



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**MANIFESTACIONES DEL PAPILOMAVIRUS HUMANO
EN LA CAVIDAD ORAL Y SU DIAGNÓSTICO CLÍNICO.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

MARCO ANTONIO TREJO CHAVARRÍA

TUTORA: Dra. NORMA REBECA ROJO BOTELLO



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Gracias a mis padres, cuya tolerancia, amor y apoyo sustentaron mi carrera; a mi amada Brenda, por estar conmigo durante tantos años en las buenas y en las malas; a mi tutora Norma Rebeca Rojo Botello, por guiarme y presionarme a mejorar en esta última etapa de mi licenciatura; a mi profesor Arturo Flores Espinosa, por su valiosa amistad; a aquellos profesores, quienes me inspiraron para mejorar.

Gracias a la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Autónoma de México por la oportunidad de estudiar y prepararme en sus instalaciones.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
OBJETIVO	8
CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN A LOS VIRUS Y GENERALIDADES DEL PAPILOMAVIRUS	9
1.1 Características generales y aspectos importantes de los virus	9
1.1.1 Generalidades	9
1.1.2 Estructura	10
1.1.3 Ácidos nucleicos	10
1.1.4 Taxonomía	11
1.1.5 Replicación	12
1.1.6 Daño celular causado por virus	15
1.2 Relación de los virus con el cáncer	16
1.2.1 Transformación maligna	17
1.2.2 El papel de los virus oncogénicos en la Transformación maligna	18
1.2.3 Infección por virus oncogénicos	18
1.2.4 Transmisión de los virus oncogénicos	19
1.3 Antecedentes históricos del papilomavirus	20
1.4 Generalidades del papilomavirus humano (VPH)	22
1.4.1 Clasificación	22
1.4.2 Morfología y biología del Papilomavirus humano (VPH)	23
1.4.3 Patogenia	26
1.4.4 Genotipo del virus	28
1.4.5 Transmisión	29

1.4.6 Epidemiología	29
1.4.7 Diagnóstico	30
CAPÍTULO 2 MANIFESTACIONES SISTÉMICAS DEL PAPILOMAVIRUS HUMANO (VPH)	32
2.1 Lesiones cutáneas no genitales	32
2.2 Lesiones anogenitales mucosas y cutáneas	34
CAPÍTULO 3 MANIFESTACIONES ORALES DEL PAPILOMAVIRUS HUMANO (VPH)	37
3.1 Introducción	37
3.2 Lesiones benignas	37
3.2.1 Papiloma escamoso oral	38
3.2.2 Verruga vulgar	39
3.2.3 Condiloma acuminado	40
3.2.4 Hiperplasia epitelial multifocal	41
3.3 Lesiones potencialmente malignas y lesiones malignas	43
3.3.1 Leucoplasia oral	43
3.3.2 Carcinoma verrucoso	46
3.3.3 Carcinoma oral de células escamosas	48
CAPITULO 4 BIOPSIA	53
4.1 Definición de biopsia e indicaciones previas a su realización	53
4.2 Tipos de biopsia	54
4.2.1 Técnicas de biopsia	55
4.3 Consideraciones	58

CAPÍTULO 5 TRATAMIENTO	60
5.1. Tratamiento de lesiones benignas	60
5.2. Tratamiento de lesiones premalignas	62
5.3 Tratamiento de lesiones malignas	63
5.4 Vacunas	65
CONCLUSIONES	66
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67

INTRODUCCIÓN

Los virus son agentes biológicos que provocan una gran variedad de enfermedades en seres humanos. Algunos tipos están relacionados con el desarrollo de cáncer. Uno de los más comunes es papilomavirus humano o virus del papiloma humano (VPH), que son parte de una familia de virus ADN bicatenario que no poseen envoltura y están ampliamente dispersos en la naturaleza. Son principalmente conocidos por ser los agentes causales más comunes para el cáncer de cuello uterino, que afecta a muchas mujeres alrededor del mundo. Los VPH infectan las células basales del epitelio escamoso estratificado, sobre todo piel y mucosas. Es muy común entre adultos y adolescentes sexualmente activos. Las lesiones pueden encontrarse en diferentes sitios: genitales, ano, uretra, piel, laringe, tubo traqueobronquial, cavidad nasal, senos paranasales y la cavidad oral. Es muy importante que el profesional encargado de la salud bucodental sea capaz de identificar las lesiones que se presentan en la cavidad oral causadas por este virus para poder establecer un diagnóstico, ya que han sido relacionados con la etiopatogenia de una amplia diversidad de neoplasias orales benignas y malignas como el carcinoma oral de células escamosas.

En algunas ocasiones, los pacientes no siempre están enterados de las lesiones presentes en su cavidad oral; muchas de éstas pueden ser identificadas en la consulta odontológica mediante una exploración detallada de la cavidad oral del paciente. La identificación oportuna de lesiones malignas o potencialmente malignas puede ayudar a mantener la integridad e incluso la vida de los pacientes.

Es muy importante saber qué procedimiento se debe efectuar al momento de encontrar una lesión posiblemente causada por el VPH en los pacientes que acuden a la consulta dental.

Mucho ha sido el estudio y la investigación que se le ha dedicado al VPH, ya que es una enfermedad muy común. En este texto se recopila información

sobre éste virus: cómo afecta a los tejidos de la cavidad oral, sus manifestaciones clínicas y algunas opciones de tratamiento.

OBJETIVO

Presentar las características generales del papilomavirus humano, sus manifestaciones patológicas y de la cavidad oral para establecer un diagnóstico. Describir el procedimiento de biopsia como auxiliar de diagnóstico y tratamiento de las lesiones causadas por este virus.

CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN A LOS VIRUS Y GENERALIDADES DEL PAPILOMAVIRUS

1.1 Características generales y aspectos importantes de los virus.

En este capítulo se realizará una breve revisión a los entes biológicos conocidos como virus, sus características y la forma general en la que infectan a las células; son de gran importancia en el mundo médico-biológico por estar relacionados con una gran y variada cantidad de enfermedades que se presentan en diferentes formas de vida.

1.1.1 Generalidades

La palabra virus viene del latín y significa “líquido limoso” o “veneno”. No son células sin embargo poseen un genoma de ácido nucleico que codifica aquellas funciones necesarias para replicarse; es un elemento genético que puede replicarse, solamente, dentro de una célula viviente, conocida como **célula hospedera** o **célula huésped**. Se llama **infección** al proceso de invasión del interior de la célula hospedera. Estos son independientes del genoma de la célula hospedera aunque necesitan de esta para obtener energía, intermediarios metabólicos y mecanismos de síntesis de proteínas, y esto se debe a que son muy pequeños para transportar suficiente material genético para codificar todos los productos necesarios para reconstruir un virus; son parásitos intracelulares obligados. ^{1,2,3}

Como regla, la mayoría de las bacterias son 100 veces más grandes que los virus. Suelen medir entre 1 y 10 micrómetros (μm), y un virus mide de 0.03 a 0.1 μm (de 30 a 100 nanómetros [nm]). Son responsables de un gran porcentaje de las enfermedades que se presentan en los seres humanos y otros organismos.²

Una vez que éste entra en una célula, el genoma viral puede llevar a cabo uno de los dos diferentes eventos. Replicarse y destruir a la célula hospedera en una **infección virulenta (lítica)**, en la que el virus redirige el metabolismo de la célula hospedera para realizar la replicación viral y la producción de nuevos viriones, que son liberados para que el proceso pueda repetirse en una nueva célula hospedera. O pueden llevar a cabo una infección **lisogénica**; en éste caso, la célula hospedera no es destruida pero es genéticamente alterada porque el genoma viral se vuelve parte del genoma de la célula hospedera.^{4,5}

1.1.2 Estructura

El virión de un virus consiste de una estructura proteíca conocida como cápside, que contiene y protege al genoma viral cuando este está fuera de la célula hospedera. Estas proteínas son importantes para adjuntarlo a la célula hospedera, y se conocen como proteínas de unión a receptor o proteínas de adhesión viral. Algunos virus están “desnudos”; es decir, que no tienen envoltura, mientras que en los que la contienen ésta consiste en proteínas y lípidos, y es conocida también como **cubierta**. A esta estructura interna de ácido nucleico más proteínas de cápside se le conoce como nucleocápside.^{1,2}

El capsómero es una unidad morfológica que forma la cápside, que se observa con la microscopía electrónica en la superficie de las partículas virales. Representa grupos de polipéptidos; son formados por una o más proteínas virales.⁵

1.1.3 Ácidos nucleicos

Los virus poseen ácidos nucleicos: ribonucleico (ARN [RNA]) o desoxirribonucleico (ADN [DNA]), los cuales constituyen el genoma viral. El ácido nucleico puede tener una sola cadena (ss, de *single* stranded), doble cadena (ds, de double stranded), ser lineal o circular, continuo o segmentado.

Los virus poseen un solo tipo de ácido nucleico. Existen familias de virus ADN y familias de virus ARN. ²

La forma de los virus depende de la nucleocápside: **helicoidales**, los que su cápside cubre a un ácido nucleico filamentosos como eje central, formando una espiral según la distribución de los capsómeros; **icosaédricos**, que son virus en forma de prisma de 20 caras triangulares con 12 vértices y simetría 5 dobles, y una forma más o menos esférica. Los capsómeros están repartidos de forma regular y constante en los bordes y vértices del prisma –icosaédrico– en grupos de cinco (pentones) y de seis (hexones).^{2,5}

La simetría icosaédrica es la disposición más eficiente de las subunidades de una cubierta cerrada. La disposición más sencilla de capsómeros es de tres por cara triangular, con un total de 60 capsómeros por virión. Sin embargo, la mayoría de los virus tienen más ácido nucleico del que se puede empaquetar en una cubierta con 60 capsómeros por lo que son más frecuentes los virus con estructuras con más capsómeros. Un ejemplo es el **VPH** –virus de interés para éste trabajo– cuya cápside está formada por 360 capsómeros organizados en 72 grupos de cinco (pentones).⁵

El genoma puede ser infeccioso, y algunos virus pueden persistir mediante la inserción de su genoma en el cromosoma celular.^{6,7}

1.1.4 Taxonomía

Los virus se clasifican según varios criterios: por el tipo de ácido nucleico que posea: ADN o ARN de cadena sencilla o doble, única o segmentada, positiva o negativa; forma de la cápside, con la cual se conocen como virus icosaédricos y virus helicoidales; presencia o ausencia de envoltura, que constituyen el parámetro de clasificación de virus desnudos o con envoltura; el modo de replicación; el tipo de huésped, al que infectan; modo de transmisión, y las enfermedades que ocasionan, en determinadas partes del

cuerpo. Con base en estos criterios, se organizan en familias y géneros que forman grupos y subgrupos.^{2,6,8}

1.1.5 Replicación

Rango del huésped es el término que se refiere a la mayor o menor susceptibilidad del huésped para que el virus infecte a uno o varios tipos de células. Puede ser **amplio**; es decir, distintos tipos de animales o líneas celulares. El rango también puede ser **restringido** a un solo tipo de célula. El **tropismo** es la afinidad que tiene el virus por un cierto tipo de célula o tejido.^{2,3}

La **replicación viral** consiste en la penetración de una partícula vírica en una célula, la formación de nuevos virus dentro de esta y la eventual salida de estos para infectar nuevas células.⁸

Puede ocurrir que la célula hospedera continúe con vida pero se encuentre infectada. Esto se conoce como latencia y el virus puede reiniciar su actividad en cualquier momento.^{5,6}

Los pasos que conforman la replicación viral son los siguientes:

-Adsorción (adhesión o unión). El virus –con ayuda de sus proteínas de adhesión– se une a la membrana celular a nivel de los receptores los cuales tienen relación físico-química con los virus. Estos receptores son glucoproteínas. La susceptibilidad de una célula está determinada por la disponibilidad de los receptores.^{2,6,8}

-Penetración (ingreso). Después de que un virus se adhiere al receptor celular, este debe atravesar la membrana bilipídica de la célula huésped. Este paso es llevado a cabo por un diferente procedimiento según el tipo de virus: **translocación, endocitosis (viropexis) o fusión**. Los virus desnudos –como el VPH– penetran por los dos primeros mecanismos mencionados. La

viropexis consiste en la formación de una vacuola como consecuencia de una fagocitosis que engloba al virus y lo introduce a la célula. En la translocación, la partícula viral atraviesa la membrana citoplasmática. Este proceso es poco frecuente en los virus y no está completamente entendido pero puede estar mediado por proteínas de la cápside viral y receptores de la membrana. La fusión es el mecanismo empleado por los virus con envoltura; en ella, el virus se fusiona con los componentes de la membrana celular. ^{2,6,8}

-Periodo de latencia o “eclipse” (descapsidación o desnudamiento). Este paso consiste en la eliminación o degradación de la cápside (descapsidación) con la liberación consecutiva del genoma en la célula huésped, el cual es transportado al sitio donde la transcripción y la replicación pueden comenzar. ^{2,6,7}

-Maduración y síntesis. Este paso es en cual se forman las nuevas nucleocápsides, y los diferentes componentes con los que se constituyen los nuevos virus son ensamblados. Los nuevos virus pueden permanecer en el seno de la célula durante algún tiempo. ^{2,6}

La replicación del genoma de la mayoría de los virus ARN tiene lugar en el citoplasma de la célula huésped. Por el contrario, la mayoría de los virus de ADN el genoma se replica en el núcleo. ^{6,8}

-Liberación. Algunos virus pasan un tiempo prolongado en la célula infectada, aparentemente sin causarle daño. Otros se liberan de la célula al poco tiempo, lo cual llevan a cabo a través de dos procedimientos: la **lisis celular**, o sea la destrucción de la célula, o por medio de **exocitosis**, mediante la cual el virus atraviesa la membrana, con lo que provoca una **evaginación**. ²

-Los virus desnudos –como el VPH– realizan su **ensamble** y **maduración** de forma intracelular y adquieren capacidad infectante dentro de la célula; para su salida requieren de la desintegración celular. Los virus envueltos, en el último paso del ensamble del virión, se unen con la membrana celular a la salida de la célula, el virión naciente brota a través de la membrana. La

maduración es el estadio del ciclo viral en el cual el virus se torna infeccioso (figura 1).²

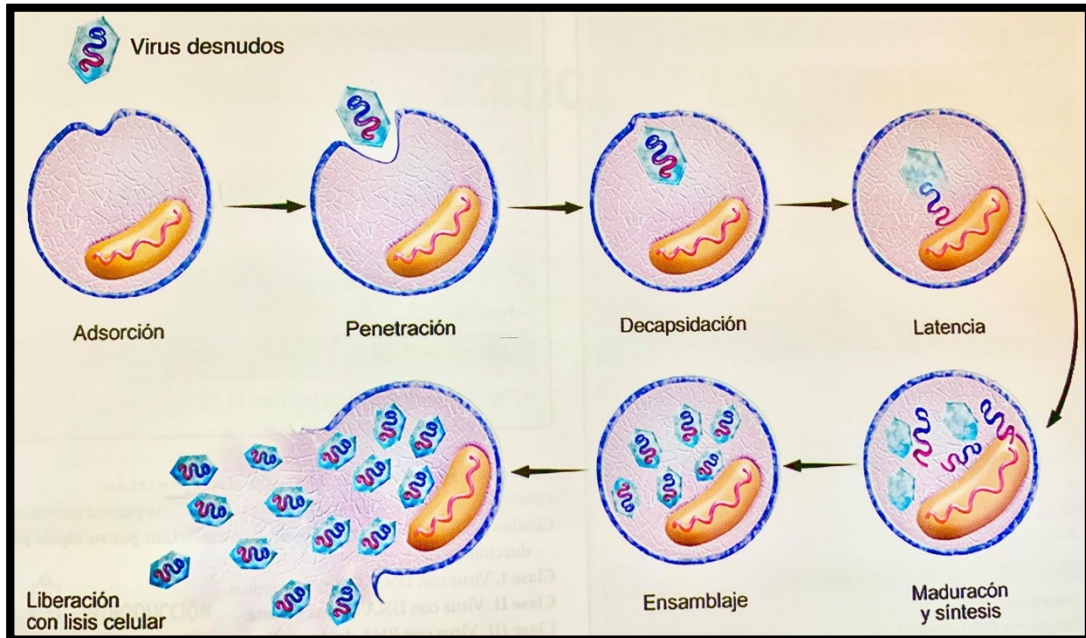


Figura 1 Pasos de la replicación de los virus. La diferencia en el último paso es que los virus envueltos se unen a la membrana celular, mientras que los desnudos requieren la desintegración (lisis) celular.

Las células susceptibles se denominan como productivas, restrictivas, abortivas o latentes. Las **productivas** (células permisivas) son aquellas en las que la descendencia viral se produce de forma rápida. Las células **abortivas** pueden ser susceptibles pero no permisivas, esto es, que no permite la expresión de todos los genes virales, solo algunos. Hay otra forma de infección abortiva que ocurre ante la infección de células permisivas o no permisivas con virus defectuosos a los que les falta un complemento de genes virales. El resultado de este fenómeno es que las células se mantienen temporalmente permisivas, a esta forma de infección también se le denomina **restrictiva**. La infección **latente o lisogenia** es la persistencia de genomas virales sin partículas de virus infectantes de manera temporal en células no permisivas, sin la destrucción de la célula infectada; el genoma vírico se integra

en el genoma celular, lo que puede ocasionar la transformación maligna. La infección se conoce como no productiva.^{2,6}

1.1.6 Daño celular causado por virus

Los efectos que causan los virus sobre las células se pueden resumir en tres tipos: **citocida** o muerte celular, de **latencia** y **transformación**.

Efecto **citocida** es aquel en el que la célula muere por causa del virus que la infecta. Se sabe que intervienen varios fenómenos que dan por resultado el llamado **efecto citopático o citiopatógeno**. Histológicamente, se el daño celular causado por virus se observa como **cuerpos de inclusión**, que son áreas discretas que contienen proteínas víricas o partículas víricas. Presentan una apariencia y localización intracelular o intracitoplasmática, dependiendo del virus.²

La **latencia** se produce cuando el virus infectante no se traduce en daño visible durante algún tiempo, el cual puede variar y alternar con etapas de enfermedad.

La **transformación** tiene una gran importancia debido a que está relacionada con el desarrollo de tumores. La transformación hace referencia a cambios en las propiedades de crecimiento, el cual puede ser descontrolado; forma, pierden su forma diferenciada; Cambios en el cariotipo, cambio en el número y forma de los cromosomas. Estos por mencionar algunos.^{2,8}

En la ontogénesis de las enfermedades por virus se producen las etapas:

1. Entrada del virus a los tejidos
2. Diseminación del huésped
3. Excreción y transmisión a otro huésped

La penetración del virus en el organismo se lleva a cabo por diversas vías, y constituye la infección. La infección da lugar al periodo de incubación, o sea,

el tiempo que transcurre entre la infección y la aparición de los síntomas. Algunas enfermedades cursan con un **periodo prodrómico** (tiempo que transcurre entre el periodo de incubación y la presencia de los síntomas característicos).²

En la piel varios virus llegan a producir daño. Se cree que el epitelio queratinizado de la piel es una barrera resistente e impermeable a la entrada de virus. El exterior de la piel es un ambiente bastante hostil debido a su sequedad, su acidez y la flora bacteriana. La capa más externa está formada por células muertas, y los virus requieren células vivas para replicarse. Algunos virus, como el *VPH*, logran ingresar a través de las abrasiones pequeñas de la piel; otros, por picaduras de artrópodos u hospedadores vertebrados infectados, y otros más son inyectados durante manipulaciones que implican el uso de agujas contaminadas. El daño cutáneo por las infecciones virales se debe a un efecto directo por la multiplicación de los virus en las células, lo que produce lesiones superficiales, o bien, las lesiones pueden ser resultado de la respuesta del huésped a la infección por el virus. Unos cuantos agentes –entre ellos el *VPH*– permanecen circunscritos y generan lesiones en el sitio de entrada.

En la infección por el *VPH*, la infección de la epidermis y la multiplicación viral hace que se concentren viriones en la capa granular, y a la larga aparecen membranas superficiales o mucosas que dan lugar a la **verruca**.

Un aspecto importante de la epidemiología de los virus es su eliminación y excreción. Los virus se excretan por las mismas vías que fueron utilizadas para su penetración.^{1,2,6}

1.2 Relación de los virus con el cáncer

Los virus pueden causar tumores benignos y malignos. Se cree que al menos 6 virus contribuyen al 15% de los diferentes tipos de cáncer. Estos virus son:

- Virus de la hepatitis B (VHB)

- Virus de la hepatitis C (VHC)
- **Virus del papiloma humano (VPH)**
- Virus de Epstein-Barr (VEB)
- Virus del sarcoma de Kaposi
- Virus linfotrópicos de células T tipos 1 y 2 humanos (HTLV-1 y 2)

El **cáncer de cuello uterino** (causado por VPH) y el cáncer hepático (causado por VHB y VHC) representan ~80% de los cánceres asociados con virus.^{6,8}

1.2.1 La transformación maligna

Son cambios en las propiedades de las células.

- Alteración morfológica

Las células malignas pierden su forma diferenciada característica y aparecen redondeadas y más refráctiles cuando se observan con el microscopio.⁸

- Alteración del control de crecimiento

Las células malignas crecen con un patrón desorganizado –apilados–, lo que contrasta con las células normales las cuales tienen una apariencia organizada y llana. Al cambio en el patrón de crecimiento se conoce como **pérdida de la inhibición por contacto**, que es una propiedad de las células normales que hace referencia a su capacidad para detener su crecimiento y movimiento tras contactar con otra célula. Las células malignas han perdido esta capacidad por lo que se desplazan encima de las otras y continúan creciendo.⁸

La infección de una célula por un virus tumoral “inmortaliza” esta célula permitiéndole continuar creciendo a lo largo del tiempo cuando su equivalente normal habría muerto.^{6,8}

1.2.2 El papel de los virus oncogénicos en la transformación maligna

La transformación maligna supone un cambio permanente en el comportamiento de la célula. El mecanismo principal es la integración del genoma vírico, o parte de este, en el ADN de una célula huésped. Se deduce que sólo son **oncógenos** los virus de **ADN de cadena doble**, o los retrovirus que sintetizan ADN durante su replicación.⁸

Los dos principales conceptos del modo en el que se produce la tumorigénesis vírica se expresan en los términos provirus y oncogen. Estas ideas tratan la cuestión fundamental de la fuente de los genes para causar malignidad. En el modelo **provirus**, los genes entran en la célula en el momento de la infección por el virus tumoral, y en el modelo **oncogen** los genes necesarios para causar la malignidad están ya presentes en las células del cuerpo. En el modelo oncogen los carcinógenos, como compuestos químicos, radiación y **virus tumorales**, activan los oncogenes celulares para que sobreproduzcan factores de crecimiento. Esto inicia un crecimiento celular inapropiado y la transformación maligna.^{1,8}

1.2.3 Infección por virus oncogénicos

El resultado de la infección por virus tumorales depende del virus y del tipo de célula. Algunos virus tumorales realizan su ciclo multiplicativo completo con la producción de virus progenie, mientras que otros realizan un ciclo interrumpido –similar a la lisogenia– en el que el ADN provirico se integra en el ADN celular y se produce una expresión limitada de los genes províricos. La transformación maligna no requiere que se produzcan virus progenie. Todo lo que se requiere es la expresión de uno o como mucho unos pocos genes víricos.⁸

En muchos casos, los virus tumorales de ADN transforman sólo las células en las que no se multiplican (no permisivas). En la célula transformada «**no productiva**», el ADN vírico se integra en el cromosoma hospedador y permanece ahí durante las siguientes divisiones celulares. El concepto de

fondo aplicable tanto a los virus tumorales de ADN como de ARN es que **sólo** se requiere la **expresión de genes víricos**, no la replicación de genoma vírico ni la producción de virus progenies, para la transformación.

El paso esencial requerido para que un virus tumoral de ADN, como el papilomavirus, cause transformación maligna es la expresión de los **genes «tempranos»** (“E “de la palabra inglesa *early* que significa temprano) de los virus. Los genes tempranos son aquellos que se expresan antes de la replicación del material genético vírico.

El ADN circular de doble cadena de los virus tumorales ADN se integra en el ADN de la célula eucariota, y sólo los genes tempranos se transcriben.

Los virus ADN inductores de tumores se dirigen a los productos de los genes celulares supresores de tumores RB (retinoblastoma) y p53 del huésped. En otras palabras, el gen codificado por el virus interactúa con las proteínas que tienen un papel regulador negativo (inhibidor) en la proliferación celular.^{1,8}

1.2.4 Transmisión de los virus oncogénicos

La transmisión de virus tumorales puede producirse por dos procesos, vertical y horizontal. La **transmisión vertical** indica el paso del virus de la madre a la descendencia recién nacida, mientras que la **transmisión horizontal** describe el paso del virus entre personas que no han tenido una relación de descendencia. La transmisión vertical se produce por tres métodos: 1) el material genético vírico está en el espermatozoides o en el óvulo; 2) el virus pasa a través de la placenta, y 3) el virus se transmite por la leche materna.

Cuando se produce transmisión vertical, la exposición temprana en la vida al virus puede originar tolerancia a los antígenos víricos, y como consecuencia el sistema inmune no eliminará el virus. Se producen grandes cantidades de virus; se origina cáncer con una elevada frecuencia. En contraste, cuando se produce la transmisión horizontal, el sujeto inmunocompetente produce anticuerpos contra el virus y la frecuencia de cáncer es baja.^{6,8}

1.3 Antecedentes históricos del Papilomavirus humano (VPH)

El cáncer ha afligido a la humanidad a lo largo de la historia. Alrededor del 15% de todos los cánceres se han asociado a infecciones causadas por virus. Los cánceres de cuello uterino causados por el VPH –en gran parte de los casos–, y el cáncer de hígado que está relacionado con los virus de la hepatitis B y C, representan aproximadamente el 80% de los casos de cáncer de cuello uterino y de hígado. Además de estos tipos de virus también existen otros tipos virales que causan enfermedades e incluso cáncer. Tal es el caso del virus Epstein- Barr, pertenece a la familia de los virus herpes. Está asociado a un aproximado del 1.5% de todos los cánceres. El virus de inmunodeficiencia humano (VIH) es un virus de gran importancia médica que puede asociarse a un aumento en la incidencia de cáncer, en el caso del cáncer asociado a VPH; esto a causa de la inmunodepresión. ^{6,8}

Antes de la invención del microscopio electrónico en 1931, los virus no se podían ver ni podían ser cultivados en el laboratorio. Se considera que el primer virus que fue descubierto es el del mosaico del tabaco (TMV). ⁶

El VPH es uno de los virus más comunes en los seres humanos, y es capaz de causar una variedad de lesiones. Por ello que su estudio ha tenido gran importancia a lo largo de la historia en cuanto al estudio de los virus. ³

La comprensión de la infección por VPH y su relación con algunos tipos de cáncer es considerada como una de los más grandes logros de la medicina.

^{9,10}

Los virus de la familia *papillomaviridae* fueron clasificados inicialmente como una subfamilia de los *papovaviridae* en 1962 pero se reclasificaron en 2002 como una familia independiente. ^{9,11,12}

La búsqueda de gérmenes capaces de causar cáncer comenzó a finales del siglo XIX. En el año de 1912, se publicó en The New York Times el titular “Clue to Parasite as Cause of Cancer”. En el se describió un experimento llevado a

cabo en pollos por el dr. Peyton Rous del Rockefeller Institute. En su experimento, él demostraba que prácticamente cualquier tipo de cáncer podía derivar de una infección.¹³

En algunos relatos históricos de la edad media se contaba sobre unos conejos silvestres que tenían “cuernos”, que, al parecer, eran verrugas. Un médico y virólogo estadounidense llamado Richard Shope, en el año 1933, consiguió un ejemplar de estos conejos, le limó los cuernos y obtuvo una suspensión acuosa. La inoculación intradérmica de esta provocó lesiones similares en otros conejos domésticos que se encontraban sanos; es decir, les crecieron “cuernos”. Se demostró que en realidad eran lesiones transmitidas entre los conejos. No se pudo describir el agente causal, al parecer, por las limitaciones en los medios para observar microorganismos. El genoma del virus descubierto por Shope en los conejos con cuernos fue secuenciado en 1984 y se detectó que es parecido al VPH humano del tipo 1a.^{3,9}

La actividad sexual como factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de cuello uterino fue descrita por el cirujano italiano Domenico Rigoni Stern en 1842. Sólo que él atribuía el cáncer de cuello uterino a la acción mecánica que se ejerce al momento de la actividad sexual; es decir, la penetración de la vagina. En la década de 1970 se asociaba que la mayor incidencia de cáncer de cuello uterino era causa de un agente infeccioso, el virus herpes simple-2. Inconforme con esta hipótesis, el médico y virólogo alemán Harald zur Hausen demostró la presencia de un nuevo virus, que fue asociado, inicialmente, con el condiloma acuminado (lesión benigna genital y oral). En 1976, Hausen relacionó la infección causada por un virus con el cáncer de cuello uterino. Aquel virus era el VPH.

Zur Hausen analizó su hipótesis iniciando una gran búsqueda en cualquier tipo de lesiones cervicales. Mediante ensayos de hibridación y restricción, demostraron que los virus que aislaron de diferentes muestras no eran del todo

idénticos por lo que procedió a clasificarlos por tipos: 1, 2, 3, 4, y así de forma sucesiva según se iban descubriendo nuevos subtipos.^{3,9,14}

El virus del papiloma humano apareció referenciado por primera vez en prensa no especializada en la edición de The New York Times del 12 de febrero de 1985.¹³

1.4 Generalidades del Papilomavirus humano (VPH)

El papilomavirus humano o virus del papiloma humano (VPH) es un virus de gran interés médico por varias razones: una de las más importantes es su relación con el cáncer en diferentes zonas anatómicas del cuerpo, especialmente el cáncer de cuello uterino por ser uno de los cánceres que más afecta a las mujeres en todo mundo. Este virus también es de gran importancia para el área odontológica, debido a que este se presenta con frecuencia en la cavidad oral.

1.4.1 Clasificación

Los VPH se pueden clasificar como tipos cutáneos o mucosos: Los tipos cutáneos infectan el epitelio escamoso de la piel y producen verrugas comunes, plantares y planas –que aparecen comúnmente en las manos, cara y pies–, además de otras entidades patológicas. Los tipos de VPH mucosos infectan a membranas mucosas, incluida la mucosa oral, y pueden causar neoplasia cervical así como lesiones ano-genitales y lesiones en otras localizaciones. Niños y adultos son susceptibles.⁴

Los tipos de VPH mucosos son clasificados también como tipos de alto riesgo y de bajo riesgo. Los de alto riesgo han sido implicados en el desarrollo de **lesiones escamosas intraepiteliales** y su progresión a cáncer cervical. Alrededor de 15 tipos de VPH han sido clasificados como de alto riesgo, que incluyen a los VPH-16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82. Los VPH-16 y 18 son considerados los más tipos VPH de alto riesgo más

frecuentes alrededor del mundo y son responsables de aproximadamente un 70% de todos los casos de cáncer. Los VPH considerados de bajo riesgo son asociados a verrugas benignas del epitelio oral y urogenital; raramente se encuentran en tumores malignos.^{4,11,15}

1.4.2 Morfología y biología del Papilomavirus humano (VPH)

El VPH se caracteriza por su notable especificidad tisular y por provocar distintos cuadros patológicos benignos, que pueden transformarse en malignos dependiendo del tipo viral o de factores del huésped, por ejemplo una persona inmunodeprimida.¹²

Es un virus ADN bicatenario pequeños, sin cobertura –desnudos– y cápside de simetría icosaédrica formada por 72 capsómeros pentaméricos que tiene un diámetro de 55nm.^{16,17, figura 2}

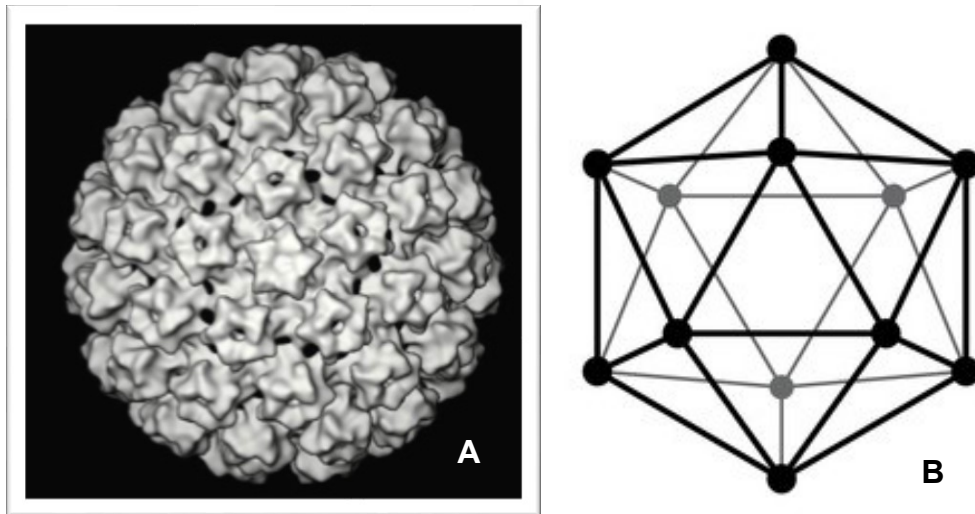


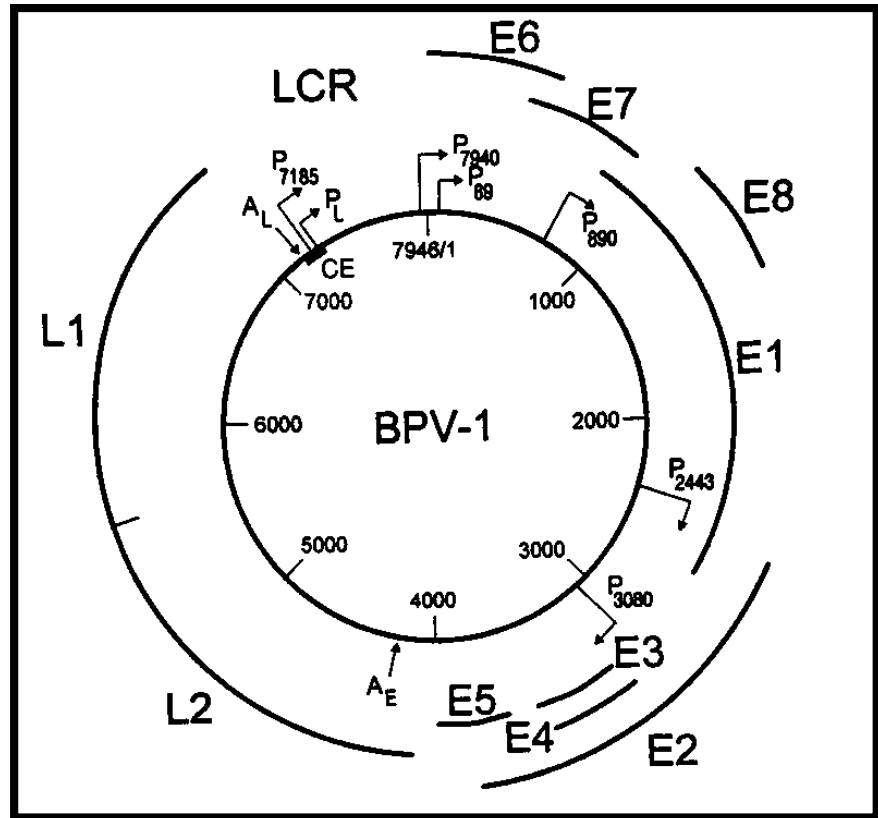
Figura 2 (A) Estructura del papilomavirus en la que se observa la distribución de las unidades pentaméricas. (B) Estructura geométrica de un icosaedro.⁶

Tienen proteínas de la cápside antigénicamente similares entre los diferentes tipos de VPH. Se clasifican en genotipos y subtipos por diferencias en su secuencia de ADN. Una diferencia en la secuencia de un 10% constituye un genotipo, una diferencia de 2 a 10% constituye un subtipo y una diferencia de 2% –o menor– constituye una variante.¹¹

La cápside proteica tiene un 95% de **proteína L1** y un 5% de **proteína L2**, que forman los 72 capsómeros; su AND es circular de doble cadena con ~8000 pares de bases. El genoma tiene dos tipos de genes: **tempranos** (E [early]) y **tardíos** (L [late]); los primeros –E– codifican proteínas involucradas en la replicación, la regulación viral y la oncogénesis, mientras que los segundos –L– codifican proteínas estructurales de la cápside. Hay ocho genes tempranos designados E1 a E8. E1 y E2, que son responsables de la replicación del ADN. E4 ha sido implicado en la alteración del citoesqueleto, E5 favorece el crecimiento celular al estabilizar el receptor del factor de crecimiento epidérmico, lo que hace que la célula sea más sensible a señales de crecimiento. Las proteínas tempranas E5, E6 y E7 están involucradas en la proliferación y supervivencia celular, con E6 y E7 con un papel importante en la carcinogénesis asociada a VPH. Las proteínas E6 y E7 codifican proteínas que inactivan proteínas codificadas por genes supresores de tumores en las células humanas, como el gen p53 y el gen retinoblastoma (RB). La inactivación de las proteínas p53 y RB es un paso importante en el proceso por el que una célula normal se convierte en una célula cancerosa. Poco se sabe de la función de la proteína temprana E3 (Figura 3).^{4,6,11}

Figura 3 Esquema del ADN circular del papilomavirus bovino tipo 1, que ha servido como modelo de estudio para la biología del VPH. Contiene ocho marcos abiertos de lectura que codifican las proteínas tempranas y tardías.

Los números dentro del círculo indican las posiciones de los pares de bases. Únicamente se transcribe una cadena de ADN, y lo hace en sentido de las manecillas del reloj.



En la infección, el virus entra en la capa basal del epitelio a través de microlesiones, microheridas o abrasiones del tejido. Su genoma es transferido al núcleo celular donde queda en forma circular, fuera de los cromosomas – episomal–, y se replica con la división celular. Se segrega igualmente entre las dos células hijas, permitiendo el mantenimiento del genoma viral en esta capa celular. En la diferenciación celular, migra al estrato espinoso del epitelio y se van acumulando viriones en el núcleo. La expresión de los genes tardíos se observa en los queratinocitos diferenciados del estrato córneo, donde también ocurre el ensamblado de las cápsides para finalmente formar nuevos viriones,

que son liberados con la descamación. Las partículas infecciosas del virus se hallan en las células terminales diferenciadas, más que en las células basales. Los VPH- 16 y 18 son los tipos más frecuentemente encontrados en mujeres con cáncer cervico-uterino y sus precursores alrededor del mundo; también se encuentran cánceres en otras localizaciones anatómicas.^{2,11}

1.4.3 Patogenia

Los VPH inducen una vacuola citoplásmica característica en el interior de las células epiteliales escamosas. Estas células vacuoladas, denominadas **coilocitos**, son el sello de la infección por estos virus. (Los coilocitos son queratinocitos hipertrofiados con halos transparentes que rodean los núcleos arrugados). Infectan a los queratinocitos en la piel y producen lesiones conocidas como verrugas, que se desarrollan como consecuencia del estímulo vírico de crecimiento celular y el engrosamiento de los estratos basal y espinoso, así como del granuloso. El crecimiento de la verruga suele requerir entre 3 y 4 meses. En las mucosas también ocasionan lesiones –papiloma genital, oral y conjuntival–, las cuales esporádicamente llegan a degenerar en formas malignas. Estos virus pueden infectar e inducir la formación de tumores en otros tejidos, como conjuntiva, bolsa lacrimal y mucosa nasal, bronquial y esofágica.^{11,17}

Con la infección cutánea, los virus invaden las células del tallo basal y cuando se multiplican mantienen infectadas a las células hijas, las cuales van ascendiendo a la capa basal, alteran el estrato espinoso con lo que generan **acantosis** y afectan el estrato granuloso ocasionando **paraqueratosis**, mientras que la lesión en el estrato córneo da lugar a **hiperqueratosis** (figura 4).¹⁷

Las proteínas codificadas por los genes víricos E6 y E7 interfieren en la actividad inhibidora del crecimiento de las proteínas codificadas por los genes supresores de tumores p53 y RB; por lo tanto contribuyen a la oncogénesis de estos virus. Las proteínas E6 y E7 del VPH-16 se unen más fuertemente a las

proteínas p53 y RB que las proteínas E6 y E7 de otros tipos de VPH no implicados en carcinomas.^{4,11,16}

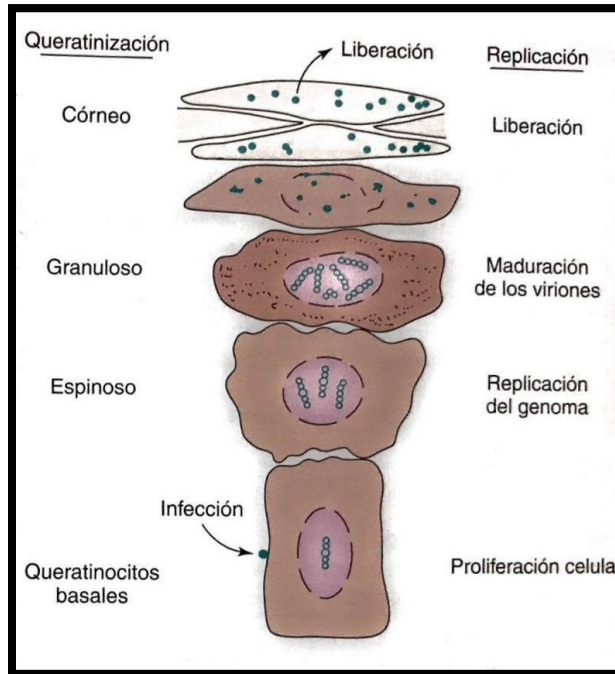


Figura 4 Esquema de la actividad del papillomavirus humano en una infección, que va a la par de la diferenciación de las células epiteliales cutáneas.

Tanto la inmunidad celular como los anticuerpos se inducen por la infección vírica, y están implicados en la regresión espontánea de las verrugas. Los pacientes inmunodeprimidos, como los pacientes con SIDA, tienen verrugas más extensas, y las mujeres infectadas por el VIH presentan una elevada tasa de carcinoma de cuello del útero.¹⁸

La integración del ADN del VPH en el genoma de la célula huésped representa un evento importante en la transformación celular maligna. En el ciclo de vida viral normal, el genoma se replica como moléculas episomales (forma circular y no integrado). Aunque el genoma esté consistentemente retenido en estado episomal en lesiones displásicas tempranas y en lesiones de bajo grado, es

integrado en el cromosoma del huésped en muchos casos de lesiones de alto grado y en la mayoría de carcinomas cervicales asociados a VPH.^{4,11}

1.4.4 Genotipo de virus

La familia papilomaviridae es una familia muy grande de virus. En la actualidad se han aislado aproximadamente 225 tipos, que se dividen en 39 géneros, de los cuales cinco contienen miembros que infectan al ser humano: **Alfapapilomavirus**, **Betapapilomavirus**, **Gamapapilomavirus**, **Mupapilomavirus** y **Nupapilomavirus** (tabla 1).¹⁹

Hay una considerable correlación entre el genotipo del virus infectante, la morfología y el sitio de la lesión. Por ejemplo, casi todas las verrugas planas de la piel contienen VPH-3 o VPH-10. La mayoría de las verrugas plantares son causadas por VPH-1 y las verrugas comunes por VPH-2. Los tipos VPH-6 y VPH-11 son encontrados en las verrugas genitales (condilomas). El potencial oncogénico está relacionado con el genotipo viral. En el tracto genital, el VPH-16 y VPH-18 están fuertemente asociados con lesiones malignas. Los VPH-6 y 11 se asocian con lesiones benignas. En el desorden dermatológico conocido como epidermodisplasia verruciforme, lesiones causadas por VPH-5, VPH-8 y VPH-13 tienen una mayor tendencia a convertirse en malignas que aquellas lesiones causadas por otros tipos de VPH. ^{12,15,16,}

En la cavidad oral, las entidades clínicas que contienen uno o más de los subtipos del VPH son el papiloma escamoso (VPH- 6 y VPH-11), la verruga vulgar (VPH-2 y VPH-4) y el condiloma acuminado (VPH-6 y VPH-11). El papiloma invertido (VPH-6, VPH-11 y VPH-16) se encuentra en ocasiones dentro de las fosas nasales y los senos.¹⁵

Tabla 1 Géneros papilomavirus que contienen tipos virus papiloma que infectan a humanos. ¹⁹	
Géneros	Tipos VPH
Alfapapilomavirus	2, 6, 7, 10, 16, 18, 26, 32, 34, 53, 54, 61, 71, 90
Betapapilomavirus	5, 9, 49, 92, 96
Gamapapilomavirus	4, 48, 50, 60, 88
Mupapilomavirus	1, 63
Nupapilomavirus	41

1.4.5 Transmisión

La infección se transmite por contacto con el virus contenido en los queratinocitos descamados o con el virus libre de una persona infectada. Los VPH mucosos se transmiten con mayor frecuencia por vía sexual. El VPH es resistente a la inactivación y se puede transmitir con los fómites, como las superficies o muebles, los suelos del cuarto de baño y las toallas. La infección se adquiere: 1) por contacto directo a través de pequeñas roturas de la piel o mucosa, 2) durante las relaciones sexuales o 3) durante el paso del feto a través del canal de parto infectado.¹⁷

1.4.6 Epidemiología

Se considera que la distribución geográfica de estos virus es de tipo cosmopolita; sin embargo, hay tres áreas donde se presentan más algunas de las infecciones. De los tipos con carácter oncogénico, el serotipo 16 es el que presenta una distribución más generalizada en el mundo; de los demás, algunos se distribuyen en grandes áreas y otros en regiones más delimitadas. Entre los VPH que producen diferentes lesiones, los responsables de las cutáneas se presentan con mayor frecuencia en los niños mayores de 5 años y, en particular las verrugas, en adolescentes y adultos jóvenes. Las lesiones

genitales aparecen de igual forma en el sexo masculino y el femenino a partir de los 15 años de edad. Las infecciones de las vías respiratorias que se han denominado **papilomatosis respiratoria recurrente** ocurren en púberes, adolescentes y adultos jóvenes, a diferencia de las infecciones papilomatosas de presentación excepcional, como la displasia epidérmica y la hiperplasia epidérmica focal o **enfermedad de Heck**.^{2,17}

1.4.7 Diagnóstico

El diagnóstico, en primer lugar, es clínico. Los análisis de laboratorio son de utilidad para comprobar la sospecha clínica. Actualmente se emplean técnicas conocidas como la **hibridación del ADN** y la **reacción en cadena de la polimerasa (PCR)**, las cuales son muy sensibles y específicas, y permiten identificar los distintos tipos de VPH. La técnica de captura de híbridos permite detectar grupos virales de bajo y alto riesgo.^{2,11}

El material obtenido por raspado de las lesiones o por toma de biopsia se prepara y se lleva a observación microscópica. (El tema de biopsia es descrito en el capítulo 4). La presencia de pequeñas células escamosas queratinizadas con citoplasma anaranjado y núcleo atípico permite hacer el diagnóstico de infección por papilomavirus en la mucosa. Las diferencias citológicas (desde una infección simple hasta alteraciones neoplásicas en diferentes etapas de malignización) se han clasificado en cuatro categorías: lesión intraepitelial mínima, que incluye la presencia de células escamosas atípicas; displasia evidente, con presencia de coilocitos; displasia de moderada a grave, que corresponde a una lesión intraepitelial que se categoriza como **carcinoma *in situ***; y **carcinoma celular escamoso**.²

La prueba de Papanicolau que es un estudio que se realiza mediante observación de la muestra al microscopio, se desarrolla en células obtenidas de un raspado de la pared cervical. La presencia de coilocitos es el indicador

clave para VPH positivo. Mediante una biopsia se visualizan los estratos del epitelio, la infiltración de las células infectadas y el grado de invasión.⁸

La presencia de partículas virales intranucleares (cuerpos de inclusión), que tienen un aspecto cristalino, es observada en preparaciones de muestras obtenidas de lesiones. La observación se hace por medio de un microscopio electrónico. Una técnica utilizada para esta infección es la **inmunocitoquímica**, que consiste en desnaturalizar a los VPH mediante ebullición.²

CAPÍTULO 2 MANIFESTACIONES SITÉMICAS DEL PAPILOMAVIRUS HUMANO (VPH)

Es un virus ubicuo, lo que quiere decir que está ampliamente distribuido en todo el mundo. Es muy común en las personas. Ha sido identificado como el principal agente etiológico para el cáncer de cuello uterino y sus precursores los cuales se presentan en la adultez. Los diferentes tipos de VPH que existen pueden causar una serie de infecciones de diferente presentación. Esto incluye a las verrugas vulgares, verrugas genitales, papilomatosis laríngea, lesiones intraepiteliales escamosas de alto y bajo grado, cáncer de cuello uterino.²⁰

Una forma de clasificar a los papilomavirus es como VPH mucosos y cutáneos; es decir, si el VPH infecta y se replica en el epitelio escamoso de la piel, o si este infecta las membranas mucosas. Por lo tanto, las lesiones causadas se dividirán del mismo modo, o sea, mucosas y cutáneas. A su vez, las lesiones pueden ser clasificadas como de localización genital o no genital. (Estas últimas incluyen a las lesiones orales, las cuales serán tratadas en un capítulo aparte).

2.1 Lesiones cutáneas no genitales

Las lesiones cutáneas son muy frecuentes, y comúnmente se presentan como neoformaciones conocidas como verrugas.

Las **verrugas** se presentan más a menudo en la infancia y la adolescencia, pero puede presentarse a cualquier edad. Aunque en muchas ocasiones las verrugas pueden desaparecer de forma espontánea sin necesidad de tratamiento, en otras las verrugas persisten. Se clasifican principalmente por su aspecto y localización. Algunas veces difieren en el tipo de VPH que las

causa. (Los tipos VPH más frecuentes en las verrugas de la piel son los tipos 1, 2, 4, 6, 10, 27, 57. Hay otros tipos VPH que son aislados de las lesiones cutáneas, aunque en raras ocasiones). La **verruca vulgar** es muy frecuente, y se presenta usualmente en las manos y en la parte anterior de la boca, aunque puede presentarse en cualquier lugar; se manifiesta como pápulas con tamaños de 0.1 cm a 1 cm pueden ser planas o convexas y de color marrón o grisáceo. Al microscopio se observan células coilocíticas (coilocitos), numerosas proyecciones cónicas (papilomatosis). La **verruca plana** es generalmente más pequeña que la verruca vulgar y se presenta, además de en el dorso de la mano, en la cara. Son pápulas marrones y planas. Al microscopio pueden presentar poca a nula papilomatosis. Las verrugas que se presentan en la planta de los pies y en la palma de las manos se conocen como **verrugas plantares** y **palmares**, respectivamente. El estrato córneo presenta engrosamiento (hiperqueratosis). Las verrugas plantares pueden formar un grupo de verrugas, con lo que reciben la denominación de **verrugas en mosaico**. El periodo de incubación es de difícil estimación pero puede ser tan corto como 1 semana hasta varios meses. Las verrugas en su aspecto histológico presentan –en común– hiperplasia de carácter ondulante conocida como hiperplasia epidérmica o papilomatosa, además de coilocitos.^{16,15,20}

La **enfermedad de Bowen** es una neoplasia que se origina a partir de una verruca vulgar. Este tumor verrucoso se presenta tanto en mujeres como en hombres, mediante quienes por lo regular son mayores de 35 años. Además, esta enfermedad se puede presentar en la zona genital. A la enfermedad de Bowen se le relaciona frecuentemente con el VPH-16 pero también se pueden encontrar otros tipos VPH. Esta enfermedad, con el paso del tiempo, puede llegar a transformarse en un carcinoma epidermoide infiltrante. Su aspecto clínico es en forma de placa solitaria, de color blanco grisáceo, opaca y engrosada (figura 5). Su depósito de melanina puede variar por lo que puede encontrarse pigmentado (enfermedad de Bowen pigmentada).^{20,21}



Figura 5 Tumor verrucoso pigmentado en la palma de la mano derecha.

La **Epidermodisplasia verruciforme (EV)** es una enfermedad rara. La EV se presenta cuando el sistema inmune del paciente no puede resolver una infección por VPH presente en forma de verruga. Los pacientes presentan defectos en la inmunidad celular para responder a la infección por VPH; puede tener una base genética y presentarse en forma autosómica recesiva. Aparece durante la niñez, y se desarrolla en forma de lesiones cutáneas polimórficas, diseminadas pero que pueden tornarse confluentes. Pueden presentarse de dos formas: parecidas a verrugas planas, o a pitiriasis versicolor, que son placas de color rojo o marrón-rojizo.^{16,22}

2.2 Lesiones anogenitales mucosas y cutáneas

El **condiloma acuminado** conocido también como verruga venérea, es un tipo de verruga que se asienta en el área ano-genital y muco-cutánea tanto femenina como masculina. Es considerada como una enfermedad de transmisión sexual (ETS). Se presentan superficies planas, rugosas, semejantes a coliflor, de color marrón, con base sésil. Suelen presentarse en forma múltiple más que única. Los subtipos 6 y 11 son los más comunes en el

condiloma acuminado, aunque también pueden presentarse los tipos de alto riesgo VPH 16, 18 y 31 pero con menor frecuencia.²⁰

La ***papulosis bowenoide*** –como su mismo nombre lo sugiere– es parecida a la enfermedad de Bowen, pero con ciertas características que la distinguen: se presenta en una edad más temprana en personas sexualmente activas, lesiones papulares de color marrón rojizo múltiples (en la enfermedad de Bowen son solitarias). También, a diferencia de la enfermedad de Bowen, esta lesión casi nunca evoluciona en un carcinoma invasivo y puede desaparecer espontáneamente en algunos casos.^{20,21}

Las **lesiones intraepiteliales escamosas** (SIL [squamous intraepithelial lesion]) son precursoras de la mayor parte de los carcinomas de cuello uterino. El VPH es detectado en casi todos los casos de **neoplasia intraepitelial cervical** (CIN [cervical intraepithelial neoplasia]) y carcinoma de cuello uterino. Las SIL son un cambio epitelial precanceroso, que puede estar presente durante muchos años antes de desarrollar un cáncer, y pueden desarrollarse en otras zonas anogenitales: en la vagina es conocida como neoplasia intraepitelial vaginal; en la vulva, neoplasia intraepitelial vulvar; en el pene, neoplasia intraepitelial peneana; en el ano, neoplasia intraepitelial anal.

La citología y la prueba del Papanicolau son los métodos por los cuales se puede detectar una lesión intraepitelial escamosa, debido a que estas se asocian con alteraciones que son detectables mucho antes de que, durante la exploración, se pueda visualizar alguna alteración macroscópica.²⁰

En el sistema Bethesda, la lesión intraepitelial se divide en lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL [L, low grade]) y lesión intraepitelial de alto grado (HSIL [H, High grade]). La LSIL es asociada a una infección por VPH **productiva**, y la lesión no suele progresar a carcinoma infiltrante. Por otro lado en la HSIL se presenta una detención en la maduración epitelial y una menor replicación del virus. La infección es no productiva y en este tipo de infección el genoma viral puede integrarse al genoma celular y provocar transformación celular. La HSIL se considera de alto riesgo de progresión a carcinoma, como el **Carcinoma de células escamosas** (carcinoma epidermoide) (figura 6).^{20,23}

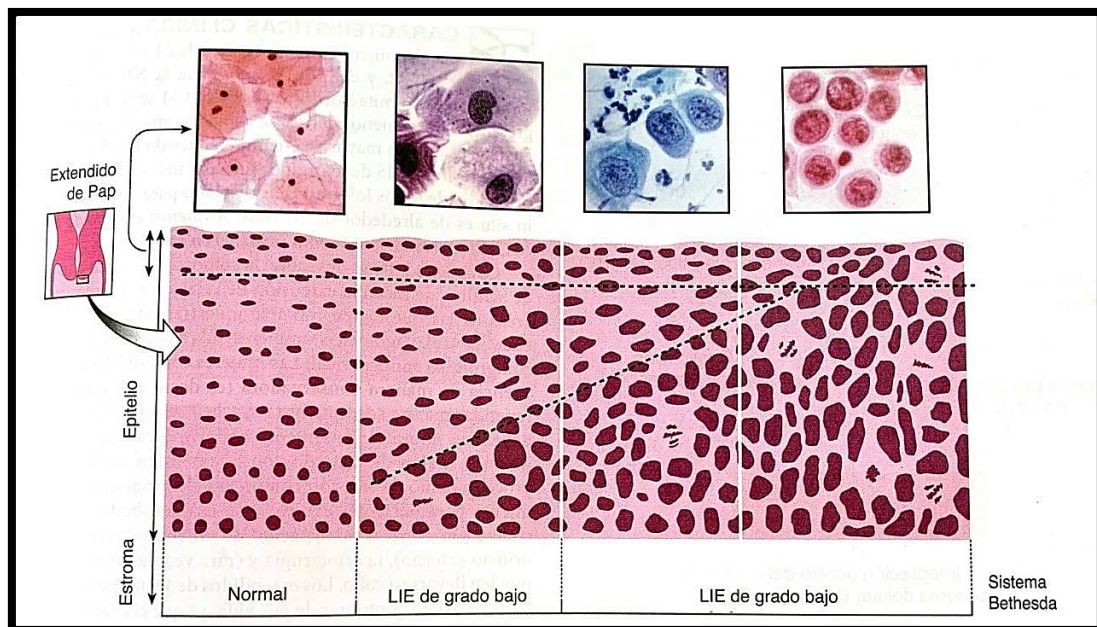


Figura 6 Esquema que ilustra las características histológicas que se observan en los extendidos citológicos de las muestras de tejido. Se puede notar que la displasia es cada vez más extensa.

CAPÍTULO 3 MANIFESTACIONES ORALES DEL PAPILOMAVIRUS HUMANO (VPH)

3.1 Introducción

Las lesiones causadas por VPH pueden manifestarse tanto en piel como en mucosa, y su localización puede ser anogenital y no anogenital. En el caso de lesiones no anogenitales, se incluyen a las lesiones de la cavidad oral y la orofaringe, y se denominan como manifestaciones de la cavidad oral.

El VPH puede transmitirse a la cavidad oral por autoinoculación o de persona a persona. Esta ocurre cuando la infección pasa de un sitio infectado a otro sitio no infectado de una misma persona.

Se sugiere que la infección de la cavidad oral ocurre durante el acto sexual oral, en el cual la boca tiene contacto con los genitales de la otra persona. También puede transmitirse por medio de la saliva de una persona con infección oral por VPH ya que la saliva contiene células descamadas del epitelio oral y viriones. Este mantiene su capacidad infecciosa en objetos como, por ejemplo, instrumentos odontológicos, objetos empleados en juegos sexuales.

Las infecciones pueden ser asintomáticas y subclínicas.

Las tumoraciones asociadas a VPH que se presentan en la cavidad oral pueden ser benignas, potencialmente malignas o malignas.³

3.2 Lesiones benignas

Las lesiones orales benignas causadas por VPH son básicamente cuatro, y tienen similitudes clínicas entre ellas, aunque presentan características que las definen, no siempre es fácil diferenciarlas.

3.2.1 Papiloma escamoso oral

Es una lesión benigna muy frecuente que puede presentarse tanto en niños como en adultos, en cualquier zona de la boca; se encuentra con mayor frecuencia en el paladar blando, lengua, área del frenillo, en la úvula, en los pilares faríngeos. En cuanto a su aspecto clínico, se presenta como una tumoración verrugosa parecida a una coliflor con color blanquecino o rosado – dependiendo del grado de queratinización–, pequeñas proyecciones digitiformes y base sésil o pedunculada (figura 7). Por lo general son lesiones solitarias con un tamaño aproximado de 1cm de diámetro, aunque a veces se presentan lesiones múltiples en pacientes jóvenes. Microscópicamente, los coilocitos suelen ser evidentes o no. Pueden detectarse tipos VPH 6 y 11.^{15, 24, 25}

Papilomatosis laríngea recurrente. Es una enfermedad causada por los tipos VPH 6 y 11 que afecta a niños pequeños así como adultos. Es caracterizada por el crecimiento recurrente de papilomas benignos a lo largo del epitelio del tracto respiratorio superior que incluye a la laringe, cuerdas vocales –sitio mayormente afectado–, aritenoides, subglotis y la tráquea. Esta enfermedad es potencialmente riesgosa para la vida, debido a que las lesiones tienden a crecer en tamaño y en número, con lo que, a veces, causan la obstrucción completa de la vía aérea. La ronquera o el cambio de voz son los síntomas más comunes en esta enfermedad, aunque también en ocasiones se presenta estridor y dificultad respiratoria. Las lesiones tienden a recurrir después de la extirpación quirúrgica, por lo que los pacientes requieren intervenciones quirúrgicas frecuentes. La transmisión del virus en los casos de presentación de la enfermedad en jóvenes probablemente ocurre durante el proceso de parto, en el caso de un canal de parto infectado de madres que presentan verrugas genitales durante el embarazo.^{4,16}

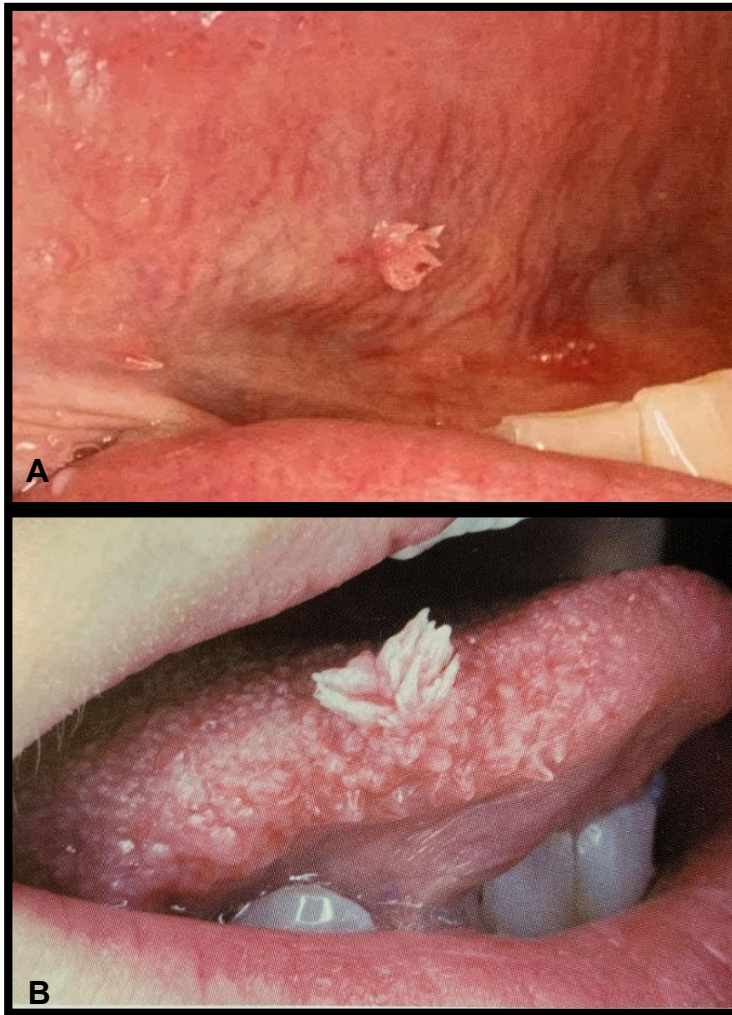


Figura 7 Aspecto clínico del papiloma escamoso oral. En ambas lesiones presentan proyecciones digitiformes. (A) Lesión de color rosado. (B) Lesión de color blanquecino debido a la capa de queratina.

3.2.2 Verruga vulgar

Es una lesión papilomatosa escamosa, queratinizada, bien circunscrita, con superficie verrugosa (parecida a coliflor) y con base sésil. Estas verrugas son blancas y con un tamaño de 2 a 5 mm, aunque pueden ser de mayor tamaño. En ocasiones, la acumulación de queratina compacta resulta en la formación de una proyección de algunos milímetros conocida como cuerno de queratina. Se encuentran con frecuencia en niños y adolescentes, y su localización suele ser en el borde del bermellón, mucosa labial o la parte anterior de la lengua. Son únicas (solitarias) aunque también pueden ser múltiples. Se encuentran células coilocíticas del VPH 2, 4, 6 y 40 a la observación microscópica. Son

contagiosas por lo que se transmiten por contacto a otras personas o producen autoinoculación, ya sea en piel o en membranas mucosas.^{15,24, figura 8}

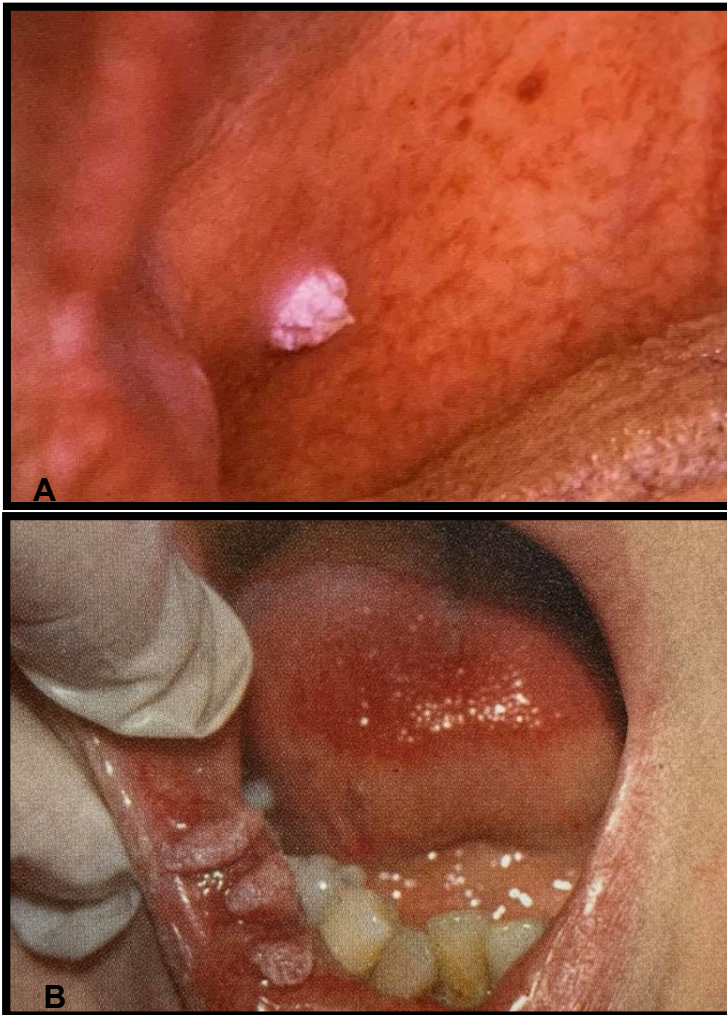


Figura 8 (A) Verruga vulgar de color blanquecino en el paladar duro. (B) Múltiples lesiones identificadas como verrugas vulgares.²⁶

3.2.3 Condiloma acuminado

Es una proliferación del epitelio escamoso estratificado del área genital, perianal, bucal y de la laringe, que se asocia a los tipos VPH 2, 6, 11, 53 y 54, aunque también se encuentran los tipos de alto riesgo VPH 16, 18 Y 31, pero estos son más comunes en lesiones anogenitales. Son diagnosticadas en adolescentes y en adultos jóvenes, aunque pueden aparecer a cualquier edad. Su aspecto es muy parecido al papiloma, solo que estos son más grandes y en racimos. Se presenta en forma de pápula o placas sésiles de color rosado,

bien delimitadas, con proyecciones redondeadas en su superficie que le dan una apariencia en empedrado. También llegan a presentarse como lesiones papilares pediculadas. Su tamaño puede ir de 1.0 a 1.5 cm pero en la cavidad oral se han encontrado lesiones de hasta 3 cm. Histológicamente presenta proyecciones superficiales anchas y redondeadas. A menudo presentan un grado intenso de acantosis del epitelio escamoso estratificado queratinizado o paraqueratinizado. En la región basal se suelen encontrar un mayor número de figuras mitóticas. Las células espinosas con frecuencia muestran coilocitosis. Las lesiones son muy contagiosas, y deben ser extirpadas para evitar que se propaguen a otros sitios de la boca o a otras personas mediante contacto directo.^{15,24,,26, figura 9 y 10}



Figura 9 Condiloma acuminado presente en forma de placa sésil de color rosado y superficie con apariencia de empedrado.²⁷

3.2.4 Hiperplasia epitelial multifocal (enfermedad de Heck).

Comúnmente se presenta en niños pero también puede afectar a adultos jóvenes o personas de edad más avanzada. Suele afectar a varios miembros de una misma familia, lo que sugiere susceptibilidad genética o transmisión del VPH entre los miembros de la familia. Se han encontrado también en pacientes VIH- positivos. Esta enfermedad se caracteriza por lesiones múltiples bien definidas con un tamaño de 3 a 10 mm, suaves y planas o como pápulas redondeadas. Normalmente están agrupadas, y son del color de la mucosa,

aunque pueden presentarse también dispersas, pálidas o blanquecinas (figura 11).²⁴



Figura 10 Condiloma acuminado de base pediculada con proyecciones redondeadas.²⁷

Las lesiones solitarias son discretas y con un tamaño de ~1 cm bien delimitadas pero frecuentemente tienden a agruparse lo que da un área con apariencia de guijarro. Aparecen con mayor frecuencia en la mucosa labial, lingual y bucal. Estas lesiones contienen VPH-13 y VPH-32. Histológicamente presenta una característica que la distingue: Capas abrupta y considerablemente engrosadas de paraqueratina y acantosis del epitelio oral. Las células epiteliales del estrato espinoso y algunos queratinocitos superficiales presentan coilocitosis. La capa de células basales muestra actividad mitótica.

24,26, 28



Figura 11 Hiperplasia epitelial multifocal presente como múltiples pápulas del mismo color de la mucosa labial.

3.3 Lesiones potencialmente malignas y lesiones malignas

3.3.1 Leucoplasia oral

Es una lesión blanquecina que no se desprende fácilmente mediante el frotamiento o raspado de la mucosa, y no puede ser caracterizada clínicamente como alguna otra entidad patológica específica. Puede presentar un aspecto algo engrosado y liso o fruncido y agrietado o formar placas elevadas, a veces onduladas, verrugosas. Este es un término meramente clínico que no implica alteraciones histopatológicas específicas. El diagnóstico depende, más que de las apariencias clínicas, de la exclusión de otras entidades patológicas que se presenten como placas blancas en la mucosa oral. El color blanquecino, al igual que en otras lesiones blanquecinas, es el resultado del engrosamiento de la capa de queratina en el ambiente húmedo de la cavidad oral (figuras 12 y 13).^{15, 24,27}



Figura 12 Lesiones leucopláquicas características en el borde lateral izquierdo de la lengua.

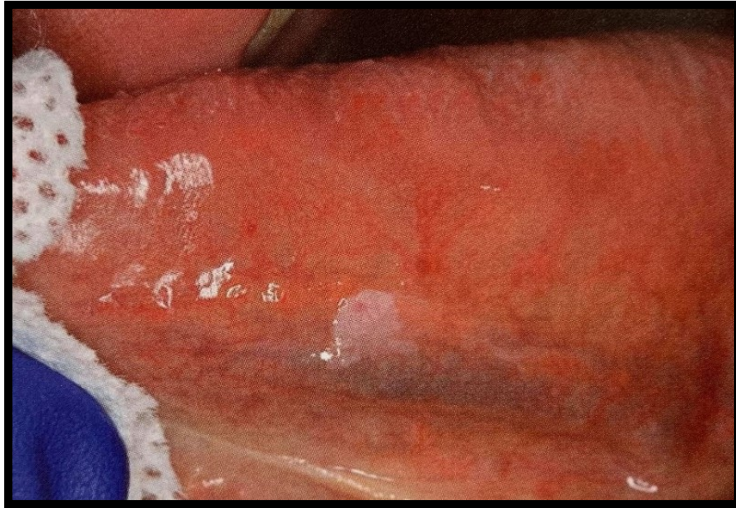


Figura 13 Pequeña lesión leucoplásica en el borde lateral izquierdo de la lengua.

La mayoría de las leucoplasias orales se encuentran en bermellón del labio, la mucosa oral, el piso de la boca, las comisuras labiales, los bordes laterales de la lengua y los rebordes alveolares. El tamaño de las lesiones puede ser de apenas unos milímetros hasta varios centímetros y, por lo regular, son únicas, aunque llegan a identificarse lesiones múltiples. La apariencia clínica de las lesiones puede variar con el tiempo: casi siempre son de consistencia blanda pero también pueden presentar una consistencia más dura, que asimila a la del cuero, según el grosor de la capa de queratina. Las fisuras pueden volverse más profundas y numerosas.^{15,24}

La leucoplasia oral es considerada una entidad precancerosa o premaligna, y todas deben ser consideradas así hasta que se demuestre lo contrario mediante los exámenes histopatológicos necesarios. Los agentes que provocan su desarrollo son de diferentes tipos: el consumo de tabaco, el más relevante en relación a la leucoplaquia; alcohol, que presenta un efecto sinérgico con el tabaco para el desarrollo de cáncer oral; radiación ultravioleta (UV), sólo considerado como factor para la leucoplasia del bermellón del labio; microorganismos, entre los que se encuentra el **VPH**.^{24,28}

Esta puede convertirse en una lesión displásica, incluso invasiva sin presentar cambios en su apariencia clínica. Algunas lesiones pueden presentar áreas dispersas de color rojo conocidas eritroplaquia; en estas las células son muy

inmaduras o atróficas, y ya no producen queratina. La lesión que presenta áreas entremezcladas de color blanco y rojo se conoce como eritroleucoplasia o leucoplasia manchada (figura 14). Este modelo de leucoplaquia suele revelar displasia avanzada al momento de observar la biopsia mediante el microscopio. También puede presentar una superficie verrugosa irregular, con lo que se conoce como **leucoplasia verrugosa** (figura 15).^{24,26}



Figura 14
Eritroleucoplasia. Esta
lesión muestra zonas
eritematosas y
blanquecinas
discretas.



Figura 15 Leucoplaquia
verrugosa. Lesión
exofítica papilar.

Otra variante es la **leucoplasia verrugosa proliferativa**, que es una lesión con alto riesgo de malignidad. Presenta múltiples placas queratóticas y proyecciones verrugosas en la superficie, y su crecimiento es persistente. Tienden a esparcirse e involucrar otros sitios de la mucosa oral. En algún momento del desarrollo de la lesión, es indistinguible del carcinoma verrugoso, y puede llegar transformarse en carcinoma de células escamosas (figura 16) ^{15,24,27}

A la observación microscópica, en algunas lesiones se observa hiperqueratosis, que puede ser acompañada –o no– de acantosis. En otras puede observarse displasia de grado variable.

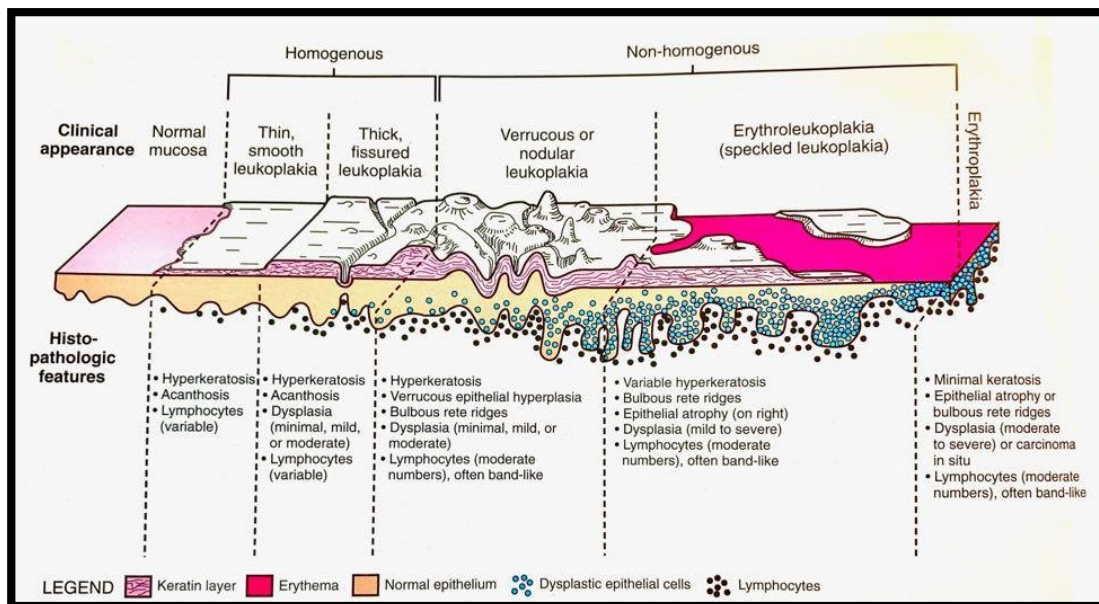


Figura 16 Representación de varias fases y apariencias clínicas de la leucoplasia oral.

3.3.2 Carcinoma verrucoso

Es una variante del carcinoma de células escamosas, que no produce metástasis, y su crecimiento es lento. Cuando es relacionado con VPH, se encuentran los tipos VPH-16 y 18. Se presenta mayormente en hombres de

alrededor de 60 años. Su aspecto clínico es como una placa gruesa, no dolorosa, difusa, exofítica, bien delimitada y con proyecciones papilares (figura 17). Por lo regular son blanquecinas pero también pueden ser eritematosas o rosadas, dependiendo de la cantidad de queratina y del grado de respuesta inflamatoria hacia el tumor. Su localización, dentro de la cavidad oral, suele ser el vestibulo inferior, la encía, la mucosa bucal, la lengua y el paladar duro.^{15,24}

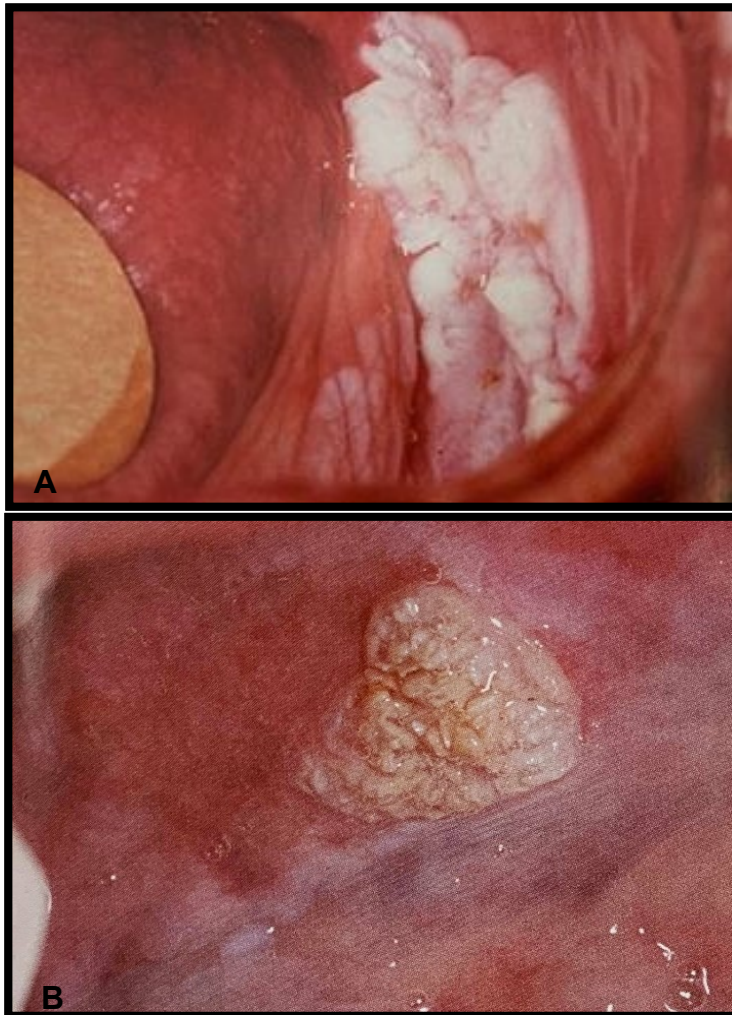


Figura 17 Carcinoma verrucoso. (A) Lesión difusa, blanca exofítica y papilar. (B) Placa bien demarcada, rugosa, verrugosa de color blanquecino.

Histológicamente presenta crestas epiteliales amplias y elongadas que aparentemente presionan hacia el tejido conjuntivo subyacente y una superficie papilar cubierta por una gruesa capa de queratina. Entre las

proyecciones papilares, en las criptas profundas, se observan tapones de paraqueratina. Generalmente las células epiteliales se distinguen claramente de las tumorales. Las células se encuentran bien diferenciadas con un grado, y el epitelio es displásico pero no grave.^{24,29}

3.3.3 Carcinoma oral de células escamosas

Es una neoplasia maligna que deriva del epitelio plano estratificado o presenta sus características morfológicas. El grado de displasia es mayor que en las entidades patológicas mencionadas anteriormente, y evoluciona hasta romper la membrana basal para poder invadir el tejido conjuntivo. Esta neoplasia es capaz de producir metástasis a distancia. La causa del carcinoma de células escamosas es multifactorial, y se considera que no hay un solo agente causal. Cuando el carcinoma es positivo para VPH –tipos 16, 18, 31 y 33 –, está asociado con otros factores: consumo de tabaco y alcohol –en menor grado que en casos VPH negativo–, inmunosupresión (personas con SIDA o con terapia inmunodepresora), deficiencias nutricionales, hábitos sexuales como el sexo oral (mayormente asociado carcinoma VPH positivo), entre otros.^{15,24,}

30, figura 18



Figura 18 Metástasis de un carcinoma oral de células escamosas hacia un ganglio linfático submandibular.²⁷

Los casos de carcinoma asociados a VPH suelen presentarse en pacientes más jóvenes, o sea, pacientes de 40 años o menores que suelen tener más de una pareja sexual.³⁰

Se presenta comúnmente en la lengua, en la parte posterior lateral y la superficie ventral (figura 19). El piso de boca es frecuentemente afectado, además –en orden descendente de frecuencia –, el paladar blando, encía, mucosa bucal, mucosa labial y paladar duro. En el caso de carcinoma asociado a VPH, las localizaciones más frecuentes son la base de la lengua, las tonsilas y la orofarínge. Típicamente son no queratinizantes.^{15,24, figura 20}

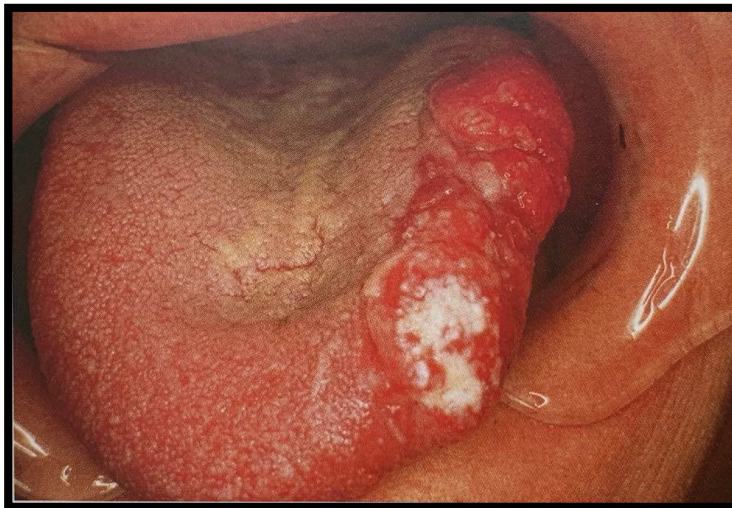


Figura 19 Carcinoma oral de células escamosas en el borde lateral de la lengua.



Figura 20 Carcinoma de células escamosas. Lesión exofítica en la parte posterior de la lengua que presenta mínima producción de queratina superficial.²⁷

El aspecto clínico del carcinoma oral de células escamosas es variado:

- Exofítico: irregular, papilar o verruciforme
- Endofítico: invasivo, ulcerado
- Leucoplásico: placa blanca
- Eritroplásico: placa roja
- Eritrolecoplásico (placas combinadas rojas y blancas).²⁴

Los tipos leucoplásicos y eritroplásicos son probablemente casos tempranos de carcinoma que no han producido ulceración o masa. La lesión exofítica puede ser de color rojo o blanco según el grado de queratinización y vascularidad, y su superficie suele estar ulcerada; es indurado a la palpación. El tipo endofítico es un área irregular, ulcerada que tiene un borde de mucosa (blanca o roja) enrollado que la rodea, y que resulta de la invasión del tumor hacia abajo y lateralmente debajo el epitelio adyacente (figura 21). Todos los tipos clínicos de carcinoma oral de células escamosas se ulceran en etapas avanzadas. Las lesiones que se presentan como ulceraciones en etapas iniciales, son difíciles de distinguir de una úlcera traumática crónica, por lo que se requerirá una biopsia para determinar la naturaleza de la lesión.^{23, 24,30}

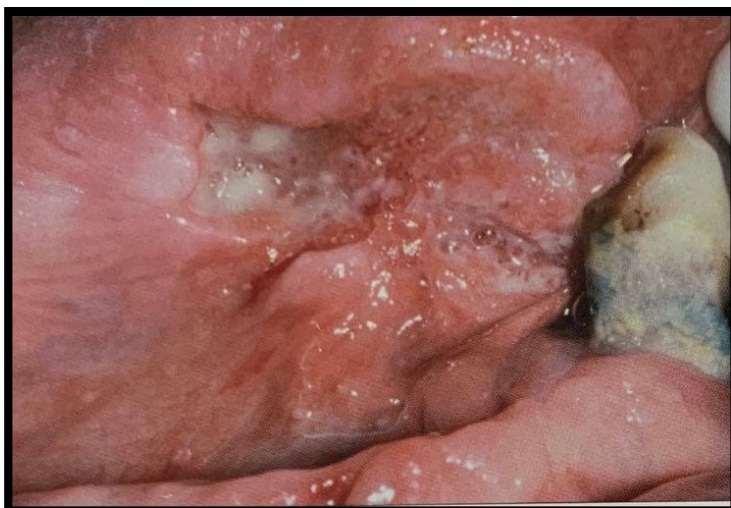


Figura 21 Carcinoma de células escamosas. Ulceración crónica con un borde de mucosa de aspecto enrollado en la superficie ventral de la lengua.

Cuando se produce destrucción del hueso subyacente, puede ser –o no– dolorosa, y es caracterizada por un área radiolúcida de aspecto apollado (figura 22).^{15,24}

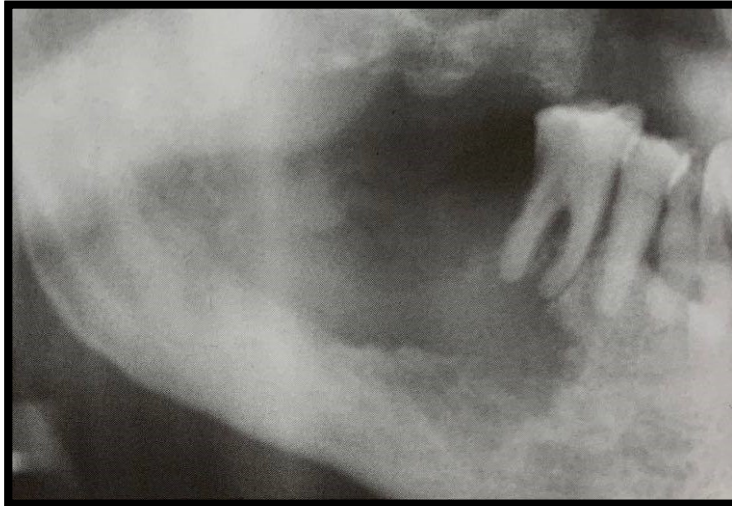


Figura 22 Involucración ósea de un carcinoma de células escamosas caracterizado por una radiolucidez irregular de aspecto apollado.

El grado de queratinización refleja el grado de diferenciación de las células tumorales: Los tumores bien diferenciados producen abundante queratina y sus características son claramente de epitelio escamoso (plano estratificado); los tumores moderadamente diferenciados producen escasa queratina pero aún se pueden reconocer como epitelio escamoso; los tumores poco diferenciados no producen queratina, presentan anomalías celulares extensas y sus características son poco parecidas al epitelio escamoso. A la vez, entre menor grado de diferenciación, mayor potencial de metástasis.^{15,24}

Los tumores que afectan a la región amigdalina tienden a ser poco diferenciados.³⁰

Los cánceres asociados a VPH por lo regular tienen mejor pronóstico de supervivencia y menor tasa de reincidencia después del tratamiento.^{24,30}

En su estadio temprano, el carcinoma es asintomático. La lesión puede ser pequeña y pasar desapercibida, por lo que regularmente son tratadas después

de una evolución de varios meses, especialmente aquellas que se encuentran en la zona posterior de la cavidad oral.

El cáncer que se localiza en la base de la lengua puede presentar dos síntomas en estadios avanzados: disfonía y disnea son síntomas síntoma de cáncer que se ha extendido hacia la laringe, área glótica o supraglótica.²⁶

CAPÍTULO 4 BIOPSIA

4.1 Definición de biopsia e indicaciones previas a su realización

Una biopsia es un procedimiento diagnóstico en el cual se extrae una pequeña muestra de tejido o de células del cuerpo que se encuentran afectadas para su análisis en un laboratorio por medio de un microscopio. La biopsia es el más preciso y seguro de todos los métodos diagnósticos con tejido y se debe realizar siempre que no se pueda llegar a un diagnóstico definitivo por métodos no invasivos. Su objetivo principal es determinar el diagnóstico de forma precisa para poder proporcionar el tratamiento más adecuado, debido a que existe una gran variedad de lesiones que presentan aspectos clínicos y radiográficos muy similares, lo que dificulta el establecimiento de un diagnóstico certero, que resulta imposible basándose únicamente en signos y síntomas.

La biopsia debe ser practicada ante cualquier modificación patológica y ,con mayor razón, cuando se presente la más mínima sospecha de malignidad.^{31,32}

Antes de tomar la decisión de realizar una biopsia, el cirujano deberá realizar una historia clínica detallada, examen bucal completo, exploración de ganglios linfáticos y elaborar un historial sobre la evolución de la lesión. Para poder obtener información útil para conocer la naturaleza de la lesión se deben hacer las preguntas de rigor: ¿desde cuándo está presente la lesión? ¿Ha cambiado de tamaño? ¿Han cambiado las características? La lesión deberá permanecer en un periodo de observación de unos 14 días con o sin tratamiento. Si la lesión presenta cambio en su tamaño, forma, coloración o no responde como se esperaba ante el tratamiento establecido, será necesario indicar un procedimiento de biopsia.^{32,33}

Es muy importante conocer el tiempo que la lesión lleva en la cavidad oral, pero no siempre es posible, debido a que los pacientes generalmente no están al pendiente del estado de su cavidad oral o, en ocasiones, las lesiones no son fácilmente detectables. Las lesiones que han estado en la boca durante muchos años pueden ser benignas; una lesión que crece rápidamente podría ser, con mayor probabilidad, más peligrosa. El cambio en las características que presenta la lesión a lo largo del tiempo es muy importante para determinar su naturaleza.¹¹

Se deberán anotar todas las características de la lesión: su ubicación anatómica, tamaño, forma, consistencia, aspecto superficial, movilidad o no, coloración.³²

El odontólogo o el especialista en patología bucal deberá considerar si la biopsia puede ser realizada de forma segura en su consulta. Debe tener presentes una serie de consideraciones: la salud general del paciente, que puede estar afectada por alguna enfermedad sistémica, discapacidad o medicación; dificultad quirúrgica, debido al tamaño de la lesión –muy grande–, un acceso muy complicado, falta de habilidad por parte del tratante, etcétera; posibilidad de malignización. En caso de sospechar de una lesión maligna, es preferible derivar al paciente a un patólogo bucal antes de hacer la biopsia, esto debido a que él podrá realizar un diagnóstico más certero al evaluar al paciente antes de realizar cualquier procedimiento que comprometa las características clínicas de la lesión.^{31,32}

4.2 Tipos de biopsia

Existen diferentes tipos de biopsia, que son utilizadas según la situación: el tipo de lesión que se trate, tejido que se desea biopsiar, tamaño de la lesión, la localización anatómica.

Únicamente se tratarán las técnicas de biopsia incisional, escisional y por aspiración, por ser las que se aplican comúnmente en la cavidad oral.³³

4.2.1 Técnicas de biopsia

-Biopsia incisional es en la cual se toma una muestra de la lesión que se desea analizar. Esta muestra debe incluir una pequeña porción de tejido que no presente alteraciones (aparentemente sano). Se utiliza cuando la lesión a diagnosticar es considerada grande (de más de 1 cm de diámetro); en caso de que la localización anatómica sea de riesgo, existe posibilidad de dañar estructuras importantes; cuando se desea obtener un diagnóstico y establecer un tratamiento. También, se utiliza cuando la lesión presenta diferentes características a lo largo de su superficie; en este caso se toman varias muestras de los diferentes sitios de la lesión. No es recomendable tomar la muestra del área central de la lesión, ya que esta zona suele ser necrótica y tiene poco valor diagnóstico. Es preferible tomar la muestra de los bordes de la lesión, en la interfase de tejido normal y anormal. La incisión debe realizarse con suficiente profundidad para poder observar los cambios celulares de la base de la lesión. Es mejor obtener una muestra estrecha y con la debida profundidad que una muestra amplia sin suficiente profundidad. Se debe incluir tejido submucoso o subcutáneo, evitar el daño a estructuras anatómicas adyacentes. No se recomienda que la muestra lleve demasiado tejido de aspecto normal, debido a que al momento de la preparación de la muestra en el laboratorio, puede quedar incluido más tejido normal que anormal (figura 23).^{31,32,33}

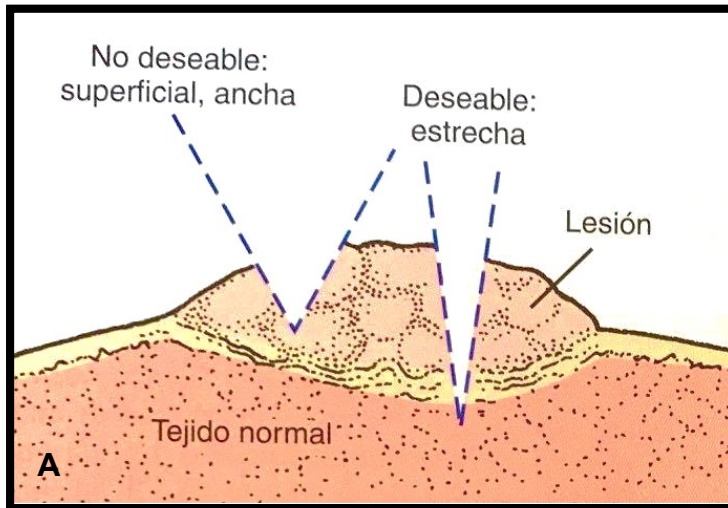
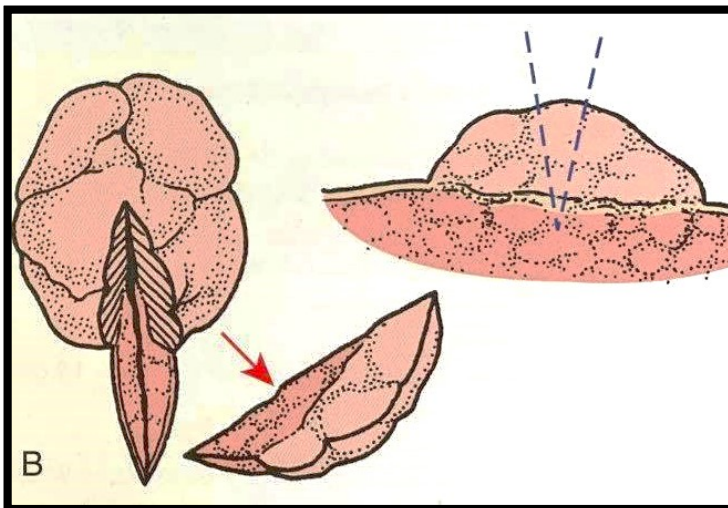


Figura 23 (A) La forma correcta de tomar una biopsia incisional es como una incisión profunda para obtener una muestra de toda la profundidad de la lesión más tejido sano. La incisión superficial no obtiene células de la base de la lesión, las cuales podría ser de alto valor diagnóstico. (B) Forma de tomar una biopsia incisional del borde de una lesión.



-En la **Biopsia escisional** se retira la totalidad de la lesión más un perímetro de tejido sano que puede extenderse hasta 2 a 3 mm, para asegurar la extirpación de todas las células patológicas y evitar la recidiva. Este tipo de biopsia suele representar el tratamiento definitivo para la lesión que es retirada mediante la biopsia. Es indicada en lesiones pequeñas que tengan un diámetro menor a 1 centímetro o en aquellas lesiones que se puedan extirpar sin

comprometer las funciones orales. No se recomienda realizar una biopsia escisional en una lesión sospechosa de malignidad, por existir el riesgo de diseminación cancerígena; en este caso se deberá consultar con un especialista. Para delimitar el perímetro de la lesión, se utiliza un colorante. Un ejemplo es el azul de metileno (figura 24).^{31,32}

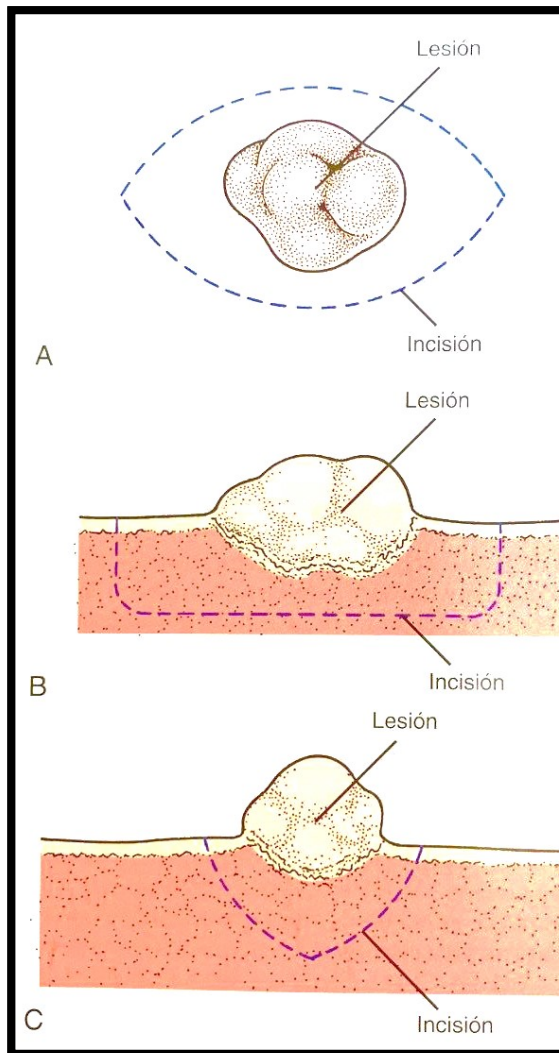


Figura 24 Ilustración de una biopsia escisional. (A) Vista de la superficie. (B) Vista de lado. La incisión es suficientemente profunda y elimina la lesión por completo. (C) Vista final. Las incisiones convergentes hacen más fácil el cierre de la herida.

-Biopsia por aspiración con aguja es una técnica que se utiliza cuando la lesión se encuentra en una zona anatómica en la que, con la técnica de biopsia con bisturí, la toma de la muestra sea muy difícil o exista un alto riesgo de lesionar estructuras anatómicas importantes. Se utiliza una jeringa que porta

una aguja que penetra en la lesión y aspira su contenido. Las muestras de lesiones que son tomadas con esta técnica pueden encontrarse en tejidos profundos, y por ello es importante que la lesión sea previamente ubicada para no cometer errores como el tomar tejido que no pertenezca a la lesión.^{31,33}

En la práctica clínica hay dos tipos de biopsia por aspiración con aguja: una que –para saber si la lesión pudiera ser de origen vascular, si es un quiste o es sólida– explora si la lesión contiene líquido, y otra que aspira células de la lesión para poder ser examinadas en un laboratorio para llegar a un diagnóstico. La última mencionada se conoce como biopsia por aspiración con aguja fina.³¹

4.3 Consideraciones

Cuando se trate un tumor benigno como el **papiloma** –el cual puede estar localizado en la lengua, mejillas, labios–, la extirpación puede realizarse con seguridad en un consultorio odontológico ambulatorio. Los tumores que se encuentren situados en la lengua y el paladar blando pueden ser atendidos, de igual forma, en un consultorio odontológico ambulatorio, siempre que estos no afecten a tejidos profundos o áreas extensas.³¹

Los tejidos que presenten movilidad (labios, paladar blando y lengua) deben ser estabilizados para poder realizar una incisión quirúrgica correcta.

Debe evitarse tanto como sea posible el uso de instrumentos de succión, que son utilizados para mantener el campo quirúrgico libre de sangre para evitar que el tejido, que será enviado como muestra, sea succionado. El sitio quirúrgico puede secarse con gasas estériles o colocarse una gasa en la punta del succionador para evitar que la muestra pueda ser succionada.^{31,33}

Es preferible el uso de un bisturí al uso de láser o de electrobisturí, debido a que estos pueden distorsionar la arquitectura del tejido muestra y provocar

destrucción de las células (la muestra no sería útil para el diagnóstico). La incisión se debe hacer de forma que sus ángulos converjan –con suficiente profundidad– para obtener una muestra óptima y que los tejidos puedan suturarse.^{31,33}

Una vez tomada la muestra se recomienda que sea colocada lo antes posible en un contenedor o frasco de plástico o cristal el cual debe contener una solución de formol al 10%. Se debe asegurar que la muestra esté sumergida en la solución conservante en todo momento, aún si el frasco cambia de posición; es decir, si este se encuentra parado o acostado o, de cabeza. El volumen de solución conservante debe ser mucho mayor al volumen de la muestra. ^{31,33}

Esta no debe colocarse sobre toallas de papel absorbente porque puede secarse, y la calidad de la muestra estaría comprometida. Además, la debe ser manipulada con cuidado para evitar dañarla. No debe presionarla demasiado al momento de sujetarla con algún instrumento. ^{31,32}

CAPÍTULO 5 TRATAMIENTO

El tratamiento de las lesiones benignas causadas por VPH es básicamente el mismo, y puede realizarse en un consultorio odontológico ambulatorio sin mayor problema. Consiste en la extirpación quirúrgica de la totalidad de la lesión. Además, pueden utilizarse ciertos agentes químicos farmacológicos – Imiquimod e interferón– para lograr la reversión de la lesión. El tejido extirpado debe ser enviado para estudio histopatológico para precisar el diagnóstico de lesión sugestiva de VPH oral, y realizar las pruebas para descartar o confirmar tipos VPH de alto riesgo.^{15, 24, 34,35}

Las lesiones sospechosas de malignidad requieren un tratamiento quirúrgico más extenso, que puede ser muy agresivo, acompañado o no de radioterapia o agentes quimioterápicos (cisplatino, 5-fluorouracilo [5FU], docexatel). El tratamiento es planeado según cada caso específico.^{28, 34, 36}

5.1 Tratamiento de lesiones benignas

Las lesiones benignas causadas por VPH incluyen al papiloma escamoso oral, verruga vulgar, condiloma acuminado e hiperplasia epitelial multifocal. La extirpación de las lesiones –más un margen de tejido clínicamente sano– por escisión quirúrgica es el tratamiento de elección, y puede llevarse a cabo con la técnica quirúrgica convencional con bisturí. Otros métodos como cirugía con láser de dióxido de carbono, criocirugía o electrobisturí son efectivos para la remoción de las lesiones, pero tienen la desventaja de afectar las características celulares del tejido escisionado, por lo que el tejido puede ser de poca ayuda diagnóstica si se desea elaborar el estudio de la biopsia por medio de la microscopía para confirmar el diagnóstico. Por ello es recomendable utilizar el método convencional con bisturí. La recurrencia de la verruga vulgar y el papiloma escamoso oral es muy poco común.^{15,28,34, figura 25}

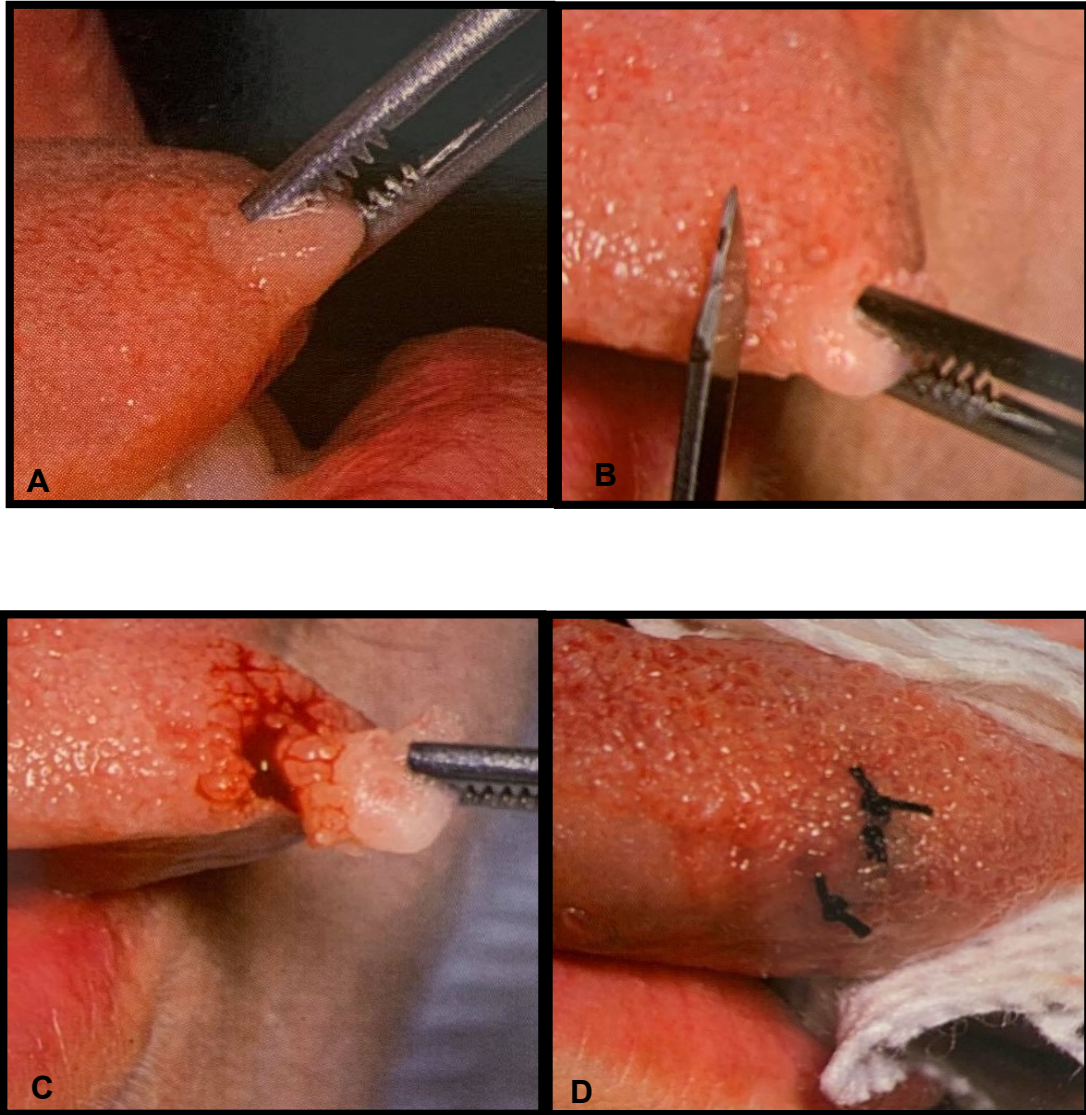


Figura 25 Escisión quirúrgica de una lesión sugestiva de infección por VPH. (A) Tracción de la lesión con ayuda de pinzas quirúrgicas. (B) Incisión con bisturí abarcando un margen de tejido clínicamente sano. (C) Remoción de la lesión. (D) Cierre de la lesión con sutura.³⁷

La hiperplasia epitelial multifocal puede retirarse quirúrgicamente en el caso de que no se presenten muchas lesiones. La regresión espontánea de este tipo de lesiones es muy común, por lo que pueden dejarse bajo observación y sin tratamiento.^{15, 34,35}

En el caso del condiloma acuminado, que se presenta en forma de lesiones múltiples, es preferible realizar una biopsia para llegar a un diagnóstico, y posteriormente realizar la remoción de las lesiones por medio del uso de láser, criocirugía o electrodisecación; la recurrencia de las lesiones es común.^{24,34,35} El Imiquimod es un inmunomodulador eficaz para el tratamiento tópico del condiloma acuminado que no posee actividad antivírica o antiproliferativa, aunque induce citocinas y quimocinas que tienen efectos antivíricos: repuestas locales de interferones alfa, beta y gama y TNF-alfa; causa reducción en la carga vírica y el tamaño de los condilomas. Se utiliza en forma tópica en crema al 5%, y debe aplicarse de ocho a diez semanas directamente sobre las lesiones.³⁸

Los interferones son citocinas potentes con actividades antivíricas, inmunomoduladora y antiproliferativa. En los condilomas acuminados, la inyección intralesional de interferones tanto naturales como recombinantes produce la desaparición completa de las verrugas. Algunas verrugas vulgares responden al tratamiento. El interferón por vía sistémica ofrece beneficios adicionales en la papilomatosis laríngea.³⁸

5.2 Tratamiento de lesiones premalignas

El tratamiento de las lesiones premalignas como las leucoplasias consiste, primeramente, en llegar a un diagnóstico histopatológico. Una biopsia servirá como guía para el tratamiento. Si la lesión es benigna, el tratamiento consiste en eliminar los factores locales que pudieran causarla.

Todas las lesiones que presenten displasia (leve, moderada o severa) deben ser escisionadas o ablacionadas cuidadosamente dependiendo de la situación. La recurrencia es muy común especialmente si los márgenes no están libres de displasia. La recurrencia ocurre frecuentemente en casos de lesiones muy grandes o sitios de difícil acceso como zonas posteriores de la

lengua o el piso de la boca, y puede deberse a una remoción incompleta del tejido displásico.

Todos los pacientes deben mantenerse bajo seguimiento no solo por la recurrencia sino también por el campo carcinogénico que pone al paciente en alto riesgo para otro sitio de displasia. ^{15,24,28,34}

5.3 Tratamiento de lesiones malignas

El tratamiento de las lesiones malignas como el carcinoma oral de células escamosas debe realizarse bajo atención especializada, ya que los procedimientos llegan a ser muy invasivos y agresivos para los pacientes.

El tratamiento resectivo del **carcinoma oral de células escamosas** está basado en su localización y el estadio del tumor primario, puede incluir tratamientos adicionales. La cirugía local del tumor primario, así como la cirugía regional de los ganglios linfáticos, debe ser planeada individualmente para cada paciente según diferentes criterios.

El estadiaje clínico de la enfermedad sirve como guía para el tratamiento del carcinoma oral de células escamosas. El sistema que se utiliza es el TNM, que está basado en tres características clínicas básicas: T, para el tamaño de la lesión; N, ganglios linfáticos locales involucrados; M, metástasis a distancia (tabla 2 y 3). Entre más alto sea el estadio de la lesión, peor será su pronóstico y más complejo el tratamiento. Pueden utilizarse estudios de imagen (radiografías intraorales y panorámicas, resonancia magnética, tomografía computarizada y tomografía por emisión de positrones) para un estadiaje más preciso de la lesión cancerosa. ^{15,24, 34,36}

Tabla 2 Definiciones TNM de los tumores malignos de la cavidad oral. ¹⁵
<p>T: TUMOR PRIMARIO</p> <p>T₀: no existe evidencia de tumor primario</p> <p>T_{is}: carcinoma in situ</p> <p>T₁: tamaño del tumor menor o igual a 2 cm.</p> <p>T₂: tamaño del tumor entre 2 y 4 cm.</p> <p>T₃: tamaño del tumor mayor de 4 cm.</p> <p>T₄: El tumor invade las estructuras adyacentes</p>
<p>N: GANGLIO LINFÁTICO REGIONAL</p> <p>N₀: no existen ganglios palpables o sospechosos</p> <p>N₁: ganglio sospechoso, palpable, del mismo lado</p> <p>N₂: ganglio sospechoso, palpable, contralateral o bilateral</p> <p>N₃: ganglio palpable grande, fijo</p>
<p>M: METÁSTASIS A DISTANCIA</p> <p>M₀: no existen metástasis a distancia</p> <p>M₁: evidencia clínica o radiológica de metástasis</p>

Tabla3 Estadaje clínico TNM. ¹⁵	
Estadio I	T ₁ N ₀ M ₀
Estadio II	T ₂ N ₀ M ₀
Estadio III	T ₃ N ₀ M ₀
	T ₁ N ₁ M ₀
	T ₂ N ₁ M ₀
Estadio IV	T ₃ N ₁ M ₀
	T ₁ N ₂ M ₀ ; T ₁ N ₃ M ₀
	T ₂ N ₂ M ₀ ; T ₂ N ₃ M ₀
	T ₃ N ₂ M ₀ ; T ₃ N ₃ M ₀
	Cualquier categoría T o N con M₁

Los tumores en estadios I y II pueden ser tratados con resección en bloque con o sin disección de ganglios linfáticos. Y los tumores en estadios III y IV son tratados con cirugía con disección de cuello, radioterapia –primaria o adyuvante– y quimioterapia.^{28,34, 36}

El tratamiento del **carcinoma verrucoso** es la escisión quirúrgica. Usualmente no es necesaria una cirugía tan extensa ni disección radical del cuello como en el caso del carcinoma de células escamosas, debido a que la metástasis

es extremadamente rara. Puede haber recurrencia, por lo que un pequeño porcentaje de los pacientes requerirán otra intervención quirúrgica dentro de los siguientes 5 años posteriores a la cirugía.

La quimioterapia y radioterapia pueden no tener efectos satisfactorios y podrían provocar transformación anaplásica. Por otro lado, la terapia fotodinámica es una opción de tratamiento para evitar la disfunción y el daño a la apariencia de la cara del paciente después de tratamientos quirúrgicos extensos.^{28,29,34}

Todos los pacientes que serán tratados con radioterapia requerirán una consulta odontológica antes del tratamiento sin importar si son dentados o desdentados. Los dientes con movilidad o compromiso periodontal, con caries extensas que no puedan ser restauradas, con patología apical y dientes impactados deberán ser extraídos antes de la radioterapia. No deberá dudarse en realizar la extracción de dientes cuya condición sea dudosa, por el riesgo existente a desarrollar osteorradionecrosis.^{34,36}

5.4 Vacunas

Las vacunas utilizan partículas semejantes al virus que consisten en la proteína principal de la cápside L1 de VPH. Estas partículas no contienen material genético por lo que no transmiten infección. Las vacunas permiten que el hospedero pueda controlar la infección antes que los síntomas aparezcan; desencadenan anticuerpos neutralizantes que brindan protección contra los tipos VPH más comunes.

La vacuna bivalente (Cervarix) protege contra los tipos VPH de alto riesgo 16 y 18; la vacuna tetravalente o cuadrivalente (Gardasil), contra los tipos de alto riesgo 16 y 18 además de los tipos de bajo riesgo 6 y 11. La vacuna se puede administrar a niñas y mujeres de 9 a 26 años de edad. El Gardasil se puede administrar a varones de 13 a 26 años.^{1,18}

CONCLUSIONES

Los VPH se encuentran ampliamente distribuidos en el mundo y son asociados a una variedad de lesiones que se presentan en la cavidad oral. Aunque la mayoría de estas lesiones son tumoraciones verrucosas o papilares compuestas por epitelio escamoso benigno, también pueden encontrarse lesiones displásicas que pueden ser potencialmente malignas o malignas, las cuales pueden invadir y dañar a estructuras vecinas y presentar metástasis a distancia.

La identificación y el diagnóstico oportunos de las lesiones malignas evitarán tratamientos extensos y agresivos para los pacientes, quienes podrán tener un mejor pronóstico de supervivencia después del tratamiento.

Aunque la extirpación por medio de la escisión quirúrgica de las lesiones benignas causadas por VPH constituye el tratamiento, se deben hacer pruebas moleculares –como la PCR– para identificar los tipos VPH presentes en la lesión. En el caso de identificar un tipo de alto riesgo, será obligación del profesional odontológico informar al paciente.

El paciente deberá ser informado de cómo realizar una correcta autoexploración bucal y acudir a consulta odontológica en caso de notar anomalías. Además se le aconsejará la aplicación de la vacuna protectora contra el VPH así como evitar exponerse excesivamente a agentes carcinógenos como el alcohol y el tabaco.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Norkin LC. *Virology Molecular Biology and Pathogenesis*. Washington DC. Editorial ASM Press. 2010. Pp.419-442.
2. Romero R, Romero R, Romero R. *Microbiología y Parasitología Humana Bases etiológicas de las enfermedades infecciosas y parasitarias*. 4ta. ed. Ciudad de México. Editorial Médica Panamericana. 2018. Pp. 122-169, 215-223.
3. Negroni M, Molgatini S. *Microbiología Estomatológica Fundamentos y guía práctica*. 3ra. ed. Buenos Aires, Argentina. 2018. Pp. 273-280.
4. Liu D. *Molecular Detection of Human Viral Pathogens*. New York. Editorial: CRC Press Taylor & Francis group. 2011. Pp. 877-889.
5. Madigan MT, Martinko JM, Bender KS, Buckley DH, Stahl DA. *Biology of microorganisms*. 14ta. ed. Madrid, España. Editorial: Pearson. 2015. Pp. 245-261.
6. Shors T. *Virus Estudio molecular con orientación clínica*. 1ra. ed. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana. 2009. Pp. 262-267, 2-15, 41-100.
7. Strauss JH, Strauss EG. *Viruses and human disease* 2da. ed. California EUA. Editorial: Elsevier. 2009. Pp. 17-60, 302-307.
8. Levinson W. *Microbiología e Inmunología Médicas*. 8va. ed. Madrid, España. Editorial: Mc Graw Hill. 2006. Pp. 190-260, 303-312.
9. Francisco FJ. Virus del papiloma humano desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. *Gaceta Mexicana de Oncología* [internet]. septiembre 2017 [citado en enero de 2019] Volumen 13 núm 5. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-articulo-virus-del-papiloma-humano-desde-X1665920114805966>.
10. Crosignani P, De Stefani A, Fara GM, Isidori AM, Lenzi A, Liverani CA, Zuccotti GV. *Towards the eradication of HPV infection through universal specific vaccination*. *BMC Public Health*. 2013. 13(1). doi:10.1186/1471-2458-13-642.

11. Murray PR. Manual of Clinical Microbiology. 9na. ed. Washington DC. Editorial: Board. 2007. volumen 2. Pp 1601-1611.
12. Zheng ZM. Human Papillomaviruses: Epidemiology and Clinical Features of Related Cancer. En: Yarchoan R (ed.). Cancers in People with HIV and AIDS. New York: Springer Science + Business Media; 2014. Pp. 87-112 doi:10.1007/978-1-4939-0859-2_7.
13. <https://docs.google.com/viewer?a=v&pid=sites&srcid=aW5mby1mYXJtYWNPpYS5jb218aW5mby1mYXJtYWNPpYXxneDo2OGY0NjdmMjI2NGI3NmMw>
14. Benuto ARE, Berumen CJ. Virus oncógenos: el paradigma del virus del papiloma humano. Dermatol Rev Mex 2009;53(5): p.234-242.
15. Sapp JP, Wysocki GP. Patología Oral y Maxilofacial Contemporanea 2da. ed. Barcelona, España. Editorial Elsevier. 2005. Pp. 223-226.
16. Specter S, Lanez GJ. Clinical Virology Manual. Nueva York. Editorial Elsevier 1986. Pp 373-383.
17. Murray PR, Rosenthal K. Microbiología Médica 8va. ed. Barcelona España. Editorial Elsevier 2016. Pp. 408-417.
18. Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Loscalzo J. Harrison Principios de medicina Interna. 19na. ed. vol. 2. EUA. Editorial Mc Graw Hill. 2016. Pp. 1197-1201.
- 19 King AM, Adams MJ, Carstens EB, Lefkowitz EJ. Virus taxonomy Classification and Nomenclature of viruses. Ninth report of the committee on taxonomy of viruses. United States. Editorial Elsevier. 2012. Pp. 235-245.
20. Kumar V, Abbas AK, Aster JC. Robins y Cotran Patología Estructural y Funcional. 9na. ed. Barcelona, España. Editorial Elsevier. 2015. Pp. 727-733, 1001-1006, 1175-1178.
21. Nakayama C, Hata H, Imafuku K, Toyonaga E, Shimizu H. HPV16-related pigmented Bowen's disease on the palm. J Eur Acad Dermatol Vener. 2014. 30(1), 138–140. doi:10.1111/jdv.12628.

22. Gewirtzman A, Bartlett B, Tyring S. *Epidermodysplasia verruciformis and human papilloma virus*. *Curr Opin Infec Dis*. 2008 21(2), 141–146.doi:10.1097/qco.0b013e3282f486c9.
23. Rubin R, Strayer DS, Rubin E. Patología Fundamentos clinicopatológicos en Medicina. 7ma. ed. Editorial Lippincott. 2016. Pp. 860-867.
24. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot JE. Oral and Maxillofacial Pathology. 3ra. ed. St. Louis, Missouri. Editorial Saunders Elsevier. 2009. Pp. 362-369, 388-397, 408-423.
25. Castellanos JL, Díaz LM, Lee EA. Medicina en Odontología Manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas. 3ra. ed. León Guanajuato, México. Editorial Manual Moderno. 2015. Pp. 119-121.
26. De Long L, Burkhart N. Patología Oral y General en Odontología. 2da. ed. Barcelona, España. 2015. Editorial Wolters Kluwer. Pp. 396-401, 433-445, 610-613.
27. Cháires AP, Vega MME, Zambrano GG, García CAG, Maya IA, Cuevas GJC. Presencia del virus papiloma humano en la cavidad oral: Revisión y actualización de la literatura. *Int J Odontostomat*. 2015. 9(2):233-238
28. Woo SB. Oral Pathology: a comprehensive atlas and text. 2da edición. Philadelphia, PA. 2017. Editorial Elsevier. Pp 237-279.
29. Peng Q, Wang Y, Quan H, Li Y, Tang Z. Oral verrucous carcinoma: From multifactorial etiology to diverse treatment regimens (review). *Int J Oncol*. 2016. 49: 59-73.
30. El-Molfy SK. Histopathologic risk factors in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma variants: An update with special reference to HPV-related carcinomas. *Med Oral Patol Cir Bucal*. 2014 Jul;19(4): e377- 385.
31. Hupp JR, Ellis E, Tucker MR. Cirugía Oral y Maxilofacial contemporánea. 6ta. ed. Barcelona, España. Editorial Elsevier. 2014. Pp. 223-246.
32. Chiapasco M. Tácticas y técnicas en Cirugía Oral. 3ra. ed. Milano, Italia. Editorial: Amolca. 2015. Pp. 299-326.

33. Mota – Ramirez A, Silvestre FJ, Simó JM. Oral biopsy in dental practice. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007Nov 1; 12(7): E504-510.
34. Regezi JA, Sciuba JJ, Jordan RC. *Oral Pathology: Clinical Pathologic Correlations*. 7ma. ed. St. Louis, Missouri. Editorial Elsevier. 2017. Pp 52-72, 91-95, 148-159.
35. Eversole LR. *Clinical Outline of Oral Pathology: Diagnosis and Treatment*. 3ª ed. Malvern, Pennsylvania. Editorial Lea & Febiger. 1992. Pp. 163-167.
36. Navarro C, García F, Ochandiano S. *Tratado de Cirugía Oral y Maxilofacial*. Tomo III. 2da. ed. Madrid, España. Editorial Arán. 2008. Pp. 1326-1317, 1383-1389.
37. Koerner KR, Tilt LV, Johnson KR. *Atlas en color de Cirugía Oral Menor*. Barcelona, España. Editorial Espaxs. 1994. Pp. 211- 215.
38. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. *Goodman & Gilman Las bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 13ra. ed. Editorial Mc Graw Hill. 2019. Pp. 1168-1179.