



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

CICLO DE REPLICACIÓN DEL VPH EN EL EPITELIO
ORAL. LESIONES MÁS COMUNES.

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:

CONSTANZA SANCHEZ CARRILLO

TUTORA: Dra. SANTA PONCE BRAVO

*Vo.Bo.
Santa Ponce Bravo*

Cludia Mejía Velázquez



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.

DEDICATORIAS

A mis padres TERE y JORGE por el amor, apoyo y confianza que me han brindado siempre. Porque también fueron sus desvelos y esfuerzo, ahora es un triunfo más que quiero compartir con ustedes.

A CLAUDIA y RAFAEL por ser mis amigos, maestros y confidentes...

A los grandes amigos que me dejó la facultad ALEJANDRA y ARTURO con los que compartí aventuras, regaños, enojos, risas, llantos y el ser un equipo desde el primer día de clases.

A la DRA. SANTA y DRA. SURISADEY por ser grandes docentes y compartirme conocimientos que ahora sé son vitales para mi vida profesional.

A aquellas personas que fueron mis pacientes en la carrera por ser los primeros en brindarme su confianza.

A la UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO por impulsarme en el desarrollo de mi vida futura.

Índice

Introducción.....	3
1. GENERALIDADES.....	4
1.1 Virus.....	4
1.2 Ciclo de replicación de los virus.....	5
1.2.1 Ciclo lítico.....	5
1.2.2 Ciclo lisogénico.....	9
1.3 Ciclo celular.....	10
1.3.1 Mitosis.....	10
1.3.2 Control del Ciclo celular.....	14
1.3.2.1 Puntos de control del ciclo.....	14
1.4 Apoptosis.....	16
1.5 Histología de piel y mucosa.....	16
1.5.1 Epidermis.....	16
1.5.2 Mucosa.....	19
1.6 Tropismo.....	23
2. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.....	23
2.1 ¿Qué es el VPH?.....	23
2.2 Componentes ultraestructurales del VPH.....	24
2.3 Familia.....	25
2.4 ORFs del VPH.....	25
2.5 Ciclo viral del VPH.....	26
2.6 Infección de la célula hospedera.....	28
2.7 Tipos de VPH.....	30
2.7.1 ¿Cómo diferenciar los tipos de VPH?.....	31
2.8 Epidemiología.....	31
2.9 Vía de transmisión.....	32
2.10 Susceptibilidad del epitelio.....	32
2.11 Clasificación con base al riesgo.....	33
2.12 Prevención.....	34
3. LESIONES MÁS COMUNES POR VPH.....	35
3.1 Papiloma.....	35
3.1.1 Características clínicas.....	35
3.1.2 Localización.....	35
3.1.3 Métodos de diagnóstico.....	35
3.1.4 Características histopatológicas.....	35
3.1.5 Tratamiento.....	36
3.2 Condiloma.....	37
3.2.1 Características clínicas.....	37
3.2.2 Localización.....	37
3.2.3 Métodos de diagnóstico.....	38

3.2.4 Características histopatológicas.....	38
3.2.5 Tratamiento.....	39
3.3 Verruga vulgar.....	39
3.3.1 Características clínicas.....	39
3.3.2 Localización.....	40
3.3.3 Métodos de diagnóstico.....	40
3.3.4 Características histopatológicas.....	40
3.3.5 Tratamiento.....	41
3.4 Hiperplasia epitelial multifocal.....	42
3.4.1 Características clínicas.....	42
3.4.2 Localización.....	43
3.4.3 Métodos de diagnóstico.....	43
3.4.4 Características histopatológicas.....	44
3.4.5 Tratamiento.....	44
Conclusiones.....	46
Bibliografía.....	47

INTRODUCCIÓN

El Virus de Papiloma Humano (VPH) ha tomado gran relevancia en las dos últimas décadas debido al incremento de casos de cáncer cérvico uterino relacionado al VPH, es importante señalar que no todos los serotipos pertenecientes a la familia Papillomaviridae tienen un comportamiento oncogénico, algunos de ellos se comportan como parásitos intracelulares obligatorios con características infectantes.

Por lo tanto el revisar la literatura y conocer los diferentes serotipos de la familia Papillomaviridae es necesario conocer las lesiones que frecuentemente se pueden identificar en la mucosa oral y que no necesariamente desencadenan el desarrollo de un Carcinoma Oral de Células Escamosas conocido como COCE. Por lo que se deben de conocer las características clínicas e histopatológicas de las lesiones que los serotipos de VPH manifiestan en boca o en piel, así como el plan de tratamiento para las lesiones de mayor frecuencia en los pacientes con VPH y la relación de estas lesiones con el subtipo al cual se asocian.

Es importante concientizar a la población de las acciones que se deben de llevar a cabo para la prevención del contagio, ya que se estima que alrededor del 90% de las personas sexualmente activas se contagiaron de algún tipo de VPH a lo largo de su vida.

El presente trabajo tiene como principal objetivo el informar al personal de salud las bases para el conocimiento y detección del virus del papiloma humano. Se enfoca en conocer las características clínicas de las principales lesiones en boca provocadas por este virus, ya que al conocerlas se puede brindar a los pacientes una atención completa y certera.

1. GENERALIDADES

1.1 Virus

Etimológicamente la palabra virus proviene del latín *venenum*, que significa veneno. Los virus son partículas infecciosas que pueden variar su tamaño desde **20 nm (10⁻⁹ metros, es decir la milésima parte de un micrón)** y los más grandes alcanzan los 300 nm, están constituidos por proteínas, un solo ácido nucleico de ADN o ARN y en algunos casos por lípidos y glúcidos también. Poseen una organización estructural simple, no tienen capacidad de replicación, se replican por el mismo ciclo celular de la célula hospedadora.¹

Ultraestructura viral

Cápside, proviene del griego *capsa*, que significa caja; su función es proteger el genoma y dar la simetría viral, está formada por capsómeros ya sea esféricos o prismáticos a su vez formadas por protómeros que son subunidades proteicas.²

Envoltura viral, algunos tipos de VPH poseen una envoltura adicional a la cápside, que corresponde a una bicapa lipoproteica compuesta por peplos. Los virus que poseen envoltura se llaman **virus envueltos**, mientras que los que no tienen envoltura se conocen como **virus desnudos**. Los envueltos son lábiles ante detergentes, ácidos, desecación y temperatura; al romperse su envoltura se inactivan. Deben permanecer en un ambiente húmedo, se propagan mediante gotitas respiratorias, secreciones y transfusiones de sangre; sin embargo, no pueden sobrevivir en el tubo digestivo.²

Los virus desnudos son estables ante cambios de temperatura y desecación, pueden sobrevivir en el estómago e intestino. Son estables ante detergentes, ácidos y proteasas; de manera que mantienen su capacidad de infectividad.²

El **genoma viral o nucleoide** puede ser monocatenario y estar constituido por una cadena (polaridad positiva o negativa) o bicatenario, formado por dos cadenas. Comúnmente los virus ADN son bicatenarios y los ARN monocatenario rodeado por una cubierta proteica

llamada cápside. Al conjunto del núcleo y la cápside se le llama **nucleocápside**.²

Forma viral. La posición de la nucleocápside en el espacio da la simetría del virus esta puede ser: helicoidal, icosaédrica, compleja o binaria. La simetría helicoidal se asemeja a una hélice o una escalera en forma de caracol que puede ser extendida o enrollarse en sí misma. El VPH es un claro ejemplo de un virus con simetría icosaédrica, tiene el aspecto de un poliedro y presenta caras triangulares. En la simetría binaria se presentan tanto la helicoidal como la icosaédrica, característica de los bacteriofagos. Los virus con simetría compleja no contienen cápsides, pueden ser claramente identificables.²

1.2 Ciclo de replicación de los virus

Existen dos tipos de replicación de los virus: el ciclo lítico y el ciclo lisogénico. Las principales diferencias entre ambas replications de los virus consisten en:

- **Ciclo lítico:** cuando el virus se ha introducido a la célula, comienza la transcripción de su ADN, en este proceso el virus lisa a la célula infectada lo que permite la liberación de copias virales al organismo, lo que hace que su infección sea rápida.
- **Ciclo lisogénico:** el ADN del virus se inserta en el ADN de la célula lo que dificulta su detección por el organismo.

Al momento que el virus ingresa en la célula, esta pone todo su mecanismo al servicio del virus que genera muchas copias virales pero solamente del 1 - 10% de ellas llegarán a ser infecciosas. A los virus que entran en el ciclo lítico se les conoce como virulentos. En general, los virus con genoma ADN replican en el núcleo de la célula y los virus con genoma ARN lo hacen en el citoplasma de la célula.¹

1.2.1 Ciclo lítico

Este ciclo tiene cinco fases que son **adsorción, penetración, desnudamiento, multiplicación y liberación.**

- **Fase de adsorción:** el virus entra en contacto con la célula hospedera para introducirse en ella. Los viriones en su estructura poseen proteínas de fijación a receptores en la membrana celular hospedera. En esta fase se evidencia el tropismo, que es la afinidad de un virus de infectar a las células de un tejido u órgano en particular (Fig. 1).³

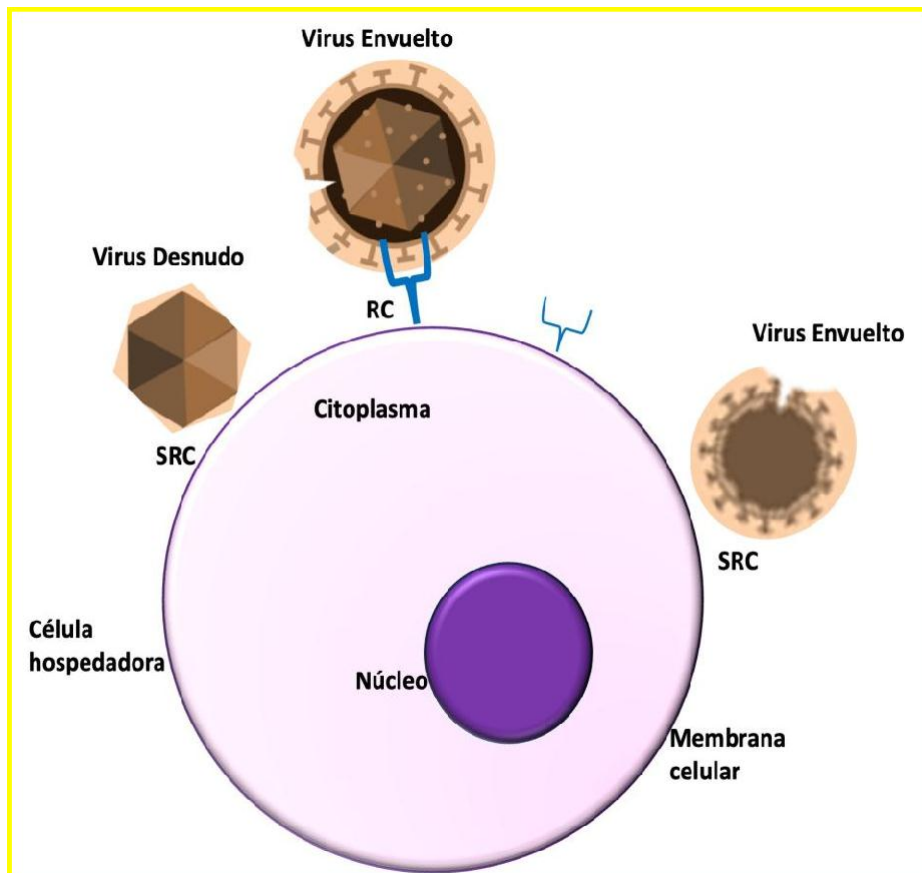


Fig. 1 La célula hospedadora debe contar con los receptores de superficie (RS) que permitan el acoplamiento del virus, si la célula no cuenta con ellos (SRC) el virus no se adhiere y no se da la adsorción (Adaptado de Gonzalez RM. VIRUS III: El ciclo replicativo de los virus [Internet]. Genotipia. ³)

- **Fase de penetración:** cuando el virión se ha adherido a la célula comienza la entrada del genoma viral a la célula por medio de diferentes mecanismos dependiendo de la estructura del virión. En el mecanismo **directo** solo ingresa el genoma del virus, tal es el caso de algunos bacteriófagos como el T4, que dispone de enzimas hidrolíticas que **crean una abertura en la membrana celular** por la que accede el genoma viral. El virus **sin envoltura** ingresa por **endocitosis** mediada por receptores o fusión con la membrana. La membrana citoplasmática se invagina y se produce

un englobamiento del virus, dentro de la célula se forma una vesícula que lo contiene para luego liberarlo (Fig. 2).^{1,3}

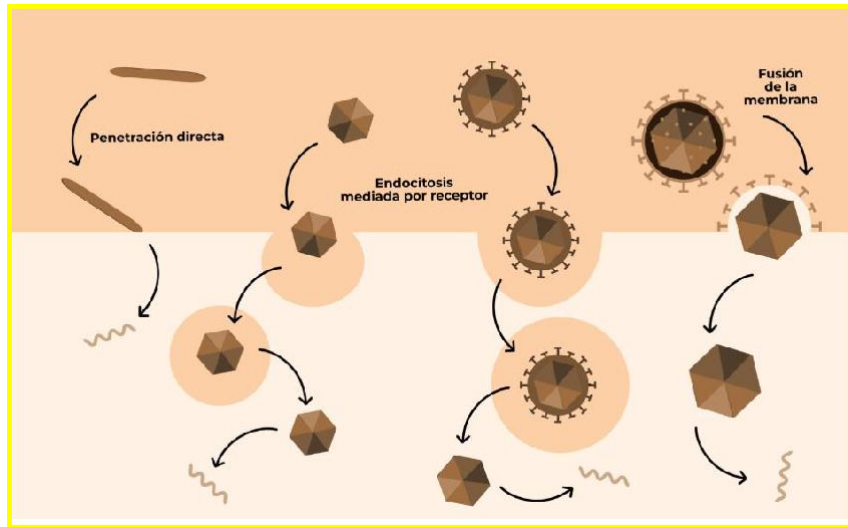


Fig. 2 En la imagen se aprecia la forma como penetra el virus a la célula hospedadora, su ADN se replica en el núcleo celular, se deben encontrar los receptores específicos para que el virus pueda primero adherirse a la membrana celular para posteriormente penetrar, cuando se trata de un virus envuelto la envoltura queda integrada a la membrana celular y penetra con la cápside como sucede con los virus desnudos³

- **Desnudamiento:** en los **virus envueltos** ocurre la fusión con la membrana citoplasmática de la célula hospedadora y se vuelve una, libera la cápside al interior de la célula. Una vez internalizado el virus se da el desnudamiento quedando libre el material genético y la cápside se elimina por medio de enzimas proteicas celulares que la degradan. En la mayoría de los virus ADN, el genoma ingresa en el núcleo de la célula, mientras que en los virus ARN su ácido nucleico permanece en el citoplasma (Fig. 2).^{1,3}
- **Multiplicación:** Ya con el material genético libre dentro de la célula empieza la fase de multiplicación en donde se replica el genoma viral, formando nuevos viriones. Es la etapa de mayor importancia dentro del ciclo, el tipo de mecanismo empleado depende del virus y del ácido nucleico que posea. (Fig.3)^{1,3}

En los **virus ADN** la transcripción se produce de una porción del genoma viral, genes tempranos estructurales, en el núcleo de la célula por medio de una polimerasa. La **traducción de proteínas tempranas no estructurales** se da en el citoplasma de la célula hospedera, cuya función

principal es la replicación del ADN y la inducción de fenómenos dentro de la célula hospedera.

La **replicación del genoma viral** es igual al de las células eucariotas, ya que tiene un carácter conservativo. ¹

- La **transcripción y traducción de proteínas virales tardías** ocurre en el citoplasma, al igual que la síntesis de las proteínas tardías que son de carácter estructural, forman parte de la cápside de los nuevos virus. Al completar su síntesis se desplazan al interior del núcleo de la célula ³.

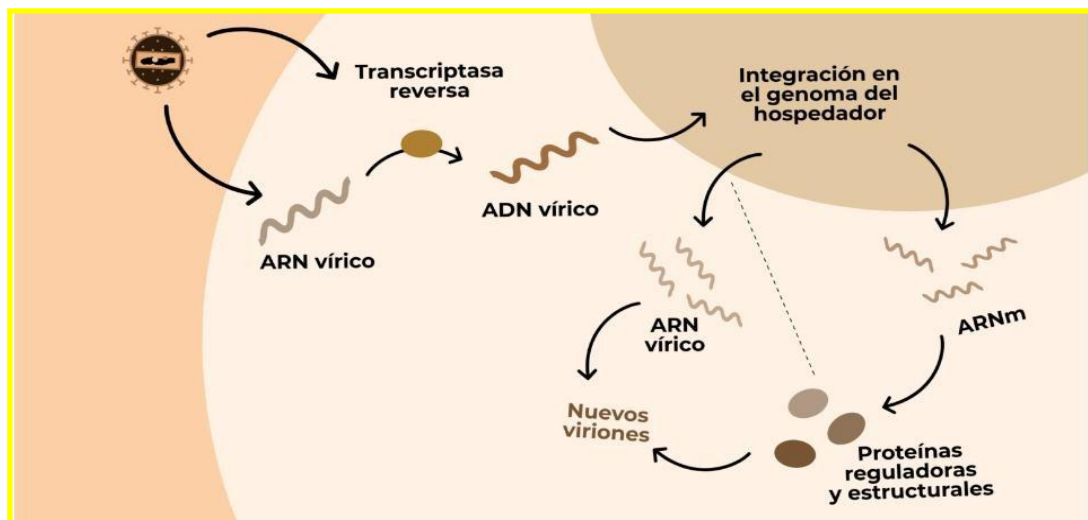


Fig. 3 Replicación de los virus en el interior de la célula hospedadora, cuando se trata de un virus ADN su replicación será en el núcleo celulares, si es ARN se replicará en el citoplasma y si es un lentivirus como el VIH la transcriptasa reversa brindará todo lo necesario en su cambio ultraestructural para su cambio de ARN en ADN y su replicación en el núcleo de la célula ³.

Los **virus ARN** realizan su **ciclo de multiplicación** en el citoplasma. Los virus con ARN de cadena positiva, aunque ya son aptos para la infección, actúan como ARNm, uniéndose a ribosomas y dirigen la síntesis de proteínas. Los virus ARN de cadena negativa son la guía de síntesis del ARNm, no son infecciosos por sí solos ⁴.

Inmediatamente después comienza la fase de **ensamblaje** que consiste en la organización de los elementos para formar la estructura de viriones nuevos para su liberación. Se organiza el ácido nucleico con sus proteínas para formar las nucleocápsides, que pueden estar vacías,

procápside, o con el genoma en su interior. En los virus ADN el ensamblaje se realiza en el núcleo y en los ARN en el citoplasma.⁴

- **Liberación:** los virus que poseen envoltura la adquieren al unirse a regiones de la membrana celular que contienen proteínas virales por gemación. Para la mayoría de los virus ARN es por brotación, en el caso de los virus ADN adquieren su envoltura de la membrana nuclear, posteriormente son transportados por vesículas al aparato de Golgi y así atraviesan el citoplasma por el sistema de endomembranas para fusionarse con la membrana citoplasmática. En esta fase es posible que puedan producirse errores como el generar cápsides vacías o que existan errores en el genoma del virus.³

En el caso de los virus desnudos, durante esta última fase, se destruye la membrana celular lo que produce la lisis de la célula hospedera liberando los viriones al medio. En los virus con envoltura ocurre la brotación, al obtener su envoltura del citoplasma infectado se crea una ventana en la célula por la cual salen los nuevos virus; en algunos casos ésta tiene la capacidad de regenerarse e inmortalizarse.¹

1.2.2 Ciclo lisogénico

En este ciclo el material genético del virión ingresa a la célula por adsorción y penetración, el genoma del virión se integrará al cromosoma de la célula hospedero, de modo que a medida que la célula replica su cromosoma, réplica igualmente el del virus. El virus se transmite de generación en generación celular.¹

Cuando el virus se internaliza en la célula, puede entrar en una fase de latencia en la que se pospone su reproducción. El genoma viral puede permanecer en el citoplasma como plásmido o integrarse en el ADN de la célula, a estos virus los conocemos como virus **atenuados o provirus** y la célula hospedera como célula **lisogénica o temperada**.¹

La **célula lisogénica** continúa con su ciclo de manera normal, por lo que el virus permanece dentro de ella de forma latente, si la célula sufriera algún cambio por condiciones externas y estos afectan su membrana, el virus comenzará el ciclo lítico.¹

1.3 Ciclo celular

Es la serie de pasos que lleva a cabo la célula cuando se le ha instruido a dividirse, ya sea por el control intracelular a cargo de mediadores proteicos (cdk-cinasas dependiente de ciclinas y CKI-proteínas inhibidoras de cinasas dependientes de ciclinas) o control extracelular por mitógenos.

Para su estudio el ciclo celular se divide en dos etapas: **interfase y mitosis.**

La célula se prepara para la división, aumenta de tamaño y duplica su ADN, la **interfase se divide en:**

- **Fase G0:** la célula abandona el ciclo celular y entra en estado de latencia, en el que presentan un metabolismo activo, al recibir algún estímulo vuelve al ciclo celular.
- **Fase G1:** la célula duplica su tamaño y organelos, además de compartimentos moleculares.
- **Fase de síntesis (S):** la célula sintetiza una copia de su genoma y centrosomas para proporcionar a cada una de sus células hijas.
- **Fase G2:** la actividad metabólica es muy alta, permite a la célula incrementar el número de proteínas y organelos para su división.⁵

1.3.1 Mitosis

La célula se prepara para la división, distribuye en dos partes iguales el material genético (segregación de cromosomas) y citoplasma a las dos células hijas, implica dos procesos relacionados mitosis y citocinesis. Se divide en cuatro etapas:

- **Profase:** *en esta etapa los cromosomas (constituidos de dos cromátidas hermanas) se condensan en el núcleo, mientras en el citoplasma se comienza a ensamblar el huso mitótico entre los centrosomas (Fig. 4).*⁵

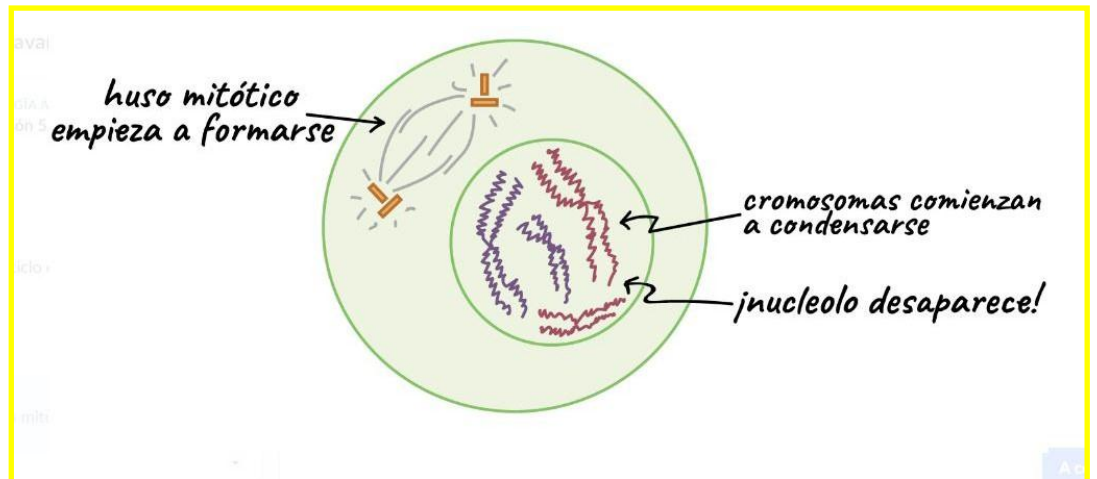


Fig. 4. Imagen donde se representa el inicio de la condensación de los cromosomas en el núcleo. Se representa la formación del huso mitótico. (Tomado de: Khan Academy. Curso: BIOLOGÍA AVANZADA. Lección 5:Ciclo celular ⁶)

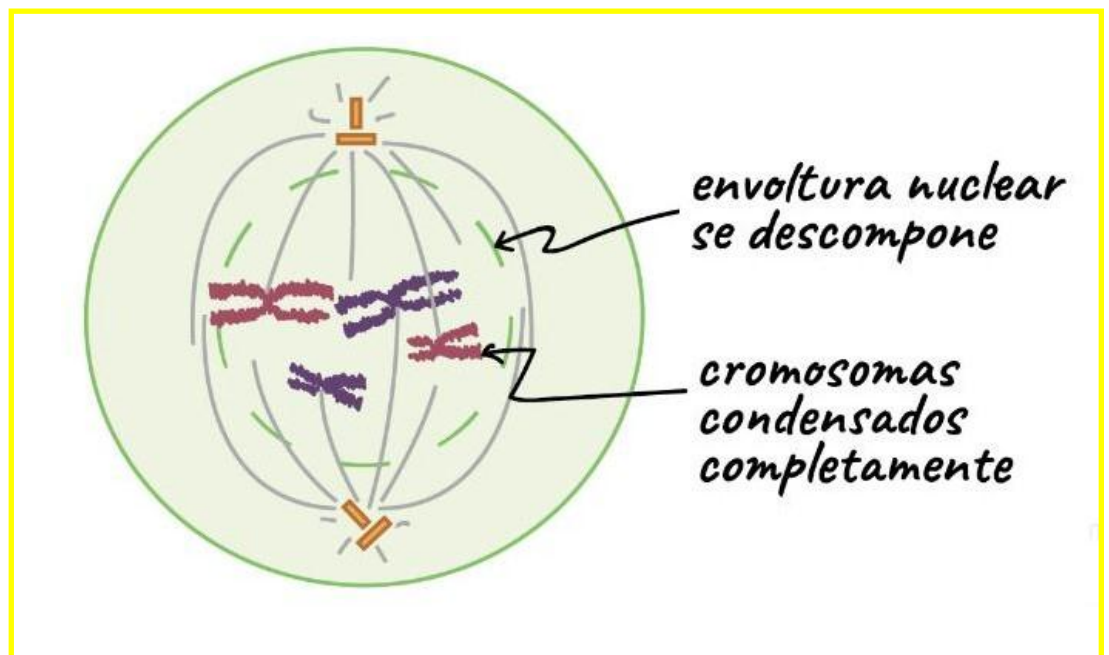


Fig. 5 Se representa la completa condensación del cromosoma y el rompimiento de la membrana nuclear.(Tomado de: Khan Academy. Curso: BIOLOGÍA AVANZADA. Lección 5:Ciclo celular ⁶)

- **Metafase:** Se presenta el rompimiento de la membrana nuclear, de esta manera los cromosomas se pueden unir al huso mitótico (mediante los cinetocoros). Una vez unidos los cromosomas estos se alinean en el ecuador de la célula (Figs. 5 y 6).^{5,6}

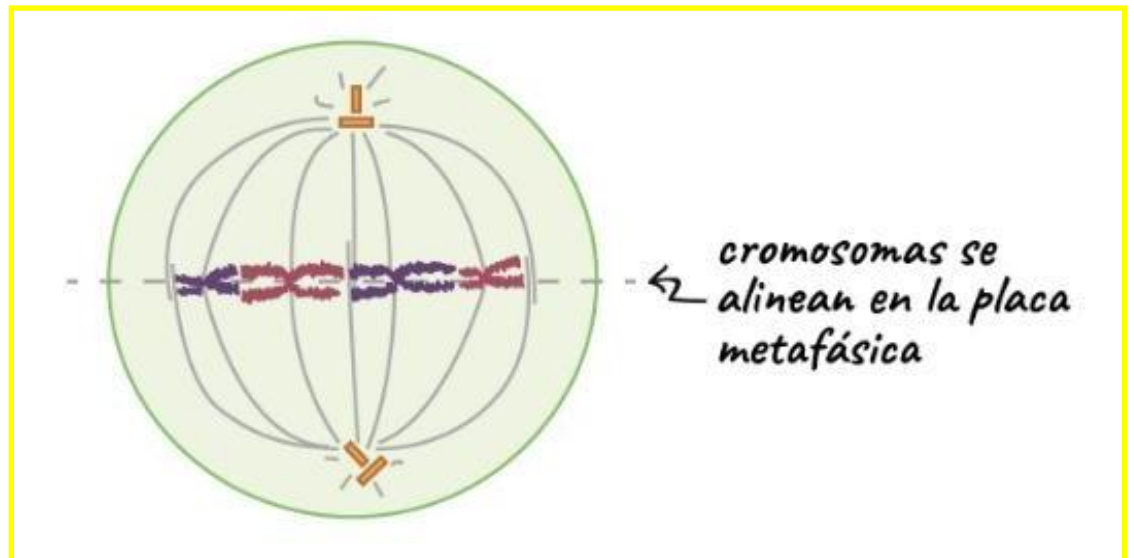


Fig. 6 Se muestra cómo los cromosomas se alinean en el ecuador de la célula. (Tomado de: Khan Academy. Curso: BIOLOGÍA AVANZADA. Lección 5: Ciclo celular ⁶)

- **Anafase:** Se produce la separación de las cromátidas hermanas, las cuales dan lugar a dos cromosomas hijos, los cuales migran hacia polos opuestos de la célula.⁵ (Fig. 7)

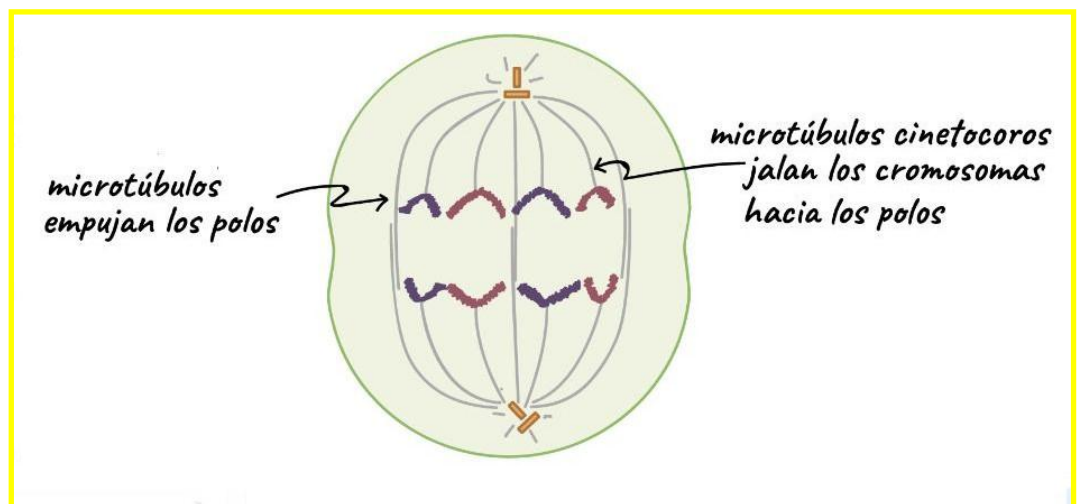


Fig. 7 Se separan los cromosomas las cuales dan lugar a dos cromosomas hijos. Los microtúbulos jalan los cromosomas hacia los polos. (Tomado de: Khan Academy. Curso: BIOLOGÍA AVANZADA. Lección 5: Ciclo celular ⁶)

- **Telofase:** en esta fase ambos juegos de cromosomas llegan a los polos de la célula y adoptan una estructura menos densa, posteriormente se forma nuevamente la envoltura nuclear. Al

finalizar esta fase, la división del citoplasma y sus contenidos comienza con la formación de un anillo contráctil (Fig. 8).⁵

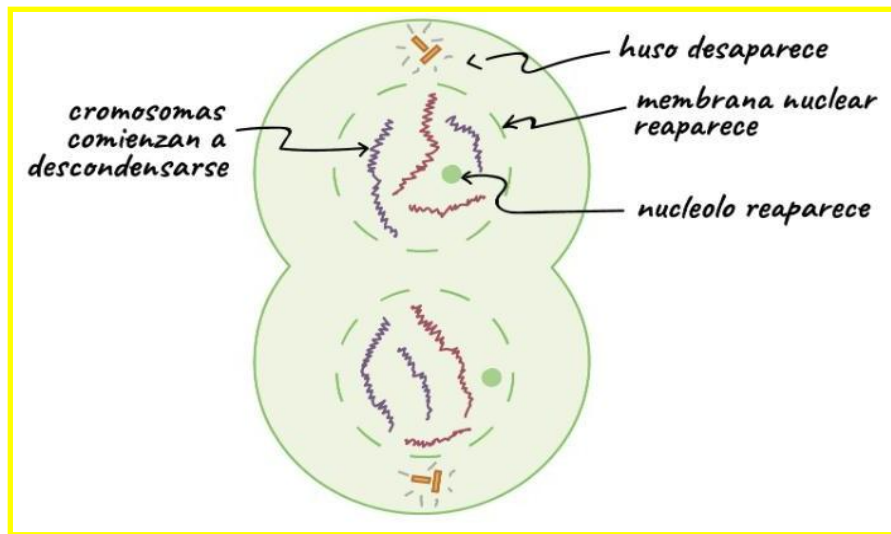


Fig. 8 Se representa el inicio de la separación del citoplasma. Se comienza la formación del anillo contráctil. (Tomado de: Khan Academy. Curso: BIOLOGÍA AVANZADA. Lección 5: Ciclo celular⁶)

- **Citocinesis:** por último se divide la célula mediante el anillo contráctil de actina y miosina, produciendo dos células hijas cada una con un juego completo de cromosomas.^{5,6}

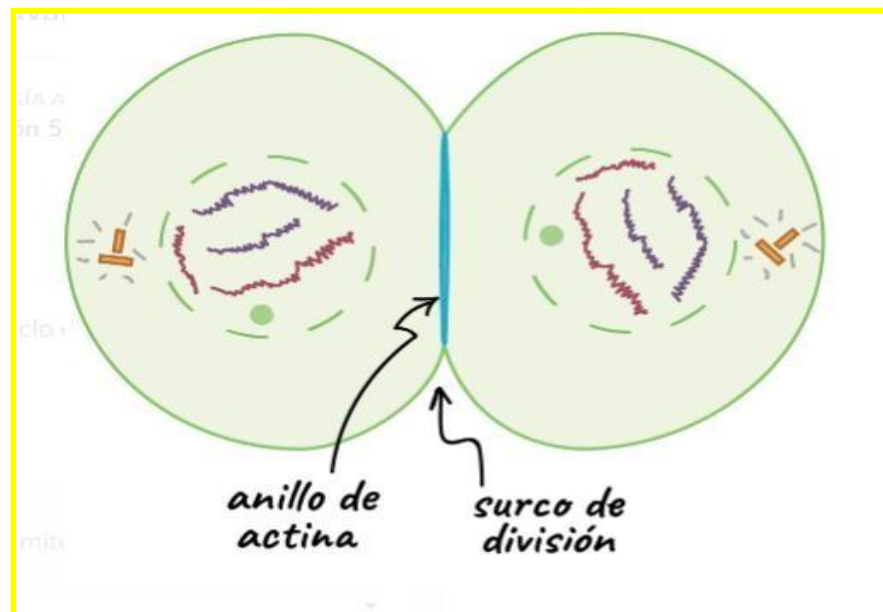


Fig. 9 Se observa la división celular, se producen dos células hijas con un juego de cromosomas completo. (Tomado de: Khan Academy. Curso: BIOLOGÍA AVANZADA. Lección 5: Ciclo celular⁶)

1.3.2 Control del Ciclo celular

El control de este ciclo intracelular se da por proteínas que inhiben o activan a otras proteínas. Las principales inhibidoras son los complejos cdk- ciclina y las proteínas que las inhiben, las familias de proteínas CIP que se encargan de inhibir CDK y INK4, actúa como inhibidora de la cinasa.

- **CDK:** se tienen identificados seis tipos, pero solamente de cuatro de ellos se conoce su función (cdk 1,2,4,6).
- **Ciclinas:** se conocen cuatro variantes los tipos A, B, D y E.

CIP e INK 4: tienen la función de detener algunos factores de transcripción e impedir la proliferación celular. Por lo que sí existe una mutación en los genes que la codifican o una pérdida de la función de estas proteínas se inactiva el control del ciclo celular. A los genes que codifican estas proteínas se les llama **genes supresores de tumores**.⁵

1.3.2.1 Puntos de control del ciclo.

Existen cuatro puntos en los cuales se controla a la célula y al medio para el ciclo celular: **un punto de restricción y tres puntos de control** ⁵.

- **Punto de restricción:** se encuentra al final de la fase G1, si la célula logra pasar este punto entrará al ciclo celular obligadamente. Este punto está principalmente controlado por el medio. Las proteínas encargadas de regular son los complejos CDK4 y CDK6 -ciclina D, que "liberan" al factor de transcripción E2F de la proteína Rb (proteína del Retinoblastoma). E2F estimula la síntesis de cdk2 - ciclina E, que son proteínas necesarias para la síntesis de ADN.
- **Primer punto de control:** ocurre después del punto de restricción dentro de la fase G1 aún, en primer lugar evalúa el medio externo para encontrar factores que induzcan al progreso del ciclo celular, revisa que la célula haya incrementado su número de proteínas y organelos para su división y por último evalúa el material genético. Los encargados de la inhibición en este punto de control **son un factor de transcripción y una CIP: la P53 y la P21.**

- **P53 y P21**, si estas proteínas encuentran algún daño en el ADN de la célula se activan algunas enzimas que liberan a P53, y al existir mayor cantidad de P53 se estimula la síntesis de P21, que a su vez inhibe la acción del complejo **CDK2**, lo que impide a la célula entrar en la fase de síntesis.
- **Segundo punto de control:** se encuentra en G2, se encarga de revisar que el material genético duplicado esté completo y sea correcto además de que el medio extracelular sea adecuado.
 - Los **complejos CDK1- ciclina A y ciclina B** permiten el paso a través de este punto ya que se encargan de inducir el ensamblado del huso mitótico y de iniciar la condensación del material genético. En este punto de control también actúa P53 que como ya se mencionó evalúa el ADN y tiene la capacidad de inducir la síntesis de P21 que inactiva cualquier actividad de los complejos cdk.
- **Tercer punto de control:** se encuentra en la fase de la Mitosis, se revisa que los cromosomas se hayan unido al huso mitótico, si se detecta alguna falla en la unión de los cinetocoros se manda una señal que impide la función de las proteínas encargadas de la separación de las cromátidas hermanas.

El control intracelular que activa el ciclo celular es dado por mitógenos que son proteínas que realizan la activación de los mediadores intracelulares es decir las ciclinas - CDK, mencionadas anteriormente. El mecanismo de los mitógenos solo se activa cuando un organismo multicelular necesita nuevas células.

Los mitógenos actúan en la fase G1 del ciclo celular permitiendo la entrada de la célula a la fase S. Se unen a receptores de membrana tirosina-cinasa que activan a la proteína G monomérica Ras cambiandola de su estado unido a GDP a GTP, esta activación desencadena una serie de fosforilaciones por proteínas MAPK, cinasas activadas por mitógenos, que fomenta la transcripción de genes tempranos que a su vez transcribe a otros genes tardíos. Esta cascada de activaciones se les conoce como vía de señalización de RasMAPK, cuya finalidad es la activación del ciclo celular.

Las células epiteliales requieren adhesión a sustratos de la matriz extracelular como fibronectina o laminina para crecer y para la proliferación ⁵.

1.4 Apoptosis

También conocida como muerte celular programada es considerada como una muerte natural fisiológica. Cuando en un organismo sano una célula ya no es requerida muere o se suicida, a diferencia de una célula muerta por necrosis, en la apoptosis es una célula sana que ha cumplido su ciclo. Este mecanismo es muy importante ya que permite mantener la homeostasis dentro del organismo.

En la apoptosis la célula reduce su tamaño y se condensa hasta colapsar su citoesqueleto, destruye la membrana celular, el DNA se fragmenta y la superficie de la célula cambia para ser reconocida y fagocitada. En este proceso no intervienen células de la inflamación ⁷.

En la apoptosis ocurren cambios morfológicos en la célula como un aumento brusco de la densidad intracelular, el retículo endoplásmico se dilata formando vesículas y fusionados con la membrana, incremento moderado de la concentración de calcio libre citoplasmático y cambios en la composición de la membrana celular translocación de grupos glicanos a la superficie celular que actúan como señal de reconocimiento y permiten la unión de fagocitos.

El proceso de apoptosis se diferencia de necrosis ya que esta última es un proceso violento que generalmente se da a causa de un trauma o por la exposición a toxinas. La degeneración celular es pasiva, no requiere energía de ATP, existe una pérdida de la regulación y función celular que termina provocando la lisis de la membrana celular liberando el contenido intracelular, en la necrosis las células vecinas también son atraídas a el mismo tipo de muerte, existe presencia de células inflamatorias que forman una cicatriz fibrosa en el tejido u órgano dañado ⁷.

1.5 Histología de piel y mucosa

1.5.1 Epidermis

La mucosa bucal es de tipo plano o escamoso estratificado aunque varía en ser queratinizado, paraqueratinizado o queratinizado de acuerdo a su ubicación. Está conformada por dos capas el tejido epitelial de origen ectodérmico y su tejido conectivo, la lámina propia o corion que está formada por células de la cresta neural es decir es de origen

ectomesenquimático. Entre ambas se encuentra la membrana basal que se encarga de brindar la nutrición entre el epitelio y el tejido conectivo vascular.

La cavidad oral y la vagina comparten el mismo tipo de epitelio, estratificado, plano. Cumple una función de barrera y protección del medio.

El tipo de epitelio estratificado se caracteriza por tener más de dos capas de células, el número de capas que lo forman puede ser variado. La capa más cercana a la membrana basal suele estar formada por células cúbicas o cilíndricas ordenadas en hilera, las capas posteriores están formadas por células poliédricas irregulares. Los epitelios planos estratificados están divididos en cuatro principales estratos:

- **Estrato basal o germinativo:** se encarga de la renovación de las células. Formada por una capa de células cúbicas o cilíndricas de un mismo espesor sobre la lámina propia, los núcleos de estas células son redondos u ovals y el citoplasma es intensamente basófilo. Este estrato contiene células germinativas que llevan a cabo la división celular y constantemente se encuentran en mitosis. En este estrato se pueden encontrar células como los melanocitos.(figura 10) ⁸



Fig 10. Modelo didáctico de células cúbicas del estrato basal, con su lámina propia o membrana basal. Fuente propia.

- **Estrato espinoso:** contiene células poligonales de núcleos redondos, de cromatina laxa y citoplasma ligeramente basófilo, se caracterizan por tener desmosomas que parecen atravesar los espacios intercelulares. Gracias a su aspecto "espinoso" de las células que lo conforman recibe su nombre. Aquí se pueden encontrar células de langerhans y de Merkel. (figura 11) ⁸

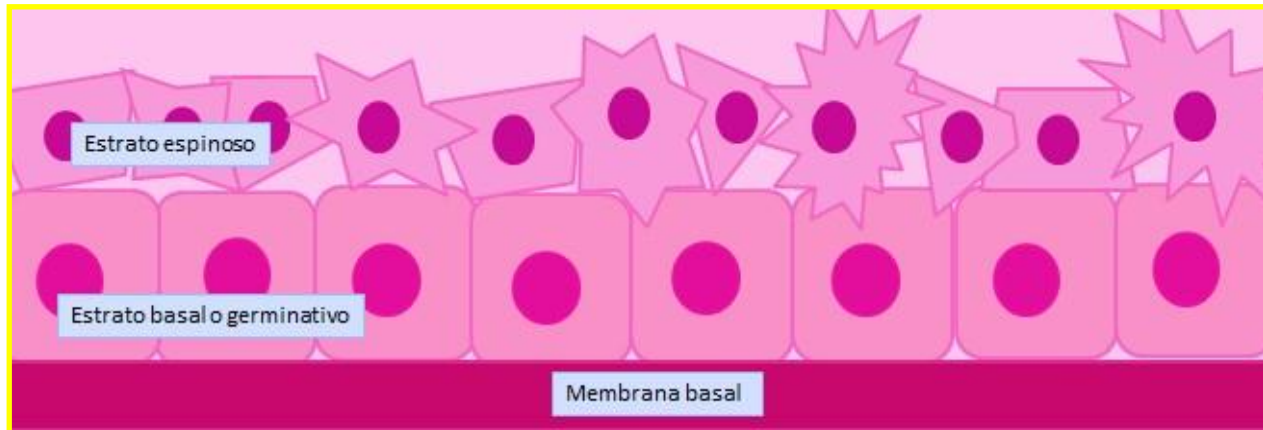


Fig 11. Modelo didáctico de células cúbicas del estrato basal, con su lámina propia o membrana basal. Se agrega el estrato espinoso que contiene células poligonales de diferentes formas con un núcleo redondo que se observa de tonos morados gracias a que es basófilo. Fuente propia.

- **Estrato granuloso:** es la porción más superficial no queratinizada, está constituido por dos o tres capas de células aplanadas o escamosas con un núcleo pequeño de cromatina densa. El citoplasma se muestra lleno de gránulos de queratohialina que están en relación con tonofilamentos. (figura 12)⁸

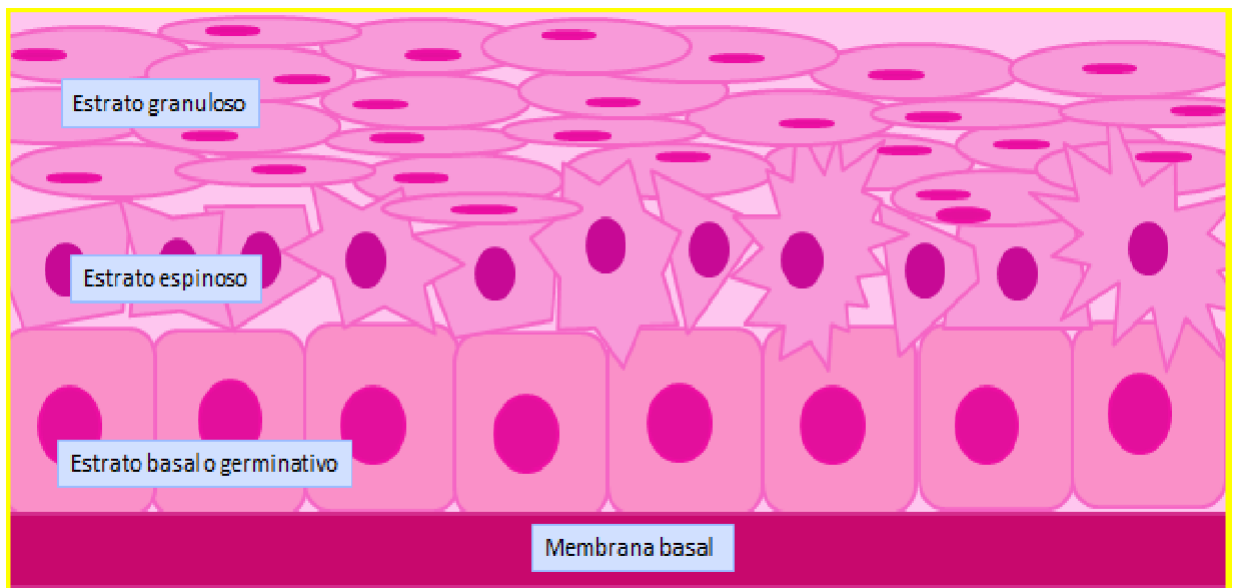


Fig 12. Modelo didáctico de células cúbicas del estrato basal, con su lámina propia o membrana basal, el estrato espinoso y se agrega el estrato granuloso con células ovaladas aplanadas que poseen un núcleo pequeño, se representan los desmosomas de las células poligonales que atraviesan hacia el estrato granuloso.

- **Estrato córneo:** contiene a las células sin núcleo aparente y citoplasma acidófilo. Las células que constituyen este estrato se llaman corneocitos, carecen de organelos y están compuestas por tonofilamentos de queratina agrupados recubiertos por proteínas de queratohialina. En esta capa las células son queratinocitos maduros que se descaman. (figura 13) ⁸

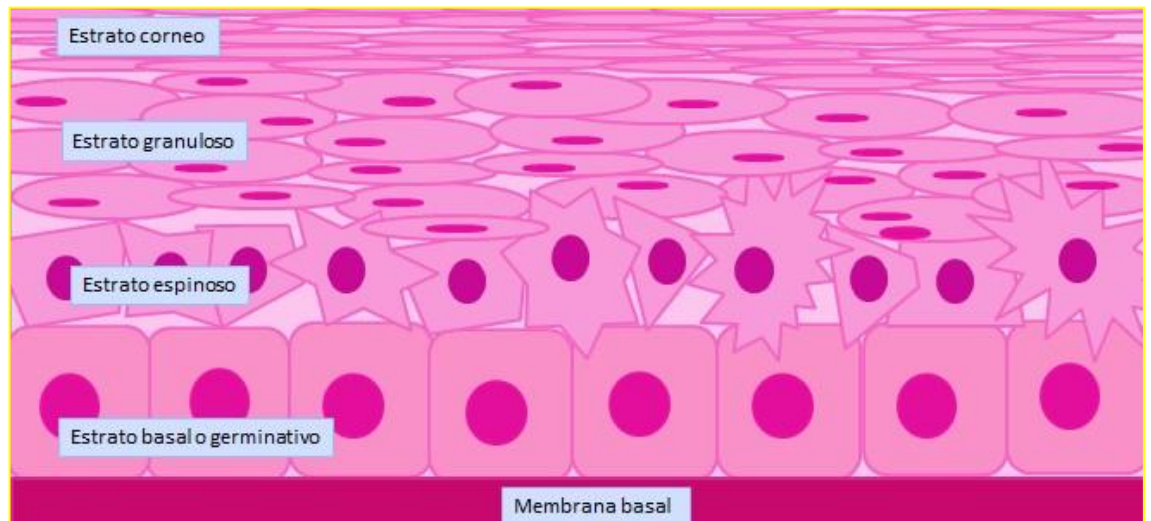


Fig 13. Modelo didáctico que muestra los estratos basal, espinoso, granuloso y córneo con células planas sin núcleo aparente. Fuente propia.

1.5.2 Mucosa

La composición de los distintos tipos de mucosa varía de acuerdo al mayor desarrollo o falta de alguna de las capas que conforman el epitelio, las cuatro capas que lo conforman son al igual que en la piel; **estrato basal, espinoso, granuloso y córneo.**

Las células propias de estas capas se dividen en dos grandes grupos, población intrínseca y población extrínseca. Se puede incluir un tercer grupo formado por células transitorias que cumplen la función de defensa del epitelio.

Población intrínseca: está conformada por los queratinocitos, células propias de epitelios queratinizados como la piel y la mucosa. Presentan gránulos de queratohialina en el citoplasma celular. Se encuentran en el estrato más superficial y migran desde el estrato basal hasta la superficie epitelial donde se queratiniza al perder sus organelos, en el proceso de migración hacia las capas más superficiales el queratinocito se vuelve una célula especializada al experimentar cambios bioquímicos y morfológicos

que la convierten en una célula eosinófila queratinizada y anucleada que se descama.⁸

No queratinocitos

Población extrínseca: está conformada por melanocitos en una proporción de uno por cada 10 queratinocitos, células de Merkel y células de Langerhans.

- **Melanocitos:** células redondas que poseen un núcleo y prolongaciones dendríticas. Se encuentran en la capa basal de la epidermis y de otros epitelios como el de la mucosa bucal. Son las células encargadas de brindar la pigmentación característica de los epitelios, gracias a su producción de melanina. Su citoplasma presenta abundantes precursores de melanina y un aparato de Golgi muy desarrollado. Estas células se encuentran sobre la membrana basal y extienden sus prolongaciones dendríticas entre los queratinocitos sin establecer uniones desmosómicas.(figura 14)⁸



Fig 14. Representación de melanocitos en el estrato basal, se observan sus prolongaciones dendríticas. Fuente: Gómez A. ESO Segundo ciclo Plantas Hallado en: <https://ciencias.iesgrancapitan.org/?cat=40>⁹

- **Células de Merkel:** se localizan igualmente en la capa basal del epitelio bucal y epidermis, no presentan prolongaciones dendríticas, presentan vesículas pequeñas en el citoplasma, recubiertas por una membrana situadas cerca de fibras nerviosas asociadas con la célula. Se cree que su función es de tipo sensorial, para la percepción de estímulos táctiles. Pueden originar la división de los queratinocitos. (figura 15)⁸



Fig 15. Representación de las células de Merkel en color azul, con su neurona sensorial representada en color amarillo está ubicada en la capa basal. Modificado de Lobster. Capas de la epidermis. Hallado en: https://theory.labster.com/es/epidermis_layers/ ⁹

- **Células de Langerhans:** se encuentran en el estrato espinoso de la epidermis y en el estrato basal de la mucosa bucal. Son células dendríticas que tienen participación en la reacción inmunitaria, por lo que cumplen un papel importante en la defensa de la piel y mucosa. Cumplen la función de procesar y presentar antígenos a los linfocitos T, iniciando una rápida respuesta inmunológica a los antígenos que invaden el epitelio. Poseen unos núcleos oscuros con citoplasmas claros, no presentan desmosomas y presentan gránulos de Birbeck. Los **gránulos de Birbeck** son organelos citoplasmáticos que se asemejan a una raqueta ya que tienen forma de bastones con un estriado transversal y un ensanchamiento en un extremo. Su función es de mediador-receptor en el proceso de presentación del antígeno en las células de Langerhans, participa en la endocitosis. (figura 15) ⁸

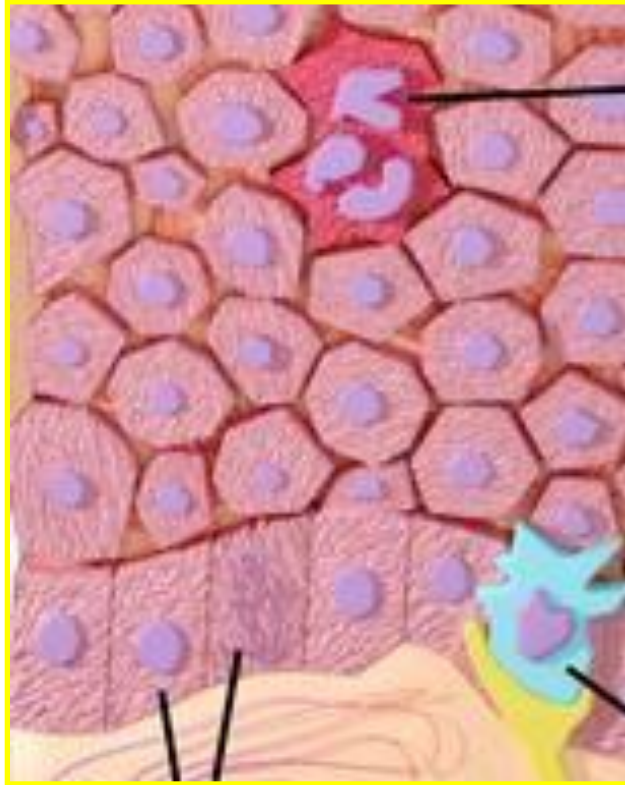


Fig. 15 Representación de la célula de langerhans en el estrato espinoso de epidermis, representada en color rosa oscuro. En color morado se representan los gránulos de Birbeck. Modificado de Lobster. Capas de la epidermis. Hallado en: https://theory.labster.com/es/epidermis_layers/ ⁹

Otros tipos celulares. En menor porcentaje se pueden observar entre los queratinocitos células transitorias como: granulocitos, linfocitos y monocitos que cumplen la función de defensa en el epitelio. ⁸

- **Linfocitos:** detectan patógenos invasores, son células pequeñas con núcleo grande, algunos contienen en pequeñas dimensiones y proporciones retículo endoplásmico, aparato de Golgi, mitocondrias y ribosomas. Pueden variar de tamaño y morfología de acuerdo a si están activados o desactivados. ¹⁰
- **Granulocitos:** células de defensa, su principal característica es la presencia de gránulos en su interior, provienen de células troncales pluripotenciales, es un tipo de glóbulo blanco. ¹¹
- **Monocitos:** tienen núcleo grande central o excéntrico, de forma redonda u oval, su forma más característica es en forma de herradura, tienen prolongaciones citoplasmáticas. La cromatina es laxa y suele describirse con aspecto cerebroide, con citoplasma

levemente basófilo. Estas células pertenecen al sistema fagocito mononuclear, reciben el nombre de monocito cuando se encuentran en el torrente sanguíneo, pero al abandonar la sangre periférica cambia su nombre a **histiocito** o **macrofago** dependiendo de su localización y estado de maduración.⁸

1.6 Tropismo

Fenómeno biológico que clasifica la respuesta celular a un estímulo ambiental, el tropismo del huésped determina la susceptibilidad de las células a un patógeno. Este fenómeno se da por la afinidad de un virus por un tejido en específico, se establece por la presencia de receptores bioquímicos en la superficie de la célula y su capacidad de permitir el acoplamiento del virus en los receptores de superficie.¹²

Algunos virus tienen un tropismo muy elevado, por lo que fácilmente pueden infectar de forma simultánea a muchos tipos de tejidos.

El tropismo viral se da por distintos factores como:

- La presencia de receptores celulares con afinidad al virus.
- Disponibilidad de la célula de transcribir genes virales.
- Naturaleza molecular del tropógeno.¹

2. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

2.1 ¿Qué es el VPH?

La palabra papiloma viene del latín moderno papilloma, término formado por papilla, que a la vez es el diminutivo de pápula, que se traduce como "inflamación"

Existen registros del término "**papilla y su plural papillae**", se encuentran descritos en escritos médicos de finales del siglo XVII. Mientras que el término "**pápula**", se describió como inflamación a inicios del siglo XVIII, y el término "**papiloma**" empezó a utilizarse entre 1855 y 1870.

El término "papilomatosis" que hace referencia a las lesiones causadas por VPH, viene de la palabra "papillomat" más el sufijo "osis" que nos indica enfermedad.¹³

A principios del siglo XX, el italiano Ciuffo reportó que a partir de un filtrado libre de células se podía reproducir la presentación de verrugas . En 1933 Shope, fue el primero en realizar estudios en conejos, y estableció la etiología viral de las verrugas por inoculación con extractos de tejido condilomatoso libre de células y estableció su relación con el carcinoma de piel. ¹⁴

En 1976 Meisels y Fortín, así como Purola y Savia en 1977 propusieron que las células del condiloma acuminado estudiadas ultraestructuralmente contenían partículas virales compatibles con VPH, mismos resultados que habían demostrado anteriormente Koss y Durfee en 1956 en citologías de pacientes con displasia y carcinoma invasor donde nombraron al cambio estructural de las células escamosas como **atipia coilocitótica** . ¹⁵

2.2 Componentes ultraestructurales del VPH.

Para hablar del VPH es necesario establecer que un virus o partícula vírica está conformado por un genoma de ácido nucleico

El VPH se encuentra constituido de afuera hacia adentro por:

- **Cápside**, que se forma por la unión de proteínas conocidas como capsómeros y protómeros que constituyen la cápside o procapside, tiene forma icosaédrica, que semeja una esfera, de diámetro aproximado de 600 Å. Conformada de 360 copias arregladas en 72 capsómeros. Cada capsómero es un pentámero que está formado por 2 proteínas en un 80-95% por la proteína **L1**, y un 5% por la proteína **L2**. La cápside le proporciona propiedades favorables como: resistencia a ácidos, detergentes, a la desecación y al calor, no necesita un ambiente húmedo para su conservación y capacidad de propagarse con facilidad. ¹⁶
- **Núcleo**, es un virus ADN, circular de doble cadena, de aproximadamente 8,000 pares de bases de longitud, **contiene nueve o 10 regiones codificantes**, compuesto aproximadamente por Guanina en un 42 % y Citosina en el 36%-59%. ¹³

- **Enzimas esenciales o proteínas**, que facilitan su replicación dentro de las células del hospedero. Las histonas H2a, H2b, H3 y H4, en una estructura del tipo de la cromatina del hospedero.¹⁴

2.3 Familia

El VPH junto con el Poliomavirus eran parte de la familia Papovaviridae, sin embargo los estudios de secuenciación de los genomas del papilomavirus establecieron la organización genética semejante, pero su transcripción es diferente: **unidireccional** en los papilomavirus y **bidireccional** en los poliomavirus, por lo que el Comité Internacional de Taxonomía de los virus decidió que los papilomavirus fueran una familia diferente denominada *Papillomaviridae*.¹⁵

La familia *Papillomaviridae* cuenta con géneros como: *alfa*, *beta*, *gamma*, *mu* y *nu*, los virus constan de un diámetro aproximado de 45 a 55 nm aproximadamente, es una familia constituida por pequeños virus ADN de doble cadena, cuenta con 8000 pares de bases, algo significativo son sus regiones codificantes que son 9 o 10, identificadas como zonas de lecturas, conocidas por las siglas en inglés como ORFs que regulan las funciones virales y codifican las enzimas del virus.¹⁵

2.4 ORFs del VPH

Las **ORFs** son secuencias de nucleótidos, con 9 o 10 regiones codificantes. Estas secuencias codifican proteínas estructurales y no estructurales, además cuenta con una región no codificante.

Proteínas no estructurales: son genes de expresión temprana o denominados **E ("early")**, es importante señalar que 7 u 8 ORFs codifican a estos genes.

Proteínas estructurales: son responsables de algunas partículas o estructuras del virus como los capsómeros. Los genes que codifican esta función se conocen como genes de expresión tardía o **L ("late")**, son responsables de ensamblar las réplicas virales. Se pueden expresar previo a la síntesis del ADN viral o posterior a esta.

Región no codificante: es conocida como región larga de control (LCR) o región reguladora principal (URR), sus secuencias regulan la expresión de

todos sus genes, tanto de las regiones tempranas como de las regiones tardías. Constituida por 400 a 1.000 pares de bases. Alberga sitios de unión para factores proteicos y hormonales del hospedero.¹⁶

2.5 Ciclo viral del VPH

El genoma de los VPs en especial los que afectan al humano lo han dividido en tres regiones principales identificadas como **proteínas codificadas**:

1. **Región regulatoria no codificante, región larga de control (LCR) o región reguladora principal (URR).** Permite que el virus pueda completar su ciclo de replicación, regula la expresión de todos los genes del virus tanto para la región temprana como la región tardía. Tiene elementos de respuesta para la transcripción celular como AP-1 (proteína activadora 1), SP-1 (factor de transcripción humano).^{17,18,19}

Esta región posee el promotor principal **P97** junto con la secuencia del potenciador o acelerador y del silenciador que regulan la replicación del ADN a través del control de la transcripción de los marcos de lectura abiertos ORFs. Esta región posee el más alto grado de variación en el genoma viral.

En el caso de VPH 16 se ha estudiado que contiene elementos (o p97) y PL (o p670) que promueven la expresión de genes tempranos y tardíos, además de ARNm con modificaciones de corte y empalme (splicing) durante la diferenciación de las células epiteliales.¹⁴

2. **Proteínas no estructurales:** La región incluye **genes de expresión temprana (E) early**, como los ORF E1, E2, E4, E5, E6 y E7 que intervienen en la replicación del virus y originan **proteínas no estructurales**
 - **E1:** Funciones de helicasa. Es esencial para la replicación y transcripción del VPH.
 - **E2:** Participa en la replicación y es esencial para su segregación genómica y encapsidación.

- **E4:** Regula la expresión de genes tardíos y la maduración viral y salida de viriones.
- **E5:** Estimula la actividad transformante de E6 y E7, promueve la fusión celular originando aneuploidía e inestabilidad cromosómica y contribuye a la evasión de la respuesta inmunitaria.
- **E6:** Se une e induce la degradación de la *P53* inhibiendo la apoptosis, interactúa con proteínas del sistema inmunitario innato, contribuye a la evasión de la respuesta inmune y a la persistencia del virus, activa la expresión de la telomerasa.
- **E7:** Se une e induce la degradación de la pRB, incrementa la actividad de las cinasas dependientes de ciclinas, afecta la expresión de los genes de la fase S por interacción directa de factores de transcripción E2F y con la histona deacetilasa, contribuye a la evasión de la respuesta inmune.¹³

Las proteínas E6 y E7 favorecen la inmortalización del virus en las células epiteliales, tienen la capacidad de transformar células ya que se relacionan con dos proteínas intracelulares de importancia *P53* y del retinoblastoma (pRb), que codifican para las oncoproteínas participantes en la transformación de la célula hospedera junto con E4.

La proteína **P53** conocida como el guardián del genoma, está encargada de detener el ciclo celular de la célula hospedadora al encontrar un daño en el ADN, antes de la replicación del genoma fases G1 y S o antes de la división celular entre fases **G2 y M**. La **PRb** igualmente regula el ciclo celular, apoptosis y diferenciación tiene la capacidad de unir proteínas necesarias para la transcripción, inhibe la fase de G1 a S. Ambas proteínas se encuentran comúnmente en tumores malignos anogenitales portadores de VPH.

En los tipos considerados de alto riesgo E6 presenta una gran actividad al unirse a p53 para inhibirla lo que desencadena que la célula pueda seguir su ciclo y replicarse aun con el virus presente. En los virus considerados de bajo riesgo no posee gran afinidad por p53 por lo que no causa efecto en ella.

En los virus de alto riesgo se ha encontrado que el genoma viral se integra al genoma de la célula y en los de bajo riesgo se mantiene de

manera episomal. En la mayoría de los tipos de VPH 16 y 18 que presentan lesiones cancerígenas el genoma viral se encuentra integrado.

14

3. Los **genes de expresión tardía (L) late**, L1 y L2 dan origen a dos **proteínas estructurales** de la cápside viral, codifican proteínas involucradas en la replicación y regulación viral, así como en su capacidad carcinogénica. Codifican las proteínas estructurales que conforman la cápside viral.

- **Proteína L1**, proteína de mayor proporción en la cápside. Reconoce a receptores de la célula hospedera, es altamente inmunogénica e induce la formación de anticuerpos neutralizantes. Ésta proteína contiene 5 monómeros de 55-kDa. Consta de una estructura tridimensional donde existen tres componentes principales bien definidos: un núcleo con un extremo amino (**básico débil**) y otro carboxilo (**ácido débil**) lo que forma un aminoácido (proteínas formadas por secuencias de 20 aminoácidos). La L1 es una proteína formada por 504 aminoácidos. El extremo amino está formado por 19 aminoácidos, esta parte es expresada por muchos de los genotipos conocidos por lo que consideran que cumple un papel de importancia en el ensamblaje viral, forman una estructura de horquilla Beta (Horquilla beta estructura secundaria más simple y más común en proteínas globulares. Forma loops entre dos hebras beta antiparalelas lo que forma "vueltas en reversa").

El núcleo está conformado por los aminoácidos 20 a 382, que forman una estructura de barril

- **Proteína L2**, proteína secundaria de la cápside, por su menor presencia. Participa en la entrada y unión del virión a la célula hospedera, en su transporte al núcleo, en la liberación del genoma y ensamble de los viriones. ^{14,13}

2.6 Infección de la célula hospedadora

El VPH llega a la capa córnea del epitelio y se desplaza hasta las células basales, sitio donde se da la replicación, la expresión de los genes de los diferentes tipos de VPH regulan de manera estricta y específica factores de transcripción, como AP- 1 (proteína activadora 1) regula la expresión

de proteínas inflamatorias y moléculas de adhesión, el factor específico de queratinocitos, NF-1/CTF, CEFI, CEFII y TEFI.¹⁷

Las células infectadas por VPH son conocidas como coilocitos, pueden identificarse como la "huella" posterior a la infección por este virus. Sus características incluyen un núcleo agrandado, con forma irregular e hipercrómico es posible que se encuentren binucleaciones, una amplia vacuola perinuclear.

En determinadas circunstancias fisiológicas de "permissividad inmunológica" y tras un periodo de persistencia de la infección, generalmente largo, las partículas de ADN viral que se encuentran en forma episomal, sufren un proceso de integración dentro del genoma celular y con ello una serie de acontecimientos que conducen a un proceso de bloqueo de proteínas con funciones importantes en el ciclo celular (p53 y Rb) y, como consecuencia, alteraciones en el crecimiento normal y diferenciación del epitelio, seguidas de un acúmulo de errores genéticos (clastogenesis) que son la base de la transformación tumoral.²⁰

En el estudio de diferentes etapas de diferenciación de las células infectadas se ha encontrado que los genes E, se encuentran presentes en todos los estratos de diferenciación celular mientras que los genes L únicamente se encuentran en queratinocitos diferenciados presentes en el estrato córneo, donde concluye la última etapa del ciclo viral con el ensamblado de cápsidas virales y la liberación de viriones.

El primer paso para la infección por VPH es el contacto, lo que provoca la adhesión de viriones a células del epitelio escamoso. A partir de la "infección" se divide en dos, las **productivas o las latentes**.

- **Productivas** también conocidas como infecciones activas se encuentran en células ya diferenciadas en capas intermedias o superficiales del epitelio escamoso. En estas capas ocurre una rápida replicación del ADN viral con producción de proteínas y ensamblaje de nuevos viriones, que producen cambios en las células infectadas. En un estudio citológico el efecto citopático observado incluye acantosis, vacuolización citoplásmica prominente, atipia nuclear y binucleación.^{15,20}

Latente ocurre en células inmaduras del epitelio escamoso, células basales o células metaplásicas. El ADN viral permanece en forma episomal dentro de la célula sin replicarse. No existen cambios

morfológicos identificables en la citología lo que dificulta su detección ya que solo puede hacerse por métodos moleculares. (figura 16)²⁰

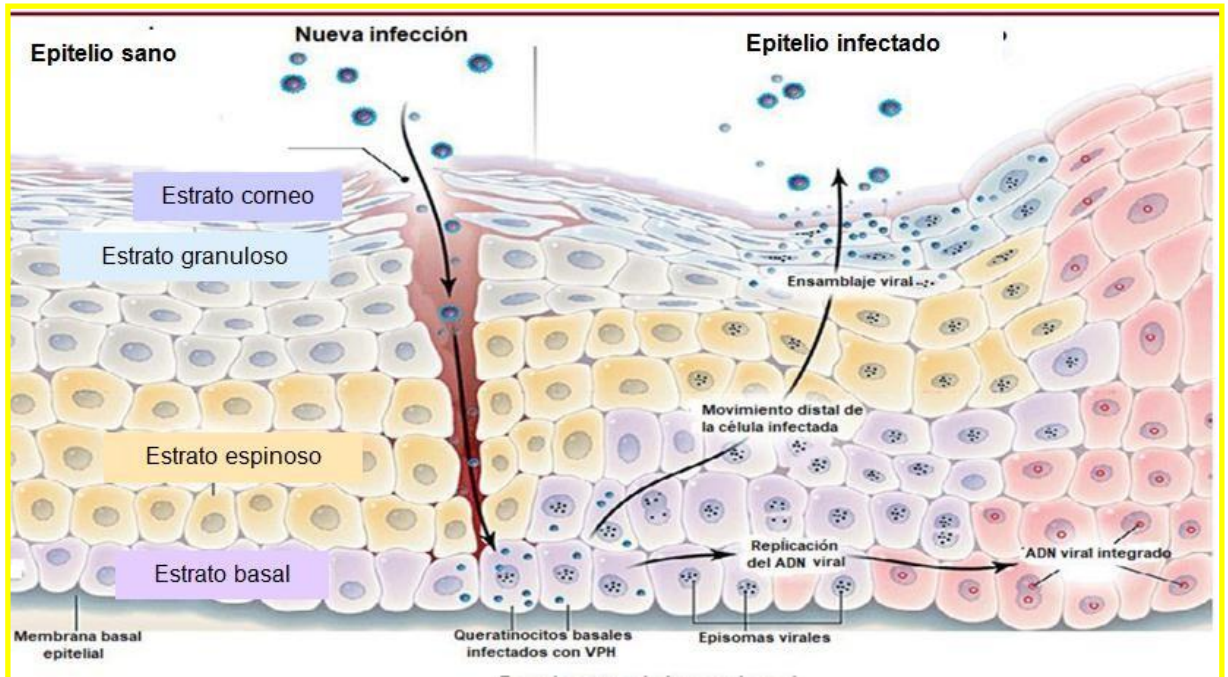


Fig.16 Ciclo vital del VPH en el epitelio escamoso. VPH infecta los queratinocitos de la capa basal por medio de microabrasiones en piel o mucosa, el ADN viral se replica, las copias virales se amplifican y se mantienen en la fase episomal, las células basales infectadas migran a los estratos superiores. Los genes y sus amplificaciones del genoma viral se activan en las capas de las células granulares durante el proceso de diferenciación, en la capa córnea lleva a cabo el ensamblaje de la cápside y se liberan los viriones. Adaptado de Kahn J. HPV Vaccination for the Prevention of Cervical Intraepithelial Neoplasia. The new England Journal of Medicine al 2009.²¹

2.7 Tipos de VPH

Existen más de 200 tipos de virus del papiloma humano que se dividen de acuerdo a su genotipo, de acuerdo a las diferencias del DNA, los más estudiados son:

- **Grupo Alfa (α).** Es el grupo más grande, tiene mayor afinidad al epitelio de las mucosas.
- **Grupo Beta (β).** afecta el epitelio cutáneo. Ambos grupos causan lesiones orales, lesiones de papiloma escamoso, hiperplasia epitelial multifocal y verrugas vulgares.¹⁴

2.7.1 ¿Cómo diferenciar los tipos de VPH?

Ya que el papiloma virus no produce respuesta inmunitaria humoral, este virus se clasifica de acuerdo al hospedero y las secuencias genéticas.

Las proteínas que forman la cápside del VPH son antigénicamente similares por lo que se clasifican en genotipos y subtipos, de acuerdo a su ADN. Cuando dos secuencias víricas presentan una homología menor al 90% en la región L1 se consideran como genotipos distintos.

Generalmente se utiliza la del gen L1 y en ocasiones E6 y E7. Cuando la secuencia del gen L1 varía más del 10% de los ya conocidos se asigna como un nuevo tipo, si varía de 2% a 10% se considera como un subtipo y en una diferencia menor al 2% se considera como una variante viral.¹⁶

Existen alrededor de 100 tipos de variantes de VPH, de las cuales 40 se desarrollan en la zona genital o anal, algunos son patógenos capaces de intervenir en la producción de cáncer. Hasta 2013 de acuerdo con el comité internacional de taxonomía viral se registraron 170 miembros de papiloma humano reconocidos. Los miembros a su vez están divididos en géneros, hasta el 2013 en 16 géneros los cuales son nombrados por un prefijo de letra griega y terminación papillomavirus.¹⁴

2.8 Epidemiología

En la ciudad de México estudios de población han detectado que los serotipos de mayor incidencia son 16, 33, 51 y 52, que resultan ser de alto riesgo oncogénico. Los serotipos 6 y 11 son los que mayormente causan lesiones benignas de condilomas o verrugas genitales, teniendo una incidencia del 90%.

A nivel mundial los VPH de alto riesgo causan el 5% de cánceres. Se calcula que 570.000 mujeres y 60.000 hombres tienen un cáncer relacionado con el VPH cada año. Se ha detectado que para el desarrollo de una lesión precancerosa es necesario que el hospedero tenga una infección persistente con un serotipo de alto riesgo. En el desarrollo de lesiones cancerosas se ha mostrado una infección de larga evolución con aproximadamente 20 años desde la infección. El cáncer de cuello uterino es de los cánceres más frecuentes y una de las causas principales de muerte relacionada con el cáncer en los países de ingresos bajos y

medios, donde las pruebas de detección y el tratamiento de los cambios iniciales en las células no están muy disponibles.

Las infecciones de virus de alto riesgo suelen causar cáncer en zonas como: cuello uterino, orofaringe, paladar blando, lengua en su base y bordes, el ano, el pene, la vagina y la vulva.

Los virus de VPH del género de *Alphapapillomavirus* se dividen en los de bajo riesgo que se asocian a verrugas genitales benignas y los de alto riesgo se presentan con alto potencial oncogénico con agentes etiológicos del cáncer cervicouterino.

Según estudios realizados en 2012 resultó que el VPH 16 es causante del 54.4% de carcinoma cervicouterino a nivel global, el 16.5% corresponde a el VPH 18 y únicamente del 3-5% son de tipo 52, 31, 45, 33 y 58. ^{14,16}

2.9 Vía de transmisión

Las causas de transmisión del virus del papiloma humano son por medio de relaciones vaginales, anales u orales, por el contacto de piel a piel, mucosa con mucosa o piel a mucosa.

En casos de contagio en menores se ha comprobado que existe contagio de madre a hijo por medio del líquido amniótico o placenta, también incluyen la autoinoculación por lesiones cutáneas, fómites y lactancia materna.

La mayor parte de la población sexualmente activa se infecta por el virus tras un par de años de iniciar su vida sexual. De estas personas infectadas alrededor de la mitad son portadoras de un virus de alto riesgo. Este virus es la enfermedad de transmisión sexual más común entre adultos y adolescentes. ^{14,15,16}

2.10 Susceptibilidad del epitelio

Este virus se divide en dos tipos con base a su localización:

- **Cutáneos** que tienen tropismo por epidermis infecta manos, pies.
- **Mucosos** que afectan el epitelio de la boca, garganta, tracto respiratorio y tracto anogenital.

Algunos autores mencionan que de acuerdo a las diferentes manifestaciones clínicas del VPH, se han constituido tres grupos clínico-patológicos: **cutáneo, mucoso y el grupo de la epidermodisplasia verruciforme.**

El VPH afecta comúnmente a epitelios escamosos diferenciados, estratificados o queratinizados como la piel. Evoluciona dentro del hospedero sin producir enfermedad, ya que no produce muerte celular y al contrario retrasa la condensación de los queratinocitos diferenciados; coilocitos infectados, así la célula cumple su ciclo completo y al morir libera viriones infecciosos que promueven la reinfección.

Al no existir una lisis celular y no haber inflamación no se activa el sistema inmune lo que permite que pasen largos periodos de infección, convirtiéndola en una infección crónica y persistente. Cuando el virus alcanza a las células basales puede mantenerse en estado episomal donde se encuentra en un estado latente, o bien aprovechar el ciclo celular del epitelio.

La infección ocurre tras un contacto directo por pequeñas abrasiones en el tejido epitelial que exponen a las células a la entrada de partículas virales. Los viriones del VPH se unen a células basales a través de proteoglicanos heparan sulfato específicos del tejido.

Al estar dentro de la célula, la utiliza para su replicación. Se ha encontrado que existen diferentes productos génicos específicos para cada nivel de diferenciación del queratinocito escamoso. El VPH expresa sus genes de forma secuencial los genes tempranos en células basales, genes E1, E2, E4, E5, E6 y E7, en el nivel más superficial, los genes para las proteínas L1, L2 y E4 se transcriben para el ensamblaje de la cápside viral en la que se empaqueta el genoma del VPH, esto permite el ensamblaje de partículas virales que repiten el ciclo.

2.11 Clasificación con base al riesgo

Se divide a este virus en dos grandes grupos:

- **Bajo riesgo oncogénico** que se manifiestan en forma de verrugas en diferentes zonas del cuerpo. Se agruparon como de bajo riesgo (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y CP6108)

- **Alto riesgo oncogénico** que son causantes de varios tipos de cánceres se incluyen dentro de estos tipos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73 y 82. Se destacan los tipos VPH 16 y VPH 18 que causan el mayor porcentaje de cáncer. Se han detectado además los serotipos 26, 53 y 66 como posiblemente de alto riesgo.

Todos los papilloma virus de alto riesgo están agrupados en el género *Alphapapillomavirus* se agrupan en ramas del 1-14 como alfa A1 a A14.

En el grupo alfa 9 se encuentran los virus tipo 16, 31, 33, 35, 52, 58 y 67, es decir, que están ubicados en la especie virus del papiloma humano tipo 16.¹⁴

Ambas variantes pueden causar la aparición de lesiones en la mucosa pero en las denominadas de alto riesgo oncogénico estas lesiones se consideran como precancerosas. En las variantes de bajo riesgo se ha encontrado que el virus se encuentra en forma episómica, es decir aislado del genoma celular. Mientras que en los virus de alto riesgo este ya se encuentra integrado en el genoma expresando las proteínas E6 y E7 con sus genes.¹⁶

2.12 Prevención

El uso de preservativos en algunos casos resulta insuficiente, debido al alto índice de contagios entre la población de adultos jóvenes y adolescentes, por tal motivo se desarrolló de forma muy rápida la vacuna para el VPH. Pero la vacuna disponible en nuestro medio protege contra los serotipos 6, 11, 16 y 18, tomando en cuenta la epidemiología de países industrializados donde fue desarrollada. Sin embargo, diversos estudios efectuados en México señalan que los serotipos con mayor prevalencia son el 31, 33, 35, 52 y 58, que escapan de los métodos preventivos, como la vacuna.²²

3. LESIONES MÁS COMUNES POR VPH

3.1 Papiloma

3.1.1 Características clínicas

Clínicamente se observa como una masa exofítica con aspecto de coliflor, su coloración varía desde el blanco a rosa, su base es sésil y una superficie digitiforme por la proliferación del epitelio estratificado escamoso.

Son lesiones asintomáticas caracterizadas por tener un crecimiento rápido. Suelen relacionarse con un contagio previo de VPH generalmente de los subtipos 6 y 11.²³

Las lesiones papilomatosas suelen ser benignas aunque pueden transformarse en carcinoma escamoso o neoplasias malignas por eso es de vital su diagnóstico y tratamiento.

Para su diagnóstico es necesario en primer lugar la detección clínica de lesiones con las características antes mencionadas, tumoración exofítica verrucosa o papilar posteriormente se debe de realizar biopsia excisional de la lesión.²³

3.1.2 Localización

Pueden presentarse en cualquier parte de la mucosa oral aunque comúnmente suelen presentarse en: lengua, labios y paladar.²⁴

3.1.3 Métodos de diagnóstico

Se pueden realizar:

- Tinción de papanicolau
- Hibridación in situ
- Reacción en cadena de la polimerasa.

3.1.4 Características histopatológicas.

Se observa hiperqueratosis (82%) o paraqueratosis (72%) en el epitelio estratificado escamoso, con coilocitosis y la presencia de

hiperplasia basilar o parabasilar, que suelen ser ocasionales. Se sugiere además realizar un análisis inmunohistoquímico para *P53*. (figura 17) ²⁵

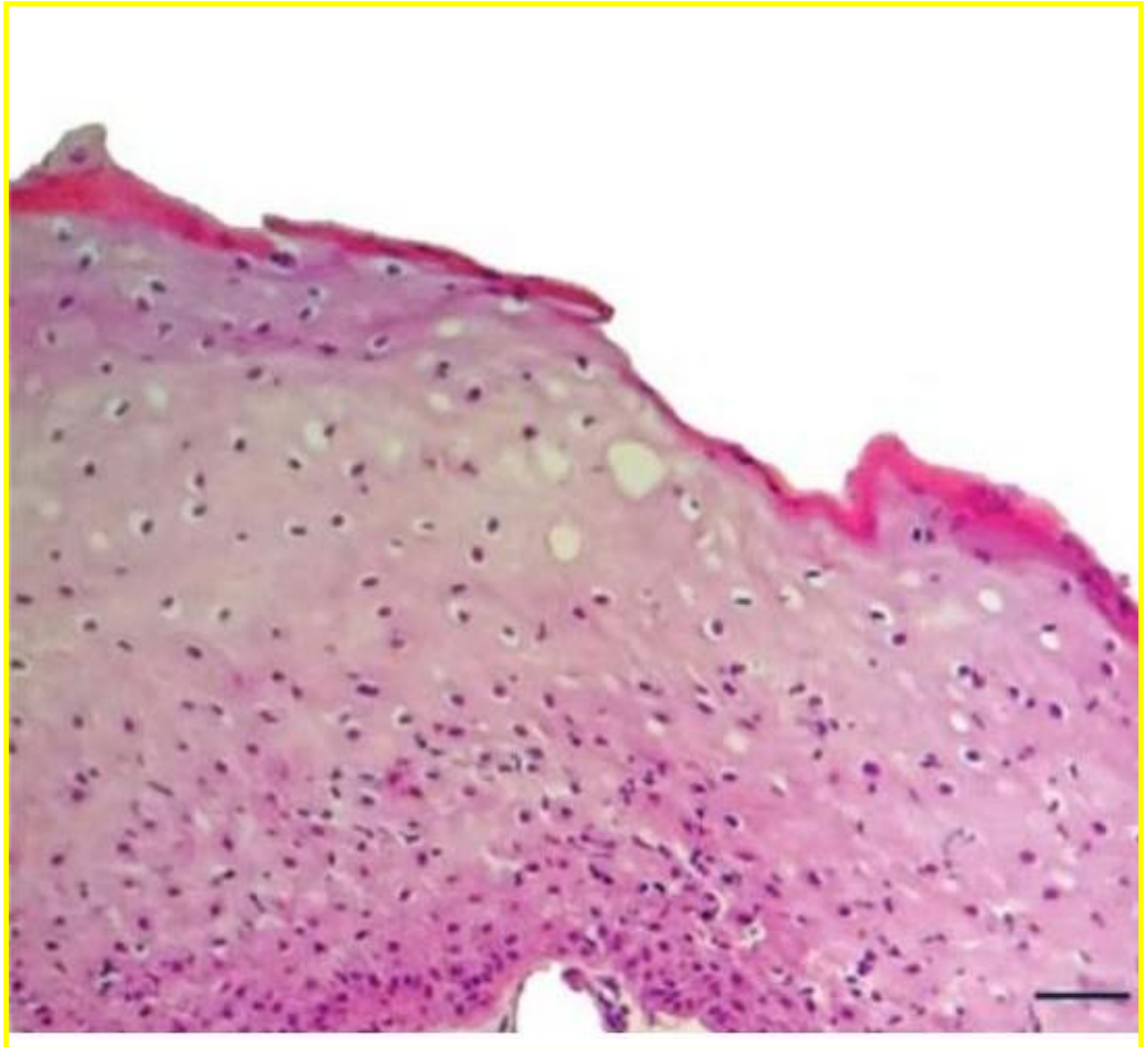


Fig.17 Epitelio escamoso con hiperqueratosis y abundantes coilocitos (tinción de hematoxilina y eosina, barra = 100 μ m) Tomado de: *Juan G., Hilda G., Ma. Guadalupe T. Papiloma escamoso oral* ²⁵

3.1.5 Tratamiento

Se eliminan quirúrgicamente con biopsia excisional.(figura 18)



Fig.18 Papiloma en paciente masculino de 21 años de edad, en la que se observan las proyecciones digitiformes, con base sésil, de color rosa pálido (Fuente propia Constanza Sánchez).

3.2 Condiloma

3.2.1 Características clínicas

Es una lesión de apariencia exofítica nodular con base sésil o pediculada de consistencia blanda, color rosado puede tener zonas blanquecinas, superficie papilomatosa con que se asemeja a coliflor ya que forma prolongaciones con terminaciones roma. Su tamaño varía desde 1 a 3 cm de diámetro, pueden aparecer individualmente o agruparse. Está relacionado con los subtipos 6 y 11, en algunas fuentes se vincula con el 42.²⁶

3.2.2 Localización

Se observa con mayor frecuencia en la zona ano geniana, infecta piel y mucosas en contacto directo, por inoculación o por contacto

con objetos contaminados. En boca, tienen mayor incidencia en mucosa de labios, frenillo lingual, dorso de la lengua y comisuras.²⁶

3.2.3 Métodos de diagnóstico

Para establecer el diagnóstico es necesario realizar:

- Diagnóstico clínico
- Estudio histopatológico por biopsia excisional
- Inmunohistoquímica
- Hibridación in situ
- Reacción en cadena polimerasa (PCR)²⁶

3.2.4 Características histopatológicas

Se observan proyecciones papilares de la superficie en el estrato espinoso que son más anchas en comparación a las presentadas en el papiloma escamoso y verruga vulgar. Proliferación del epitelio escamoso estratificado, acantosis y moderada queratosis.

Epitelio maduro diferenciado con núcleos de tejido conectivo delgado que dan soporte a proyecciones papilares, frecuentemente se observan criptas llenas de queratina.²⁶ (figura 19)

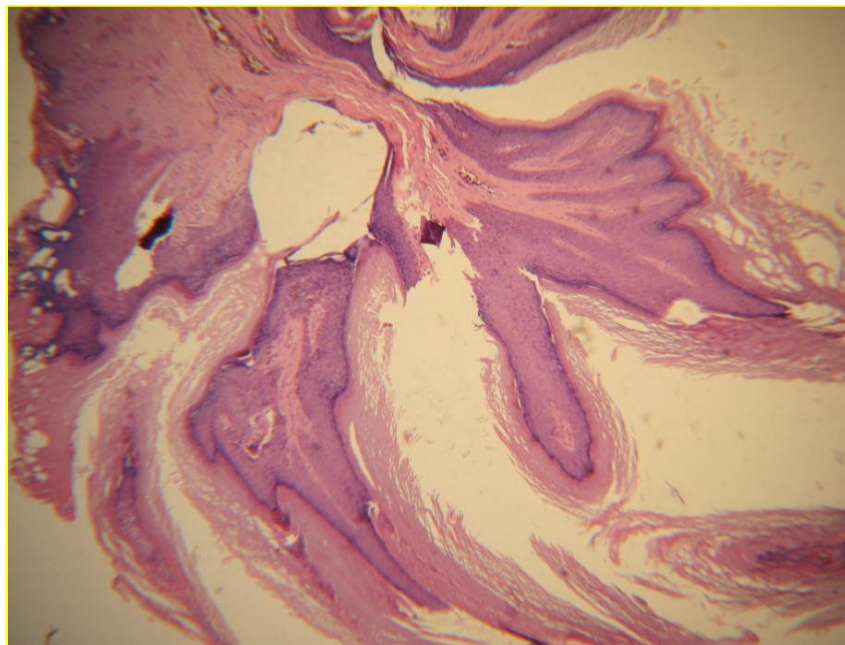


Fig 19. Histopatología de un papiloma a 10X en donde se observan las proyecciones digitiformes, el engrosamiento de la capa córnea, el escaso estroma de tejido conjuntivo fibroso y la vascularidad. La lesión tiene base pediculada (fuente Dra. Santa Ponce Bravo).

3.2.5 Tratamiento

El tratamiento se basa en biopsia excisional, criocirugía, ablación y crioterapia.²⁶ (figura 20)

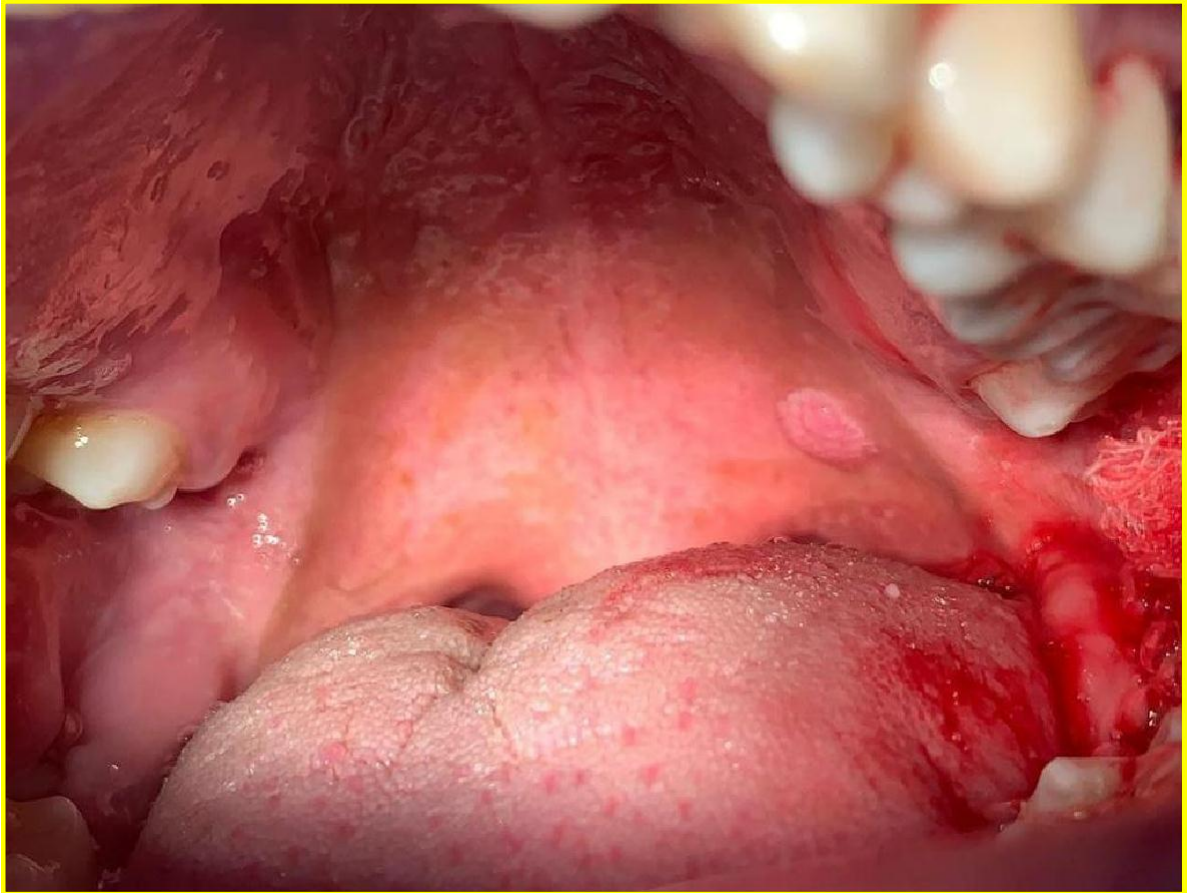


Fig 20. Condiloma en paciente masculino de 21 años, de forma nodular, superficie lobulada, color rosa pálido, base sésil, localizada en mucosa de paladar blando lado izquierdo (Fuente propia Constanza Sánchez).

3.3 Verruga vulgar

3.3.1 Características clínicas

Clínicamente se observa como una lesión elevada nodular como alteraciones granulares exofíticas de consistencia firme con proyecciones papilomatosas en la superficie parecidas a una coliflor. El color varía entre rosado y blanco dependiendo de la queratinización y vascularización. Habitualmente son lesiones

únicas aunque también existen casos de lesiones múltiples. Esta lesión se relaciona con los subtipos de VPH 2,4,6 y 40.²⁷

3.3.2 Localización

Los sitios más comunes de aparición de estas lesiones incluyen dedos, manos, regiones peribucales, cara, cuero cabelludo; dentro de la cavidad bucal se ubican en labios, dorso de la lengua, paladar duro y comisuras, únicamente en un 10-20% se presenta en encías.

3.3.3 Métodos de diagnóstico

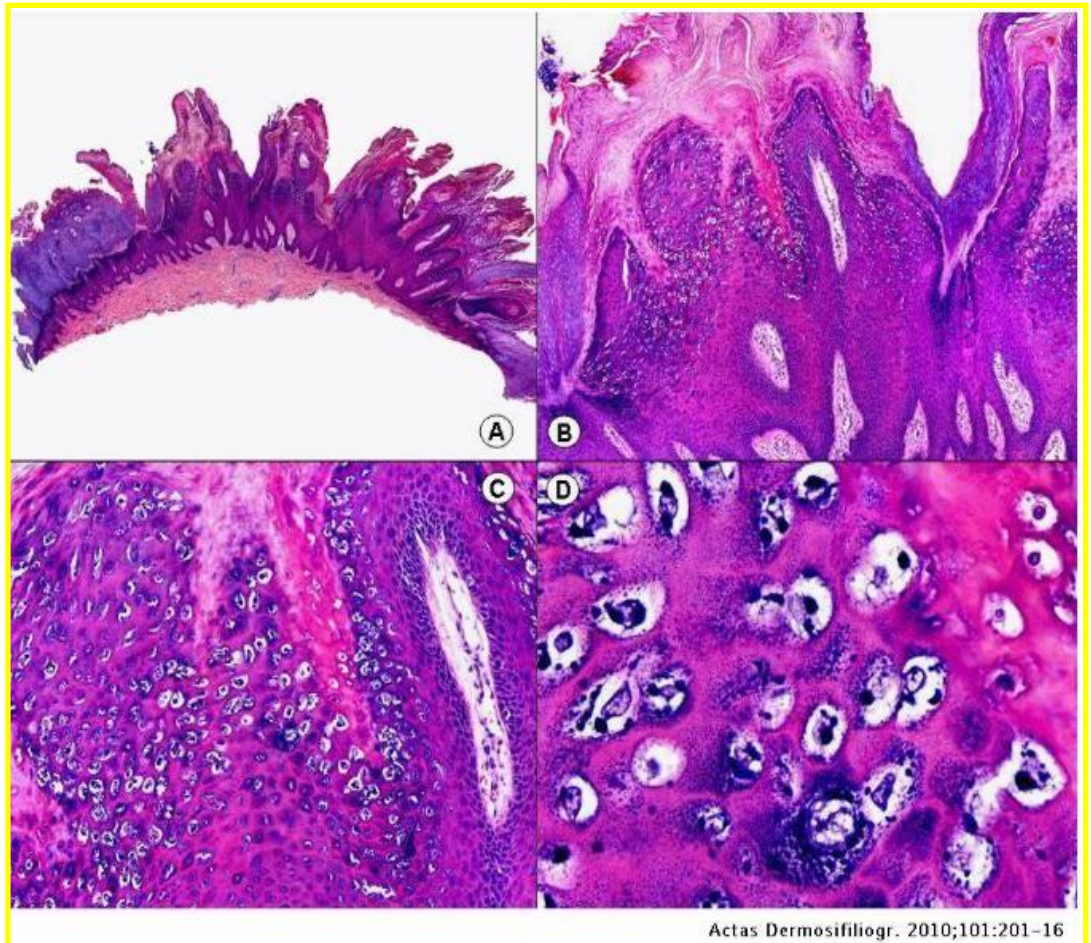
Se realizan técnicas inmunohistoquímicas, y de hibridación.²⁷

3.3.4 Características histopatológicas

Se presenta un crecimiento excesivo de epitelio escamoso, se encuentran prolongaciones del epitelio superficial, tejido conectivo bien vascularizado. Se observan coilocitos con núcleos picnóticos y prominentes gránulos de queratohialina en las capas superficiales de las células espinosas.

Se observa una tinción positiva de los núcleos con antisuero frente a VPH marcado como peroxidasa.

En un 80% presenta ramificaciones cubiertas por ortoqueratina, paraqueratina.²⁷ (figura 21)



Actas Dermosifiliogr. 2010;101:201-16

Fig 21. Histopatología de una verruga vulgar que muestra papilomatosis y coilocitos. (Hematoxilina-eosina, A x10, B x40, C x200, D x400). Se observa papilomatosis con acantosis, columnas de paraqueratosis sobre los extremos de la papilomatosis. Tomado de: Requena L., Requena C. Histología de las infecciones víricas cutáneas más frecuentes. Academia española de dermatología y venereología.²⁸

3.3.5 Tratamiento

Existen autores mencionan que dos tercios de estas lesiones desaparecen de manera espontánea por eficacia del sistema inmunológico.²⁷(figura 22)



Fig 22. Verruga vulgar en paciente masculino de 47 años de edad, en la que se observa la forma nodular, de superficie lobulada, de color rosa pálido, base sésil, localizada en mucosa labial inferior izquierda. Fuente propia Constanza Sánchez.

3.4 Hiperplasia epitelial multifocal

Es conocida como hiperplasia epitelial focal, hiperplasia multifocal del epitelio o enfermedad de Heck.

3.4.1 Características clínicas

Estas lesiones suelen aparecer en población pediátrica de 2 a 13 años, aunque ocasionalmente se han observado lesiones en pacientes adultos. Son lesiones múltiples normalmente, elevadas y lisas con forma papulo-nodular bien definida (redonda u oval) con diámetros de 0.1 a 0.5 cm, son lesiones asintomáticas de color parecido al de la mucosa que las rodea.

Una característica importante al momento de la evaluación clínica es que al estirar la superficie que se encuentran estas lesiones, desaparecen y al disminuir la tensión vuelven a ser visibles.^{29,30}

3.4.2 Localización

Se observan con mayor frecuencia en mucosa bucal, labio inferior y comisuras. En raras ocasiones suelen aparecer lesiones en paladar duro o encía. Estas lesiones son múltiples por lo que es común que aparezcan en diferentes ubicaciones.^{29,30} (figura 23)



Fig 23. Presencia de lesiones nodulares planas múltiples en labio inferior relacionadas con enfermedad de Heck, en paciente femenino de 8 años(Fuente Artículo: Enfermedad de Heck : A propósito de un caso³⁰).

3.4.3 Métodos de diagnóstico

Estas lesiones están relacionadas con VPH 13 y 32. Los métodos de diagnóstico en la enfermedad de Heck se basan en la detección clínica de lesiones con las características antes mencionadas. Se consideran también antecedentes familiares ya que se presenta mayormente en niños.³⁰

3.4.4 Características histopatológicas

Se observa una capa gruesa de paraqueratina y acantosis, células epiteliales con edema intracelular, núcleo mitosoide en células del estrato espinoso y citoplasma vacuolado, dilatación capilar. El tejido conjuntivo subyacente suele ser laxo y estar bien vascularizado.³¹(figura 24)

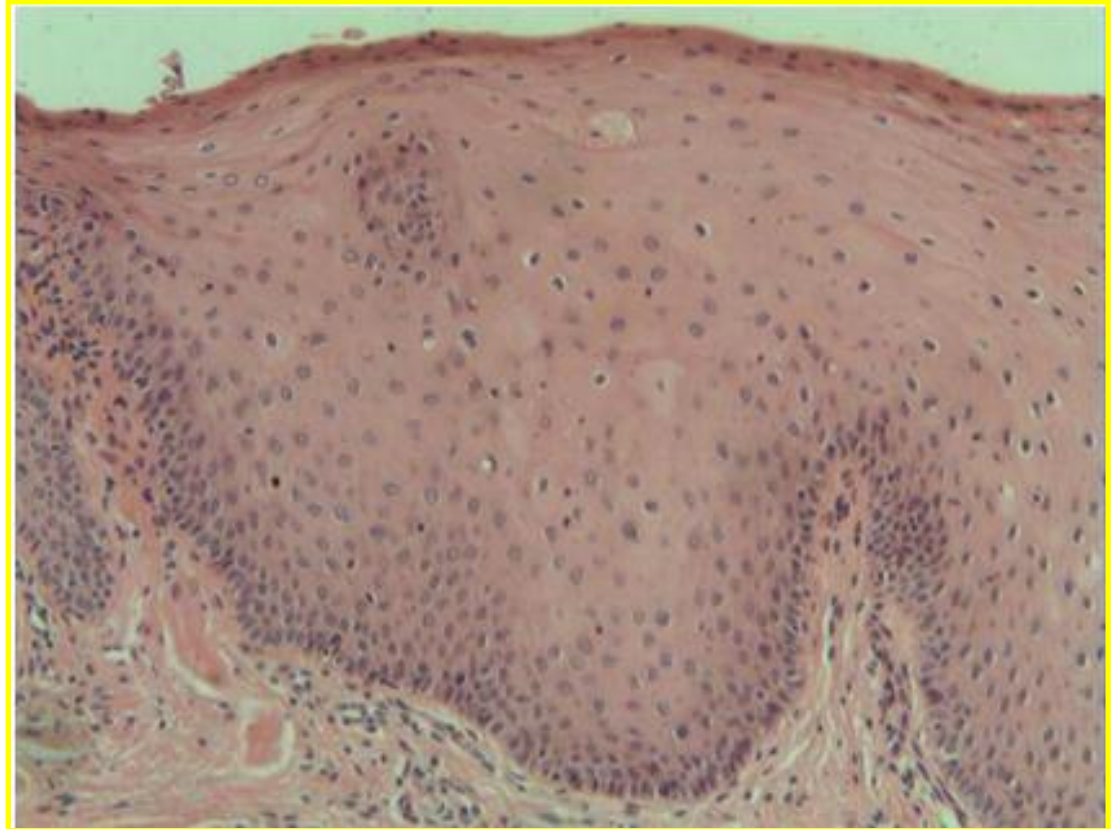


Fig 24. Hiperplasia epitelial, papilas elongadas, infiltrado linfocítico (H&E) 40x. Tomado de: Yarmuch P., Chaparro X., Fischer C., Benveniste S. Enfermedad de Heck: A propósito de un caso.³⁰

3.4.5 Tratamiento

Se sugiere únicamente el tratamiento cuando las lesiones que representan un problema cosmético o cuando se traumatizan secundariamente, ya que es una enfermedad autolimitante que suele desaparecer por sí sola con el crecimiento de los pacientes pediátricos; en pacientes adultos se ha demostrado mediante el interrogatorio la presencia de lesiones múltiples previas. En este tipo de lesiones no hay evidencia de que tengan potencial maligno.

En la literatura se menciona el uso de el Interferón (INF) tópico o intralesional, podofilino, crioterapia, extirpación quirúrgica, láser CO2 y ácido tricloroacético para las formas localizada, para las diseminadas se dispone de terapias sistémicas como Acitretin, Etreinato, INF α -2, Ácido Retinoico y Metotrexato. ^{29,30}

CONCLUSIONES

Al finalizar la investigación, es importante destacar la necesidad de mejorar la difusión de la información conocida sobre el virus del papiloma humano ya que a mayor conocimiento se podrá evitar el contagio masivo utilizando métodos de prevención o en caso de contagio se podrán realizar tratamientos eficaces en etapas tempranas del virus, lo que evitará que pueda desencadenar en lesiones oncológicas que necesiten una terapia mucho más invasiva para su tratamiento.

Hay que recordar que al infectarse por este virus no existe una cura ya que al producirse el contagio el gen del virus se integra al gen celular volviéndolo inolvidable. Los tratamientos quirúrgicos o farmacológicos solamente son utilizados para retirar lesiones que aparezcan en consecuencia de este virus como lo son las verrugas, lesiones precancerosas o precancerosas.

Si bien se destaca más la importancia de la detección en mujeres con la recomendación de visitas periódicas al ginecólogo y los exámenes como el Papanicolaou y citología, no se debe de olvidar que los hombres no están exentos del contagio así como de las complicaciones que pueden verse desencadenadas a causa de este virus en las que se destacan en el caso de las mujeres el cáncer cervicouterino y en hombre cáncer de pene, por lo que se deben aplicar medidas igualitarias para evitar el contagio y propagación.

Aunque actualmente las vacunas disponibles no evitan el contagio, se recomienda la aplicación de vacunas en la población infantil de entre 9 y 14 años de edad, sin embargo es de mayor importancia impulsar la relevancia de la educación sexual.

BIBLIOGRAFÍA

1. Negroni M., Gonzalez I. Cap. 8 Virus: Generalidades. En: Negroni. Microbiología estomatológica Fundamentos y guía práctica. Ed. 3a. Lugar: Editorial Médica Panamericana; 2018. p 70 – 80
2. Elsevier connect. Virología. Estructura del virión, partícula vírica. España: Elsevier; 2021. [Citado 24 de noviembre de 2023]. Recuperado a partir de: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/edu-virologia-estructura-del-virion-particula-virica>
3. Gonzalez RM. VIRUS III: El ciclo replicativo de los virus [Internet]. Genotipia. 2020 [citado el 26 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://genotipia.com/virus-reproduccion/#:~:text=En%20resumen%2C%20los%20virus%20con,maquinaria%20enzim%C3%A1tica%20antes%20de%20atacar.>
4. Qué es Virus ARN. Diccionario Médico. Clínica U. Navarra [Internet]. <https://www.cun.es>. [citado el 26 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/virus-rna>
5. Escalona JR. Ciclo celular [Internet]. Unam.mx. 2019 [citado el 26 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://embriologia.facmed.unam.mx/wp-content/uploads/2019/07/Ciclo-celular-Rene-Escalona.pdf>
6. Khan Academy. Curso: BIOLOGÍA AVANZADA. Lección 5: Ciclo celular. Disponible en: <https://es.khanacademy.org/science/ap-biology/cell-communication-and-cell-cycle/cell-cycle/a/phases-of-mitosis>
7. Jordan J. Apoptosis: muerte celular programada. Elsevier. [Internet] 2003 [Consultado 26 nov 2023] ; 22(6) p. 100-106. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-apoptosis-muerte-celular-programada-13049112>
8. Vega C. Tejido epitelial. En: Ponce Bravo. Historia Básica Fundamentos de biología celular y del desarrollo humano. México; 2015 p. 143- 168.
9. Lobster. Capas de la epidermis. Hallado en: https://theory.labster.com/es/epidermis_layers/
10. Vega G. Inmunología para el médico en general. Linfocitos. Medigraphic [Internet]: 2009 [Consultado 26 nov 2023];. 52(6) p. 276-277. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2009/un096i.pdf>
11. Llamas J., Ariznavarreta C., Cachofeiro V... Fisiología humana 4e. [Internet] Mc Graw Hill; 2016 [2016; consultado 26 nov 2023]

Disponible

en:<https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1858§ionid=134364698>

12. Libre Text (now. 9.5C: Tropismo tisular en virus animales [Internet]. LibreTexts Español. Libretexs; 2022 [citado el 28 de noviembre de 2023]. Disponible en:
[https://espanol.libretexs.org/Biologia/Microbiolog%C3%ADa/Libro%3A_Microbiolog%C3%ADa_\(Sin_l%C3%ADmites\)/9%3A_Virus/9.5%3A_Replicaci%C3%B3n_Viral/9.5C%3A_Tropismo_tisular_en_virus_animales](https://espanol.libretexs.org/Biologia/Microbiolog%C3%ADa/Libro%3A_Microbiolog%C3%ADa_(Sin_l%C3%ADmites)/9%3A_Virus/9.5%3A_Replicaci%C3%B3n_Viral/9.5C%3A_Tropismo_tisular_en_virus_animales)
13. Jose N. Revisiones. Epidemiología del virus del papiloma humano. Scielo: 2021; Vol.63 No. 2
http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S0535-51332022000200170&script=sci_arttext
14. Santos G., Márquez L., Reyes J., Vallejo Veronica. Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano. Medigraphic. Hallado en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2015/ims152h.pdf>
15. De la Fuente D., Gúzman S., Barboza O., González R. Biología del virus del Papiloma Humano y técnicas de diagnóstico. Elsevier. 2010: 12:49 p 231-238. Disponible en: <https://www.elsevier.es/en-revista-medicina-universitaria-304-articulo-biologia-del-virus-del-papiloma-X1665579610901659>
16. Jose S. Virus del papiloma humano. Scielo: 2009. Hallado en:
<http://scielo.sld.cu/pdf/rpr/v13n4/rpr19409.pdf>
17. Rodiño Janeiro RY, Raposeiras-Roubin R, González-Peteiro M, Ucieda-Somoza R, González-Juanatey JR y Álvarez-Castro E. REGULACIÓN MOLECULAR DEL ESTRÉS OXIDATIVO ENDOTELIAL POR AP-1: EXPRESIÓN DE LAS SUBUNIDADES DE LA NADPH OXIDASA Y DE LA ENOS. Rev Esp Cardiol. 2011;64 Supl 3:156-157
18. Lin, S Y; Black A R, Kostic D, Pajovic S, Hoover C N, Azizkhan J C (Apr. de 1996). «Cell cycle-regulated association of E2F1 and Sp1 is related to their functional interaction». Mol. Cell. Biol. (UNITED STATES) 16 (4): 1668-75. ISSN 0270-7306. PMID 8657142.
19. Rotheneder, H; Geymayer S; Haidweger E (Nov. de 1999). «Transcription factors of the Sp1 family: interaction with E2F and regulation of the murine thymidine kinase promoter». J. Mol. Biol. (ENGLAND) 293 (5): 1005-15. ISSN 0022-2836. PMID 10547281. doi:10.1006/jmbi.1999.3213.

20. Premoli G., Gonzalez A., Villarreal J., Percoco T., Pietrolino P., Aguilera L. Virus del papiloma humano; visión actual en biomedicina. Revista de la asociación Dental Mexicana. Medigraphic. [Internet][Consultado 28 nov 2023] Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2005/od056c.pdf>
21. Kahn J. HPV Vaccination for the Prevention of Cervical Intraepithelial Neoplasia. The new England Journal of Medicine. Hallado en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMct0806938>
22. Soto-Fuenzalida G., Hernandez-Hernandez J., Lopez-Sanchez R., Aguayo-Millán C., Villela-Martinez L. et cols. Tipificación de serotipos del virus del papiloma humano de alto riesgo. SciELO. Hallado: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412020001000659
23. Didac B., Lluís P., Xavier G. Papilomas. Clínica, diagnóstico y tratamiento. Elsevier. 2008: Vol 22. Num. 7: p. 42-46 <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-papilomas-clinica-diagnostico-tratamientos-13125071#:~:text=Cl%C3%ADnicamente%20se%20muestra%20como%20m%C3%A1culas,cuando%20la%20lesi%C3%B3n%20est%C3%A1%20evolucionada.>
24. Eva M., Manuel M., Armando M. Papiloma de células escamosas en el paladar blando. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. 2019; Sumerio V12N4. <https://mgyf.org/papiloma-de-celulas-escamosas-en-el-paladar-blando/>
25. Juan G., Hilda G., Ma. Guadalupe T. Papiloma escamoso oral: reporte de un caso clínico. Revista ADM: 2014; 71 (5): p. 237-239 <https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2014/od145g.pdf>
26. Vejar L., Marien L., Villalba N., Zepeda N., Sergio J et cols. Condiloma acuminado en cavidad oral: revisión de la literatura. Rev Mex Periodontol 2020; 11 (1-3). Hallado en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=102640>
27. Duarte L. Verruga vulgar bucal, en comisura labial. Scielo. 2017. Hallado en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1659-07752017000200023
28. Requena L., Requena C. Histología de las infecciones víricas cutáneas más frecuentes. Academia española de dermatología y venereología. Vol. 101. Núm. 3. páginas 201-216 (Abril 2010) <https://actadermo.org/es-histopatologia-las-infecciones-viricas-cutaneas-articulo-resumen-S000173101000102X>

29. Ledesma- Montes C., Vega-Memije E., Garces-Ortiz M., Cardiel-Nieves M., Juarez-Luna C. Hiperplasia multifocal del epitelio. Reporte de nueve casos. Scielo. 2005. Hallado en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-44472005000500003
30. Yarmuch P., Chaparro X., Fischer C., Benveniste S. Enfermedad de Heck: A propósito de un caso. Rev. Chilena Dermatol. 2012; 28 (4) : 431 – 434
31. De la Teja-Ángeles E., Martínez-Sandoval B., Tellez-Rodríguez J., Ramírez-Paredes L., Duran-Gutiérrez ACadena-Galdós A. Hiperplasia epitelial multifocal. Manifestaciones bucales en niños. Revisión de la literatura. Acta Pediatr Mex 2008;29(1):3 1-35