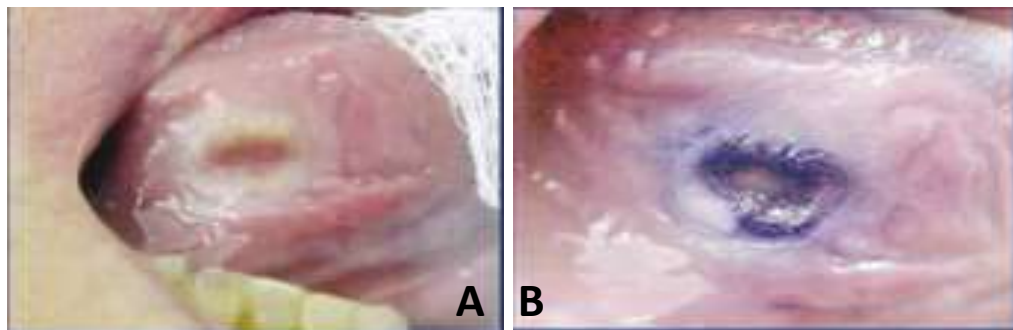


Figura 39: Aplicación clínica del azul de toluidina. A. Se muestra la lesión sin colorante y B. imagen con azul de toluidina. Tomada de: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenido=5653065>



## II. Lugol

El yoduro de lugol es una tinción utilizada por su afinidad al glucógeno de las células epiteliales, dando como resultado una tinción que va de verde a marrón. En el caso de presencia de VPH en alguna lesión la coloración de las células será caoba- marrón. <sup>67</sup>

Se caracteriza en que las células que contengan más glucógeno retendrán la tinción, y aquellas con menor glucógeno no la retendrán. Es decir que las células epiteliales normales como contienen gran cantidad de glucógeno presentaran más tinción que las células carcinomatosas que contienen muy poco glucógeno, y, por tanto, la reacción con el lugol no se producirá o será muy tenue. <sup>67</sup>

La composición del kit (fig. 40) es la siguiente: 1 frasco de yoduro de lugol (2 gramos) con yoduro de potasio (4 gramos), 1 de ácido acético al 1% y agua destilada (100 cc).



Figura 40: Presentación farmacéutica del lugol, ácido acético y agua destilada para uso clínico tomada de: <https://www.farmalatina.cl/producto/listado-de-reactivos/> <sup>67</sup>

La utilización de este método es de la siguiente manera:

1. Una vez localizada la lesión de sospecha se le aplica el ácido acético al 1% durante 20 segundos.



2. Después se aplica la solución de lugol durante 20 segundos
3. Finalmente, se vuelve a aplicar ácido acético durante otros 20 segundos y se lava con agua destilada.

Las lesiones de posible riesgo oncogénico no se van a contener la coloración o lo harán de manera muy ligera en un tono marrón (fig. 41).



Figura 41: Aplicación clínica con la técnica de lugol donde se muestra la coloración en una lesión en el borde de la lengua. Tomada de:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1882761613000380><sup>68</sup>

### III. Luz fluorescente

El uso de la luz fluorescente como método de diagnóstico en la detección de cáncer oral asociado a VPH es otro método. La base de esto es que la luz es absorbida de forma distinta por el tejido epitelial sano y el anormal según la actividad metabólica presente. Se trata de someter la zona sospechosa a la iluminación directa mediante un foco de luz fluorescente y establecer el nivel de reflexión. En el tejido sano la absorción es completa, es decir que, la luz no se refleja, no se ilumina o queda simplemente oscura, mientras que, en el tejido anormal, se refleja la luz en forma de mancha blanca o en otras tonalidades.

59

Entre los métodos más comerciales está el *VELSCOPE VX*, en el que se usa la luz fluorescente más una serie de filtros ópticos, que facilitan diferenciar los tejidos sanos, de los supuestamente malignos, con diferentes tonalidades.



El *VELSCOPE VX* (fig. 42) es un dispositivo de mano compuesto por una cabeza convencional intraoral y una extraoral especialmente para los odontólogos que emite una luz azul a salvo dentro de la cavidad oral, la cual excita los fluoróforos naturales de la superficie del epitelio a través de la membrana basal, ya que, es aquí donde suelen comenzar los cambios premalignos y en el estroma por debajo del epitelio, causando una fluorescencia. Y un filtro oral por fluorescencia, que hace posible la visualización de fluorescencia, mediante el bloqueo de la luz reflejada azul dando un contraste entre tejido normal y anormal.<sup>59,67</sup>



Figura 42: Presentación comercial del VELSCOPE Vx con todos sus componentes tomada de: <https://velscope.com/product/velscope-vx-value-bundle/><sup>69</sup>

La forma de utilizarlo es de la siguiente manera:

1. Una vez realizado el examen clínico como ya se indicó anteriormente y se localizó la zona de la lesión en sospecha se coloca la cabeza intraoral de VELSCOPE VX y se enciende durante dos minutos.
2. La parte extraoral va a mostrar toda la zona iluminada, el tejido anormal aparecerá como un área irregular y oscura que resalta contra el patrón normal, verde fluorescente del tejido sano a su alrededor (fig. 43).

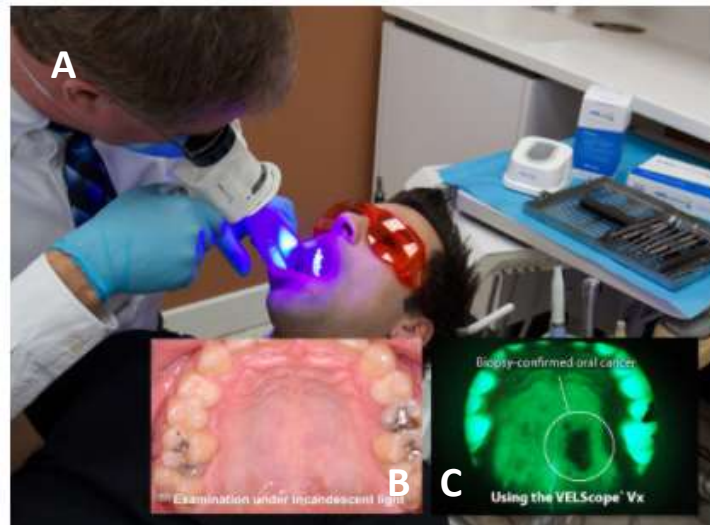


Figura 43: A. Aplicación clínica del VELSCOPE Vx donde se muestra B. cómo se ilumina la mucosa sana y C. con una posible lesión en una zona oscura tomada de: <https://velscope.com/velscope/velscope-technology/><sup>70</sup>

Otro método es el *ViziLite* (Fig. 44) que como el anterior, también es un método basado en la luz fluorescente. Es un sistema de identificación y marcado de lesiones bucales. Se compone de una fuente de luz quimioluminiscente (*ViziLite*) que es una cápsula está formada por una cubierta exterior de plástico flexible y un vial interior de vidrio frágil y un retractor donde se coloca.<sup>71,72</sup>



Figura 44: Presentación comercial del ViziLite tomada de <https://wiltodontalassoc.com/blog/vizilite-oral-cancer-screening-can-save-your-life/><sup>71</sup>



La forma de utilizarlo se describe a continuación:

1. Se realiza la exploración clínica rutinaria, localizada la lesión se procede al aclarado de la boca con solución de ácido acético al 1% durante 1 minuto y el paciente debe expectorar.
2. Se va a activar la cápsula de quimioluminiscencia para ello se rompe el vial de vidrio y se agita la capsula para mezclar los contenidos para que produzcan una luz de color blanco azulado con una longitud de onda de 430-580 nm, que dura alrededor de 10 min.
3. Se prepara el sistema retractor ViziLite y se coloca hacia la boca.
4. Se atenúan las luces de la habitación para beneficiar aún más el proceso de iluminación.

La luz expone cualquier lesión o área de tejido anormal que sería invisible a simple vista. El tejido sano de la boca absorbe naturalmente ViziLite y presentan un color azulado o se mostrará oscuro, pero se acentúa cualquier decoloración del tejido anormal que van a reflejar la luz en color blanco (fig. 45).



Figura 45: Aplicación clínica del ViziLite donde se muestra la iluminación de las posibles lesiones. Tomada de: <https://www.haasdental.com/vizilite.html><sup>73</sup>



#### IV. Biomarcadores para VPH

Otro de los protocolos también utilizados en la detección del cáncer oral asociados al VPH son los que contiene biomarcadores que detectan el ADN y ARN viral presentes en la saliva mediante el PCR (reacción de cadena de la polimerasa) que permiten conocer la presencia o no del VPH con un 100% de certeza si la muestra se ha tomado adecuadamente, mediante citología exfoliativa o enjuagues bucales o cualquier medio que pueda permitir la recolección de células epiteliales

Uno de los más comerciales es el *OraRisk HPV Complete Genotyping* (Fig. 46) que permite al odontólogo detectar la presencia de VPH oral, así como establecer un riesgo para desarrollar cáncer oral y determinar las condiciones adecuadas de remisión al especialista y control. Identifica un total de 51 tipos de VPH oral entre ellos el 16 y 18 que son de alto riesgo y los 32 y 33 que son propios de la cavidad oral.<sup>74,75</sup>

El kit contiene: 12 juegos de suministros para la prueba. Y cada juego contiene: 1 Ampolla de solución salina estéril, 1 tubo colector en forma de embudo con tapón de rosca, 2 etiquetas de código de barras, bolsa de plástico para muestras y envío nocturno estándar de FedEx a OralDNA Labs para análisis de ADN-PCR, y se envía una notificación por correo electrónico al odontólogo cuando el informe de resultados electrónico está disponible en un lapso de 24hrs.



Figura 46: Presentación comercial del kit *OraRisk HPV Complete Genotyping* tomada de: <https://dprlive.wordpress.com/2010/02/26/product-launch-oraldna-labs-orarisk-hpv-diagnostic-test/><sup>74</sup>





La forma de usarlo es la siguiente:

1. Abra los suministros de recolección e inspeccione visualmente el contenido. Verificar que la solución salina sea transparente, incolora y este sellada la ampolleta.
2. Dar al paciente la ampolleta previamente abierta y que realice colutorios con la solución salina durante 30 segundos después debe expectorar en el tubo colector embudo.
3. El odontólogo debe retirar y desechar el embudo y luego sellar el tubo de recolección con la tapa roja.
4. Imprima el nombre del paciente y la fecha de nacimiento en las etiquetas de código de barras provistas. Pegue una etiqueta a lo largo del tubo de recolección. La segunda etiqueta es para uso de oficina.
5. Coloqué el tubo de recolección sellado en la bolsa de plástico con cierre hermético para muestras con una almohadilla absorbente y envíe (fig. 47).

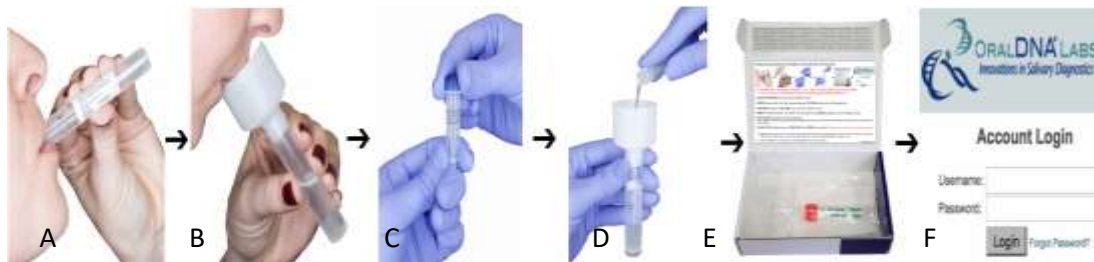


Figura 47: Aplicación clínica del kit *OraRisk HPV Complete Genotyping* tomada de: <https://dprlive.wordpress.com/2010/02/26/product-launch-oraldna-labs-orarisk-hpv-diagnostic-test/><sup>74</sup>

Otro método también utilizado es el *OraICDx* (Fig. 48), se trata de un procedimiento en el cual se toma una muestra en la zona de la lesión sospechosa, mediante un cepillo (brush biopsy) de características especiales y diseñado especialmente para tal fin. El procedimiento es indoloro para el paciente, por lo que no requiere el uso de anestesia tópica o local.<sup>59</sup>





Figura 41: Presentación comercial de *Ora/CDx* tomada de: <https://media.springernature.com/original/springer-static/71>

El kit está compuesto por un cepillo (brush biopsy), un portaobjetos, un fijador y un sobre. Para utilizar este método se debe seguir lo siguiente:

1. Una vez localizada la lesión sospechosa con el cepillo se realiza un tallado de la mucosa.
2. La muestra obtenida es depositada en un portaobjetos y sellada mediante un fijador.
3. El portaobjetos se introduce en un recipiente plástico y mediante un sobre postal protegido, la muestra es remitida al laboratorio, donde se le colocará una tinción y será analizada un procedimiento automatizado en el que intervienen un sistema computadorizado de análisis de la imagen microscópica (fig. 49).
4. A continuación, se emite un informe detallado al dentista por correo electrónico.

El resultado obtenido se califica como: "Negativo" que no hay evidencia de actividad o lesión precancerosa o cancerosa en la muestra; "Atipia": que contiene células anormales que podrían indicar una lesión precancerosa y "Positivo": se aprecian células displásicas, indicativas de lesión cancerosa.

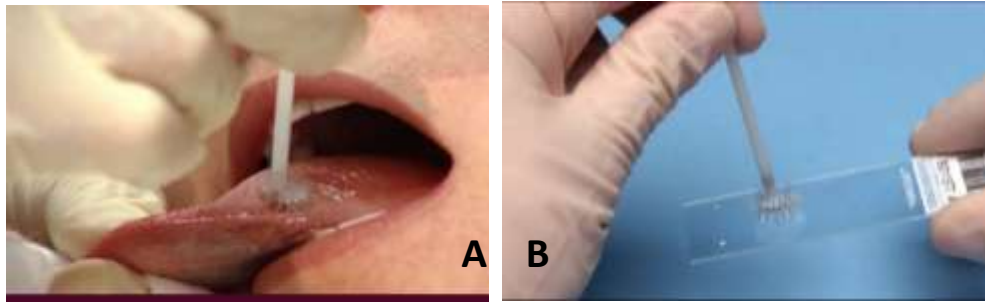


Figura 49: Aplicación clínica del OralCDx donde se observa A. la utilización del brush y B. Colocación de la muestra en el portaobjetos tomada de: <https://adaa.cdeworld.com/courses/21096-oral-cancer-genetics-from-diagnosis-to-treatment> <sup>76</sup>

## V. Inmunohistoquímica para el VPH oral

La inmunohistoquímica es otro método de diagnóstico basado en el proceso de detección de antígenos en un tejido fijado en parafina mediante la utilización de anticuerpos específicos y que luego es observado en el microscopio óptico. En el caso del VPH, la proteína p16 es la que ha sido descrita como un marcador potencial para la presencia de displasia en la mucosa de la cavidad oral. Se han observado que la mayoría de las neoplasias de la mucosa oral que expresan p16 están precedidas por lesiones orales asociadas a VPH, y dan como resultado una tinción positiva para esta proteína (fig. 50). <sup>77</sup>

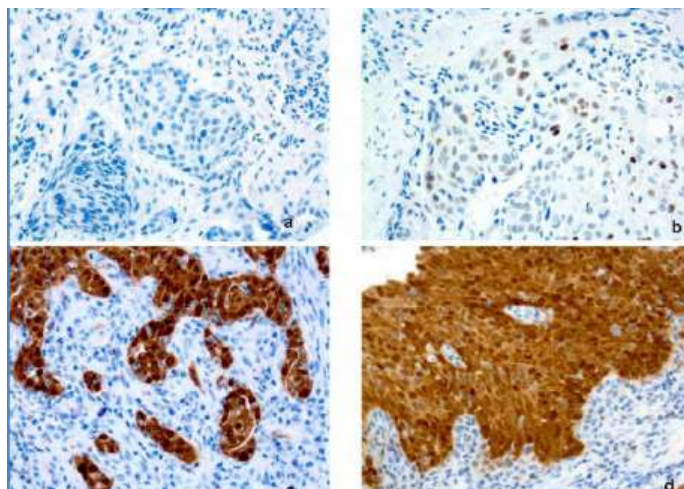


Figura 50. Técnica de inmunohistoquímica con estado de positividad de la p16. a) Ausencia de tinción; b) Tinción leve; c) Tinción difusa; d) Tinción fuerte tomada de: <https://core.ac.uk/download/pdf/62901114.pdf> <sup>77</sup>



También se han descrito las proteínas E6 que forman oligómeros y está a su vez es un transactivador transcripcional que se une al ADN bicatenario. Tiene actividad transformadora que inactiva, con ubiquitina-proteína ligasa E6-AP, la proteína supresora de tumores TP53 / p53 humana dirigiéndola a su degradación logrando identificar los anti-HPV16 E6 + HPV18 E6.

Actualmente en el mercado existe un producto llamado *ab70* de la marca *Abcam* que contiene una gama de anticuerpos monoclonales recombinantes y líneas celulares para la detección de virus del papiloma humano en tejido de la cavidad oral y la laringe. Este va a utilizar los frotis y biopsias a una concentración de 100 µg a 1 mg / ml para detectar una banda de aproximadamente 16.5 kDa. La banda de 16.5 kDa corresponde al HPV-18 y la banda de 17 kDa al HPV-16 (fig. 51).<sup>78</sup>

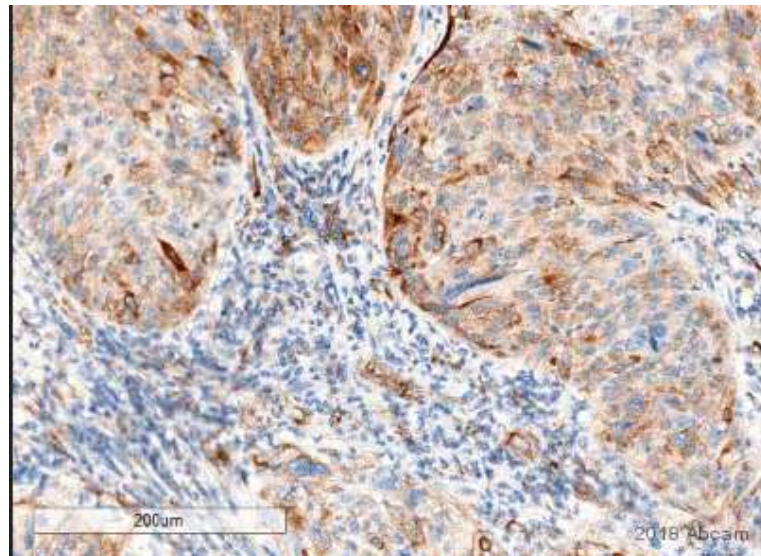


Figura 51: Tejido de carcinoma de células escamosas incluido en parafina y fijado con formalina teñido para anticuerpos HPV16 E6 + HPV18 E6 usando *ab70* a una dilución 1/200 en análisis inmunohistoquímico. Tomada de: <https://www.abcam.com/hpv16-e6-hpv18-e6-antibody-c1p5-ab70.html?productWallTab=ShowAll><sup>78</sup>



## CONCLUSIONES

- El VPH tiene gran afinidad a las células epiteliales de la mucosa anogenital y mucosa bucal, debido a sus mismas características, teniendo la capacidad de formar papilomas, condilomas, verrugas e hiperplasias, y también de malignizar lesiones como las leucoplasias y carcinomas de células escamosas. En cavidad oral esta última representa el 95% de los casos y se relaciona a la presencia de los VPH 16 y 18 principalmente.
- El sexo oral sin protección es la principal vía de contagio para la infección de VPH y su práctica ha aumentado entre la población joven en los últimos 20 años y por ende los casos reportados de cáncer oral asociados a este virus también han aumentado, considerándose un problema de salud pública en el país.
- El odontólogo en su práctica clínica es el primer contacto con el paciente en posible riesgo oncogénico por lo que es importante que sepa la existencia de protocolos para la detección de lesiones por VPH posiblemente malignas y así realizar un diagnóstico precoz y a tiempo.
- Se propone que durante la anamnesis de la historia clínica se integren preguntas sobre la vida sexual del paciente como una forma preventiva del cáncer oral asociado al VPH y que se realice una correcta exploración clínica de manera rutinaria ya que esto va a portar el 90% del diagnóstico en la consulta.
- Hoy en la actualidad existe un gran variedad de métodos que ayudan a la detección del cáncer oral por VPH en etapas tempranas, los cuales se pueden utilizar en el consultorio dental de manera rutinaria, entre los que encontramos las tinciones como el azul de toluidina y el lugol; la quimioluminiscencia con productos como el Velscope, y el Vizilite, y los métodos a base de biomarcadores para VPH específicos como son el oralrisk VPH complete y el oralCDx que este último combina la citología exfoliativa así como la inmunohistoquímica.



## REFERENCIAS

1. Cortés Alaguero Caterina. Genotipado del virus del papiloma humano en CINI, S.L. Ed. Área de innovación y desarrollo. [ Internet] 2017. [consultado Feb. 2021] Pag 12. Disponible en: <https://www.3ciencias.com/wp-content/uploads/2018/05/Genotipado.pdf>
2. López Tricas José Manuel. Virus del papiloma 1985. Rev. Info. Farm. [internet] 2011. [consultado feb. 2021] disponible en: <https://sites.google.com/a/info-farmacia.com/info-farmacia/historia/virus-del-papiloma-1985>
3. Ochoa Carrillo Francisco Javier. Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I/III. Gaceta Mex. Onco. México. [internet] 2014. [consultado Feb. 2021] vol. 13 N.º 5 disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-virus-del-papiloma-humano-desde-X1665920114805966>
4. Ramella Rosas María. González Inés Ma. Capítulo 25: Infecciones virales. Negroni Martha. Microbiología estomatológica: fundamentos y guía práctica. 2da ed. Buenos Aires. Ed. Medica panamericana. 2009. Pag 432- 440.
5. López Santos Gerardo, et. at. Aspectos generales de la estructura, clasificación y la replicación del virus del papiloma humano. Rev. Med. IMSS, México, [internet]. 2015. [consultado feb. 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2015/ims152h.pdf>.
6. Sanabria Negrín José G. Virus del papiloma humano. Rev. Cien. Med. [internet] 2009. [Consultado Feb. 2021]. Vol. 13 (N.º 4) Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942009000400019&lng=en&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942009000400019&lng=en&tlng=en)



7. Torres Hortal M. Moreno Camacho Ma. A. Capítulo 285; Enfermedades causadas por papilomavirus y poliomavirus. Rozman Ciril y F. Cardellach. Medicina interna. Vol.2 18 ed. España. ed. Elsevier. 2017 pág. 2339-2341
8. De la Fuente Villareal David, et. at. Biología del papiloma humano y técnicas de diagnóstico. UANL, Elsevier. 2010 [consultado Feb. 2021] disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-universitaria-304-articulo-biologia-del-virus-del-papiloma-X1665579610901659#:~:text=Enfermedades%20causadas%20por%20OVPH.,circunstancias%20pueden%20experimentar%20transformaci%C3%B3n%20maligna>.
9. Gonzales Martínez Gerardo, José Núñez Troconiz, Historia natural de la infección por el virus del papiloma humano: una actualización. Invest. Clin. [internet] 2014. [consultada Feb. 2021] vol. 55 (N.º 1) Disponible en: [http://www.scielo.org/ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0535-51332014000100009&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.org/ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0535-51332014000100009&lng=en&tlng=en)
10. Elsevier conect. [internet] Tipos de papiloma humano y sus asociaciones con otras enfermedades. España. 2019. [consultado Feb.2021]. disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/tipos-de-papilomavirus-humanos-y-sus-asociaciones-con-otras-enfermedades>
11. Estrada Pereida Gladys Aida, et. at. Infección por virus del papiloma humano en la cavidad bucal. Santiago, Cuba. Medisan. [internet] 2015 [consultado feb. 2021] vol. 19. N.º 3 Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192015000300002&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192015000300002&script=sci_arttext&tlng=en)
12. Armendáriz Hinojos Denisse A. Prevalencia de los tipos del papiloma humano en hombres que tienen sexo con hombres en Chihuahua,





México. México. Acta. Univ. [internet] 2016 [consultado Feb. 2021] vol. 26 (N.º 5) disponible en:

[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0188-62662016000500062#B6](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0188-62662016000500062#B6)

13. Miramontes Flores G. María, et. at. Prevalencia de genotipos de VPH en México y en el mundo detectados mediante linear array. Rev. Med. IMSS, México. [internet]. 2015. [consultado en feb. 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2015/ims152c.pdf>
14. Navarro Meza María Cristina, et. at. Genotipificación de Papilomavirus Humano en cavidad oral de personal médico. México. Rev. Med. MD [internet] 2018. [consultado Feb 2021] disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmed/md-2017/md172f.pdf>
15. Serena Gómez Eduardo, et. at. Prevalencia del VPH en el Proceso de Malignización de lesiones de Vías Aerodigestivas Superiores. México. Int. J. odontostomat. [internet] 2011 [consultado feb 2021] disponible en: [http://www.ijodontostomatology.com/wp-content/uploads/2018/04/2011\\_v5n1\\_001.pdf](http://www.ijodontostomatology.com/wp-content/uploads/2018/04/2011_v5n1_001.pdf)
16. Medina M.L. et. at. Consideraciones actuales sobre la presencia de papilomavirus humano en la cavidad oral. Madrid. Av. Odontoestomatol. [internet] 2010 [consultado feb 2021] vol. 26. N.º 2 disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-12852010000200002](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852010000200002)
17. Caballero AG. Heredia, Palacios López GG. Castillo Hernández MC. et al. Prevalencia y tipificación de genotipos del virus del papiloma humano en mujeres del área metropolitana del valle de México. México. Gineco obstec. Mex. [internet] 2017 [consultado en feb 2021] vol. 85 N.º 12 pág. 809-818 disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0300-90412017001200809&lng=es&nrm=iso#:~:text=El%20primer%20estudio%20de%20VPH,%2C%2053%2C%2031%20y%2018.](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412017001200809&lng=es&nrm=iso#:~:text=El%20primer%20estudio%20de%20VPH,%2C%2053%2C%2031%20y%2018.)



18. Sánchez-Cab Bendor, Hernández Solís Sandra E. et al. Epidemiología de la infección oral por VPH en sujetos sanos. Yucatán, México. Rev. Chile. Infec [internet], 2017. [consultado Feb 2021] vol.34 N.º 6 disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182017000600557&lng=en&nrm=iso&tlng=en#aff1](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182017000600557&lng=en&nrm=iso&tlng=en#aff1)
19. American Dental Association. VPH, cánceres de cabeza, cuello y boca. [internet] mouth healthy [consultado feb 2021] disponible en: <https://www.mouthhealthy.org/es-MX/az-topics/h/hpv-and-oral-cancer#:~:text=El%20c%C3%A1ncer%20oral%20es%20s%C3%B3lo,c%C3%A1nceres%20de%20cabeza%20y%20cuello.>
20. Rocha Rodríguez Ma. Del Rocío, Juárez Maritza Evangelina, Ruiz Jiménez María Monserrat, Ramírez Banda Xóchilt Guadalupe, Gaytán Sánchez María del Refugio, et al. Identificación de los factores de riesgo para contraer el virus del papiloma humano en sexoservidoras. S. L. P. México. Rev. Cubana. Ginecol. Obst. [internet] 2012 [consultado Feb 2021] vol. 38 N.º 2 pág. 244-255 disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-600X2012000200011](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2012000200011)
21. Gaitán cepeda Luis Alberto. Medicina y patología bucal: guía diagnóstica de lesiones de la mucosa bucal. México. Trillas 2015. Pág. 13, 63-64, 81-83 110-114.
22. De Long Leslie, Burkhat Nancy, capítulo 16: Lesiones elevadas con superficie rugosa o papilar. Patología oral y general en odontología 2ª ed. Barcelona, ed. WolterskluwerHealth. 2013. Pág. 926-952
23. The Digital Pathology groups. Papilloma escamoso oral [Internet] Brown Medical School. [consultado Marzo 2021] Disponible en: [https://www.brown.edu/Courses/Digital\\_Path/systemic\\_path/hn/squamouspapilloma.html?fbclid=IwAR32aptkmlAYgtjzspzs7HyCU\\_iG-cbapUw2A-UOAOj5tnpJabh\\_qylkC6dq](https://www.brown.edu/Courses/Digital_Path/systemic_path/hn/squamouspapilloma.html?fbclid=IwAR32aptkmlAYgtjzspzs7HyCU_iG-cbapUw2A-UOAOj5tnpJabh_qylkC6dq)





24. Requena L. Histopatología de las infecciones víricas cutáneas más frecuentes. España. Journal books actas dermo sifiliograficas. [internet] 2010 [consultado marzo 2021] vol. 101 N.º 3 pág. 201-2016 disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000173101000102X>
25. Ángeles de la teja Eduardo. Martínez Sandoval Eduardo. Rodríguez Téllez Jorge. Ramírez Paredes Lizbeth Fabiola. Gutiérrez Duran Américo. Galdós Cadena Antonia. Hiperplasia epitelial multifocal. Manifestaciones bucales en niños. Revisión de la literatura. México. Act. Ped. Mex. [Internet] 2008 [consultado marzo 2021] vol. 29 N.º 1 págs. 31-35. Disponible en:  
<https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2008/apm081g.pdf>
26. Vera Iglesias E. Arpa García M. Caminero Sánchez P. Hiperplasia Epitelial Focal. España. Acta. Dermo. Sifiliograficas [internet] 2007 [consultado marzo 2021] vol. 98 N.º 9 disponible en:  
<https://www.actasdermo.org/es-hiperplasia-epitelial-focal-articulo-13110365>
27. WHO. Definición de cáncer. [internet] organización mundial de la salud. 2021 [consultado marzo 2021] disponible en:  
<https://www.who.int/topics/cancer/es/>
28. NIH. ¿Qué es el cáncer? [internet] Instituto Nacional de Cáncer. EE. UU. 2015 [consultado marzo 2021] disponible en:  
<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
29. Montero H. Pablo. Cáncer de cabeza y cuello asociado al virus del papiloma humano: prevención, diagnóstico y tratamiento. San Tiago, Chile. Rev. Med. Clin. Los condes. [internet] 2018 [consultado marzo 2021] vol. 29 N.º 4 disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-cancer-cabeza-cuello-asociado-virus-S0716864018300907>



30. Fernández Bell Noides Manuel. Lescay Arias Michell. Virus del papiloma humano y cáncer: enemigos por derrotar. Cuba. Medisan. [internet] 2015 [consultado marzo 2021] vol. 9 N.º 1 disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192015000100001&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192015000100001&script=sci_arttext&tlng=pt)
31. Contreras William, Venegas Bernardo. Virus papiloma humano en cáncer oral y orofaríngeo. Revisión de la literatura. Chile. Int. J. odontostomat [Internet] 2015 [consultado marzo 2021 vol. 9 N.º 3 disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/ijodontos/v9n3/art12.pdf>
32. Hodward Madeline. El cáncer bucal y su asociación con el virus del papiloma humano. Costa Rica. Rev. Cien. Odon. [Internet] 2010 [consultado marzo 2021] vol. 6 N.º 2. Págs.73-81 disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3242/324227912005.pdf>
33. DGCS. cáncer de boca, el más frecuente de todos los tumores de cabeza y cuello. Boletín UNAM. Ciudad universitaria [internet] 2019. [consultado marzo 2021] disponible en: [https://www.dgcs.unam.mx/boletin/bdboletin/2019\\_519.html](https://www.dgcs.unam.mx/boletin/bdboletin/2019_519.html)
34. García Granados Martin, Tirado Laura. Epidemiología y etología del cáncer de la cabeza y el cuello. Tlalpan, México. Rev. Invest. Can. [internet] 2006. [consultado marzo 2021] disponible en: <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1181662434.pdf>
35. NIH. El virus del papiloma humano y el cáncer [internet] Instituto Nacional de Cáncer. EE. UU. 2015 [consultado marzo 2021] disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/germenes-infecciosos/vph-y-cancer>
36. GLOBOCAN. Cancer of Lip and oral cavity. [internet] OMS. International Agency for Research on Cancer. 2020 [consultado Marzo 2021] disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/1-Lip-oral-cavity-fact-sheet.pdf>



37. GLOBOCAN. Cáncer in México. [Internet] OMS. International Agency for Research on Cancer. 2020 [consultado Marzo 2021] disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-factsheets.pdf>
38. Grajeda Cruz J. A. López Verdín S. Soto Ávila J.J. distribución y riesgo geográfico del cáncer oral en jalisco. Rev. Médico-cien. De SS de Jalisco. Jalisco. [internet] 2019 [consultado marzo 2021] vol. 1 disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/saljalisco/sj-2019/sj191f.pdf>
39. Huidobro Gerardo. Cáncer de boca y papiloma humano, la voz de Galicia. Europa [internet] 2020 [consultado marzo 2021] disponible en: [https://www.lavozdeg Galicia.es/noticia/opinion/2020/02/27/cancer-boca-papiloma-humano/0003\\_202002G27P13991.htm](https://www.lavozdeg Galicia.es/noticia/opinion/2020/02/27/cancer-boca-papiloma-humano/0003_202002G27P13991.htm)
40. García Cuellar Claudia M. Gonzales Ramírez Imelda del Carmen, Granados García Martin. VPH y los carcinomas de cavidad bucal y bucofaringe, cancerología, INCAN, México [internet] 2009 [consultado marzo 2020] vol. 4 disponible en: <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1272302362.pdf>
41. GLOBOCAN. Día internacional de concientización sobre el VPH [Internet] OMS. International Agency for Research on Cancer. 2020 [consultado Marzo 2021] disponible en: <https://infogram.com/4-mar-international-hpv-awareness-day-1h1749vkv91vq6z?live>
42. Espinoza Figueroa Dagoberto, Mazariegos Mayra Alejandra, Alvarado Juana Alejandra. Queratoacantoma. Rev. Fac. Cienc. Med. Honduras. [internet] 2015 [consultado marzo 2021] disponible en: <http://www.bvs.hn/RFCM/pdf/2015/pdf/RFCMVol12-2-2015-7.pdf>
43. Alcalá Pérez Daniel, Ramos Garibay José Alberto, Landi ni Enríquez Vianey Venecia. Queratoacantoma: ¿carcinoma epidermoide, pseudocáncer, precáncer? Aspectos moleculares. Rev. Cen. Dermatol.



Pascua. CDMX [internet] 2019 [consultado marzo 2021] vol. 28 N.º 3 disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/derma/cd-2019/cd193b.pdf>

44. Calatayud Martorell A. Estrada Botella R. Sebastián Bagán J. V. Jiménez Sammatin O. at.e. La leucoplasia oral: definición de parámetros clínicos, histopatológicos y moleculares y actitud terapéutica. Dermtol. Prac. Valencia, España. [internet] 2009 [consultado Marzo 2021] vol. 100 N.º 8 disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-la-leucoplasia-oral-definicion-parametros-articulo-S000173100972280X>
45. Muscio R. Luciano. J. M. Oviedo virus del papiloma humano y el cáncer bucal. Act. Odonto. Ven. Venezuela. [internet] 2012 [consultado marzo 2021] vol. 51 N.º 1 disponible en: <https://www.actaodontologica.com/ediciones/2013/1/art-26/#:~:text=La%20leucoplasia%20pilosa%20bucal%20es,asociadas%20con%20los%20VPH%2034.>
46. Santos sambrano Thainah Bruna. Leucoplasia verrugosa con asentamiento del virus papiloma humano subtipo 33. Reporte de un caso clínico. Rev. San Gregorio. Ecuador [internet] 2020 [consultado marzo 2021] Vol.1 N.º 38 disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/340903160\\_Leucoplasia\\_verrugosa\\_con\\_asentamiento\\_del\\_virus\\_papiloma\\_humano\\_subtipo\\_33\\_Reporte\\_de\\_un\\_caso\\_clinico](https://www.researchgate.net/publication/340903160_Leucoplasia_verrugosa_con_asentamiento_del_virus_papiloma_humano_subtipo_33_Reporte_de_un_caso_clinico)
47. Brigham and Women's hospital, leucoplasia oral, division of oral medicine and dentistry [internet] 2016 [consultado marzo 2021] disponible en: <https://www.brighamandwomens.org/assets/BWH/surgery/oral-medicine-and-dentistry/pdfs/leucoplasia-oral-spanish-bwh.pdf>
48. Miranda Cobos Juzeth Andrea. Identificación del virus del papiloma humano (vph) en Leucoplasias orales y su relación con el grado de



displasia. UCOC, Bogotá. [internet] 2017 [consultado en marzo 2021]  
disponible en:

<https://repository.ucc.edu.co/bitstream/20.500.12494/6593/1/2018-CobosMiranda-Identificaciondelvirusdelpapiloma.pdf>

49. Gonzales Moles Miguel Ángel. Gonzales Ruiz Lucia. Leucoplasia oral, una revisión de los aspectos esenciales de su diagnóstico y tratamiento. Actual med. Granada. [internet] 2018 [consultado marzo 2021] vol. 103 N.º 803 disponible en: [https://actualidadmedica.es/articulo/803\\_a01/](https://actualidadmedica.es/articulo/803_a01/)
50. Pérez Cafarrena Myriam, Crestanello Nese José P. García Corti Soledad. Azar Jorajuria Ana Inés. Leucoplasia verrugosa proliferativa. Act. Odontol. Uruguay. [internet] 2012 [consultado marzo 2021] vol. 9 N.º 2 disponible en: <file:///C:/Users/liz/Downloads/938-Texto%20del%20art%C3%ADculo-3623-1-10-20160316.pdf>
51. Martínez R. Benjamin. Lesiones blancas y precursoras del cáncer oral. Universidad mayor [ internet] 2020 [consultado marzo 2021] disponible en: <http://patoral.umayor.cl/patoral/lbc/lbc.html>
52. Gonzales Umpierrez Natalia. Beovide Cortegoso Verónica. Perfil del Carcinoma Oral de Células Escamosas en el Laboratorio de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología de la Universidad de la República, período 1982-2015. Odontostomatol. Montevideo [internet] 2020 [consultado marzo 2021] vol. 22 N.º 36 disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-93392020000300034](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-93392020000300034)
53. Piña Sánchez Patricia, Alvarado Cabrero Isabel. Infección del virus del papiloma humano como un factor de riesgo para carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. Gaceta Mex. Oncol. México [internet] 2012 [consultado marzo 2021] vol. 13 N.º 3. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-infeccion-del-virus-del-papiloma-X166592011243939X>



54. Mungarro Cornejo G.A. Muñiz Trevizo K. E. at el. El carcinoma oral de células escamosas como un reto diagnóstico en nuestra población: una revisión de la literatura. Rev. Cien. Y Tec. México [internet] 2020 [consultado marzo 2021] vol. 16 disponible en: <https://revistas.uacj.mx/ojs/index.php/cienciafrontera/article/download/3919/3134>
55. Bagán Sebastián José V. Carcinoma oral de células escamosas. Atlas clínico de medicina bucal. Valencia [internet] [consultado marzo 2021] disponible en: <https://www.uv.es/medicina-oral/Docencia/atlas/cancer/1.htm>
56. Boza Oreamundo Yadira V. Carcinoma oral de células escamosas diagnosticado precozmente: Reporte de caso y revisión de literatura. Odovtos. Costa rica. [internet] 2017 [consultado marzo 2021] vol. 1 N.º 19 disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/odovtos/v19n1/2215-3411-odovtos-19-01-00043.pdf>
57. American Cancer Society. Etapas del cáncer de orofaringe y de cavidad oral. EE.UU. [internet] 2021 [consultado marzo 2021] disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-orofaringe-y-de-cavidad-oral/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-por-etapas.html>
58. Infocáncer México. Clasificación por etapas - Cáncer de Orofaringe y cavidad oral. México [internet] 2019 [consultado marzo 2021] disponible: <https://www.infocancer.org.mx/?t=clasificacion-etapas-orofaringe-cavidad-oral>
59. Barbany JR. Cáncer oral. Métodos de diagnóstico (screening) rápido en la consulta odontológica. Av. en odontoestomatol. Barcelona [internet] 2008 [consultado marzo 2021] disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v24n1/original12.pdf>
60. Omaña Cepeda Carlos. Cáncer y precáncer oral. Nuestro papel en su diagnóstico y prevención. Rev. Venez. Invest. Odont. Barcelona.,



España. [internet] 2018 [consultado marzo 2021] vol. 6 N.º 1 disponible en:

<http://erevistas.saber.ula.ve/index.php/rvio/article/viewFile/9103/9064>

61. NORMA Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico. Secretaria de salud, conamed. México [internet] 2012 [consultada marzo 2021] disponible en: [http://www.conamed.gob.mx/publicaciones/pdf/norma\\_oficial.pdf](http://www.conamed.gob.mx/publicaciones/pdf/norma_oficial.pdf)
62. López Adrián. Por qué tu dentista debe preguntarte con quién te acuestas. Journal of the American Dental Association, EE. UU. [internet] 20018 [consultado marzo 2021] disponible en: [https://www.elconfidencial.com/alma-corazon-vida/2018-02-28/por-que-dentista-debe-puede-preguntar-relaciones-sexuales\\_1524186/](https://www.elconfidencial.com/alma-corazon-vida/2018-02-28/por-que-dentista-debe-puede-preguntar-relaciones-sexuales_1524186/)
63. Aldape Barrios Beatriz Catalina. Carrasco Ortiz Dolores. Cruz Chávez Amalia. At el. Manual de procedimientos: Módulo de introducción al diagnóstico. FO, UNAM. Cdmx [internet] 2016 [consultado 2021] disponible en: [http://www.odonto.unam.mx/sites/default/files/inline-files/Intro\\_Diag\\_Explo.pdf](http://www.odonto.unam.mx/sites/default/files/inline-files/Intro_Diag_Explo.pdf)
64. Exodontia. Cáncer bucal: examen bucal. [internet] 2020 [consultado abril 2021] disponible en: [http://www.exodontia.info/Oral\\_Cancer-Oral\\_Screening.html](http://www.exodontia.info/Oral_Cancer-Oral_Screening.html)
65. Aldape Barrios Beatriz C. El dentista general y el cáncer oral. Rev. Mex. Odon. Clin. FO, UNAM, México. [internet] 2008 [consultado abril 2021]. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=56530>
66. Fundación UNAM. UNAM desarrollo kit para detectar cáncer bucal. DGSC, UNAM [internet] 2016 [consultado abril 2021] disponible en: <http://www.odonto.unam.mx/index.php/es/sitios-de-interes-1>, <https://www.fundacionunam.org.mx/vanguardia-unam/unam-desarrollo-kit-para-detectar-cancer-bucal/> y [https://www.dgcs.unam.mx/boletin/bdboletin/2016\\_421.html](https://www.dgcs.unam.mx/boletin/bdboletin/2016_421.html)



67. Algarra C. Alaejos. Aytés L. Berini. Valoración de los métodos de tinción con azul de toluidina y lugol en el diagnóstico precoz del cáncer bucal. av. Odontoestomatol. [internet] 1996. [consultado en abril 2021] disponible en: <http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/96710/1/114071.pdf>
68. Takeshi Nomura. Detección de alteraciones de campo utilizando herramientas útiles para el carcinoma oral de células escamosas. Rev. De la cien. Dental japonesa. Tokio Japón [internet] 2013 [consultado abril 2021] vol. 49 N.º 3 disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1882761613000380>
69. Fine technology. Velscope Vx. [internet] 2015 [consultado abril 2021] disponible en: <http://fineclinic.es/wp-content/uploads/2016/02/VELscope diapos COMPLETO.pdf>
70. Tecnología Velscope [internet] 2021 [consultado abril 2021] disponible en: <https://velscope.com/velscope/velscope-technology/>
71. Sambandham Thirugnana. La aplicación del ViziLite en el cáncer oral. Journal clinical resech. EE. UU [internet] 2013 [consultado abril 2021] disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3576785/>
72. Michel Herrigshaw. Prueba de detección del cáncer oral del ViziLite. DDS [internet] [consultado abril 2021] disponible en: <http://www.uniquesmiles.com/technology/vizilite-plus/>
73. Hasdental center. Examen de detección del cáncer oral. Vizilite. EE. UU. [internet] 2021 [consultado abril 2021] disponible en: <https://www.haasdental.com/vizilite.html>
74. DPR live. Prueba de diagnóstico de VPH OraRisk de OralDNA Labs. Chicago. [internet] 2010 [consultado abril 2021] disponible en: <https://dprlive.wordpress.com/2010/02/26/product-launch-oraldna-labs-orarisk-hpv-diagnostic-test/>





75. Oral DNA. Genotipado completo de VPH OraRisk. Orlando. [internet] [consultado abril 2021] disponible en: <https://www.oraldna.com/test/ohpv-complete/>
76. Collection Instructions for Oral Rinse with Saliva DNA Preservative. Orlando [internet] [consultado abril 2021] disponible en: <https://www.oraldna.com/customerService/OralRinsePreservedCollectionInstructions.pdf>
77. Aguilar Lizarralde Yolanda. Utilidad de la determinación inmunohistoquímica de la proteína p16 en el carcinoma de lengua. correlación con la infección por el virus del papiloma humano. Universidad de Málaga. [internet] 2014 [consultado abril 2021] disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/62901114.pdf>
78. Abcam. Anticuerpo anti-HPV16 E6 + HPV18 E6 [C1P5] (ab70). [internet] 2021 [consultado abril 2021] disponible en: <https://www.abcam.com/hpv16-e6-hpv18-e6-antibody-c1p5-ab70.html?productWallTab=ShowAll>