



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA
CARRERA CIRUJANO DENTISTA**



TEMA:

**“IDENTIFICACIÓN DE ALTERACIONES BUCALES ASOCIADAS A
VIRUS DE PAPILOMA HUMANO Y SU TIPIFICACIÓN EN CUATRO
PACIENTES PEDIÁTRICOS DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO”**

*QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE CIRUJANA DENTISTA
PRESENTA:*

CINTHIA YOHELI PÉREZ PÉREZ

DIRECTORA DE TESIS:

C.D. CECILIA MECALCO HERRERA

ASESORA DE TESIS:

C.D. PATRICIA MUÑOZ CERVANTES

MÉXICO DF, 3 DE NOVIEMBRE DE 2011



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.

AGRADECIMIENTOS

Hoy logro una meta más y quiero agradecer a mis padres el gran apoyo que me han brindado, que me guiaran por el camino correcto, que me dieran palabras de aliento que me hicieron levantarme de caídas dolorosas, gracias por el ejemplo de la honradez, de la perseverancia, del entusiasmo y la calidez

*“Enseñarás a volar, pero no volarán tu vuelo.
Enseñarás a soñar, pero no soñarán tu sueño.
Enseñarás a vivir, pero no vivirán tu vida.
Sin embargo...*

*En cada vuelo, en cada vida, en cada sueño,
Perdurará siempre la huella del camino enseñado.”*

TÍTULO:

“Identificación de alteraciones bucales asociadas a Virus de Papiloma Humano y su tipificación en cuatro pacientes pediátricos del Hospital General de México”

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	JUSTIFICACIÓN	2
III.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
IV.	MARCO TEÓRICO	6
	1. CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DEL VIRUS	6
	2. CLASIFICACIÓN DEL VIRUS	8
	3. EPIDEMIOLOGÍA	9
	4. FACTORES DE RIESGO	12
	5. PATOGENIA	13
	6. MECANISMOS DE TRANSMISIÓN	16
	7. MANIFESTACIONES BUCALES	17
	◆ Papiloma	17
	◆ Hiperplasia epitelial de Heck	19
	◆ Condiloma acuminado	21
	◆ Verruga común	23
	◆ Verruga plana	25
	8. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO	26
	◆ Citología exfoliativa	26
	◆ Colposcopia	28
	◆ Técnicas inmunohistoquímicas	29
	◆ Biopsia	30
	◆ Tipificación mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)	32
	9. TRATAMIENTO	35
	◆ Ácido acetilsalicílico	35
	◆ Podofilino o podofilotoxina al 25%	36
	◆ Ácido tricloroacético al 85%	37
	◆ Fluoracilo al 5%	38
	◆ Electrocirugía	39
	◆ Cirugía láser	40
	◆ Criocirugía	41
	◆ Interferón	43
	◆ Imiquimod crema al 5%	44
	10. PREVENCIÓN	45

V.	PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS	46
VI.	OBJETIVOS	72
VII.	DISEÑO METODOLÓGICO	73
	1. MÉTODO, TÉCNICA, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS	73
VIII.	RECURSOS	74
	1. HUMANOS	74
	2. FÍSICOS	74
	3. MATERIALES	74
IX.	ANÁLISIS	75
X.	CONCLUSIONES	78
XI.	PROPUESTAS	79
XII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	80
XIII.	ANEXOS	85

I. INTRODUCCIÓN

El Virus de Papiloma Humano proviene de la familia papovaviridae, de éste virus actualmente se conocen más de 100 tipos, de los cuales algunos tienen potencial oncogénico variable clasificándose así como de bajo y alto riesgo. De los más de 100 tipos se reporta que 16 de ellos están relacionados con las lesiones orales.

Este virus tiene la característica de ser epiteliotrópico infectando piel y mucosa genital, anal, mucosa faríngea, además de mucosa de cavidad oral por lo cual se ha aislado en gran variedad de lesiones orales entre las cuales tenemos papiloma, condiloma acuminado, verruga vulgar, hiperplasia epitelial multifocal, hiperplasia papilomatosa, hiperplasia fibrosa. Existen factores de riesgo como el factor genético, hormonal, inmunodeficiencia innata o adquirida, los cuales influyen en el desarrollo y evolución de las lesiones producidas por el VPH. En cuanto al tratamiento el objetivo es controlar el tamaño y el número de las lesiones, pudiéndose utilizar crioterapia, agentes queratolíticos o cirugía láser.

Se calcula que el 60-75% de la población sexualmente activa está infectada por algún tipo de VPH, ésta infección puede adquirirse en diferentes etapas tempranas de la vida ya que existen diversas formas de transmisión del virus como la vía materno-fetal, por fómites, a través de secreciones como saliva, semen, secreciones vaginales, o por autoinoculación, por ello se ha demostrado la presencia de este virus en 6% de la población infantil, 13% de los adolescentes y en el 23% de la población adulta. En México, la frecuencia reportada de infección por VPH es variable y oscila entre 14.4% y 51.7% y la incidencia global anual es mayor a 25 casos por 100,000 mujeres; además se describe una frecuencia del 20% en adolescentes sexualmente activas con infección subclínica, mientras que el Servicio de Salud Reproductiva del Instituto Nacional de Pediatría reporta una frecuencia de 18.8% en 64 adolescentes sanas con vida sexual activa.

Esta presentación de casos clínicos se realizó en pacientes pediátricos del servicio de odontopediatría y dermatología del Hospital General de México durante el período 2010-2011, se presentan cuatro casos clínicos, el objetivo es la identificación de alteraciones bucales asociadas a Virus de Papiloma Humano y tipificación viral, características y localización de las lesiones bucales, así como identificar el mecanismo de transmisión del virus; además se muestran las características morfológicas virales y clasificación del virus, las formas de diagnóstico en el laboratorio, tratamiento de la infección y prevención. El procedimiento se inició con el interrogatorio, el examen clínico, así como cepillado de la lesión bucal y biopsia por sacabocado, mediante estos dos últimos se lleva a cabo la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) para la tipificación del Virus de Papiloma Humano, el tratamiento para las lesiones es mediante crioterapia y se citó al paciente para sesiones de revisión y control.

II. JUSTIFICACIÓN

La incidencia y prevalencia de la infección por el Virus de Papiloma Humano cada vez es más alta, se conocen más de 100 tipos, de los cuales algunos de ellos tienen potencial oncogénico variable, agrupándose en diferentes tipos, de bajo riesgo el 2,6,11,13,48,43,44 y los de alto riesgo son el 16,18,45,59; la mayor prevalencia de VPH de alto riesgo oncogénico, se encuentra en América Latina y África. Diversos virus pueden infectar la mucosa bucal, cada uno en la capacidad de producir un cuadro clínico patológico distinto, se han encontrado 16 en lesiones bucales (1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 31, 32, 33, 35 y 57) mientras que el 13 y 32 son exclusivos de la cavidad bucal. ¹⁻⁷

El VPH se ha aislado de una gran variedad de lesiones benignas, premalignas y malignas de la boca entre las cuales tenemos papiloma, condiloma acuminado, verruga vulgar, hiperplasia epitelial multifocal, hiperplasia papilomatosa, hiperplasia fibrosa, carcinomas espinocelulares, liquen plano y leucoplasia. ³

El papiloma es una de las lesiones epiteliales más frecuente en la cavidad bucal, se presentan en calidad de lesiones exofíticas, granulares o a modo de coliflor, blanquecinas, únicas o múltiples, pedunculadas y con un tamaño no máximo de 0.5 cm, sin embargo se han reportado casos de lesiones de 3 cm existe un bajo porcentaje en cuanto a la recurrencia de lesiones relacionadas al Virus de Papiloma Humano. Las lesiones en boca se tratan generalmente con cirugía así la criocirugía tiene una efectividad demostrada entre el 50 y el 100% de los casos. ^{3,5,6}

Las técnicas de diagnóstico del virus son: examen clínico, citología (tinción de Papanicolau), hibridación in situ, análisis de inmunohistoquímica, biopsia esta técnica tiene la limitante de que no provee información sobre el genotipo del virus infectante, en este estudio se hace la identificación por medio del examen microscópico de secciones de tejido previamente fijado y procesado utilizando la tinción; Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) consiste en amplificar pequeñas cantidades de ADN viral, esta técnica ha demostrado ser más sensible, detectando la presencia del ADN del virus en enfermedad subclínica reduciendo así los falsos negativos. ^{3,4,5,6}

Este virus es de gran magnitud ya que se calcula que el 60-75% de la población sexualmente activa está infectada por algún tipo de VPH sugiriéndose que la prevalencia en hombre es similar al de las mujeres, pero se han descrito formas alternativas de transmisión del virus, la vertical o materno-fetal y horizontal o por fómites. ^{1,2,3,4,6}

Además la presencia del Virus de Papiloma Humano no sólo se ha reportado en la población adulta, sino también en la población infantil. En un estudio en Canadá en el año 2001 se determinó que en el grupo etario comprendido entre 0 - 10 años de edad el 86% de las muestras eran positivas al VPH, en relación con otros grupos de edad y las formas clínicas que predominaban eran las verruga y papilomas laríngeo; en Venezuela la más alta prevalencia en infección por VPH fue reportada en un estudio sobre hiperplasia epitelial multifocal realizado en niños indígenas donde el virus fue aislado en un 38,8% de los casos; Millán R y colaboradores en Venezuela reportan el caso de un paciente de 9 años que presenta una lesión papilomatosa en encía y condiloma en paladar, con antecedentes heredofamiliares de VPH; en México en 2005 Bologna-Molina RE y colaboradores reportan que se ha demostrado la presencia de este virus en 6 % de la población infantil, 13 % en adolescentes y 23% en adultos. ^{4, 5, 6}

Su trascendencia radica en que la infección por éste virus que es epiteliotrópico, afecta la piel y mucosa genital, además de mucosa de la cavidad bucal en donde la incidencia del papiloma es ligeramente mayor en el sexo femenino siendo su ubicación más frecuente en lengua, paladar, encía y labio respectivamente algunos de los tipos del virus están asociados con procesos como cáncer cervical, carcinoma escamoso bucal, carcinoma de laringe, amígdalas, cavidad nasal e incluso a habido reportes de carcinoma de pulmón, además este virus es capaz de producir lesiones hiperplásicas, papilomatosas y verrugosas tanto en piel como en mucosa anogenital, cervicouterina, uretral, traqueobronquial, nasal, laríngea y de cavidad bucal. ^{1,3-7}

Por medio de la presentación de casos clínicos se obtuvo un conocimiento actualizado y objetivo sobre la frecuencia del Virus de Papiloma Humano, tipo de lesión, tipo de VPH presente, mecanismo de transmisión; para lo cual fue necesaria la realización de una historia clínica, toma de fotografías, además de cepillado de la lesión, biopsia, estos dos últimos para llevar a cabo la tipificación por Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) que fue realizada con el apoyo del Doctor Alejandro García Carrancá del Instituto de Investigaciones Biomédicas de la UNAM; después de la realización de la biopsia por la Dermatóloga Natalia González Campos, se llevó a cabo la crioterapia.

Esta presentación de casos clínicos tuvo gran factibilidad debido a que se realizó en el servicio de odontopediatría del Hospital General de México en el período 2010-2011, en donde acudieron pacientes con manifestaciones orales por el Virus de Papiloma Humano y que por falta de recursos no se les ha dado un seguimiento, por ello y debido a la alta prevalencia del VPH en la población y a que ha sido reportada en la población infantil, pero que en México existen pocos estudios sobre este tema; se consideró de vital importancia investigar las alteraciones bucales asociadas a Virus de Papiloma Humano en pacientes pediátricos.

Si se logra mejorar el estado actual del conocimiento en ésta área de la salud bucal, entonces será posible establecer diagnósticos tempranos y tratamientos oportunos, además de desarrollar estrategias que aborden medidas de prevención y programas de educación para la salud en la población afectada; lo cual repercutirá en mejorar la salud general de la población.

El tema esta vinculado al plan de estudios de la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, en particular al eje de referencia del Proceso salud-enfermedad del sistema estomatognático en población infantil y adolescente, así como al módulo de alteraciones bucales en específico, en donde se revisan las alteraciones provocadas por infecciones virales. Con la revisión de estos contenidos se pretende que el egresado de la FES Zaragoza, tenga la capacidad de brindar un servicio de salud de calidad a la población pediátrica llevando a cabo un diagnóstico y tratamiento oportunos para las lesiones de tejidos blandos presentes por el Virus de Papiloma Humano, y al realizar esta presentación de casos clínicos también se contribuyó en la producción de conocimientos, para lograr la solución de problemas de salud.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las alteraciones bucales asociadas al Virus de Papiloma Humano tipificado en cuatro pacientes pediátricos del Hospital General de México?

IV. MARCO TEÓRICO

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DEL VIRUS

La familia papovaviridae (papovavirus), está constituida por tres géneros, de ahí el nombre, pues la palabra se forma por las primeras dos letras de los virus oncogénicos conocidos: papiloma, polioma que es un tumor del ratón y el virus vacuolizante del simio. Estos virus son capaces de producir infecciones líticas, crónicas, latentes y transformadoras en función de la identidad de la célula anfitriona. ^{1,2,4,6,8-11,43,46,52,53,54,58,59,63,65,66,73}

Los Virus de Papiloma Humano son pequeños con un diámetro aproximado de 50-55 nm, epiteliotrópicos y están compuestos por:

Un genoma o nucleoide de aproximadamente 8,000 pares de bases de ADN circular de doble cadena, en el reside la capacidad infecciosa.

La cápside icosaédrica es una envoltura proteica que rodea al genoma formada por la unión de 72 subunidades llamadas capsómeros, facilita la adsorción del virus a los receptores de la célula.

Nucleocápside se denomina al conjunto formado por el genoma y la cápside.

Son no encapsulados pues no existe una membrana de envoltura, por lo que se dice que son virus desnudos. ^{1-4,6-10,12,13,22,33,45,48,52,54,58,59,63-68,72-74}

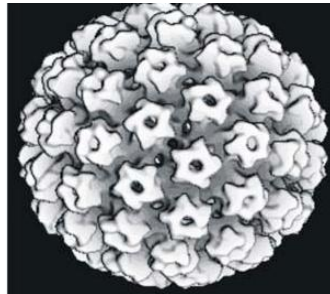


Figura 1. Superficie del VPH capsómeros dispuestos en icosaedro (Tomado de Patrick, 2006)

Codifican proteínas que estimulan la proliferación celular, lo que facilita la replicación viral lítica en las células y la organización del genoma es la misma para los diferentes tipos de VPH y consiste en tres regiones:

- E (early-temprana): representa el 45% del genoma, está constituida por 8 genes (E1 a E8) que se relacionan con el establecimiento de la infección a través de la transcripción, replicación y transformación celular. Solo las proteínas E1, E2, E4, E6 y E7 se encuentran en todos los tipos de VPH, E1 y E2 intervienen en la replicación de ADN viral, E2 también regula la transcripción durante la replicación viral, E4 interviene en el control de la replicación viral, E6 y E7 intervienen en la transformación celular, participando en el proceso de oncogénesis por inhibición de proteínas supresoras de tumores.
- L (late-tardía): 2 genes de expresión tardía o estructurales 95% de proteína L1 (proteína de la cápside mayor) y 5% de proteína L2 (proteína de la cápside menor), las cuales se ensamblan y codifican proteínas para formar 72 capsómeros y estructurar la cápside. La cápside viral interactúa con un receptor en la célula diana, para facilitar la entrada del ADN viral.
- Regiones reguladora no codificantes : 1 región regulatoria no codificante (LCR), también llamada Región de Control Larga, la cual contiene sitios de unión para factores proteicos y hormonales del hospedador, esencial para funciones reguladoras del genoma en la replicación, origen de replicación del ADN y potenciadora de la transcripción viral, promotores de síntesis del ARN.^{1-4,6-14,22,33,44-46,54,58,59,63,67,72-74}

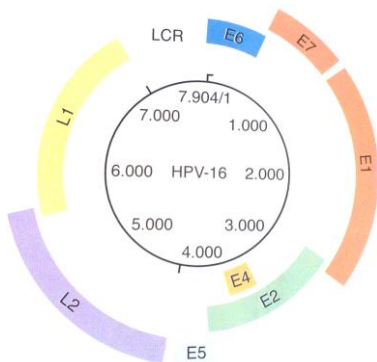


Figura 2. Mapa genómico del VPH 16 (Tomado de Shors, 2009)

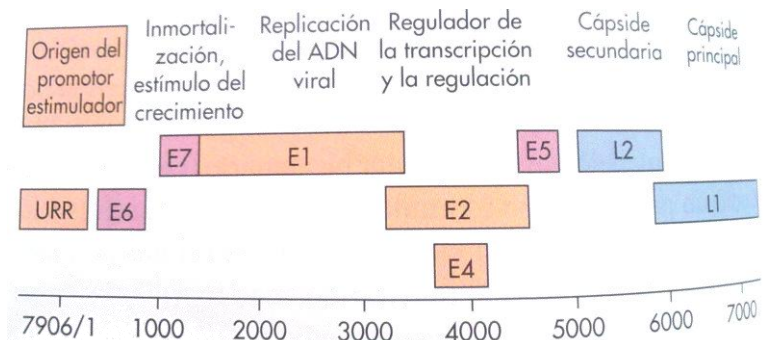


Figura 3. Genoma del VPH 16 (Tomado de Patrick, 2006)

CLASIFICACIÓN DEL VIRUS

La clasificación de los VPH se basa en la homología de la secuencia de ADN, se considera que se trata de un nuevo tipo si la región L1, que es la parte menos variable del genoma del VPH, presenta una homología menor de 90% con otros tipos conocidos de VPH. Cuando la homología se sitúa en el rango de 90 a 98% indica un subtipo, y cuando la identidad es mayor de 98%, se considera que es una variante. Los tipos son designados por números y los subtipos con letras, siguiendo un orden cronológico con respecto a su descripción.^{33,73}

Actualmente se conocen más de 100 tipos, de los cuales algunos de ellos tienen potencial oncogénico variable dependiendo de la capacidad de transformación e integración en la célula hospedadora. Se pueden clasificar según:

1. La especie que infectan: humanos, o animales como conejo, bovinos
2. Con base en el sitio de infección :
Cutáneos: 1,2,3,4 5,7,8,10,14,26,27,28,29
Mucosos: 6,11,16,18,30,31,33,35.
3. Carcinogénicos o posiblemente carcinogénicos
4. En relación a su potencial oncogénico:
De bajo riesgo: 1,2,3,4, 6,7,10,11,13,32,40,42,43,44,48,54,57
De alto riesgo: 5,8,14,16,18,26,27,30,31,33,34,35,39,45,51,52,53,55,56,58,
59,66,68,69,70,73,82

Los tipos genitales colonizan también la mucosa bucal, 16 de los tipos se hallan en lesiones orales y son: 1,2,3,4,6,7,10,11,13,16,18,31,32,33,35 y 57, de los cuales el tipo 13 y 32 son exclusivos de la cavidad bucal. La mayoría de esos virus son de bajo riesgo (no oncogénicos) asociados a lesiones papilomatosas benignas:

6 y 11	asociados a papiloma bucal
6 y 11	asociados al condiloma acuminado
1,2,4,6,7,26,27,28 y 29	asociados a verruga vulgar
13 y 32	asociados a la hiperplasia epitelial multifocal

En contraste, los genotipos de alto riesgo (oncogénicos) como:

16,18,31,33 y 35	asociados a leucoplasia y carcinoma escamocelular. 1,3,5,7-10,12,13,15-17,39,41,42,44-46,48,49,51,53-56,58,62-68,72-74
------------------	---

EPIDEMIOLOGÍA

Regezi y Sciubba⁶⁸, México 2000. Refiere que el papiloma bucal es la lesión papilar más común de la mucosa bucal y constituye casi el 2.5% de todas las lesiones en boca.

Jiménez y colaboradores³², Venezuela 2001. El estudio se realizó en un grupo de 60 pacientes venezolanos que asistieron al Servicio de Patología y Clínica Estomatológica y al Servicio de Cirugía Bucal de la Facultad de Odontología; el rango de edad de los pacientes fue entre los 5 y los 70 años; el sexo femenino resultó ser de mayor frecuencia, con un 57.5%, siendo el masculino 42.5%, donde el papiloma bucal 67.5% resultó ser la lesión más frecuente, localizada en mayor proporción en la mucosa labial 30% seguido por la cara dorsal y bordes laterales de la lengua 22.5%; la lesión de verruga vulgar resultó en 5%, localizándose a nivel de las zonas labiales y comisuras; condiloma acuminado fue identificado en 2.5%; 8 casos de hiperplasia epitelial multifocal ubicándose en la mucosa de los labios 15%, seguido por mucosa de carrillo 5%. Los resultados obtenidos en cuanto al grado de riesgo oncogénico, fueron del 77.27% de bajo riesgo oncogénico, y el 9.09% presentó una combinación de tipos de virus de alto y bajo riesgo oncogénico, indicando una infección mixta.

Braunwald y colaboradores⁵⁹, México 2002. Reporta que las verrugas comunes se encuentran hasta en un 25% de algunos grupos, siendo más frecuentes en niños pequeños.

Herriot y colaboradores¹¹, Estados Unidos de América 2005. El VPH en los niños puede ser adquirido por vía perinatal o por abuso sexual, otros modos de transmisión incluyen autoinoculación, heteroinoculación y transmisión indirecta a través de fómites siendo posible pero polémica. Estudios han demostrado la presencia de VPH asintomáticos en la piel del 50% al 70% de los lactantes normales sanos de 1 a 4 meses de edad y el VPH se ha encontrado dentro de la cavidad bucal de los niños sin la enfermedad.

Arenas⁹, México 2005. Menciona que en Alemania se ha encontrado lesiones producidas por VPH en escolares; verrugas vulgares 70%, verrugas planas 3.5%, predominan en niños y adolescentes, disminuyen durante la vejez. La hiperplasia epitelial multifocal es más frecuente en niños y adolescentes 97%, sobre todo alrededor de los 11 años; predomina en mujeres con relación 2:1, son frecuentes los casos familiares en 28%.

Ledesma-Montes y colaboradores³⁸, México 2005. Realizaron un estudio retrospectivo en el Servicio de Dermatología del Hospital Manuel Gea González, en donde se observó que las lesiones de hiperplasia epitelial multifocal aparecieron con mayor frecuencia en las mujeres 78%, que en los hombres 22%; la edad de los pacientes varió entre 6 y 36 años con una edad promedio de 13.3 años, el 67% estaban en la 1ª y 2ª décadas de la vida, los pacientes adultos informaron que las lesiones comenzaron cuando eran niños y que fueron desapareciendo con la edad; la duración de las lesiones varió desde varias semanas hasta 30 años; el sitio afectado con mayor frecuencia fue la mucosa bucal, seguida por el labio inferior, paladar y comisuras; y el tamaño de las lesiones varió entre 0.1 y 2.3 cm con un tamaño promedio de 0.9 cm. Además refiere que la frecuencia de hiperplasia epitelial multifocal se ha observado desde el 0.06% hasta el 33.75% de las poblaciones estudiadas por otros autores.

Limongi y colaboradores¹, Venezuela 2006. Se estudiaron 21 niños con edades entre 3 y 15 años. Encontrándose en cuanto al sexo el grupo más afectado fue el femenino con un 57.1% y en el masculino en un 42.9%. Presencia de lesiones como papilomas en 66.66%, hiperplasia epitelial multifocal 19.04%, xantoma verruciforme, verruga vulgar y fibroma 4.76%. En cuanto a localización de las lesiones se encontraron ubicados en cara interna del labio que correspondieron a un 57.15%, lengua para un 19,04% en cara interna de mejillas con un 14.29%, comisura labial y encía marginal en un 4,76%.

Galvão y Bussoloti¹⁰, Brasil 2006, reporta que el papiloma es un tumor benigno que se puede producir en menores de 10 años de edad, representando el 8% de los tumores orales en los niños.

Vera-Iglesias y colaboradores⁵⁶ España 2007, reporta que la hiperplasia epitelial multifocal aparece en la infancia y adolescencia, fundamentalmente entre los 3 y los 18 años, más frecuentemente en mujeres. Es causada por el VPH, asociándose el 90 % de los casos a los serotipos 13 y 32, siendo el primero el encontrado más a menudo.

Guerra y colaboradores³⁷, Venezuela 2007, Se realizó un estudio en seis comunidades indígenas en Venezuela, 250 niños fueron evaluados clínicamente en un rango de 3 y 13 años, de los cuales 7.2% presentaban hiperplasia epitelial multifocal, la enfermedad se presentó con predilección 2:1 por el sexo femenino. La ubicación más frecuente de las lesiones fue en labios, también se observaron en cara interna de carrillos, lengua y encía, sólo 3 pacientes presentaron lesiones verrucosas en piel ubicándose en manos, rodilla y cuero cabelludo.

Millán y colaboradores⁴⁰, Venezuela 2007, menciona que el papiloma bucal es la lesión papilar más común de la mucosa bucal y constituye casi 2.5 % de todas las lesiones en la boca.

Aldape y colaboradores³¹, México 2007, presenta la frecuencia de lesiones histopatológicas en un laboratorio de patología bucal, el número de registros fue de 3293 y la distribución de lesiones según el género contó para el femenino con 61.2% y en el masculino 36.2%, se encontraron 357 lesiones histopatológicas diferentes de las cuales el papiloma se presentó en 70 casos representando el 1.9%; en relación a la edad que presentó mayor frecuencia de lesiones para el estudio fue de 11-20 años y de 21-30 años que corresponden a la segunda y tercera décadas de la vida.

Vasallo y colaboradores⁴¹, España 2009, refiere que el VPH infecta a células epiteliales de piel y mucosa o ambas y al menos 16 genotipos se han aislado de lesiones orales (1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 31, 32, 33, 35, 37), la prevalencia de aparición de estos genotipos varía del 7.2% al 25.4%.

García y colaboradores¹⁴, México 2009, la infección por Virus de Papiloma Humano puede adquirirse en diferentes etapas tempranas de la vida, ya que se ha demostrado la presencia de este virus en 6% de la población infantil, 13% de los adolescentes y en el 23% de la población adulta.

Ruiz y colaboradores¹⁵, Venezuela 2009. Reporta en Venezuela la más alta prevalencia en infección por VPH fue reportado en un estudio sobre hiperplasia epitelial multifocal realizado en niños indígenas donde el virus fue aislado en un 38.8% de los casos. Además en Canadá en el año 2001 se realizó un estudio, y se determinó que en el grupo etario comprendido de los 0 a 10 años de edad el 86% de la muestra eran positivas al VPH, en relación con otros grupos de edad.

Pérez y colaboradores³⁵, México 2010, menciona que aunque existen reportes de hiperplasia epitelial multifocal en adultos, más del 90% de los que acuden a consulta son niños y adolescentes entre los 3 y 17 años de edad, la tasa de prevalencia en individuos predispuestos va del 7 al 13% con predominio en mujeres, se calcula que alrededor del 25% de los afectados puede tener otro miembro familiar comprometido, lo que supondría una transmisión horizontal o con mayor probabilidad una predisposición hereditaria. Esta enfermedad es causada por el Virus de Papiloma Humano, asociada en más del 90% de los pacientes a los serotipos 13 y 32 de muy bajo potencial oncogénico.

Domínguez y colaboradores³⁴, México 2011, refiere que en México, las frecuencias reportadas de infección por VPH son heterogéneas y oscilan entre 14.4% y 51.7%.

FACTORES DE RIESGO

Factores que influyen en el riesgo de progresión de la enfermedad son serotipo viral involucrado, carga viral, alteración de la función de la barrera epitelial (trauma).

Alteraciones genéticas, carencia de micronutrientes, efectos hormonales, inflamación crónica, favorecen la progresión clínica de la enfermedad una vez adquirida.

La malnutrición, la mala higiene y condiciones sociales se asocian a esta enfermedad.

La inmunodepresión desempeña un papel importante en la susceptibilidad individual a la infección por el VPH, en el desarrollo y regresión de las lesiones; la infectividad aumenta con la disminución de la resistencia inmunológica, es más común en individuos con inmunodeficiencia innata o adquirida por VIH, trasplantes, usuarios de fármacos inmunosupresores y corticoesteroides. En el caso de la hiperplasia epitelial multifocal resultan afectados con mayor frecuencia los infantes, pues es posible que la inmunidad menos desarrollada en los niños esté relacionada con la aparición de las lesiones y posteriormente con el desarrollo completo del sistema inmune éste sea el responsable de su paulatino desvanecimiento, por lo que en la mayor parte de los casos no se observan lesiones en los individuos adultos.

Infecciones microbianas.

Una edad temprana de primera exposición o contacto con el virus, influyen en la adquisición de la enfermedad.

Factores ocupacionales, como en el caso de manipuladores de carne, pescados o aves.

La presencia simultánea de agentes químicos y la infección por VPH en la mucosa oral puede favorecer la transformación maligna.^{10,13,16,18,38,42,44-46,51,53-56,58,59,63,73,74}

PATOGENIA

La infección por VPH tiene un período de incubación de 3 semanas a 8 meses, con un promedio de 3 meses, y un tiempo de latencia de meses ó 20 – 50 años, una característica clave de la infección por el VPH es su capacidad de provocar una infección multifocal una vez que infecta el epitelio.^{4,9, 16, 44,51,61,65}

1.- La infección se inicia cuando el virus penetra en el nuevo huésped a través de heridas o microtraumatismos en el epitelio de piel o mucosa.

2.-Para la replicación del ADN viral, el virus debe reconocer a una célula huésped conveniente por lo que accede a la capa basal del epitelio en donde las células están en proceso de mitosis, siendo la única capa proliferativa.

3.- Debe unirse a las células basales por un proceso denominado **adsorción** en donde a través de proteínas de fijación del virus se unen a los receptores de carbohidratos de la célula huésped.

4.- El mecanismo de **penetración** incluye la fusión de la envoltura viral con la membrana plasmática de la célula huésped, el virus penetra y se libera en el citoplasma, estas células son llamadas sensibles porque aceptan la penetración del virus.

5.- La **denudación o descapsidación** tiene lugar una vez que se internaliza el virus, donde enzimas proteicas celulares hacen que el virus pierda su cubierta para liberar el genoma viral antes de que el ADN viral alcance el sitio específico para la replicación, que es el núcleo de las células basales.

6.- La **síntesis de macromoléculas**, es la etapa de expresión y replicación del genoma e implica la síntesis de ADN que codifica proteínas virales tempranas y tardías. Por medio de los genes de expresión temprana E1 y E2 se lleva a cabo un bajo grado de replicación viral en las células basales, y también están asociados con la transcripción del ADN viral. Las proteínas E5, E6 y E7 son capaces de inducir la proliferación de las células basales, provocando la hiperplasia epitelial, es decir el engrosamiento del estrato espinoso y la capa basal. Las proteínas E6 y E7 participan en el proceso de oncogénesis, así los tipos de alto riesgo se integran en el ADN celular y codifican una proteína que permite el crecimiento celular excesivo. En una etapa tardía que ocurre en las células epiteliales escamosas diferenciadas, los genes de expresión tardía L1 y L2 se relacionan con la síntesis de las proteínas estructurales de la cápside.

7.- En el **ensamblaje o maduración** las proteínas estructurales, el genoma y en algunos casos las enzimas virales se integran para formar una estructura viral madura llamada virion que es una partícula viral completa e infectante, cada célula infectada produce alrededor de 100,000 viriones pero solo 1% son infecciosos y los no infecciosos se producen por errores o mutaciones durante el ciclo, el paso final del ensamblaje viral es la adquisición de una envoltura viral durante la lisis a través de la membrana nuclear y citoplasmática de una célula huésped. Se lleva a cabo en las capas epiteliales superficiales.

8.- La **liberación** de viriones intactos se produce por lisis celular a través de las membranas citoplasmáticas, se liberan por la descamación de los queratinocitos e infectan las células vecinas y la célula huésped muere.

9.- Este proceso se acompaña de proliferación de todas las capas de la epidermis con excepción de la basal y produce acantosis, paraqueratosis e hiperqueratosis.

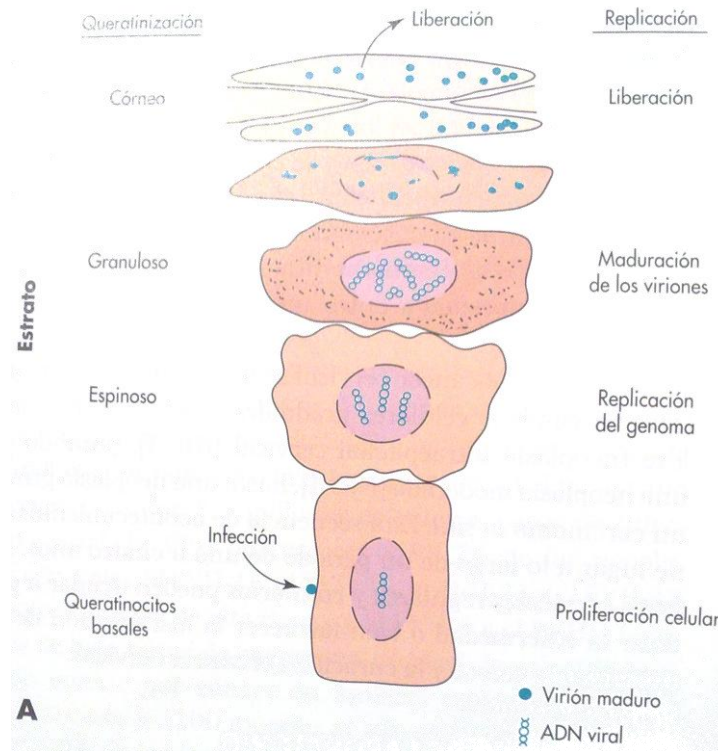


Figura 4. Comparación de la piel normal y un papiloma (Tomado de Patrick, 2006)

Ya una vez instalada la infección puede recorrer uno de los tres caminos siguientes:

- Infección latente:** puede durar años y el virus se mantiene en el núcleo de las células de la capa basal del epitelio adoptando forma de una pieza de ADN circular llamado episoma sin integrarse al ADN de las células, no hay replicación viral, las células invadidas son histológicamente indistinguibles de las sanas, pues no hay manifestación clínica de la acción viral en la célula; esta forma de infección no es transmisible y sólo puede ser detectada mediante pruebas de biología molecular, ya que no hay manifestaciones microscópicas o clínicas.
- Infección subclínica:** hay una integración entre la célula basal y el ADN viral (forma integrada). El ADN viral integrado estimula la aparición de síntesis proteicas anormales, la aparición de mitosis atípicas y la pérdida de la diferenciación celular. La infección se traduce por la formación de lesiones epiteliales atípicas, generalmente subclínicas. Esta forma está asociada a los VPH de alto riesgo.

- c. Infección clínica: en la cual no hay integración del ADN viral al ADN de la célula huésped inmadura (forma episomal o no integrada). La célula basal se multiplica de manera acelerada, replicando su ADN e impidiendo la replicación del ADN viral. En el proceso de maduración, la célula basal alcanza la capa superficial y deja de multiplicarse, permitiendo así la replicación viral y su efecto citopático clásico (coilocitosis). Los coilocitos (queratinocitos hipertrofiados con halos transparentes que rodean los núcleos alargados) descamados se rompen y liberan viriones que infectan las células vecinas. Lleva a la aparición de tumores mucocutáneos, crónicos e impredecibles, generalmente verrucosas, que pueden durar meses o años. Esta forma, en general, está asociada a los VPH de bajo riesgo, la lesión se detecta a simple vista.^{4,8,9,13,16,33,40,43,45,46,51,53,54,58,59,64-68,72,74}

MECANISMOS DE TRANSMISIÓN

La infección por VPH puede adquirirse por distintas formas.

1. Transmisión vertical: es la forma más frecuente de transmisión de VPH en menores de tres años; puede iniciarse en útero o al momento del parto y se explica por dos mecanismos.

- a) Vía ascendente: ocurre por contaminación en útero a través de las membranas o por transmisión transplacentaria.
- b) Vía descendente: es producida al nacimiento por contagio a través del canal de parto.

2. Transmisión horizontal: el riesgo de sufrir la infección por transmisión horizontal aumenta cuando existen pequeñas lesiones o laceraciones de la piel o mucosas, es originada por varios mecanismos.

- a) Autoinoculación: cuando el paciente tiene verrugas cutáneas y se contagia al tocarse los genitales, es decir, a través de otras lesiones de la piel o por rascarse.
- b) Heteroinoculación: ocurre cuando el menor es tocado en las áreas genital, anal o ambas, durante el cambio de pañal o el baño por un adulto con lesiones por VPH en las manos (verrugas vulgares). Otra forma de heteroinoculación ocurre cuando el adulto tiene lesiones genitales o anales y por una higiene inadecuada de las manos, transmite la infección al menor.
- c) Por fómites: algunos objetos personales como ropa interior, toallas, batas o trajes de baño se han identificado como fuentes de transmisión de VPH, por afeitado, en baños, piscinas, esterilización inadecuada de instrumentos medico-quirúrgicos.
- d) Transmisión por contacto sexual: el riesgo de sufrir infección de VPH por abuso sexual es bajo y sólo es un dato de sospecha de un caso de abuso sexual.
- e) A través de secreciones como saliva, semen, secreciones vaginales.
5,8,9,11,12,14-16,19,39,43-46,48,51,52,54,55,59,61,63-66,68,72-74

MANIFESTACIONES BUCALES

Las lesiones mucosas que contienen uno o más subtipos del VPH se presentan clínicamente como zonas únicas o múltiples de engrosamiento del epitelio, hay presencia de proyecciones superficiales finas de aspecto piloso (papilares), las lesiones pueden ser elevadas y mostrar un tallo fino (pediculadas), o ser planas y difusas sobre una base ancha (sésiles). La mayoría son blanquecinas, pero las lesiones planas y de base ancha pueden ser rojizas o presentar el color rosado de la mucosa oral normal.¹²

Papiloma

Definición: Los papilomas orales son neoplasias benignas del epitelio oral. Se presentan en cualquier localización de la boca y pueden aparecer en cualquier grupo de edad.

Etiopatogenia: VPH 6 y 11.

Cuadro clínico:

Menores a 1 cm

Color que varía del rosado al blanquecino dependiendo del grado de queratinización de la mucosa

Pedunculadas (tallo fibrovascular)

Lesiones únicas aunque pueden ser múltiples

Superficie de aspecto áspero y papilar, por las proyecciones alargadas en forma de microdigitaciones

Consistencia blanda a firme

Asintomáticas

Incidencia alta en pilares faríngeos, mucosa bucal, cara interna de labios, úvula, paladar blando, paladar duro, bermellón de los labios, borde lateral de la lengua, mucosa retrocomisural y comisura labial

Rara vez recurren tras su extirpación quirúrgica



Figura 5. Papiloma escamoso (Tomado de Cawson, 2009)

Histopatología: hiperplasia del epitelio escamoso estratificado, que aparece como una proliferación de proyecciones epiteliales digitales finas que muestran hiperqueratosis y una capa de células granulares, en la parte central contiene tejido conectivo vascular, en la capa espinosa con células mitóticas, células epiteliales superficiales (coilocitos) con núcleos picnóticos y espacios claros perinucleares (citoplasma vacuolado).

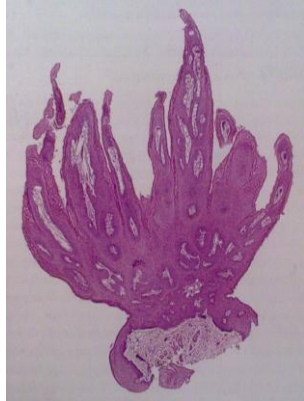


Figura 6. Papiloma (Tomado de Cawson, 2009)

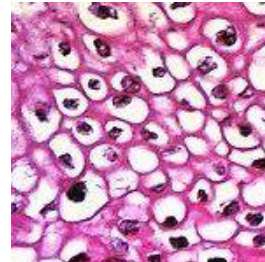


Figura 7. coilocitos en citología y biopsia (Tomado de Spinoso, 2008)

Diagnóstico diferencial: se debe realizar con otras formas orales de la infección por VPH como las verrugas comunes, hiperplasia epitelial focal que es de superficie plana y múltiple; condiloma acuminado es de mayor tamaño que el papiloma y con una base más ancha, es decir sésil, prácticamente exclusivo del adulto por practica sexual; enfermedad de Bowen que se da en pacientes de mayor edad y es de implantación ancha; leucoplasia es de mayor tamaño; xantoma verruciforme a veces es semejante al papiloma, aunque el xantoma tiene predilección distintiva por la encía y el reborde alveolar; hiperplasia epitelial inflamatoria debe existir una relación causa-efecto evidente por ejemplo una lesión presente por debajo de una prótesis mal ajustada.^{5,8,12,20,25,30,40,42,49,53,68}

Hiperplasia epitelial multifocal o enfermedad de Heck

Definición: es una enfermedad proliferativa benigna de la mucosa oral de curso crónico impredecible que bien puede remitir de manera espontánea, se caracteriza por múltiples lesiones papulonodulares locales causadas por Virus de Papiloma Humano, es frecuente en niños, adolescentes y adultos jóvenes, en pacientes inmunodeprimidos, sobre todo alrededor de los 11 años, predomina en mujeres y son frecuentes los casos familiares.

Etiopatogenia: Inicialmente la enfermedad se atribuyó a factores locales como irritación constante o factores sistémicos como deficiencias vitamínicas, factores genéticos, desnutrición, mala higiene, condiciones sociales. Posteriormente algunas investigaciones sugirieron que el agente causal podría ser un virus en particular VPH 13 con predilección por tejidos queratinizados ó VPH 32 con predilección por tejidos no queratinizados, se aíslan con menor frecuencia el VPH 1,6,11,16,18 y sobrevienen en personas con predisposición genética o desnutrición, predomina ligeramente en el sexo femenino.

Cuadro clínico:

Diámetro de 0.1 a 0.5 cm a veces de varios centímetros, que se forman por coalescencia de lesiones pequeñas

Circunscritas

Lesiones papulonodulares de forma redonda u oval

Color rosa pálido o color normal de la mucosa, pues las lesiones no están queratinizadas

Base sésil

Lesiones múltiples

Superficie lisa

Consistencia blanda

Asintomáticas

Principalmente en la mucosa móvil no queratinizada, como labios, carrillos, bordes laterales de la lengua, encía, sin afectar paladar blando, mucosa faríngea o piso de boca

Remiten espontáneamente

Resiliencia, al tensar la mucosa afectada las lesiones desaparecen y al regresar a su posición original reaparecen

Crecimiento lento

Antecedentes familiares de la lesión

Interfieren con la masticación, en 50% de los casos



Figura 8. Lesiones papuloampollosas coalescentes en la mucosa del labio superior.

(Tomado de Teja, 2008)



Figura 9. Lesiones bermellón en el borde del labio superior vértice, bordes laterales y cara dorsal de la lengua

(Tomado de Teja, 2008)

Histopatología: acantosis, hiperqueratosis, capa de células basales muestran aumento de la actividad mitótica, paraqueratosis con proyecciones epiteliales que se anastomosan horizontalmente, células con degeneración balonoide o globosas, células epiteliales del estrato espinoso superior presentan núcleos aumentados de tamaño y citoplasma vacuolado claro (coilocitos) las células con una disposición poco habitual del material nuclear asemeja figuras mitóticas anormales denominadas células o cuerpos mitosoides, tejido conjuntivo laxo y vascularizado con infiltrado variable de linfocitos.

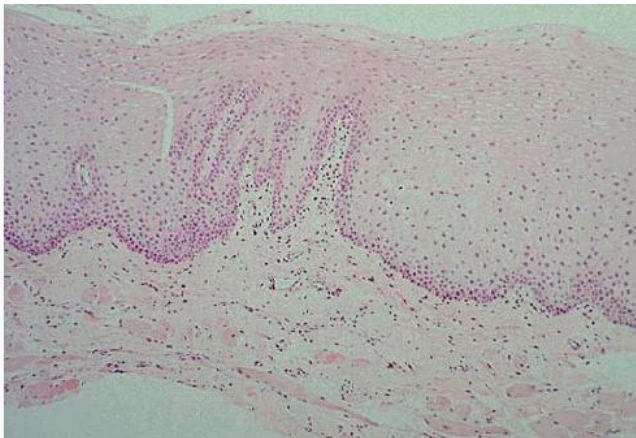


Figura 10. Epitelio escamoso con paraqueratosis, acantosis y marcada, con fusión horizontal de papilas
Tomado de Segura, 2005)

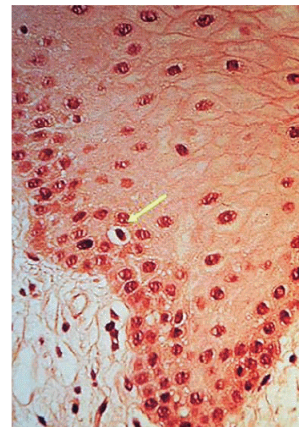


Figura 11. Célula mitosoide papilomatosis
(Tomado de Segura, 2005)

Diagnóstico diferencial: papiloma, condiloma acuminado y papilomatosis juvenil, ya que ambos son más floridos y la ausencia de contactos sexuales previos nos descartará el condiloma acuminado; verruga vulgar, síndrome de Cowden el Dx diferencial con esta entidad se hace por falta de hamartomas en otras partes del organismo como piel, mama, tiroides, estómago o colon; papilomas escamosos múltiples, enfermedades de Darier, piostomatitis vegetante; enfermedad de Crohn la ausencia de la enteritis regional propia de esta enfermedad nos descartará el diagnóstico; liquen plano, nevo blanco esponjoso.^{9,10,12,20,21,35-38,42,49,50,52,53,56,57,68,72}

Condiloma acuminado

Definición: hiperplasia epitelial producida por un Virus de Papiloma Humano también conocido como papiloma venéreo, que tienden a crecer y persistir, aparecen casi exclusivamente en el epitelio escamoso de los genitales externos y de la región perianal aunque son frecuentes en mucosa bucal, se desarrollan durante las semanas o meses posteriores a un contacto sexual con un sujeto infectado, rara vez se tornan neoplásicas, afectan ambos sexos, predominan en adolescentes y adultos, pero pueden observarse en niños; en estos últimos es necesario descartar abuso sexual, contacto manual o fómites. Las lesiones orales en niños pequeños pueden tratarse de un caso de abuso sexual.

Etiopatogenia: Relacionado con VPH 6 y 11, 16 y 18 subtipos involucrados en el cáncer cervicouterino.

Cuadro clínico:

Diámetro 1 a 10 mm

Circunscrito

Lesiones nodulares de morfología aplanada

Coloración normal o rosada

Base sésil

Lesiones únicas o múltiples que a veces coalescen

Superficie semejante a una coliflor debido a la existencia de masas nodulares cubiertas por una paraqueratosis, granulosa, húmeda

Consistencia blanda pero no tanto como el papiloma

Sangrantes al contacto, pues están bien vascularizadas

De mal olor

Localizadas en genitales externos, región perianal, mucosa no queratinizada de los labios, superficie lateral y ventral de la lengua, mucosa yugal, paladar blando, piso de boca, lesiones gingivales son raras y reborde alveolar encía

No tiene involución espontánea

Crecimiento rápido



Figura 12. Condiloma acuminado de punta de lengua
(Tomado de Laskaris, 2001)

Histopatología: hiperqueratosis, acantosis, hiperplasia seudoepiteliomatosa, hiperplasia basal, el estrato espinoso del epitelio es generalmente hipercelular, con grado variable de pleomorfismo nuclear, presencia de un número variable de células espinosas superficiales que muestran núcleos retraídos con zonas claras perinucleares (coilocitos), con proyecciones papilares que se extienden desde la base de cada lesión y están cubiertas por epitelio escamoso a menudo paraqueratósico, el tejido conjuntivo edematoso con espacios vasculares prominentes y grado variable de inflamación crónica.

Diagnóstico diferencial: hiperplasia epitelial focal, papiloma ya que es pediculado, verrugas vulgares, condilomas planos, papulosis bowenoide, cromomicosis, tuberculosis verrugosa, nevos verrugosos, angioqueratoma, epitelioma espinocelular, queratosis seborreica, pénfigo benigno familiar.^{6,8-10,12,16,18,20,50,53,68,72}

Verruga común o verruga vulgar

Definición: hiperplasia epitelial papilar focal sobre todo en niños de edad escolar, popularmente nombrados mezquinos, observándose en pacientes con verrugas en manos o dedos y al parecer las lesiones bucales surgen mediante autoinoculación por succionar el dedo o morderse las uñas.

Etiopatogenia: Virus de papiloma Humano 2 y 6, el VPH tipo 4 que son virus no carcinogénicos, también VPH 40 y 41

Cuadro clínico:

Tamaño de 3-5mm aunque pueden ser de mayor tamaño hasta 3 ó 4cm

Bien delimitado

Pápulas queratinizadas semiesféricas

En cavidad oral suelen ser de color blanco y en piel de color marrón o grisáceo

Base sésil

Únicas o múltiples, aisladas o confluentes

Superficie verrugosa con forma de coliflor, áspera, seca, con proyecciones filiformes, puntilleo hemorrágico de color negro

Consistencia dura

Asintomáticas

Se observan en cualquier parte de la piel principalmente en cara, cuero cabelludo, antebrazos, dorso de la mano, dedos, extremidades inferiores, labios, paladar duro, encías, dorso de la lengua y comisura labial

Muestran involución en 2 años en promedio



Figura 13. Verruga vulgar (Tomado de Philip, 2005)



Figura 14. Verruga vulgar en comisura labial (Tomado de Laskaris, 2001)

Histopatología: proliferaciones epiteliales papilares que contienen proyecciones digitiformes que presentan hiperqueratosis, acantosis, los mamelones epiteliales se prolongan y convergen hacia el centro de la lesión, una capa de células granulosas, grados leves de hiperplasia basal, células epiteliales superficiales con núcleos retraídos y aclaramiento perinuclear (coilocitos), el tejido conjuntivo presenta espacios vasculares dilatados y células de inflamación crónica.

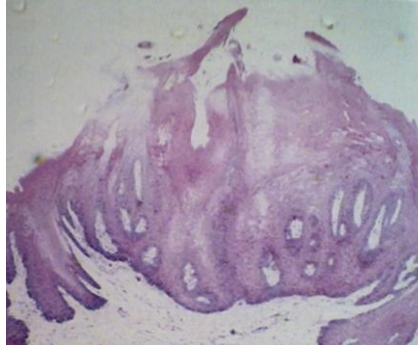


Figura 15. Verruga vulgar, queratina, acantosis, crestas epiteliales orientadas radialmente (Tomado de Philip, 2005)

Diagnóstico diferencial: condiloma acuminado, papiloma, xantoma verruciforme, nevo verrugoso, tuberculosis verrugosa, cromomycosis, carcinoma verrugoso y el carcinoma de células escamosas verrucoides.^{9,10,12,18,19,22,42,49,50,51,53,72,73}

Verruga plana o verruga juvenil

Definición: son neoformaciones epiteliales benignas, de resolución espontánea que termina por desaparecer con el paso del tiempo.

Etiopatogenia: los VPH 3 y el 10

Cuadro clínico:

Tamaño 1-4mm, espesor 1-2mm

Pápulas redondas, ovaladas o poligonales

Del color de la piel o eritematosas, con halo de hipopigmentación, o ligeramente parduscas

Únicas o múltiples

Con superficie escamosa

Asintomáticas

Predominan en piel de cara principalmente en mejillas, en miembros superiores con más frecuencia en dorso de la mano, cuello y en piernas

Histopatología: acantosis, hiperqueratosis, las capas granulosa y espinosa contienen numerosas células con vacuolización perinuclear (coilocitos).

Diagnóstico diferencial: liquen plano.^{8,9,16,18,27,28,48,51,52}

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico se hace usualmente a través de la historia clínica, investigando sobre la aparición de estas lesiones en otros miembros de la familia, aunque la información de mayor utilidad se obtiene al valorar la apariencia clínica y el área del cuerpo que se encuentra afectada. En cambio las lesiones latentes requieren técnicas especiales para la demostración, tanto de la infección como del tipo de VPH implicado, las técnicas disponibles son técnicas morfológicas para detección del virus como: citología, colposcopia, técnicas inmunohistoquímicas, biopsia, tipificación por PCR.^{43,59}

Citología exfoliativa

El diagnóstico citológico consiste en el estudio e interpretación de las características que muestran las células descamadas espontánea o artificialmente de las superficies epiteliales, en condiciones patológicas la descamación es más intensa ya que hay una disminución de las fuerzas cohesivas entre sí, la morfología de las células exfoliadas indican la normalidad o anormalidad de los tejidos de donde proceden.

Indicaciones

Para el diagnóstico de infección viral, bacteriana, micótica

En el diagnóstico precoz de carcinoma

Estudio de lesiones cuyo aspecto clínico, evolución y comportamiento no justifica la biopsia

Ventajas

No requiere de anestesia

Puede realizarse fácilmente debido a su gran accesibilidad

Método de ejecución rápido, simple e indoloro

No agresiva

El paciente se encuentra libre de tensión y coopera para realizar el procedimiento

El material necesario para la realización es mínimo

Desventajas

Baja sensibilidad

Elevadas tasas de resultados falsos negativos o falsos positivos

De poca utilidad para la detección de cáncer

Limitaciones

Solo proporciona células de la superficie y no dan información sobre las capas profundas

No identifica el genotipo de VPH

No detecta infecciones latentes

Técnica

La lesión se limpia cuidadosamente con algodón de todo material necrótico, pus, sangre, restos alimenticios. Con una espátula o abatelenguas se realiza el raspado vigoroso de la superficie de la lesión varias veces hacia un solo sentido, el producto obtenido por este procedimiento se deposita sobre el área central del portaobjetos limpio y seco, con movimientos circulares rápidos y en forma uniforme hasta obtener una película fina, después se procede a fijar el frotis para lo cual existen dos formas fijador en aerosol (citospray) con el cual el rociado se debe hacer a 30cm de distancia y debe ser uniforme durante varios segundos; la otra forma de fijar es colocar el frotis en solución que contenga alcohol etílico al 95% durante 15 minutos. Una vez fijado el material se envía a un laboratorio de diagnóstico para su tinción y observación al microscopio.^{45,46,54,55,61,64,65,73,76,79}

Colposcopia

Es un método de detección de segundo nivel que consiste en la visualización magnificada del epitelio cervical y la trama vascular subepitelial, permite identificar áreas anormales o sospechosas para su estudio histológico, también puede servir para establecer el diagnóstico de la infección bucal y cutánea por el VPH.

Indicaciones

Evaluación de citologías anormales
Estudio de enfermedades o lesiones benignas
Prevención secundaria del cáncer cervical

Ventajas

Sensibilidad de 80-90%
Identifica la lesión y al realizar el estudio histológico se permite definir una terapéutica adecuada
Puede reducir los porcentajes de falsos negativos de la citología
Determina la presencia de una lesión, su topografía, extensión y severidad, permite tomar una biopsia dirigida

Desventajas

Baja especificidad de 50% ya que las imágenes de las lesiones precursoras del cáncer cervical a veces se confunden
Mayor costo que la citología
No es un método de diagnóstico definitivo, el diagnóstico final y requisito indispensable para aplicar un proceso terapéutico es el histopatológico

Limitaciones

No identifica el genotipo de VPH
No detecta infecciones latentes
Edad de las pacientes

Técnica

El examen comienza con la exploración directa de los genitales externos, luego se coloca el espéculo adecuado para la paciente, hasta poner en total evidencia el cuello uterino y poder observar el fondo de saco.

Se observan las características generales del epitelio sin preparación, mediante el colposcopio, el cual emite un haz de luz que se refleja desde el estroma produciendo una coloración rosada, el color reflejado es un aspecto fundamental de la imagen colposcópica y se relaciona con la vascularización, la configuración del estroma y grosor del epitelio.

Posteriormente se aplican reactivos como ácido acético y solución de lugol, el examen con ácido acético al 3-5% constituye la parte fundamental de la colposcopia ya que en los epitelios dañados hay un aumento de la permeabilidad de la membrana celular, por lo cual el ácido penetra y causa aglutinación de proteínas, fenómeno responsable del color blanco que toma el epitelio, se prefiere utilizar el ácido acético al 5% ya que la acetorretividad ocurre más rápido y es más evidente, después de este procedimiento y en caso de ser necesario se realiza la biopsia. ^{45, 46,54,55,59,61,75,78}

Técnicas inmunohistoquímicas

Corresponde a un grupo de técnicas de inmunotinción que utiliza reactivos basados en anticuerpos, para la demostración de la infección por VPH la cual puede efectuarse mediante la detección de la cápside del virus y del antígeno viral en las células o lesión.

Indicaciones

Identificación de agentes infecciosos

Diagnóstico de neoplasias

Clasificación de lesiones tumorales

Complementar métodos morfológicos tradicionales en patología

Ventajas

Técnica más económica, menos complicada que la de biología molecular

La tinción es permanente y estable

El material se conserva durante años sin perder la intensidad de la reacción

Desventajas

Baja sensibilidad 30-50%

Es imposible disponer de todos los anticuerpos conjugados

Errores de interpretación de los resultados

Limitaciones

Requiere de tejido fresco y microscopio especial de fluorescencia que no cuenta con buena resolución morfológica

No detectan infecciones latentes y tampoco la mayoría de infecciones subclínicas

No permite la diferenciación del tipo viral debido a la gran similitud de los antígenos de la cápside

No detectan infecciones mixtas

No son de utilidad como predictores pronósticos de la enfermedad por su ausencia de correlación con la evolución clínica

Aporta escasos datos adicionales sobre la morfología

Técnica

Cuando se recibe el material biológico si esta fijado en formol e incluido en parafina se realizan cortes de tejido de 10 a 25 μm de grosor, se hace el desparafinado con alcohol etílico, el bloqueo de la actividad endógena de peroxidasa se consigue incubando los cortes en solución de metanol y peróxido de hidrógeno al 3% por 15 minutos e incubación en agua destilada por 10 minutos, la recuperación antigénica se hace sumergiendo los cortes en solución de citrato con pH 6 y se calientan a 121°C en autoclave por 15 minutos, para la inmunomarcación se incuban los cortes de tejido con una solución de albúmina bovina por 5 minutos con la intención de bloquear sitios de unión inespecíficos, luego se coloca el antisuero durante toda la noche a 4°C, después se utiliza un sustrato para la tinción y luego la coloración de contraste sumergiendo los cortes en hematoxilina durante 15 segundos, entonces se realiza la observación al microscopio.^{45,72,81,82}

Biopsia

Es una técnica de estudio complementaria que consiste en la extirpación total o parcial de un tejido cuya muestra debe ser representativa de la lesión, para el examen macro y microscópico para dar un diagnóstico definitivo y establecer un plan de tratamiento.

Indicaciones

Lesiones que no puedan ser diagnosticadas clínicamente en forma precisa
Para confirmar el diagnóstico clínico
Todos los especímenes quirúrgicos
En lesiones con más de dos semanas de evolución
Lesiones con fracaso de terapias conservadoras
Cuando la citología exfoliativa resulte positiva
Lesión colposcópica sospechosa

Ventajas

Sencilla
Rápida
Permite una buena cicatrización

Desventajas

Posibles complicaciones como hemorragia, infección secundaria, lesión de órganos adyacentes
Procedimiento con riesgo quirúrgico
Su costo es mayor que otros procedimientos no quirúrgicos
Ocasionalmente requiere otras técnicas complementarias para llegar al diagnóstico definitivo

Limitaciones

Lesiones donde se llega al diagnóstico por medios clínicos
Lesiones de origen vascular
Cuando se sospecha de lesión maligna

Técnica

Existen diversos tipos de biopsia que se clasifican dependiendo la técnica empleada entre los cuales están: biopsia incisional, excisional, por punción y aspiración, por punch o sacabocado.

Se realizan medidas locales de asepsia y antisepsia, anestesia local cumpliendo con el principio de no infiltrar en la lesión ya que se puede alterar la anatomía y características histológicas del tejido, con bisturí se realiza la incisión elíptica del tejido de forma precisa y profunda en ángulo de 45° eliminando la base de la lesión y con márgenes de tejido sano, la remoción del tejido puede ser parcial (biopsia incisional) o total (biopsia excisional), después mediante compresión con una gasa se controla la hemorragia que pudiera producir la maniobra y se realiza la sutura de la herida.

En la técnica de punción y aspiración se anestesia de manera local y mediante una jeringa de 10cc con aguja de 22-25 se introduce en la lesión y se obtiene el material por presión negativa, así el material obtenido se coloca en un portaobjetos y se fija.

Para la técnica por sacabocado se debe anestesiarse localmente y consiste en la toma de una o varias muestras cilíndricas por presión y rotación con el instrumento que es una cucharilla tubular de diámetro variable y suele ser descartable, el tejido se sujeta con pinzas de disección y en la profundidad se secciona con bisturí convencional o tijera curva, se realiza hemostasia y sutura de la lesión.

El procesamiento de la muestra comienza inmediatamente después de la toma, preparando el tejido para la observación óptima para lo cual se debe sumergir la muestra en solución de formol al 10% en un frasco para el envío de la muestra que debe estar marcado con los datos del paciente y la fecha.^{23,46,54,55,63,66,69,72,73,76}

Tipificación mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)

La Reacción en Cadena de la Polimerasa es una técnica molecular que se basa en la amplificación de pequeñas cantidades de ADN del Virus de Papiloma Humano a partir de muestras clínicas, obteniendo millones de copias de un fragmento específico de ADN, que son comunes a 43 tipos de VPH; éste método consiste en un análisis cuantitativo con el objeto de detectar secuencias genómicas del VPH.

Indicaciones

Síntesis in vitro de secuencias específicas de ADN
Para el diagnóstico y la tipificación de más de treinta tipos de virus

Ventajas

Específica
Muy sensible
Puede utilizar cualquier tipo de muestra como células en suspensión o cortes histológicos
Requiere muy poco ADN
Detectan la mayoría de infecciones subclínicas y latentes
Detectan el ADN incluso cuando está integrado
Permite identificar el tipo específico de VPH
Identifica la presencia de infecciones mixtas
Interpretación de resultados de forma objetiva, basada en valores numéricos

Desventajas

Técnica compleja
Es una técnica que requiere de un laboratorio y personal especializado para evitar la contaminación cruzada responsable de falsos diagnósticos
El riesgo de falsos positivos es mayor
Técnica costosa

Limitaciones

Dificultad de cuantificar el producto de la PCR
Debido a la gran sensibilidad de la técnica uno de los principales problemas es el riesgo de contaminación con ADN extraño y la aparición subsiguiente de amplificaciones no deseadas

Técnica

La Reacción en Cadena de la Polimerasa se basa en la repetición de un ciclo 30-40 veces formado por tres etapas, las cuales tienen lugar en el mismo tubo, que contiene una mezcla de ADN, 2 cebadores, componentes como $MgCl_2$, sales y buffer para optimizar la actividad de la polimerasa, bases de ácido nucleico, usando un termociclador que sostiene el recipiente de la reacción y proporciona a la mezcla de PCR la temperatura precisa y la duración óptima en cada uno de los 3 pasos de la reacción:

1.- **Extracción y desnaturalización:** primero se extrae, es decir, se libera el ADN de una muestra clínica que podría contener el microorganismo de interés, luego la desnaturalización en donde la doble hélice de ADN se separa en dos hebras quedando una cadena simple, ambos procedimientos se logran mediante un método físico que consiste en la incubación de la muestra a altas temperaturas 94°C durante 1 minuto, la renaturalización se producirá cuando la temperatura disminuya.

2.- **Hibridación:** los cebadores, diseñados para ser utilizados en pares, son secuencias cortas de 20-30 oligonucleótidos, que se seleccionan para que se hibriden o apareen de manera específica con un ácido nucleico, un cebador se aparea en un extremo de la secuencia de una cadena mientras que el otro cebador lo hace en el extremo opuesto de la otra cadena complementaria del fragmento que se desea amplificar, para lo cual se debe bajar la temperatura a 50-65°C durante 45 segundos.

3.- **Extensión o elongación:** la enzima ADN polimerasa agrega nucleótidos a los extremos de cada cebador y se produce por extensión una secuencia complementaria, la polimerasa Taq (thermus aquaticus) es la enzima que suele usarse para la extensión del cebador, se realiza a 72°C durante 2 minutos.

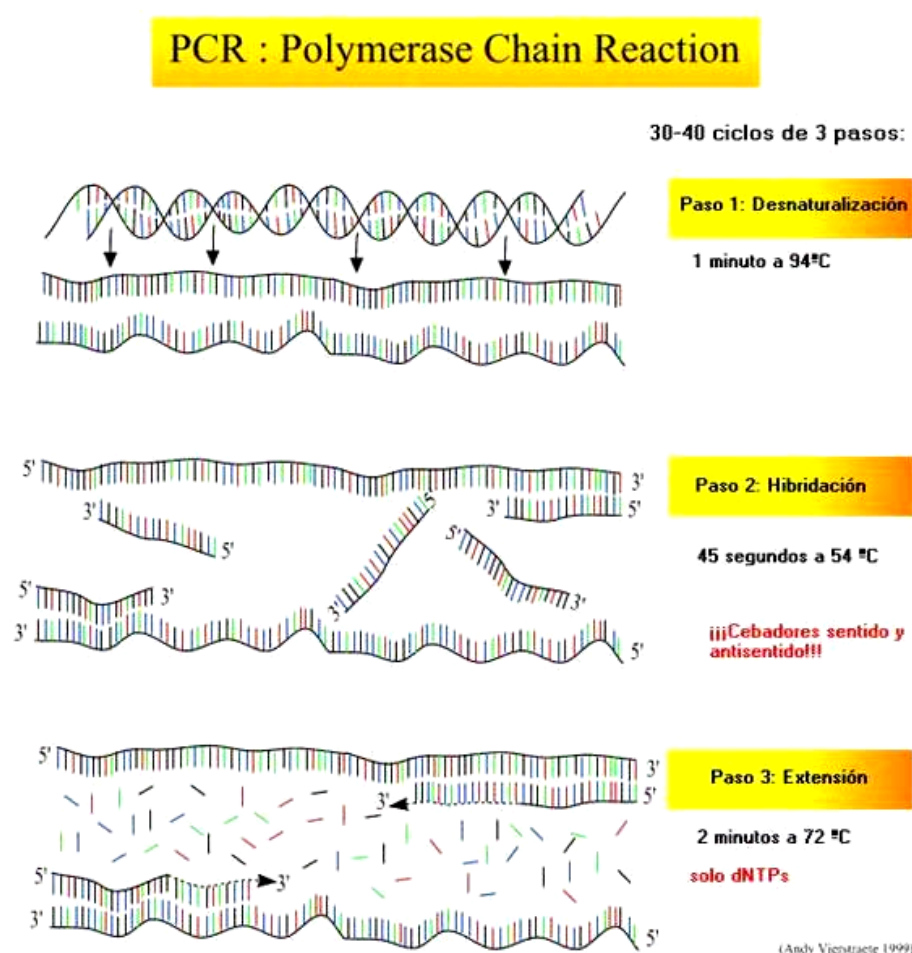


Figura 16. Pasos básicos de la PCR (Tomado de Mas, 2001)

La amplificación se realiza en forma exponencial, es decir, el número de copias de ADN se duplica en cada ciclo, por lo que una vez completado el primer ciclo disponemos de 2 copias de la muestra original, al final del segundo ciclo tenemos 4 copias, al final del tercero 8 copias, etc.^{2,10,16,26,29,46,54,64,66,69-73,77,80,81}

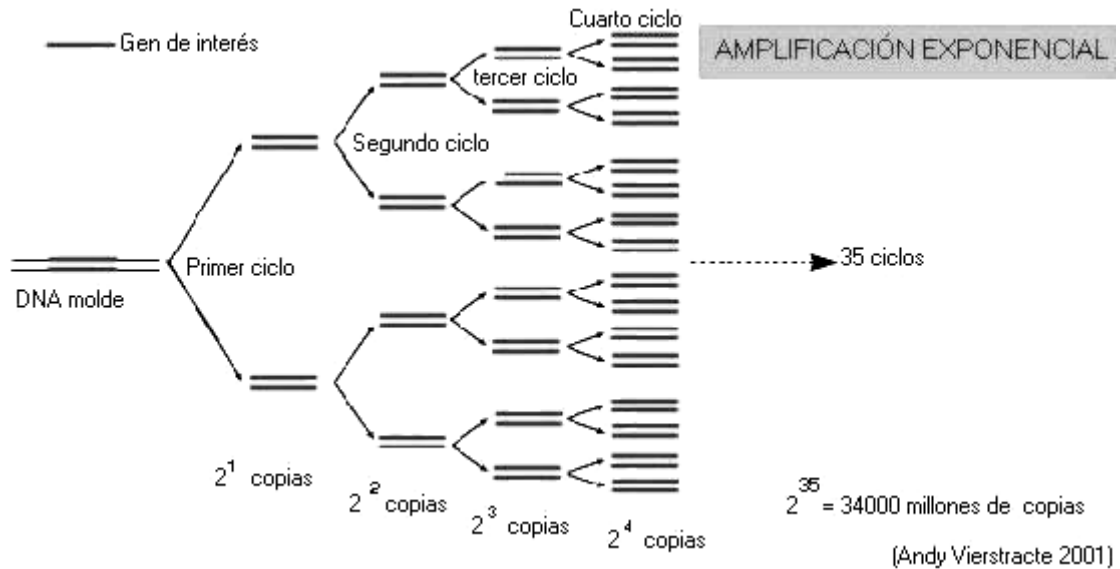


Figura 17. Amplificación exponencial del PCR (Tomado de Mas, 2001)

TRATAMIENTO

En la actualidad, no existe algún fármaco de uso sistémico específico contra la infección por VPH, que presente un bajo perfil de toxicidad y con eficacia comprobada, por lo que la solución ha sido la utilización de métodos terapéuticos químicos, quirúrgicos o inmunomoduladores, para tratar las lesiones que éstos virus causan. La selección del método dependerá del tipo y extensión de las lesiones, el tratamiento se realiza a intervalos, el objetivo es controlar el tamaño y el número de lesiones presentes, en espera de que las respuestas propias del paciente intensifiquen el tratamiento para obtener una resolución completa.^{24,33,41,51,55,61,62}

Métodos químicos

Son agentes queratolíticos tópicos, irritantes, pero eficaces y por lo general sin dolor si se usan correctamente.²⁴

Ácido acetilsalicílico

Indicaciones

Para el tratamiento de verrugas comunes

Ventajas

Efectividad de 60-70%

Menor costo económico

Puede ser aplicado por el propio paciente

Desventajas

Irritante local

Tiene molestias mínimas y el tratamiento puede ser prolongado

Produce toxicidad sistémica

Limitaciones

No debe utilizar en cara pues puede provocar quemadura química

Puede aplicarse sobre superficies queratinizadas o mucosas, protegiendo la piel circundante con óxido de zinc o vaselina

No debe utilizarse en áreas extensas

No utilizar en altas concentraciones, especialmente en niños

Se utiliza en forma asociada ácido salicílico, crioterapia e imiquimod, en verrugas persistentes

Técnica

La aplicación debe ser muy constante, en forma diaria, por las noches se coloca el agente queratolítico sobre la lesión y se deja actuar durante 24 horas a la siguiente noche se lava con agua tibia durante 2-3 minutos y se elimina la piel macerada, durante 2-3 meses.^{24,33,43,51,61,62,73}

Podofilino o podofilotoxina al 25%

Se une a los microtúbulos, inhibe las mitosis e induce necrosis de las lesiones

Indicaciones

Solo en lesiones producidas por VPH principalmente verruga genital, condiloma acuminado

Ventajas

La respuesta local se consigue de forma inmediata

Puede ser autoaplicado

Eficacia de 45-88%

Bajo porcentaje de recidiva

Desventajas

Los efectos locales son dolor, ardor, inflamación, erosión

Es neurotóxico por lo que no debe usar en lesiones múltiples

Interfiere con la división celular

Recurrencia de lesiones de 20-40%

Potencial oncogénico

Efecto teratogénico por lo cual no se utiliza en mujeres embarazadas

Produce quemaduras extensas

Elevado costo del tratamiento

Limitaciones

No puede usarse en mucosas y tejido muy vascularizado

Tampoco en lesiones múltiples pues se absorbe y puede provocar reacciones tóxicas

Ineficaz en verrugas comunes y plantares

No debe aplicarse durante el embarazo

Técnica

Las aplicaciones tópicas se realizan con un hisopo sobre las lesiones visibles, debe dejarse actuar 6 horas para después realizar el lavado con agua tibia y jabón en la zona tratada, se realizan 2 aplicaciones al día durante 3 días y se suspende el tratamiento durante 4 días, puede repetirse el tratamiento semanalmente completando cuatro ciclos o hasta resolverse la lesión, se cita al paciente cada 15 días para revisión. ^{19,43,45,48,51,55,59,61-64,74,75}

Ácido tricloroacético al 85%

Este ácido desnaturaliza, precipita y destruye las lesiones por coagulación del tejido afectado y destrucción directa del ADN viral.

Indicaciones

Tratamiento en lesiones de piel como condiloma, papiloma, verrugas vulgares

Ventajas

La respuesta local se consigue de forma inmediata

Puede aplicarse en cualquier sitio del tracto genital

Se puede usar en embarazadas

Eficacia de 80%

Tratamiento económico

No doloroso

Desventajas

La profundidad no es óptima por lo que hay un alto índice de persistencias y recidivas en 40%

Puede dañar áreas adyacentes

Limitaciones

No puede ser autoaplicado

Debe aplicarse en pequeñas cantidades para evitar daño de tejido adyacente

Técnica

Antes de aplicarse en la lesión se debe proteger la piel sana con pasta de óxido de zinc o con vaselina, después se aplica el medicamento en la lesión con un hisopo, 1 vez por semana durante 4 semanas hasta máximo 8, después de 50 segundos la lesión toma una coloración blanca intensa por la quemadura química que produce éste ácido, después de la aplicación se puede utilizar bicarbonato de sodio para neutralizar el PH del ácido y eliminar residuos que puedan afectar tejidos adyacentes también puede usarse gel de aloe vera o solución salina para reducir esta sensación urente, después de aplicar el tratamiento máximo por 8 semanas y de persistir la lesión después de este lapso se da por fracasado el método y se utiliza otra terapéutica.^{55,57,61,64,74,75}

Fluoracilo al 5%

Interfiere en la síntesis de ADN actuando como antagonista de la misma.

Indicaciones

Lesiones de piel y mucosas

Lesiones producidas por VPH en vulva y vagina principalmente condilomas

Ventajas

Eficacia de 50-75%

Desventajas

Presenta efectos colaterales tales como erosión, irritación, ulceración, eritema, inflamación y dolor

Tiene una recurrencia de 15-50%

Limitaciones

No se recomienda para lesiones extensas

Se restringe el uso para el tratamiento de lesiones intraepiteliales de alto grado, en caso de no contar con láser

Técnica

Antes del tratamiento se puede aplicar una pomada de óxido de zinc para proteger el tejido sano, se debe hacer la aplicación de una capa fina de pomada sobre la lesión 1 vez por semana durante 8-10 semanas, 4 horas después de la aplicación se debe lavar.^{33,55,59,74,75}

Métodos quirúrgicos

Los procedimientos quirúrgicos son para la excisión de las lesiones accesibles, mayores de 1 centímetro por lo que requieren la aplicación de anestesia local, regional o general, comúnmente se utilizan en lesiones verrucosas de piel y mucosas, siendo tratamientos ambulatorios que requieren de instrumental quirúrgico y aparatos específicos para cada técnica.⁷⁴

Electrocirugía

Indicaciones

Para el tratamiento de verrugas vulgares resistentes a otros tratamientos
Lesiones intraepiteliales de bajo grado

Ventajas

Se realiza bajo control colposcópico
Pueden tratarse lesiones extensas

Desventajas

Requiere de anestesia local, regional o general
Se corre el riesgo de producir cicatrices
La reepitelización puede demorarse de 21-28 días
Puede haber hemorragias
Se debe evitar el contacto con el vapor del láser, ya que puede contener partículas virales viables que al ser inhaladas pueden provocar infecciones nasales o de las cuerdas vocales

Limitaciones

Se requiere de un aparato específico
Debe realizarse específicamente en el consultorio o en un centro quirúrgico
Se necesita personal capacitado

Técnica

Se realiza con un instrumento que proporciona una corriente eléctrica para realizar el corte de la lesión y coagulación para la hemostasia, el tejido es rápidamente sometido a altas temperaturas, siendo la temperatura intracelular superior a 100°C por lo que hay una evaporación de líquido intracelular, la célula aumenta de volumen y presión con la consiguiente ruptura de la membrana celular.^{52,59,61,63,68,74,75}

Cirugía láser

Indicaciones

Es eficaz para tratar lesiones de piel y mucosas como las verrugas recurrentes, verrugas plantares y condilomas acuminados, es mejor reservarlo para las verrugas resistentes a todas las otras modalidades

Se usa en lesiones subclínicas asociadas a neoplasia intraepitelial

Ventajas

El volumen de la lesión puede vaporizarse bajo control colposcópico

No hay contacto mecánico con la lesión

El calentamiento rápido de los tejidos destruye casi instantáneamente, además se coagulan los vasos sanguíneos que contiene la lesión

La propagación del calor al tejido adyacente es mínima

Se destruyen los microorganismos en la zona de impacto del láser

Control preciso en la profundidad de destrucción tisular que es de 7mm

Su eficacia es de 63-88%

Edema reducido

Bajo índice de infección

La cicatrización es buena

Puede ser usado durante el embarazo

Método ambulatorio

Desventajas

Recurrencia del 10-20%

Se necesita anestesia general o epidural

Complicaciones como hemorragias postoperatorias

No es más eficaz que la crioterapia o que la eliminación por electrocirugía

Se debe evitar el contacto con el vapor el láser, ya que puede contener partículas viables que al ser inhaladas pueden provocar infecciones

Elevado costo

Limitaciones

Requiere de equipo especializado y de alto costo

Profesionales con entrenamiento prolongado

Técnica

Requiere de anestesia local, regional o general y se realiza con láser de bióxido de carbono, el haz dirigido del láser es convertido en calor que al actuar sobre las moléculas de agua intracelulares hace que estas exploten y liberen vapor, puede usarse cada 3-4 semanas para gradualmente extirpar lesiones y 2-3 sesiones pueden resultar eficaces.^{23,24,41,48,55,61,62,64,65,68,74,75}

Criocirugía

Técnica que consiste en el congelamiento y la cristalización del espacio intracelular que produce un estado hipertónico con shock y deshidratación celular, al aplicar frío sobre la lesión se produce necrosis y una separación entre la epidermis y la dermis permaneciendo la membrana basal intacta produciéndose así como trombosis de la microvasculatura; se realiza mediante la aplicación de nitrógeno líquido que trabaja entre -140°C a -180°C, óxido nitroso trabaja de -80°C a -92°C o dióxido de carbono que trabaja entre -70°C a -79°C, a mayor punto de congelamiento mayor profundidad de destrucción.

Indicaciones

Lesiones de piel y mucosas, como verrugas plantares

Idóneo en el tratamiento de condiloma acuminado

Pueden tratarse efectivamente lesiones extensas y lesiones benignas superficiales

Ventajas

Método ambulatorio que no requiere anestesia

Económico

Preserva la fertilidad

Tiene una eficacia de 80-90%

Puede usarse en el embarazo

Desventajas

Método doloroso

Produce necrosis del tejido sano periférico

El uso inadecuado causa daño nervioso y parestesias

Puede causar despigmentación permanente

Es superficial de 2 mm de profundidad

No se tiene un control de la profundidad y extensión en el tejido

Pocas horas después de la aplicación se produce inflamación y puede aparecer una ampolla, que se punciona con el fin de reducir la tensión y al cabo de 10 días se forma una costra

Recurrencia del 30%

Limitaciones

Se limita a la tolerancia del paciente

Técnica

Para la aplicación se puede utilizar un críodo conductor del frío o hisopo, además se debe disponer de un recipiente plástico o metálico con nitrógeno líquido. Consta de 3 fases:

1. Congelamiento durante 30-60 segundos efectuando una ligera presión para conseguir la congelación superficial, la superficie tratada aparecerá blanquecina con formación de un halo perilesional de 1-3 mm
2. Descongelado durante 20-50 segundos, la torunda debe rehumedecerse a intervalos de 10-20 segundos
3. Congelamiento durante 30-60 segundos se vuelve a aplicar sobre la lesión hasta conseguir de nuevo la congelación.

Se dan 2 ciclos cada 2-4 semanas realizando varias citas.^{19,24,33,41,43,45,47,48,52,62-65,68,73-75}

Métodos inmunomoduladores

Interferón

Interfiere sobre la replicación viral, inhibe la multiplicación celular y la proliferación epitelial, aumenta la actividad de las células Natural Killer y de macrófagos, aumento de la respuesta humoral.

Indicaciones

Tratamiento coadyuvante de lesiones persistentes o recidivantes, como verrugas vulgares y plantares
Tratamiento de lesiones en pacientes inmunodeprimidos

Ventajas

Efecto antiviral, antiproliferativo, inmunomodulador
Se puede usar por vía sistémica mediante administración intramuscular, intravenosa o subcutánea, administración intralesional o tópica
En forma tópica eficacia 42-90% y en forma sistémica 79%

Desventajas

Asociado a toxicidad
Método doloroso
Recurrencia 10-20%
Efectos colaterales astenia, fiebre, escalofrío, cefalea, mialgias, artralgias, dolor, eritema en el sitio de aplicación, náuseas, vómitos, mareo, vértigo, somnolencia, depresión, confusión, parestesia, temblores, edema, hipotensión, palpitaciones, arritmias, alopecia, prurito, resequedad, supresión de la médula ósea, reacciones de hipersensibilidad y alteración de la función hepática
Costo elevado

Limitaciones

Agresivo para el tratamiento de lesiones intraepiteliales
Se debe evitar en pacientes con enfermedades cardíacas, hepáticas o renales, debido a los efectos colaterales que este medicamento provoca
El tratamiento debe ser monitorizado mediante biometría hemática y química sanguínea
El costo de éste fármaco limita su uso

Técnica

La aplicación del interferón se realiza por vía sistémica, intramuscular, subcutánea, inyección intralesional o perilesional; por vía sistémica se aplica el interferón 3 millones de UI/m² semanalmente durante 2 semanas; por vía subcutáneamente se administra 5 millones de UI diarias o 10 millones de UI 3 veces por semana durante 16 semanas; otro método corresponde a la inyección intralesional de interferón alfa 1 millón de UI 3 veces a la semana durante 3 semanas.^{16,43,75,83}

Imiquimod crema al 5%

Es un modulador de la respuesta inmunitaria, con potente actividad antiviral, antiproliferativa, inmunomoduladora y antitumoral incrementa la producción local de factor de necrosis tumoral e interferón.

Indicaciones

Para eliminar lesiones en piel como condilomas, verrugas genitales

Ventajas

Puede autoaplicarse
No lesiona el tejido sano perilesional
Eficacia de 60-80%
Es bien tolerado

Desventajas

La respuesta local se consigue hacia las ocho semanas de uso
Tiene recurrencias y casos resistentes
No tiene una eficacia demostrada contra verrugas plantares o comunes
Las reacciones locales incluyen eritema, edema, prurito, erosión, ulceración, inflamación, dolor, astenia, fiebre, cefalea, diarrea
Tiene 20% de recurrencia
Costo elevado

Limitaciones

Según la tolerancia del paciente
Está contraindicado en lesiones vaginales y cervicales
No debe usarse en mujeres embarazadas
Se usa como coadyuvante en el tratamiento quirúrgico, también puede requerir de otras terapias

Técnica

Se aplica la crema sobre el área a tratar 1 vez al día por la noche permaneciendo la crema de 6-8 horas en el lugar de aplicación, después de 6-10 horas se debe lavar la zona, se realizan 3 aplicaciones por semana en días alternos durante 16 semanas o hasta la remisión completa de la lesión.^{33,43,59,62,64,65,74,75,80,83}

PREVENCIÓN

En la actualidad una de las medidas preventivas para la infección por VPH es el desarrollo de vacunas contra la misma, debido a que se han demostrado anticuerpos contra proteínas del VPH en personas que presentaron regresión de la infección, una meta en el desarrollo de vacunas contra el VPH, es diseñar una vacuna que manipule la respuesta inmune para crear una memoria inmunológica a largo plazo. Se ha probado que las vacunas son efectivas solamente si se administran antes de la infección por VPH, por lo que se recomienda que se administren antes de que el individuo sea sexualmente activo y por ende la población blanco debería ser adolescentes y adultos jóvenes.

Existen en el mercado dos preparaciones: Cervarix y Gardasil, son similares debido a que están conformadas por VLP (Virus Like Particles) del fragmento L1 de la cápside del VPH, la ausencia de ADN en las VLP hace que ambas sean seguras para utilizarse en las vacunas, ya que estas partículas son parecidas al virus entero (virion) pero no causan infección y son capaces de producir anticuerpos neutralizadores del virus, las dos vacunas son capaces de crear una respuesta inmune humoral que es mucho más eficaz que los niveles de anticuerpos que pueden ser adquiridos después de una infección natural, y persistir por un período de al menos 60 meses.

Cervarix

Es una vacuna bivalente para los tipos de VPH 16 y 18, debe administrarse antes del inicio de la actividad sexual entre los 11 y 12 años, el esquema completo recomendado incluye 3 dosis vía intramuscular a los 0, 1 y 6 meses. Las mujeres sexualmente activas también pueden beneficiarse con la vacuna ya que las mujeres infectadas por uno o más tipos de VPH recibirían protección pero únicamente para el tipo o los tipos en la vacuna que no tienen.

Gardasil

Es una vacuna tetravalente para los tipos de VPH de bajo riesgo 6 y 11 y de alto riesgo 16 y 18, se recomienda el uso de la vacuna en las mujeres entre 9 y 26 años de edad, el esquema completo recomendado es la aplicación de 3 dosis por vía intramuscular a los 0, 2 y 6 meses. Los resultados de los estudios de inmunogenicidad de la vacuna tetravalente muestran que la respuesta inmunitaria de niños y niñas de 9 a 15 años es superior que en mujeres adultas jóvenes de 16 a 23 años.^{13,43-46,51,54,58,60,62,64,67,72}

V. PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Ficha de identificación

Nombre: M C E M

Sexo: masculino

Estado civil: soltero

Fecha de nacimiento: 31 de Octubre de 2002

Lugar de residencia: Calle Sur 28 Mz. 31 Lt 9 #29 San Agustín 1ra sección, Estado de México

Escolaridad: segundo año de primaria

Ocupación: estudiante

Antecedentes hereditarios familiares

Padre de 46 años de edad que presenta verrugas vulgares en axilas y cuello que se presentaron después del nacimiento del paciente aproximadamente desde hace 8 años sin control médico ni tratamiento para dichas lesiones.

Madre de 42 años de edad presenta verruga vulgar en borde bermellón del labio inferior de lado derecho, la madre refiere que frecuentemente toca la lesión y no lleva tratamiento para la lesión.

Antecedentes fímicos, luéticos, quirúrgicos, alérgicos y toxicomanías preguntados y negados.

Antecedentes personales no patológicos

Vivienda: propia, muros de tabique, techo de lámina de asbesto, piso de concreto, con 3 habitaciones durmiendo 2 personas en cada habitación, cuenta con todos los servicios intradomiciliarios.

Hábitos higiénicos: baño cada tercer día, aseo bucal 2 veces al día, aseo de manos 8-9 veces al día, la madre refiere que los aditamentos de baño son individuales, sin embargo en ocasiones el paciente toma los accesorios de los padres.

Alimentación: realiza 2 comidas y 2 colaciones al día, ingiere pan 3 veces por semana, leche diario, huevo 1 vez por semana, pollo 3 veces por semana, carnes rojas 1 vez por semana, arroz 1 vez por semana, fruta diario, 1 litro de agua diario.

Antecedentes personales patológicos

Producto del 3er embarazo con una duración de 9 meses, el tipo de parto fue eutócico, con asistencia prenatal y sin complicaciones, la madre refiere retraso mental en estudio.

Cursó con varicela al año de edad con control médico y sin complicaciones ni secuelas.

Interrogatorios por aparatos y sistemas

Genitourinario: reporta dolor al descender el prepucio

Piel y anexos: presencia de máculas cafés e hipopigmentaciones en abdomen y axilas

Psiquiátrico: retraso mental leve

Padecimiento actual

Paciente masculino de 8 años de edad que cuenta con los diagnósticos de:

Retraso mental leve en protocolo en paidopsiquiatría

Hipopigmentación de Ito en tratamiento por el servicio de dermatología

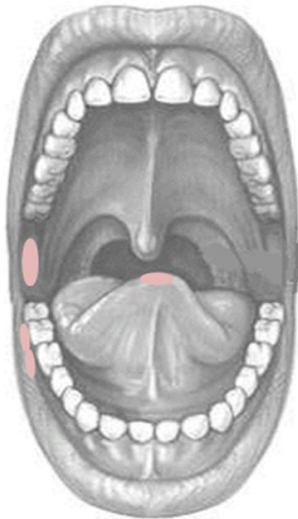
Exploración física

Paciente masculino de edad aparente a la cronológica, tranquilo, consiente, orientado, temeroso pero cooperativo, marcha normal.

Signos vitales y somatometría

Pulso	60	xmin
Tensión arterial	110/70	mm/Hg
Frecuencia cardíaca	60	xmin
Frecuencia respiratoria	36	xmin
Temperatura	36.5	°C
Peso	38.9	Kg
Talla	1.27	m

A la exploración de cabeza y cuello se observa una cara dolicofacial con perfil convexo y cuello sin alteraciones, exploración de ganglios sin alteración, articulación temporomandibular normal, en la exploración de músculos se palpan maseteros hipertónicos y asimétricos, además se observa la musculatura perioral tensa, exploración intraoral se observa deshidratación de labios así como aumentos de volumen en mucosa de labio superior e inferior y en vértice de la lengua asociados a lesiones por Virus de Papiloma Humano, presenta maloclusión clase II división 1.



Características	Lesión
Base	Sésil
Borde	Definido
Color	Rosa de la mucosa oral normal
Forma	Oval
Localización	Mucosa de labio superior e inferior de lado derecho Vértice de la lengua
Número de lesiones	Múltiples
Superficie	Lisa
Tamaño	5 mm de diámetro

ESTADO ACTUAL DEL PACIENTE

Caries 1°	Caries 2°	Caries 4°	Caries 2°	Caries 1°
7 6 / 5 4 / 3 2 / 1	E D C B A	1 2 / 3 4 / 5 6 / 7	A B C D E	
7 6 / 5 4 / 3 2 / 1	E D C B A	1 2 / 3 4 / 5 6 / 7	A B C D E	
Caries 4°		Caries 2°	Caries 4°	

TRATAMIENTO

Compómero	Corona	Compómero
7 6 / 5 4 / 3 2 / 1	E D C B A	1 2 / 3 4 / 5 6 / 7
7 6 / 5 4 / 3 2 / 1	E D C B A	1 2 / 3 4 / 5 6 / 7
Extracción	Corona	Extracción



Instituto Nacional de Cancerología

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA LABORATORIO DE VIRUS Y CÁNCER DEPTO DE INVESTIGACION BÁSICA

DETECCIÓN DE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO (VPH)
MEDIANTE REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR)

Biopsia: número 3

Fecha: 13 /Junio/ 2011

Nombre de la paciente: Martínez Chávez Eric Miguel

Médico solicitante: Dra. Patricia Muñoz Cervantes

Sexo: M

Edad: 8

Zona de muestra: mucosa labial

Expediente: 2042471

Diagnóstico clínico: Hiperplasia Epitelial Focal

RESULTADO

POSITIVO PARA VPH TIPO 13

Método de detección: Se utilizó la técnica de PCR para amplificar el ADN de la muestra con 3 juegos distintos de oligonucleótidos o sondas específicas, que se detallan más adelante

Se utilizaron los siguientes Controles:

Juego de oligonucleótidos que amplifican el gen β -globina, como control interno de calidad del ADN de la muestra (PCO4 y GH20)

Sondas utilizadas para la detección específica de VPH:

Oligonucleótidos para amplificar VPH cutáneos (HVP2 y B5, CN2F y CN2R)

Oligonucleótidos para amplificar VPH mucosos (MY09 y MY11)

Controles positivos:

ADN plasmídico conteniendo secuencias de papilomavirus tipo 2.

Muestra positiva a HPV1 estándar del laboratorio.

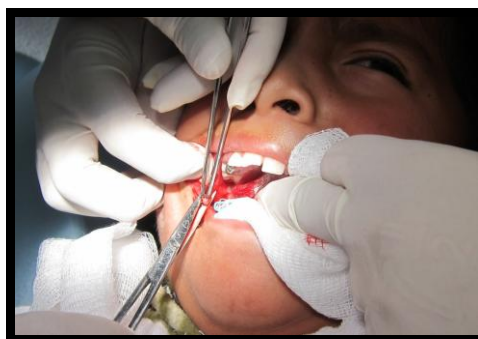
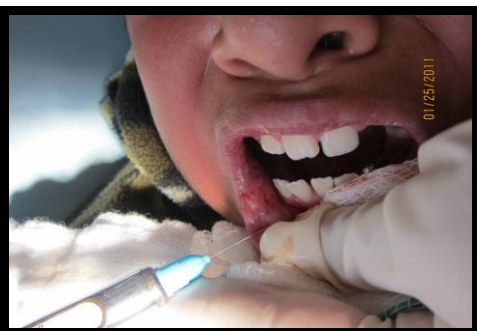
Atentamente

Q.F.B. Martha D. Sánchez Barrios

Dr. Alejandro García Carrancá



Diagnóstico Hiperplasia epitelial focal.





Pronóstico Reservado a evolución.

Tratamiento Se lleva a cabo el tratamiento de las lesiones papulonodulares con crioterapia utilizando nitrógeno líquido, el cual es aplicado con un hisopo sobre las lesiones de mucosa labial.

Evaluaciones post operatorias

- Se citó al paciente a los 8 días de realizar la biopsia, se retiran puntos de sutura y se observa una cicatrización adecuada de dicha zona.
- A los 15 días se cita para revisión y para llevar a cabo el tratamiento con crioterapia.
- Después del tratamiento con crioterapia, las lesiones ubicadas en mucosa de labio superior e inferior de lado derecho disminuyeron, pero se observó una nueva lesión en vértice de la lengua por lo que se dio tratamiento a dicha lesión.
- A la siguiente semana se observa una buena cicatrización en la zona donde se ubicaba la lesión en lengua, se da nueva cita para tratar las lesiones aún presentes en mucosa de labio.
- Se dan citas cada mes para revisión y control.

Ficha de identificación

Nombre: M T K A

Edad: 13 años

Sexo: masculino

Fecha de nacimiento: 18 de Marzo de 1998

Lugar de residencia: Picos 6B Mz. 19 Lt 25 Colonia Picos de Iztacalco, Distrito Federal

Escolaridad: primero de secundaria

Antecedentes hereditarios familiares

Abuela, dos tías y dos tíos paternos con hipertensión arterial, abuelo paterno y tíos con diabetes mellitus, dos tíos paternos finados por insuficiencia renal, una tía y un tío paterno presentaron infarto agudo al miocardio; antecedentes fímicos, luéticos, quirúrgicos, alérgicos y toxicomanías preguntados y negados.

Padre de 53 años de edad, ocupación taxista, con alcoholismo ocasional tomando algunas copas, alergia al polvo, pelo de gato y perro, antecedentes de verruga vulgar en brazo y cuello desde antes del nacimiento de su primer hijo (aproximadamente hace 35 años) sin tratamiento, tomando complejo B diario.

Madre de 37 años de edad, se dedica al hogar, con hipotensión tratada con ascor y migraña en tratamiento con aspirina, alérgica al salmón y plátano, tabaquismo 1 vez por semana, antecedentes de verruga vulgar en cuello desde hace 6 meses sin tratamiento. Hermana con presencia verruga vulgar en borde bermellón de labio inferior, la madre refiere que una prima del paciente presenta las mismas lesiones en boca y que viven en la misma casa, pero no tiene mayor conocimiento del caso.

Antecedentes personales no patológicos

Vivienda: prestada, muros, techo y piso de concreto, en la cual habitan tres familias, en 1 habitación duermen 5 personas, cuenta con todos los servicios intradomiciliarios, con 1 baño compartido para tres familias.

Hábitos higiénicos: baño corporal diario, aseo bucal 1 vez al día, aseo de manos antes de comer, después de ir al baño y después de estar en contacto con su mascota. Compartiendo utensilios de baño como toalla y jabón.

Alimentación: ingiere leche diario, agua de frutas diario, pollo 2 veces por semana, carnes rojas 3 veces por semana, verduras diario, refresco 2 veces por semana, galletas diario.

Antecedentes personales patológicos

Producto del 3er embarazo con una duración de 9 meses, el tipo de parto fue cesárea debido a ruptura de membranas, con asistencia prenatal desde el primer mes de gestación y sin complicaciones.

Cursó con cardiopatía congénita, sarampión a los 6 meses de edad con control médico y sin complicaciones ni secuelas, anemia a los 2 años de edad tratada con hierro, varicela a los 6 años con control médico y sin complicaciones ni secuelas, apnea, adinamia y dolor en el pecho a los 7 años para lo cual se mando tratamiento con aspirina una vez al día durante 15 días.

Interrogatorios por aparatos y sistemas

Cardiovascular: dolor en el pecho hace un mes sin tratamiento.

Respiratorio: apnea hace un mes cuando no está activo.

Musculoesquelético: adinamia hace un mes.

Padecimiento actual

Paciente masculino de 12 años de edad con los diagnósticos de:

Herpes Zoster en tratamiento

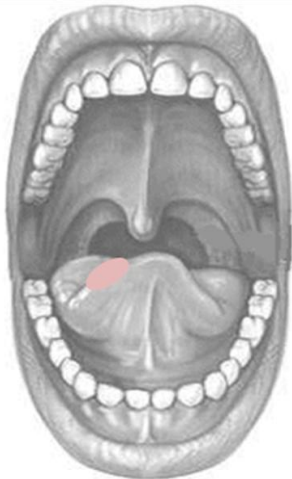
Exploración física

Paciente masculino de edad aparente a la cronológica, tranquilo, consiente, orientado, cooperativo, marcha normal.

Signos vitales y somatometría

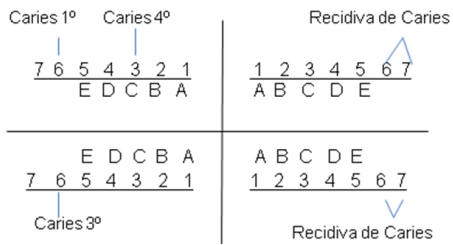
Pulso	72	xmin
Tensión arterial	110/70mm/Hg	
Frecuencia cardíaca	72	xmin
Frecuencia respiratoria	38	xmin
Temperatura	36.5	°C
Peso	44.5	Kg
Talla	1.58	m

A la exploración de cabeza y cuello se observa una cara dolicofacial con perfil recto y cuello sin alteraciones, exploración de ganglios se palpan ganglios preauriculares de aproximadamente 1cm de diámetro de consistencia firme, no dolorosos, no móviles; articulación temporomandibular normal, en la exploración de músculos sin alteración, exploración intraoral se observa deshidratación de labios así como aumento de volumen en borde lateral de la lengua asociado a lesión por Virus de Papiloma Humano, presenta maloclusión clase II división 2.

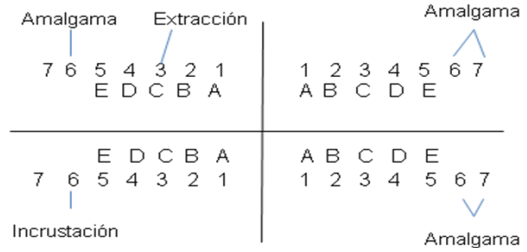


Características	Lesión
Base	Sésil
Borde	Definido
Color	Rosa de la mucosa oral normal
Forma	Oval
Localización	Borde lateral derecho de la lengua
Número de lesiones	Única
Superficie	Rugosa
Tamaño	1 cm de diámetro

ESTADO ACTUAL DEL PACIENTE



TRATAMIENTO





Instituto Nacional de Cancerología

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA LABORATORIO DE VIRUS Y CÁNCER DEPTO DE INVESTIGACION BÁSICA

DETECCIÓN DE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO (VPH)
MEDIANTE REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR)

Biopsia: número 4

Fecha: 13 /Junio/ 2011

Nombre de la paciente: Martínez Téllez Kevin Alejandro

Médico solicitante: Dra. Patricia Muñoz Cervantes

Sexo: M Edad: 13

Zona de muestra: mucosa oral de carrillo y lengua

Expediente: 2035574

Diagnóstico clínico: papiloma

RESULTADO

POSITIVO PARA VPH TIPO 6

Método de detección: Se utilizó la técnica de PCR para amplificar el ADN de la muestra con 3 juegos distintos de oligonucleótidos o sondas específicas, que se detallan más adelante.

Se utilizaron los siguientes Controles:

Juego de oligonucleótidos que amplifican el gen β -globina, como control interno de calidad del ADN de la muestra (PCO4 y GH20)

Sondas utilizadas para la detección específica de VPH:

Oligonucleótidos para amplificar VPH cutáneos (HVP2 y B5, CN2F y CN2R)

Oligonucleótidos para amplificar VPH mucosos (MY09 y MY11)

Controles positivos:

ADN plasmídico conteniendo secuencias de papilomavirus tipo 2.

Muestra positiva a HPV1 estándar del laboratorio.

Atentamente



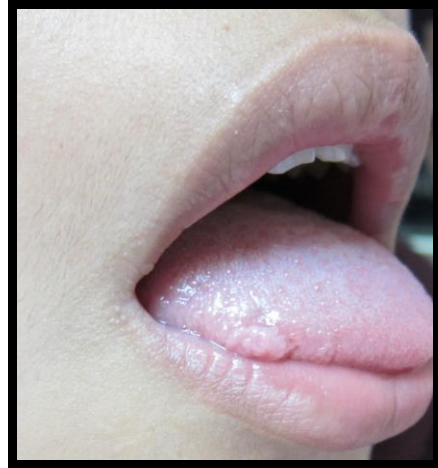
Q.F.B. Martha D. Sánchez Barrios

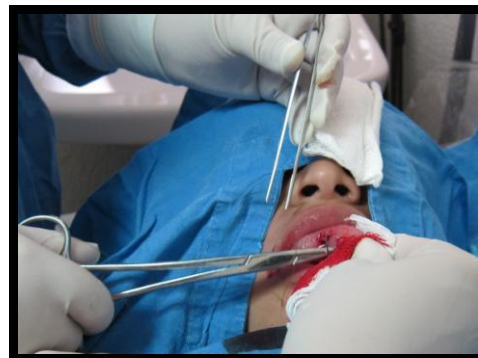
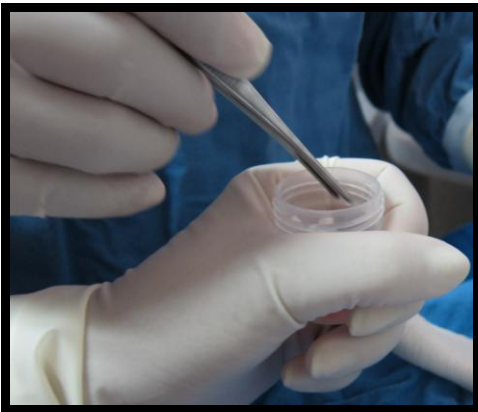
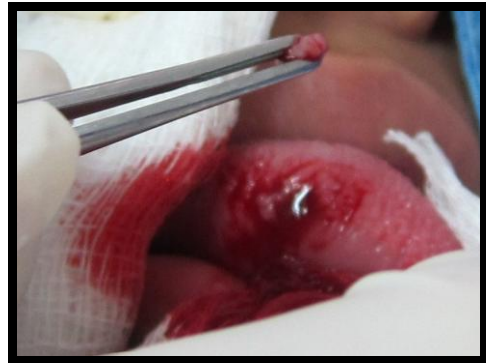


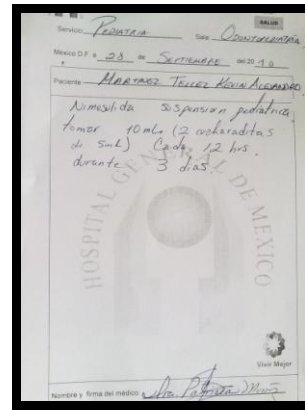
Dr. Alejandro García Carrancá



Diagnóstico papiloma







Pronóstico reservado a evolución

Tratamiento Se lleva a cabo el tratamiento de la lesión con crioterapia utilizando nitrógeno líquido, el cual es aplicado con un hisopo sobre la lesión.

Evaluaciones post operatorias

- Se citó al paciente a los 8 días de realizar la biopsia, se retiran puntos de sutura y se observa una cicatrización adecuada de la zona lingual.
- A los 15 días se cita para revisión y se da cita en 2 meses para llevar a cabo el tratamiento con crioterapia.
- Se da el tratamiento con crioterapia a la lesión de la lengua.
- A la siguiente semana se observa una buena cicatrización en la zona donde se ubicaba la lesión.
- Se dan citas cada mes para revisión y control.

Ficha de identificación

Nombre: M T P D

Edad: 15 años

Sexo: femenino

Estado civil: soltera

Fecha de nacimiento: 09 de Enero de 1996

Lugar de residencia: Picos 6B Mz. 19 Lt 25 Colonia Picos de Iztacalco, Distrito Federal

Escolaridad: tercer año de secundaria

Antecedentes hereditarios familiares

Abuela, dos tías y dos tíos paternos con hipertensión arterial, abuelo paterno y tíos con diabetes mellitus, dos tíos paternos finados por insuficiencia renal, una tía y un tío paterno presentaron infarto agudo al miocardio; antecedentes fímicos, luéticos, quirúrgicos, alérgicos y toxicomanías preguntados y negados.

Padre de 53 años de edad, ocupación taxista, con alcoholismo ocasional tomando algunas copas, alergia al polvo, pelo de gato y perro, antecedentes de verruga vulgar en brazo y cuello desde antes del nacimiento de su primer hijo (aproximadamente hace 35 años) sin tratamiento, tomando complejo B diario.

Madre de 37 años de edad, se dedica al hogar, con hipotensión tratada con ascor y migraña en tratamiento con aspirina, alérgica al salmón y plátano, tabaquismo 1 vez por semana, antecedentes de verruga vulgar en cuello desde hace 6 meses sin tratamiento. Hermano que presenta papiloma en lengua, la madre refiere que una prima de la paciente presenta las mismas lesiones en boca y que viven en la misma casa, pero no tiene mayor conocimiento del caso.

Antecedentes personales no patológicos

Vivienda: prestada, muros, techo y piso de concreto, en la cual habitan tres familias, en 1 habitación duermen 5 personas, cuenta con todos los servicios intradomiciliarios, con 1 baño compartido para tres familias.

Hábitos higiénicos: baño corporal diario, aseo bucal 1 vez al día, aseo de manos antes de comer, después de ir al baño y después de estar en contacto con su mascota. Compartiendo utensilios de baño como toalla y jabón.

Alimentación: ingiere leche diario, agua de frutas diario, pollo 2 veces por semana, carnes rojas 3 veces por semana, verduras diario, refresco 2 veces por semana.

Antecedentes personales patológicos

Producto del 2do embarazo con una duración de 8 meses, el tipo de parto fue cesárea debido a ruptura de membranas, con asistencia prenatal desde el primer mes de gestación y sin complicaciones.

Cursó con varicela a los 6 meses de edad con control médico y sin complicaciones ni secuelas, infección gastrointestinal al año de edad con control médico, traumatismo en la pierna derecha por caída a los 3 años de edad presentando como secuela una exostosis y se encuentra en estudio, hepatitis a los 7 años con control médico, a los 8 años de edad se realizó una meatotomía presentando actualmente incontinencia urinaria sin tratamiento y en protocolo en urología, faringoamigdalitis de repetición a los 11 años de edad tratada con penicilina G benzatínica. A los trece años de edad se le aplica la vacuna contra el Virus de Papiloma Humano, aunque la mamá no sabe el nombre de la vacuna que le aplicaron.

Interrogatorios por aparatos y sistemas

Genitourinario: presencia de incontinencia urinaria desde los 8 años cuando se realizó una meatotomía, actualmente se encuentra en estudio en urología.

Sistema nervioso central: probable neuralgia del trigémino hace 4 años sin tratamiento.

Musculoesquelético: presenta dolor en rodilla derecha por previo traumatismo a los 3 años de edad, presentando exostosis y se encuentra en estudio.

Padecimiento actual

Paciente femenino de 15 años de edad con los diagnósticos de:

Incontinencia urinaria en protocolo en urología

Probable neuralgia del trigémino en protocolo en neurología

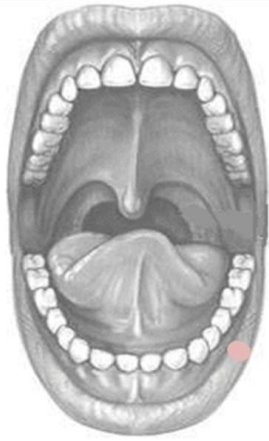
Exploración física

Paciente femenino de edad aparente a la cronológica, tranquila, consiente, orientada, cooperativa, marcha normal.

Signos vitales y somatometría

Pulso	70	xmin
Tensión arterial	110/80mm/Hg	
Frecuencia cardíaca	70	xmin
Frecuencia respiratoria	25	xmin
Temperatura	36.5	°C
Peso	52.6	Kg
Talla	1.66	m

A la exploración de cabeza y cuello se observa una cara dolicofacial con perfil recto y cuello sin alteraciones, exploración de ganglios sin alteración; articulación temporomandibular normal, en la exploración de músculos sin alteración, exploración intraoral se observa aumento de volumen en borde bermellón de labio inferior asociado a lesión por Virus de Papiloma Humano, presenta maloclusión clase II división 2.



Características	Lesión
Base	Sésil
Borde	Definido
Color	Rosa de la mucosa oral normal
Forma	Redonda
Localización	Borde bermellón del labio inferior de lado izquierdo
Número de lesiones	Única
Superficie	Rugosa
Tamaño	3 mm de diámetro

ESTADO ACTUAL DEL PACIENTE

<p>Caries 2º</p> <p>7 6 5 4 3 2 1</p> <p>E D C B A</p>	<p>1 2 3 4 5 6 7</p> <p>A B C D E</p>
<p>E D C B A</p> <p>7 6 5 4 3 2 1</p> <p>∨</p> <p>Caries 2º</p>	<p>A B C D E</p> <p>1 2 3 4 5 6 7</p> <p>∨</p> <p>Caries 2º</p>

TRATAMIENTO

<p>Amalgama</p> <p>7 6 5 4 3 2 1</p> <p>E D C B A</p>	<p>1 2 3 4 5 6 7</p> <p>A B C D E</p>
<p>E D C B A</p> <p>7 6 5 4 3 2 1</p> <p>∨</p> <p>Amalgama</p>	<p>A B C D E</p> <p>1 2 3 4 5 6 7</p> <p>∨</p> <p>Amalgama</p>

Exámenes de gabinete y/o laboratorio



Instituto Nacional de Cancerología

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA LABORATORIO DE VIRUS Y CÁNCER DEPTO DE INVESTIGACION BÁSICA

DETECCIÓN DE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO (VPH)
MEDIANTE REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR)

Biopsia: número 5

Fecha: 13 /Junio/ 2011

Nombre de la paciente: Martínez Téllez Pamela
Médico solicitante: Dra. Patricia Muñoz Cervantes

Sexo: F Edad: 15

Zona de muestra: labio inferior
Diagnóstico clínico: verruga vulgar

Expediente: 2045266

RESULTADO

POSITIVO PARA VPH TIPO 2

Método de detección: Se utilizó la técnica de PCR para amplificar el ADN de la muestra con 3 juegos distintos de oligonucleótidos o sondas específicas, que se detallan más adelante.

Se utilizaron los siguientes Controles:

Juego de oligonucleótidos que amplifican el gen β -globina, como control interno de calidad del ADN de la muestra (PCO4 y GH20)

Sondas utilizadas para la detección específica de VPH:

Oligonucleótidos para amplificar VPH cutáneos (HVP2 y B5, CN2F y CN2R)
Oligonucleótidos para amplificar VPH mucosos (MY09 y MY11)


Controles positivos:

ADN plasmídico conteniendo secuencias de papilomavirus tipo 2.
Muestra positiva a HPV1 estándar del laboratorio.

Atentamente



Q.F.B. Martha D. Sánchez Barrios



Dr. Alejandro García Carrancá

20362

Av. San Fernando N° 22, Col. Sección XVI, Tlalpan Tel. 5628 0400 5655 4766 C. P. 14080, México, D.F.

SALUD



Diagnóstico verruga vulgar





Pronóstico reservado a evolución

Tratamiento con crioterapia utilizando nitrógeno líquido, el cual es aplicado con un hisopo sobre la lesión

Evaluaciones post operatorias

- Se citó al paciente a los 8 días de realizar la biopsia, se retiran puntos de sutura y se observa una cicatrización adecuada de la zona labial.
- A los 15 días se cita para revisión y para llevar a cabo el tratamiento con crioterapia.
- A la siguiente semana se observa una buena cicatrización en la zona donde se ubicaba la lesión.
- Se dan citas cada mes para revisión y control.

Ficha de identificación

Nombre: Q G L E

Edad: 16 años

Sexo: femenino

Estado civil: soltera

Fecha de nacimiento: 03 de Enero de 1995

Lugar de residencia: calzada Ignacio Zaragoza No. 1715 sección C pasillo 2 módulo 209, Distrito Federal.

Escolaridad: segundo año de secundaria

Ocupación: estudiante

Antecedentes hereditarios familiares

Abuela materna con hipertensión arterial, tío materno con cáncer de estómago, tío materno con diabetes mellitus, hermana con mielomeningocele; antecedentes fímicos, luéticos, quirúrgicos, alérgicos y toxicomanías preguntados y negados.

Padre de 54 años de edad, ocupación ayudante de albañil, con antecedentes quirúrgicos por fractura de dedos del pie izquierdo y por hernia inguinal, toxicomanías, y alergias negadas, verruga vulgar en manos desde el momento de casarse (más de 27 años) llevo tratamiento y las lesiones desaparecieron.

Madre de 50 años de edad, se dedica al hogar, con osteopenia, antecedentes quirúrgicos por cálculos biliares e histerectomía por presentar quistes, toxicomanías, y alergias negadas, presenta verruga vulgar en mano izquierda desde hace 10 años sin tratamiento pero producía prurito por lo cual tocaba la lesión y posteriormente no lavaba sus manos. Hermana que presenta lesiones dese hace un mes.

Antecedentes personales no patológicos

Vivienda: propia, rural, muros de tabique, techo de lámina y piso de concreto, en 1 habitación duermen 5 personas, cuenta con todos los servicios intradomiciliarios, con 1 baño compartido para las familias que habitan el campamento.

Hábitos higiénicos: baño corporal diario, aseo bucal 3 vez al día, aseo de manos antes de comer, después de comer, y después de ir al baño. Compartiendo accesorios de baño como jabón, cortaúñas, utensilios de cocina.

Alimentación: ingiere leche diario, té diario, agua de frutas diario, pollo 1 vez por semana, huevo cada 3er día, queso 1 vez por semana, verduras 1 vez por semana, tortillas diario, pan cada 3er día.

Antecedentes personales patológicos

Producto del 6to embarazo con una duración de 9 meses, el tipo de parto fue eutócico, con asistencia prenatal cada 3 meses y sin complicaciones.

Cursa con miopía desde los 7 años de edad con control médico, a los quince años quiste en ovario izquierdo sin control médico con un año de evolución, anemia sin tratamiento, sinusitis sin tratamiento y parasitosis en tratamiento desde hace 1 mes.

Interrogatorios por aparatos y sistemas

Digestivo: dolor abdominal y vómito con 1 mes de evolución en tratamiento.

Sistema nervioso: onicofagia

Musculoesquelético: presenta lumbalgia en su ciclo menstrual desde los 11 años sin control médico.

Padecimiento actual

Paciente femenino de 16 años de edad con los diagnósticos de:

Sinusitis en protocolo en otorrinolaringología

Quiste ovárico la paciente no siguió el tratamiento

Anemia en protocolo

Parasitosis en tratamiento

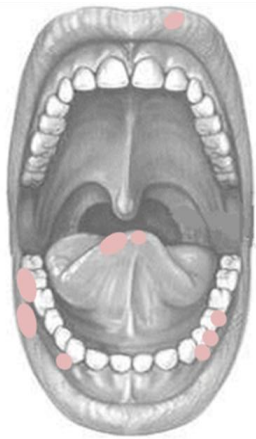
Exploración física

Paciente femenino de edad aparente a la cronológica, consiente, orientada, cooperadora, distraída, marcha claudicante.

Signos vitales y somatometría

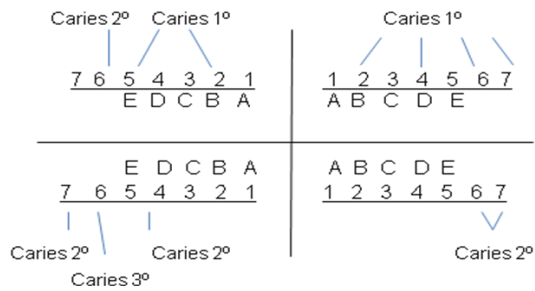
Pulso	70	xmin
Tensión arterial	110/70	mm/Hg
Frecuencia cardíaca	70	xmin
Frecuencia respiratoria	20	xmin
Temperatura	36.5	°C
Peso	40.3	Kg
Talla	1.51	m

A la exploración de cabeza y cuello se observa una cara braquifacial con perfil convexo y cuello sin alteraciones, exploración de ganglios sin alteración; articulación temporomandibular normal, en la exploración de músculos sin alteración, exploración intraoral se observan aumentos de volumen en borde bermellón de labio superior, mucosa de labio inferior, vértice de la lengua, encía adherida de canino inferior asociados a lesiones por Virus de Papiloma Humano, presenta maloclusión clase II división 1.

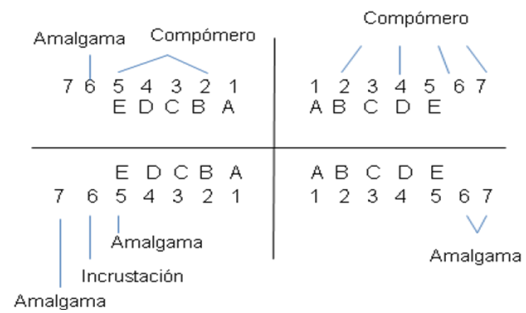


Características	Lesión
Base	Sésil
Borde	Definido
Color	Rosa de la mucosa oral normal
Forma	Redonda
Localización	Borde bermellón del labio superior de lado izquierdo Mucosa de labio inferior bilateral Vértice de la lengua Encía adherida de canino inferior derecho
Número de lesiones	Múltiples
Superficie	Lisa
Tamaño	3,8,4 mm de diámetro

ESTADO ACTUAL DEL PACIENTE



TRATAMIENTO





Instituto Nacional de Cancerología

INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA LABORATORIO DE VIRUS Y CÁNCER DEPTO DE INVESTIGACION BÁSICA

DETECCIÓN DE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO (VPH)
MEDIANTE REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR)

Biopsia: número 1

Fecha: 13 /Junio/ 2011

Nombre de la paciente: Quirino García Loida Eunice

Médico solicitante: Dra. Patricia Muñoz Cervantes

Sexo: F

Edad: 15

Zona de muestra: mucosa oral de carrillo y lengua

Expediente: 2010528

Diagnóstico clínico: Hiperplasia Epitelial Focal

RESULTADO

POSITIVO PARA VPH TIPO 13

Método de detección: Se utilizó la técnica de PCR para amplificar el ADN de la muestra con 3 juegos distintos de oligonucleótidos o sondas específicas, que se detallan más adelante.

Se utilizaron los siguientes Controles:

Juego de oligonucleótidos que amplifican el gen β -globina, como control interno de calidad del ADN de la muestra (PCO4 y GH20)

Sondas utilizadas para la detección específica de VPH:

Oligonucleótidos para amplificar VPH cutáneos (HVP2 y B5, CN2F y CN2R)

Oligonucleótidos para amplificar VPH mucosos (MY09 y MY11)

Controles positivos:

ADN plasmídico conteniendo secuencias de papilomavirus tipo 2.

Muestra positiva a HPV1 estándar del laboratorio.

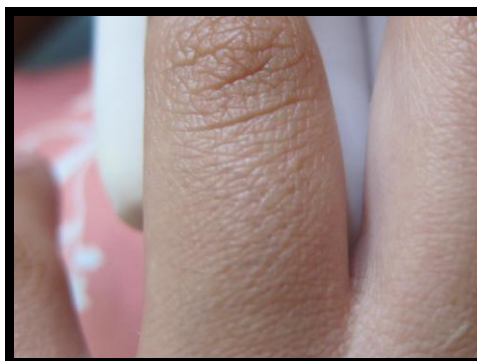
Atentamente

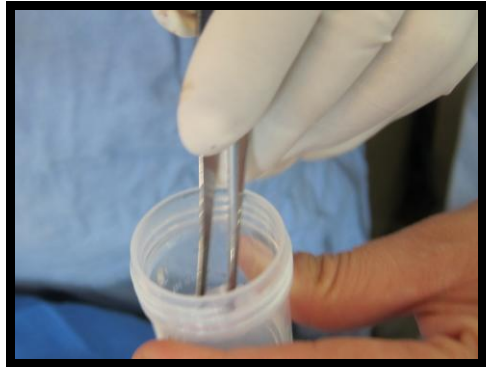
Q.F.B. Martha D. Sánchez Barrios

Dr. Alejandro García Carrancá



Diagnóstico Hiperplasia epitelial focal





Pronóstico reservado a evolución

Tratamiento Se lleva a cabo el tratamiento de las lesiones papulonodulares con crioterapia utilizando nitrógeno líquido, el cual es aplicado con un hisopo sobre la lesión.

Evaluaciones post operatorias

- Se citó al paciente a los 8 días de realizar la biopsia, se retiran puntos de sutura y se observa una cicatrización adecuada de la zona lingual y mucosa labial.
- A los 15 días se cita para revisión y para llevar a cabo el tratamiento con crioterapia.
- A la siguiente semana se observa una buena cicatrización en la zona donde se ubicaba la lesión.
- Se remite a la paciente al Centro Dermatológico Pascua debido a la deficiencia de nitrógeno líquido, sin embargo se sigue teniendo control de la paciente.
- Se dan citas cada mes para revisión y control.

VI. OBJETIVOS

GENERAL:

- Identificar las alteraciones bucales asociadas a Virus de Papiloma Humano y su tipificación en pacientes pediátricos del Hospital General de México

ESPECÍFICOS:

- Conocer las características virales de los papilomavirus
- Identificar el tropismo del Virus de Papiloma Humano
- Concretar el mecanismo de transmisión por el cual se presentó la infección
- Determinar el tipo de Virus de Papiloma Humano presente
- Establecer las características de las alteraciones bucales asociadas a VPH

VII. DISEÑO METODOLÓGICO

CASO CLÍNICO:

Se dieron a conocer cuatro casos clínicos, los cuales fueron seleccionados de pacientes pediátricos que acudieron a consulta al Hospital General de México durante el período 2010-2011, que presentaban alteraciones bucales asociadas al Virus de Papiloma Humano, para lo cual se llevó a cabo la inspección y exploración.

MÉTODO, TÉCNICA, INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCIÓN DE DATOS:

La presentación de casos clínicos estuvo dirigida a obtener información de alteraciones bucales asociadas a VPH en población infantil que asistió al Hospital General de México.

El método de recolección de datos que se utilizó es de registro, la técnica de recolección de datos fue la entrevista y se usó como instrumento un formato de historia clínica (Ver anexo No. 1) para la recolección de datos, haciendo uso de fuentes primarias.

Para llevar a cabo la recolección de datos de los cuatro casos clínicos se efectuó el interrogatorio y posteriormente un examen clínico, para lo cual, se sentó al paciente en la unidad dental, auxiliándome con un espejo bucal plano y luz artificial se comenzó la exploración por la cara externa de los labios, mucosa de los labios, mucosa yugal, encías, paladar duro y blando, orofarínge, lengua, piso de boca; y al localizar la lesión se observó el tamaño, borde, forma, color, base, número de lesiones y superficie, para después efectuar la asepsia y anestesia local, posteriormente se hizo un cepillado de la lesión, al terminar se efectuó la biopsia por sacabocado y ambas muestras se depositaron en recipientes individuales etiquetados, para después suturar la zona, se programaron citas para revisión y para que la Dermatóloga Natalia González Campos diera el tratamiento con crioterapia. Una vez obtenidas las muestras fueron trasladadas al Hospital de Cancerología en donde el Doctor Alejandro García Carrancá las procesó para la tipificación por Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) para detectar el virus.

VIII. RECURSOS

HUMANOS:

Para la realización de esta presentación de casos clínicos se contó con la participación de la directora de tesis CD Cecilia Mecalco Herrera cuya colaboración fue en el aspecto metodológico para la elaboración de la tesis; y la participación de la asesora de tesis CD Patricia Muñoz Cervantes quien contribuyó facilitando recursos físicos y materiales para la recolección de datos en el Hospital General de México.

Además se contó con el apoyo de la Dra. Natalia González Campos quien canalizó a los pacientes del servicio de dermatología pediátrica al servicio de odontopediatría del Hospital General de México, llevó a cabo la biopsia y el tratamiento con crioterapia; mientras que el Dr. Alejandro García Carrancá fue quien realizó la PCR para la tipificación del Virus de Papiloma Humano.

Como pasante de odontología realice la revisión bibliográfica, anteproyecto y proyecto de investigación, recolección de datos, realización de historia clínica, exploración de los pacientes, cepillado de la lesión, presentación de casos clínicos e informe de resultados, elaboración de conclusiones, propuestas y trabajo final.

FÍSICOS:

La recolección de datos se llevó a cabo en el servicio de odontopediatría en conjunto con el servicio de dermatología pediátrica, ambos del Hospital General de México.

También se contó con el apoyo del Instituto Nacional de Cancerología en donde se llevó a cabo el análisis de la muestra obtenida de la lesión por Virus de Papiloma Humano.

MATERIALES:

Se requirió de recursos financieros que debían cubrir gastos suscitados en la investigación como son gastos de materiales, en los cuales se incluyen: papelería, cámara fotográfica, barreras de protección (guantes, cubrebocas, batas), instrumental odontológico (para inspección y exploración del paciente, realización de biopsia, suturar), fotocopias, equipo de cómputo, impresiones, transporte, gastos de informe final.

IX. ANÁLISIS

Caso clínico 1

Se trata de un paciente masculino de 8 años de edad producto del 3er embarazo cuyo tipo de parto fue eutócico, que cuenta con los diagnósticos de retraso mental leve, hipopigmentación de Ito e Hiperplasia Epitelial Focal asociada al Virus de Papiloma Humano tipo 13 de bajo riesgo oncogénico, presentando lesiones múltiples de base sésil, bordes definidos, color de la mucosa oral normal, de superficie lisa, forma ovalada y de 5mm de diámetro, localizadas en mucosa de labio superior e inferior de lado derecho y vértice de la lengua.

Los factores de riesgo asociados en este caso son exposición temprana al virus pues ambos padres presentan lesiones asociadas a VPH, deficiencia en la higiene tanto bucal como general.

El mecanismo de transmisión esta asociado a la heteroinoculación, puesto que ambos padres presentan lesiones asociadas al virus sin llevar tratamiento, la madre frecuentemente toca la lesión de su labio y después de ello no lleva a cabo el lavado de manos, desde pequeño ha sido ella quien a cuidado del paciente, aunque el tipo de parto fue eutócico se descarta este tipo de transmisión debido a que la madre se ha realizado estudios de citología exfoliativa y no ha tenido alteraciones.

Caso clínico 2

Se trata de un paciente masculino de 13 años de edad producto del 3er embarazo cuyo tipo de parto fue cesárea, que cuenta con los diagnósticos de Herpes Zoster y papiloma oral asociada al Virus de Papiloma Humano tipo 6 de bajo riesgo oncogénico, presentando lesión única de base sésil, bordes definidos, color de la mucosa oral normal, de superficie rugosa, forma ovalada y de 1cm de diámetro, localizada en borde lateral derecho de la lengua.

Los factores de riesgo asociados en este caso son exposición temprana al virus pues el padre presenta lesiones asociadas a VPH desde antes del nacimiento de su primer hijo, deficiencia en la higiene tanto bucal como general, malnutrición pues lleva una dieta alta en carbohidratos y tiene antecedentes de anemia, condiciones sociales ya que viven en hacinamiento compartiendo casa con 3 familias en donde 1 habitación es para 5 personas, además se asocia a la inmunodepresión pues acaba de cursar con un cuadro de herpes Zoster y la madre refiere que enferma con frecuencia.

El mecanismo de transmisión esta asociado a la heteroinoculación, puesto que tanto la hermana mayor como ambos padres presentan lesiones asociadas al virus sin llevar tratamiento, la madre presentó manifestaciones hace 6 meses mientras que el padre ya presentaba lesiones desde antes del nacimiento de su primer hijo, además viven en hacinamiento y en otra de las familias con la que comparten la casa la tía paterna y la prima también presentan lesiones, se descarta el tipo de transmisión por canal del parto debido a que el nacimiento fue por cesárea y además la madre se ha realizado estudios de citología exfoliativa y no ha tenido alteraciones.

Caso clínico 3

Se trata de un paciente femenino de 15 años de edad producto del 2do embarazo cuyo tipo de parto fue cesárea, que cuenta con los diagnósticos de incontinencia urinaria, probable neuralgia del trigémino y verruga vulgar asociada al Virus de Papiloma Humano tipo 2 de bajo riesgo oncogénico, presentando lesión única de base sésil, bordes definidos, color de la mucosa oral normal, de superficie rugosa, forma redonda y de 3mm de diámetro, localizada en borde bermellón del labio inferior del lado izquierdo.

Los factores de riesgo asociados en este caso son exposición temprana al virus pues el padre presenta lesiones asociadas a VPH desde antes del nacimiento de su primer hijo, condiciones sociales ya que viven en hacinamiento compartiendo casa con 3 familias en donde 1 habitación es para 5 personas.

El mecanismo de transmisión esta asociado a la heteroinoculación, puesto que tanto el hermano menor como ambos padres presentan lesiones asociadas al virus sin llevar tratamiento, la madre presentó manifestaciones hace 6 meses mientras que el padre ya presentaba lesiones desde antes del nacimiento de su primer hijo, además viven en hacinamiento y en otra de las familias con la que comparten la casa la tía paterna y la prima también presentan lesiones, se descarta el tipo de transmisión por canal del parto debido a que el nacimiento fue por cesárea y además la madre se ha realizado estudios de citología exfoliativa y no ha tenido alteraciones.

A los trece años de edad se le aplica la vacuna contra Virus de Papiloma Humano, pero la mamá no sabe el nombre de la vacuna, por lo que no sabemos contra que tipos virales está protegida la paciente, sin embargo se sabe que las vacunas solo protegen del tipo 6,11,16,18 y la paciente presenta el VPH tipo 2 por ello presenta esa lesión bucal, aunque su hermano presenta el virus de tipo 6 ella no presenta el mismo tipo lo cual puede deberse a que este protegida contra él por la vacuna que se le aplicó.

Caso clínico 4

Se trata de un paciente femenino de 16 años de edad producto del 6to embarazo, el tipo de parto fue eutócico, que cuenta con los diagnósticos de sinusitis, quiste ovárico, anemia, parasitosis e Hiperplasia Epitelial Focal asociada al Virus de Papiloma Humano tipo 13 de bajo riesgo oncogénico, presentando lesiones múltiples de base sésil, bordes definidos, color de la mucosa oral normal, de superficie lisa, forma redonda, de 3, 4 y 8mm de diámetro, localizadas en borde bermellón del labio superior de lado izquierdo, mucosa de labio inferior bilateral, vértice de la lengua, encía adherida de canino inferior derecho.

Los factores de riesgo asociados en este caso son exposición temprana al virus pues el padre presenta lesiones asociadas a VPH antes del nacimiento de la paciente, condiciones sociales ya que viven en hacinamiento pues viven en un campamento en donde 1 habitación es para 5 personas compartiendo accesorios de baño como jabón, cortaúñas, utensilios de cocina, la habitación es de lámina, con 1 baño compartido para las familias que habitan el campamento, otro factor asociado es el efecto hormonal manifestado por la presencia de quiste ovárico lo cual favorece la progresión clínica de la enfermedad, malnutrición pues la paciente tiene anemia.

El mecanismo de transmisión está asociado a la heteroinoculación, puesto que tanto la hermana mayor como ambos padres presentan lesiones asociadas al virus y solo el padre llevó tratamiento y desaparecieron las lesiones, la madre en ocasiones tenía prurito por lo cual tocaba la lesión y después de ello no realizaba el lavado de manos y sí mantenía contacto con la paciente, se descarta el tipo de transmisión por canal del parto aunque el parto fue eutócico la madre se ha realizado estudios de citología exfoliativa y no ha tenido alteraciones.

- Bologna MR y col. así como Vasallo y col., mencionan que 16 tipos virales pueden infectar la mucosa oral, lo cual coincide con lo observado en esta investigación en donde los tipos virales 2, 6, 13 que son de bajo riesgo oncogénico, fueron detectados en los pacientes de este estudio.
- Se reporta por Bologna MR y col. que los tipos virales 13 y 32 son exclusivos de la cavidad bucal, lo cual se reflejó en 2 de los casos presentados en donde se detectó VPH tipo 13.
- En la literatura Regezi y Sciubba además de Millán y col., mencionan que el papiloma bucal constituye casi el 2.5% de todas las lesiones en boca, sin embargo difiere de lo observado en los casos clínicos pues se presentó con mayor frecuencia la hiperplasia epitelial focal.
- Los resultados obtenidos coinciden con lo que reporta Limongi y col. y también Guerra y col., acerca de que la ubicación más frecuente de las lesiones es en labios, cara interna de carrillos, lengua y encía.
- El principal factor de riesgo asociado a infección por VPH en los cuatro casos que se reportan es la exposición temprana al virus teniendo un contacto directo, lo cual coincide con lo que se refiere en la literatura de Guerra TA y col.; en tres de los casos existe hacinamiento que es una condición social que es citada por Flores RJ y col.; en uno de los casos existe efecto hormonal y malnutrición que es mencionado por Liébana UJ.
- Los mecanismos de transmisión son diversos habiendo coincidencia con Pérez y col. que reportan que alrededor del 25% de los afectados puede tener otro miembro familiar comprometido lo que supondría una transmisión horizontal, y en los cuatro casos de esta investigación se presentó dicho mecanismo de transmisión horizontal mediante autoinoculación y heteroinoculación.

X. CONCLUSIONES

- Aunque la infección por VPH puede adquirirse en etapas tempranas de la vida no fue tan frecuente en la población infantil que acudía al Hospital General de México.
- El Virus de Papiloma Humano es una infección de fácil transmisión, debido a los diversos mecanismos mediante los cuales se puede adquirir la infección.
- Aunque no existe un tratamiento que erradique el virus, es importante llevar a cabo el tratamiento de las lesiones ya que de esta manera se controla el tamaño y el número de las lesiones, contribuyendo a evitar la diseminación de la infección y una vez establecido el tratamiento de las lesiones por VPH se debe dar seguimiento y tener un control con los pacientes, debido a que puede haber recidiva.
- Como promoción a la salud es importante orientar a los padres de familia para que tengan conocimiento de la infección del VPH en la población pediátrica y que de tal forma puedan percatarse de la presencia de alteraciones tanto bucales como sistémicas y puedan acudir a atención médica oportunamente, que sepan además los diversos mecanismos de transmisión y fomentar una cultura de higiene para evitar la propagación de la infección.

XI. PROPUESTAS

- Tener y difundir una cultura de higiene que contribuya a evitar la propagación del virus tanto por autoinoculación a otros sitios anatómicos como por la probabilidad de contagiar a familiares u otras personas, además de que objetos como toallas y cortaúñas sean personalizados.
- Que las vacunas para la infección por VPH se contemplen como parte del esquema básico de vacunación y concientizar a los padres para que como medida preventiva vacunen a sus hijas e hijos.
- Difundir mayor información acerca de otras manifestaciones por Virus de Papiloma Humano, tanto lesiones bucales como otras lesiones mucocutáneas, ya que se ha enfocado a informar sobre una alteración específica como lo es el cáncer cervicouterino con lo cual el virus solo se ha asociado a un mecanismo de transmisión como el contacto sexual; esto hace que exista desconocimiento de los demás mecanismos de transmisión y de otras alteraciones producidas por el virus, además de no poner atención en la población pediátrica.
- Que se pueda implementar la tipificación mediante la Reacción en Cadena de la Polimerasa como una técnica rutinaria, debido a que identifica el tipo viral presente en la lesión lo que permite saber el potencial oncogénico del virus, y también es útil en infecciones subclínicas.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Limongi L, Pérez C, Jiménez C. Prevalencia de la infección por virus papiloma humano en la cavidad bucal en pacientes pediátricos. *Acta odontológica venezolana* 2006 Agosto; 44(2): 277-283.
- 2.- Premoli G, González AJ, Villarreal J, Percoco T, Pietrocino P, Aguilera L. Virus del papiloma humano; visión actual en biomedicina. *Rev ADM* 2005 Noviembre-Diciembre; LXII (6): 213-224
- 3.- Rivera ZR, Aguilera TJ, Larraín HA. Epidemiología del virus papiloma humano (hpv). *Revista chilena de obstetricia y ginecología* 2002; 67(6): 501-506
- 4.- Millán R E, Bernardoni C, Oliva I, Paz M, Rodríguez E, Perez L, Salinas Y. Conocimiento actual sobre el virus papiloma humano (vph) y su relación en la cavidad bucal y en el periodonto - Reporte de un Caso Clínico. *Acta odontológica Venezolana* 2006 enero; 44(1): 114-121
- 5.- Jiménez C, Pérez C. Estudio clínico – patológico retrospectivo de papiloma de la mucosa bucal en una población venezolana. *Acta odontológica venezolana* 2002 enero; 40 (1)
- 6.- Squiquera L. Virus de papiloma humano. Revisión e indicaciones terapéuticas. *Revista Argentina de dermatología* 2006 enero-marzo; 87 (1): 28-41
- 7.- Bologna MR, Castañeda CR, Molina FN, Pérez RE. Virus del papiloma humano y su asociación con cáncer bucal. *Revista Médica del IMSS* 2006; 44 (2): 147-153
- 8.- Murray RP, Rosenthal SK, Pfaller AM. Papilomavirus y poliomavirus. En: *Microbiología médica*. 5ta Ed. España: Elsevier; 2006: p. 523 – 528, 697, 702, 703
- 9.- Arenas R. Verrugas virales, y condilomas (verrugas) acuminados. En: *Atlas de dermatología. Diagnóstico y tratamiento*. 3ra Ed. México: McGraw-Hill; 2005: p. 656 – 665
- 10.- Galvão CT, Bussoloti FI. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in oral cavity and oropharynx. *Rev. Bras. Otorrinolaringol* 2006 march-april; 72(2): 272-282
- 11.- Herriot EJ, Laufer MR, Goldstein DP. Human Papillomavirus infection in childrens and adolescents. En: *Pediatric and adolescent gynecology*. 5 Ed. United States of America: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: p. 649 – 651
- 12.- Philip SJ, Eversole RL, Wysocki PG. Virus de papiloma humano. En: *Patología oral y maxilofacial contemporánea*. 2da Ed. España: Elsevier; 2005: p. 223 – 226
- 13.- Martínez MR. Infecciones de transmisión sexual en la adolescencia. En: *Salud y enfermedad del niño y del adolescente*. 6ta Ed. México: El Manual Moderno; 2009: p. 1581 – 1583
- 14.- García CC, González RI, Granados GM. VPH y los Carcinomas de Cavidad Bucal y Bucofaringe. *Instituto Nacional de Cancerología* 2009; 4: 181-191
- 15.- Ruiz G, Ojeda P, Giampietro DL. Determinación del vph en cavidad oral por técnica del hisopo. *Rev Venez Oncol* 2009; 21(2):70-76
- 16.- Tavares W, Carneiro ML. Infección por papilomavirus (VPH). En: *Diagnóstico y tratamiento en infectología y parasitología*. 2da edición. México: El Manual Moderno; 2009: p. 603 – 611
- 17.- International Agency for Research on Cancer. Oral cavity. En: *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Volume 90. France: World Health Organization; 2007: p. 154

- 18.- Saúl CA, Mercadillo PP, Moreno LL Ponce OR, Fierro AL, Arellano MI, Moreno LL, Araiza SJ, Ponce OR. Verrugas virales. En: Clínicas del Hospital General de México, Dermatología. 1ra edición. México: editores Hospital General de México; 2007: p. 67 - 71
- 19.- Ashton R, Leppard B. Verrugas comunes. Diagnóstico diferencial en dermatología. 3 Ed. España: McGraw-Hill Interamericana; 2007: p. 283 - 285
- 20.- Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. Papillomas. En: Pathology and genetics of head and neck tumors Volumen 9 de World Health Organization classification of tumors. 1ra Ed. France: Lyon editores; 2005: p.182-184
- 21.- Teja AE, Martínez SB, Téllez RJ, Ramírez PL, Durán GA, Cadena GA. Hiperplasia epitelial multifocal. Manifestaciones bucales en niños. Revisión de la literatura. Acta Pediatr Mex 2008; 29(1): 31-35
- 22.- Arteaga F, Velazco N, Quiñónez B, Corredor A. Verrugas vulgares bucales múltiples. Reporte de un caso. Acta odontol. Venez 2008; 26 (1): 92,93
- 23.- Games EJ, Troconis TG. Enfermedades de transmisión sexual. Introducción a la pediatría. 7Ed. México: editores Hospital General de México; 2006: p 481 - 487
- 24.- Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA. Papules. En: Current Medical Diagnosis & Treatment. 45 Ed. United States of America: McGraw-Hill; 2006: p. 127-129
- 25.- Boj JR, Hernández M, Espasa E, Poirier C. Tratamiento con láser de un papiloma oral en la consulta de odontopediatría: presentación de un caso. Quintessence Int 2007; 20 (10): 618-622
- 26.- Quintero VM, Cruz GJ, Bastidas M, Márquez L, Puig PJ. Detección y tipificación de virus del papiloma humano (VPH) mediante PCR- RFLP. Rev Obstet Ginecol Venez 2008; 68 (1): 25-31
- 27.- Fitzpatrick TB. Verrugas. En: Fitzpatrick`s dermatology in general medicine. 7 Ed. Argentina: Editorial panamericana; 2009: p. 1915 -1922
- 28.- Rassner G. Enfermedades por virus del papiloma (verrugas) En: Manual y atlas de dermatología. 5 Ed. España: Elsevier; 1999: p. 63-65
- 29.- Mas E, Poza J, Ciriza J, Zaragoza P, Osta R, Rodellar C. Fundamento de la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR).Revista Aquatic España 2001 noviembre; 15
- 30.- Wolfgang B. Diagnóstico diferencial de patologías de la mucosa oral. Revista Quintessence 2008; 21 (1): 48
- 31.- Aldape BB, Padilla MG, Cruz LB. Frecuencia de las lesiones bucales histopatológicas en un laboratorio de patología bucal. Revista ADM 2007; LXIV (2): 61-67
- 32.- Jiménez C, Correnti M, Salma N, Cavazza M, Perrone M. Detección del virus papiloma humano en entidades clínicas benignas de la cavidad bucal, mediante la reacción en cadena de la polimerasa e hibridación molecular. Acta Odontológica Venezolana 2001; 39 (2): 10-15
- 33.- Concha RM. Diagnóstico y terapia del virus papiloma humano. Rev. chil. Infectol 2007 junio; 24 (3): 209-214
- 34.- Domínguez AS, Sánchez GR, Becerra VG, Flores AL, Lugo TA, Canseco AL, Trujillo MK, Serrano GE, Espinoza RM. Frecuencia genotípica del virus del papiloma humano en población general de la frontera sur de México. Revista Enfermedades Infecciosas y Microbiología 2011 enero-marzo; 31 (1): 6-10

- 35.- Pérez EA,* Del Pino GT, López SM. Hiperplasia epitelial focal: Actualidades y tratamiento. Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial 2010 Septiembre-Diciembre; 6 (3): 111-115
- 36.- Segura SR, Toro RM, Ceballos SA, Aparicio SJ, Fuentes VH. Hiperplasia epitelial focal. Una rara enfermedad en nuestro medio. Med oral, patol oral, cir bucal 2005 mar-abr; 10 (2): 128-131
- 37.- Guerra ME, Martín A, Mata M, Montes A, Sougbe R, Villarroel DM. Hiperplasia epitelial multifocal. Estudio en un grupo de niños indígenas venezolanos. Acta odontológica venezolana 2007 septiembre; 45 (3): 426-428
- 38.- Ledesma-Montes C, Vega-Memije E, Garcés-Ortíz M, Cardiel-Nieves M, Juárez-Luna C. Hiperplasia multifocal del epitelio. Reporte de nueve casos. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2005; 10 (5): 394-401
- 39.- García-Piña C, Loredó-Abdalá A, Sam-Soto S. Infección por virus del papiloma humano en niños y su relación con abuso sexual. Acta Pediatr Mex 2008 marzo-abril; 29(2): 102-108
- 40.- Millán IR, Ferrer MA, Pérez L. Lesión de Virus Papiloma Humano a nivel del labio en paciente escolar. Acta odontol venez 2007 sep; 45 (3): 450-454
- 41.- Vasallo TJ, López-Pintor M, De Arriba FL, Hernández VG, López SA. Papiloma oral. Rev Cient dent 2009 agosto; 6 (2): 123-125
- 42.- Flores RJ, Strauss QM. Papilomas orales: un análisis clínico en pacientes que acuden a la clínica odontológica Univalle - La paz. Rev. Inv. Inf. Salud 2010 diciembre; 5 (12): 14-23
- 43.- López NG. Infección por virus de papiloma humano. Rev Fac Med UNAM 2008 Noviembre-Diciembre; 51 (6): 243-244
- 44.- Rivera RP, Zúñiga LD. Infección por VPH, vacunas y nuevas tendencias. Acta Médica Grupo Ángeles 2009 abril-junio; 7 (2): 89-95
- 45.- Guerra TA, González GE. El virus del papiloma humano. Repercusión en la patología dermatológica de las vacunas. Más dermatol. 2008; 5: 4-13
- 46.- Spinoso CV, Maniese SJ. El virus de papiloma humano: ¿un enemigo vencido?. Boletín Oncológico del área sanitaria de Teruel 2008 febrero 9.
- 47.- Castillo CR, Morales MA, Carrasco SA. Guía de uso de la criocirugía en atención primaria. Medicina de Familiar 2002 mayo; 3 (2): 114-122
- 48.- Vélez AH, Borrero RJ, Restrepo MS, Rojas MW. Verruga vulgar. En: Fundamentos de medicina. 5ta Ed. Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas; 1997: p. 329-333
- 49.- Cawson RA, Odell EW. Papilomas. En: Cawson fundamentos de medicina y patología oral. 8va Ed. España: Elsevier; 2009: p. 317,318
- 50.- Laskaris G. Infecciones virales. En: Patologías de la cavidad bucal en niños y adolescentes. 1ra Ed. Colombia: Amolca; 2001: p. 122-127
- 51.- Woscoff A, Kaminsky A, Marini MA, Allevato MA. Virosis cutáneas. En: Dermatología en medicina interna. 3ra Ed. Argentina: Alfaomega; 2010: p. 209-216
- 52.- Magaña GM. Tumores. En: Guía de dermatología pediátrica. 1ra Ed. México: Editorial médica panamericana; 2000: p. 147- 152
- 53.- Giglio MJ, Nicolosi LN. Infectología. En: Semiología en la práctica de la odontología. 1ra Ed. Chile: McGraw-Hill Interamericana; 2000: p. 340-342
- 54.- Casanova RG, Ortiz IF, Reyna FJ. Virus del papiloma humano. En: Infecciones de transmisión sexual. 1ra Ed. México: Editorial Alfil; 2004: p. 49-69

- 55.- Emans JH, Laufer MR, Goldstein DP. Papilomavirus humano en niñas y adolescentes con valoración de citología vaginal en adolescentes. En: Ginecología en pediatría y la adolescente. 4ta Ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2000: p. 387-397
- 56.- Vera-Iglesias E, García-Arpa M, Sánchez-Caminero P, Romero-Aguilera G, Cortina de la Calle P. Focal Epithelial Hyperplasia. Actas Dermosifiliogr 2007; 98: 621-623
- 57.- Harris RJ, Rebolledo CM, Camacho CF, Carmona LM, Díaz CA. Ácido tricloroacético, una opción terapéutica en la hiperplasia epitelial focal. Presentación de un caso. Rev Odontoestomatol 2010 nov-dic; 26 (6): 323-326
- 58.- Mannarini L, Kratochvil V, Calabrese L, Silva GL, Morbini P, Betka J, Benazzo M. Human Papilloma Virus (HPV) in head and neck region: review of literature. Journal Acta Otorhinolaryngol Ital 2009 june; 29 (3): 119–126
- 59.- Braunwald E, Hauser SL, Fauci AS, Longo DL, Kasper D, Jameson JL. Virus del papiloma humano. En: Harrison principios de medicina interna. 15a Ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2002: p. 1319-1321
- 60.- Narro RJ, Rivero SO, López BJ. Inmunización y vacunas. En: Diagnóstico tratamiento en la práctica médica. 3ra Ed. México: Manual moderno; 2008: p.43
- 61.- Mondragón CH, Mondragón AH. Ginecología de la infancia y adolescencia. En: Gineco-obstetricia de la niñez a la senectud. 1ra Ed. México: Trillas; 2001: p. 248,249
- 62.- McPhee SJ, Papadakis MA. Trastornos dermatológicos. En: Diagnóstico clínico y tratamiento. 49 Ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2010: p. 131, 132, 1187
- 63.- Liébana UJ. Virus oncógenos. En: Microbiología oral. 2da Ed. España: McGraw-Hill Interamericana; 2002: p. 421, 422, 465, 466
- 64.- Bos TJ, Somers KD. Virus de ADN. En: Microbiología y enfermedades infecciosas. 1ra Ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2008: p. 101-103
- 65.- Nester EW, Anderson DG, Nester MT. Infecciones genitourinarias. En: Microbiología humana. 5 Ed. México: Manual moderno; 2007: p.748-751
- 66.- Forbes BA, Sahm DF, Weissfeld AS, Trevino EA. Métodos de laboratorio en virología. En: Diagnóstico microbiológico. 12ª Ed. Argentina: Médica Panamericana; 2009: p.126-131, 729,730
- 67.- Shors T. Los virus y el cáncer. En: Virus estudio molecular con orientación clínica. 1ra Ed. Argentina: Panamericana; 2009: p. 262-267
- 68.- Regezi JA, Sciubba JJ. Lesiones verrucopapilares. En: Patología bucal correlaciones clinicopatológicas. 3ra Ed. México: McGraw-Hill Interamericana; 2000: p. 165-171
- 69.- Ceccotti EL, Sforza R, Flichman JC, Luberti R, Carzoglio FJ. Biopsia. En: El diagnóstico en clínica estomatológica. 1ra Ed. Argentina: Médica Panamericana; 2007: p. 13, 14,19-25
- 70.- Martínez F. Papel del laboratorio en la vigilancia epidemiológica de las enfermedades infecciosas. En: Vigilancia epidemiológica. 1ra Ed. España: McGraw-Hill Interamericana; 2004: p. 215-217
- 71.- Arce MA. Aplicaciones de la biología molecular en odontología. En: Inmunología e inmunopatología oral. 1ra Ed. México: El Manual moderno; 2009: p.336,337
- 72.- Negroni M. Virus papiloma humano (HPV). En: Microbiología estomatológica. Fundamentos y guía práctica. 2da Ed. Argentina: Médica Panamericana; 2009: p. 65-72, 433-436

- 73.- Cobo MF. Infecciones producidas por papillomavirus. En: Enfermedades infecciosas virales. 1ra Ed. España: Formación Alcalá; 2003: p. 41-57
- 74.- Conzuelo QA. Infección causada por papilomavirus humano (HPV). En: Nuevas alternativas en el tratamiento de papilomavirus. 2da Ed. México: Editorial Prado; 2007: p. 1-5, 7-11, 29-43, 54-55, 122-127
- 75.- Tatti S. Colposcopia: fundamentos, técnica e imágenes fisiológicas del cuello uterino. En: Colposcopia y patologías del tracto genital inferior. En la era de la vacunación. 1Ed. Argentina: Editorial panamericana; 2008: p. 95-107, 139-145
- 76.- Hernández PD, Solís CM, Gálvez RG, Ríos EJ, Gómez GY, Quezada RD. Citología exfoliativa bucal. En: Citología exfoliativa y biopsia en cavidad bucal. 1Ed. México: UNAM; 2000: p. 29-39, 50-52
- 77.- Carreras CR, Xercavins MJ, Checa VM. Histopatología, citopatología, inmunohistoquímica y determinación del virus de papiloma humano. En: Virus de Papiloma Humano y Cáncer de Cuello de Útero. 1Ed. España: Editorial panamericana; 2007:p. 52-56
- 78.- Dzul-Rosado KR, Puerto-Solís M, González-Losa M. Cáncer cervicouterino: métodos actuales para su detección. Rev Biomed 2004; 15: 233-241
- 79.-. Diniz FM, García GA, Crespo AA, Martins CJ, Gándara RJ. Aplicaciones de la citología exfoliativa en el diagnóstico del cáncer oral. Med Oral 2004; 9: 355-61
- 80.- Hernández QT, Illanes AB, Salas LN, Alarcón RL, Hernández VM. Evaluación del tratamiento con imiquimod en infección persistente por el virus del papiloma humano con el método de reacción en cadena de la polimerasa. Ginecol Obstet Mex 2006; 74: 317-26
- 81.- González-Merlo J, González BJ. Anatomía patológica de las lesiones premalignas e invasivas de cérvix. En: Ginecología oncológica. 2da Ed. España: Editorial masson; 2000: p. 181-183
- 82.- Delgado F, Brihuega B, Venzano A, Funes D, Blanco VF, Auteri C, Romero G, Capellino F, Sarmiento L. Adaptación de un protocolo de inmunohistoquímica para la detección de *Leptospira* spp. en muestras de tejido fijado en formaldehído. Rev Cubana Med Trop 2007; 59(1)
- 83.- Saettone LA. Antivirales en dermatología. Rev Dermatol Perú 2003; 13(1):42-56

XIII. ANEXOS



UNIDAD DE PEDIATRIA

HISTORIA CLINICA

CONSULTA EXTERNA

I. FICHA DE IDENTIFICACION:

NOMBRE: _____

EDAD _____ SEXO _____ FECHA DE NACIMIENTO _____

LUGAR DE NACIMIENTO _____

DOMICILIO _____

NOMBRE DEL PADRE _____

NOMBRE DE LA MADRE _____

INFORMANTE _____

ESCOLARIDAD DEL INFORMANTE _____ RELIGION _____

II. ANTECEDENTES HEREDITARIOS Y FAMILIARES

MADRE	PADRE
_____	_____
CONSANGUINIDAD	_____
_____	_____
EDAD AL NACIMIENTO	_____
_____	_____
SIFILIS	_____
_____	_____
TUBERCULOSIS	_____
_____	_____
TOXICOMANIAS	_____
_____	_____
HEMATOLOGICOS	_____
_____	_____
ALERGIAS	_____
_____	_____
MALFORMACIONES	_____
_____	_____
OTRAS ENFERMEDADES	_____
_____	_____
(DIABETES, CARDIOPATIAS	_____
_____	_____
ENDOCRINOPATIAS	_____
_____	_____
CANCER, ETC.).	_____

ANTECEDENTES COLATERALES (OBSTETRICOS)

EMBARAZOS		PREMATUROS		TERMINO (VIVOS)	TERMINO (MUERTOS)
NUMERO	ABORTOS	VIVOS	MUERTOS	NUMERO	COMPLICACIONES
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____	_____

III. ANTECEDENTES PERSONALES:

1. PERINATALES

ASISTENCIA PRENATAL _____ OCUPACION DE LA MADRE _____
COMPLICACIONES DEL EMBARAZO _____
PARTO ATENDIDO EN _____ TIEMPO DE TRABAJO DE PARTO _____
RUPTURA DE MEMBRANAS _____ DURACION DEL EMBARAZO _____
TIPO DE PARTO _____ TIPO DE ANESTESIA _____
DISTOCIA _____ INDICACIONES: _____

RESPIRACION ESPONTANEA _____ DURACION DE APNEA _____
APGAR _____ PESO AL NACER _____ TALLA AL NACER _____
ICTERICIA _____ INSUFICIENCIA RESPIRATORIA _____
TRAUMATISMOS _____ CONVULSIONES _____
MALFORMACIONES _____ FIEBRE _____
CIANOSIS _____
PIEL _____
TIPO DE MALFORMACION _____

2. ALIMENTACION :

SENO MATERNO _____ LACTANCIA ARTIFICIAL _____
EDAD AL DESTETE _____ ALIMENTACION ACTUAL _____

3. DESARROLLO SOMATICO Y FUNCIONAL

SONRISA _____ SOSTEN DE CABEZA _____ SE SENTO _____
GATEO _____ BIPEDESTACION _____ DEAMBULACION _____
MONOSILABOS _____ PALABRAS ESTRUCTURADAS _____
CUANTAS PALABRAS MANEJA _____ CONTROL DE ESFINTERES _____

NIVEL ESCOLAR _____
APROVECHAMIENTO _____
CARACTERES SEXUALES SECUNDARIOS: INICIO _____ MENARCA _____
PUBARQUIA _____ ENGROSAMIENTO DE LA VOZ _____ VELLO AXILAR _____

4. HABITOS HIGIENICOS Y HABITACION.

VIVIENDA: RURAL _____ URBANA _____ SERVICIOS PUBLICOS _____
ESPECIFIQUE _____
No. DE HABITACIONES _____ No. DE PERSONAS _____
BAÑO UNIFAMILIAR _____ COMPARTIDO _____ LETRINA _____
INTEMPERIE _____ BAÑO CORPORAL _____ ASEO BUCAL _____
ASEO DE MANOS _____

5. INMUNIZACIONES:

VACUNA.	D O S I S			REVACUNACION
	1a	2a	3a	
SABIN	_____	_____	_____	_____
DPT.	_____	_____	_____	_____
BCG.	_____	_____	_____	_____
SARAMPION	_____	_____	_____	_____
TIFOIDEA	_____	_____	_____	_____
RUBEOLA	_____	_____	_____	_____
PAROTIDITIS	_____	_____	_____	_____
TOXOIDE TETANICO	_____	_____	_____	_____
OTROS(P. P. D.) SUEROS, GAMAGLOBULIN AS ETC.	_____	_____	_____	_____

6. DINAMICA FAMILIAR: _____

IV. PADECIMIENTO ACTUAL: (SEÑALAR SINTOMAS Y SIGNOS Y HACER SEMIOLOGIA).

V. INTERROGATORIO POR APARATOS Y SISTEMAS: (BUSCAR SINTOMAS ACTUALES Y HACER SEMIOLOGIA)

CARDIOVASCULAR _____

RESPIRATORIO _____

DIGESTIVO _____

GENITOURINARIO _____

ENDOCRINO _____

PIEL Y ANEXOS _____

S N C. _____

MUSCULOESQUELETICO _____

LINFOHEMATOPOYETICO _____

PSIQUIATRICO _____

VI. EXPLORACION FISICA :

PESO REAL _____ TALLA REAL _____ P.C. _____ F.R. _____ PESO IDEAL _____
TALLA IDEAL _____ T.A. _____ F.C. _____

DIAGNOSTICOS INTEGRALES _____

OBSERVACIONES: _____



Características	Lesión
Base	
Borde	
Color	
Forma	
Localización	
Número de lesiones	
Superficie	
Tamaño	

ESTADO ACTUAL DEL PACIENTE

7 6 5 4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7
E D C B A	A B C D E
E D C B A	A B C D E
7 6 5 4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7

TRATAMIENTO

7 6 5 4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7
E D C B A	A B C D E
E D C B A	A B C D E
7 6 5 4 3 2 1	1 2 3 4 5 6 7