

552



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**FRECUENCIA DE PAPILOMA,
VERRUGA VULGAR Y ENFERMEDAD
DE HECK EN EL LABORATORIO DE
PATOLOGÍA BUCAL**

T E S I S A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A :

RICARDO JAVIER VILLAGÓMEZ RUÍZ

DIRECTORA. C.D.M.O. BEATRIZ C. ALDAPE BARRIOS
ASESORES. C.D. DOLORES CARRASCO ORTÍZ
C.D. ROBERTO REYES GUERRERO



México D.F.

Jobo
[Firma]

Noviembre del 2001

[Firma]



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS.

A Dios, por darme el regalo de la vida, la fe, la esperanza, su amor y permitirme realizar mis sueños y metas.

A mis Padres Alfredo y Guadalupe, con agradecimiento y admiración por su ejemplo de honestidad, rectitud y respeto a la vida y quienes gracias a su esfuerzo y amor han sido guía de mi trayectoria profesional.

A mis Hermanos Alfredo, Oscar, Jaime y Ariadna con cariño y gratitud por apoyar mis ilusiones y darme su amistad, ejemplo y felicidad.

A mi **Abue Lola** aunque no estés con nosotros se que nos estas mirando desde el cielo, te dedico este trabajo con todo mi amor porque sin ti no hubiera podido realizar mis metas.

A mi **Tía Mari** por su apoyo, consejo, amor y amistad incondicional, gracias.

A mis Tíos, Primos y Prima con todo el cariño y reconocimiento, por la unión que tenemos, por sus sabios consejos, absoluto apoyo y amistad.

A Gabriela C. Vergara Cruz por que siempre has estado apoyándome con tu cariño.



A la C.D M.O. Beatriz C. Aldape Barrios. Jefa de laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la U.N.A.M.

Con respeto, admiración y agradecimiento, por brindarme esta oportunidad para la elaboración y desarrollo de la presente tesina de investigación, así también por compartir sus amplios conocimientos

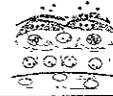
A los C.D. Dolores Carrasco y C.D. Roberto Reyes mi agradecimiento por su orientación para el desarrollo de este trabajo.

A mis Amigos Roberto, Mario, Alberto, Ubaldo, Jorge, Eduardo, Erick y Karim por haber compartido conmigo su amistad y muy especial los años que pasamos en Licenciatura.

A mis Amigos del seminario gracias por su amistad

A todos gracias.

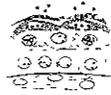
Por mi raza hablara el espíritu.



ÍNDICE

	PÁGINAS
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	3
VIRUS	3
ESTRUCTURA	3
CLASIFICACIÓN	5
METODOLOGÍA PARA EL ESTUDIO DE LOS VIRUS	5
MÉTODOS FÍSICOS Y FISICOQUÍMICOS	5
MÉTODOS SEROLÓGICOS	6
MÉTODOS BIOLÓGICOS	7
VIRUS ONCOGÉNICOS	7
TRANSFORMACIÓN VÍRICA DE LAS CÉLULAS	8
PAPOVAVIRIDAE	9
MORFOLOGÍA	10
GENOMAS	10
REPLICACIÓN	11
PAPILOMAVIRUS	13
CLASIFICACIÓN	14
LESIONES PREDOMINANTEMENTE BENIGNAS	20
LESIONES MALIGNAS O POTENCIALMENTE MALIGNAS	20
PATOLOGÍA	22
RESPUESTA INMUNE	23
DIAGNOSTICO DE LABORATORIO	24
TRATAMIENTO	24

	PÁGINAS
HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL	25
ETIOLOGÍA Y PATOGENIA	25
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	25
HISTOPATOLOGÍA	27
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	28
TRATAMIENTO	28
PAPILOMA	29
ETIOLOGÍA Y PATOLOGÍA	29
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	29
HISTOPATOLOGÍA	32
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	33
TRATAMIENTO	33
VERRUGA VULGAR	33
ETIOLOGÍA Y PATOLOGÍA	33
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	34
HISTOPATOLOGÍA	35
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	38
TRATAMIENTO	38
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	39
JUSTIFICACIÓN	39
OBJETIVOS GENERALES	40
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	40
HIPÓTESIS ESTADÍSTICA	41
TIPO DE INVESTIGACIÓN	41
MATERIAL Y MÉTODO	42
POBLACIÓN DE ESTUDIO Y MUESTRA	42
CRITERIOS	43



	PÁGINAS
INCLUSIÓN	43
EXCLUSIÓN	43
RESULTADOS	43
CONCLUSIÓN	56
DISCUSIÓN	57
GLOSARIO	59
REFERENCIAS	62



ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA	PÁGINAS
1 ESTRUCTURA BÁSICA DE UN VIRUS	4
2 MAPA GENÉTICO DEL PAPILOMAVIRUS TIPO 16	11
3 CICLO DE VIDA DEL PAPILOMAVIRUS HUMANO	12
4 MICROSCOPIA ELECTRÓNICA DEL PAPILOMAVIRUS HUMANO	14
5 CONDILOMA ACUMINATUM	23
6 HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL	26
7 LA HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL	26
8 HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL	28
9 PAPILOMA EN LABIO	30
10 LESIONES DEL MISMO COLOR DE LA MUCOSA ADYACENTE	31
11 PAPILOMA EN ENCÍA	31
12 SE PRESENTA EN DIFERENTES ZONAS	31
13 PAPILOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS	32
14 VERRUGA VULGAR	35
15 SON CÉLULAS EPITELIALES VACUOLADAS CON CUERPOS DE INCLUSIÓN INTRAEPITELIAL EOSINOFILOS CON GRÁNULOS DE QUERATOHIALINA BASOFILOS	36
16 INMUNOHISTOQUIMICA	37
17 MICROFOTOGRAFIA	37
18 LESIÓN VERRUCOSA	38



ÍNDICE DE GRAFICAS

GRAFICA	PAGINAS
1 EDAD DE HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL DE LOS AÑOS 1996-2001	48
2 EDAD DE HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL DE LOS AÑOS 1996-2001	48
3 EDAD DE PAPILOMA DE LOS AÑOS DE 1996-2001GRAFICA	49
4 EDAD DE VERRUGA VULGAR DE LOS AÑOS 1996-2001	49
5 GENERO DE HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL DE 1996-2001	50
6 GENERO DE PAPILOMA DE 1996-2001	50
7 GENERO DE VERRUGA VULGAR DE 1996-2001	51
8 LOCALIZACIÓN DE HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL DE 1996-2001	51
9 LOCALIZACIÓN DE PAPILOMA DE 1996-2001	52
10 LOCALIZACIÓN DE VERRUGA VULGAR DE 1996-2001	52
11 PRINCIPALES MANIFESTACIONES DE VPH EN BOCA 1996-2001	53
12 PRINCIPAL PREVALENCIA DE GENERO POR EL VPH DE 1996-2001	53
13 PREVALENCIA DE VPH CON LAS DIFERENTES LESIONES PRESENTES EN EL LABORATORIO DE PATOLOGÍA DE 1996-2001	54
14 CURVA DE TENDENCIA PARA PACIENTES CON VPH POR BIMESTRE EN LOS 6 AÑOS	54
15 NUMERO DE PACIENTES CON HECK, PAPILOMA Y VERRUGA VULGAR POR CADA AÑO DEL 1996-2001	55

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA		PÁGINAS
1	CLASIFICACIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	16
2	CLASIFICACIÓN DEL VPH DE ACUERDO AL EPITELIO DONDE SE DESARROLLA LA INFECCIÓN	19
3	CLASIFICACIÓN DEL VPH DE ACUERDO AL RIESGO DE INDUCIR LESIONES PREMALIGNAS	19
4	NUMERO DE CASOS POR AÑO	44
5	NUMERO DE CASOS POR DÉCADA DE VIDA	44
6	NUMERO DE CASOS POR LOCALIZACIÓN	45

INTRODUCCIÓN

El virus del Papiloma humano (VPH) ha sido detectado en gran variedad de lesiones cutáneas y mucosas, teniendo un papel muy importante como factor etiológico de lesiones premalignas y neoplasias epiteliales malignas. Por lo que es necesario conocer sus principales manifestaciones bucales que son.

- La hiperplasia epitelial focal o enfermedad de Heck se inició como una entidad aislada en 1965, caracterizada por múltiples pápulas, placas o inflamación de la mucosa bucal, asintomática, las lesiones son sésiles de aspecto fibroso. Esta presente VPH de subtipo 13 y el 32.
- El papiloma es una lesión blanca exóftica, benigna y que aparece preferentemente en personas jóvenes y adultos, sin predilección de ningún género, las lesiones originadas en un epitelio no queratinizante normal tendrán el mismo color que los tejidos adyacentes o algo más rojas. Esta asociado a los subtipos 6 y 11.
- Las verrugas aparecen del mismo color de la mucosa adyacente, de pequeñas pápulas hiperplásicas compuestas de múltiples proyecciones blancas filiformes, queratinizados y sésiles con superficies "verrucosas" (coliflor), las lesiones son asintomáticas y firmes a la palpación. Los subtipos 2 y 6 de VPH están presentes en casi todas estas lesiones.

En la actualidad no se han encontrado reportes sobre la incidencia de las manifestaciones orales en nuestro país, por lo que se conocerá la prevalencia desde 1996 al 2001 en el Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la

Facultad de Odontología de la UNAM. Hay 3784 expedientes histopatológicos, de los que se hallaron 150 expedientes con Hiperplasia epitelial focal, papiloma y verruga vulgar.

Teniendo como resultado que de las representaciones del VPH en el Laboratorio de Patología de 1996 al 2001 el Papiloma se presentó con mayor frecuencia en un 48%, seguido por la Verruga Vulgar con 36.66% y en menor frecuencia a la Hiperplasia Epitelial Focal (Heck) con el 15.33%. La mayor prevalencia del VPH se presentó en la segunda, cuarta y después de la sexta década de la vida. La Hiperplasia Epitelial Focal se presenta con mayor incidencia en la primera, segunda, tercera y sexta década de la vida, el Papiloma desde la cuarta década de la vida en adelante y la Verruga Vulgar se presenta a cualquier edad.

La Hiperplasia Epitelial Focal se presenta en mayor número en la mucosa bucal y lengua. La predilección del Papiloma es el paladar duro, paladar blando, encía y lengua, aunque puede presentarse en cualquier zona de la cavidad bucal. La Verruga Vulgar tiene mayor predilección en la lengua, piel y encía pero se presenta también en comisura, mucosa bucal y labial.

La frecuencia de la verruga vulgar ha disminuido desde el año 1996 al 2001 ampliamente, el Papiloma se ha incrementado ligeramente desde los años 1996 al 2001 y la Hiperplasia Epitelial focal ha disminuido ligeramente la frecuencia desde 1996 al 2001.

ANTECEDENTES

VIRUS

Son complejos macromoleculares, cuyo genoma es un elemento de ácido nucleico, el cual se replica dentro de las células vivas utilizando la maquinaria biosintética de éstas para dirigir la síntesis de partículas especializadas, los viriones, los cuales contienen el genoma viral y los transfieren a otras células.¹

ESTRUCTURA

Los virus están compuestos fundamentalmente de ácido nucleico y proteínas. En principio, el ácido nucleico puede ser DNA ó RNA, asimismo puede ser monocatenario (una sola hebra de ácido nucleico) o bicatenario (dos cadenas de ácido nucleico complementarias entre si), puede ser lineal, helicoidal, o se puede presentar como una molécula circular covalentemente cerrada, puede ser un genoma viral formado por un solo fragmento o bien puede estar por varios fragmentos de ácido nucleico y puede estar en forma más o menos relajada, o en forma enrollada.¹

Las proteínas virales poseen distintas funciones, siendo la más general, la de formar parte de la cápside en forma de unidades estructurales capaces de interactuar entre si para formar envolturas proteicas estables, geoméricamente definidas, auto ensamblables. Las cápsides pueden poseer una geometría helicoidal o icosaédrica.¹

Las proteínas virales participan como receptores que permiten la interacción específica virus-célula, tanto antígenos de superficie como en el

caso de virus desnudos y envueltos, así como en el caso de células infectadas.

Estos pueden ser desnudos o envueltos dependiendo esto de la presencia o ausencia de una membrana de origen celular que cubra a la nucleocápside; esta membrana viral puede ser derivada de la membrana nuclear, de la membrana citoplásmica y reflejando en su composición el sitio celular y el tipo de célula de su origen. La membrana que cubre a los virus envueltos está compuesta de fosfolípidos sustituidos producidos por la célula huésped y los cuales son característicos de ésta, en su funcionalidad y composición por proteínas codificadas por el genoma viral y que desplazan a las proteínas celulares proporcionando nuevas características funcionales a la membrana del virión.¹

La estructura viral refleja grandemente las posibilidades de funcionalidad y adaptabilidad de cada tipo de virus.

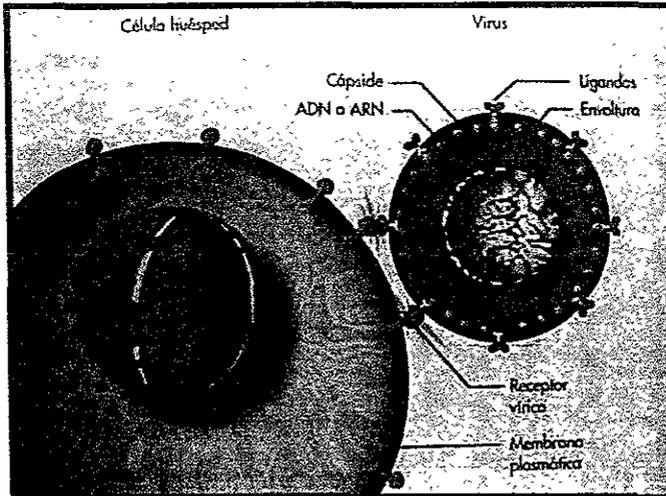


Fig 1. Estructura básica de un virus(derecha), consta de una envoltura externa que contiene moléculas de ligandos de unión específicos, y de una cápside interna que contiene cromatina de ADN o ARN.

CLASIFICACIÓN

Se han clasificado de diversas maneras empleando para ello distintos criterios;

- a) De acuerdo al tipo de ácido nucleico: virus DNA y virus RNA.
- b) De acuerdo a la presencia o ausencia de una membrana viral que cubre a la nucleocápside: virus envuelto y virus desnudos
- c) Por el tipo de huésped que parasita: virus humanos, virus animales y virus bacterianos (bacteriófagos).
- d) Por la presencia de un organismo transmisor (Arbovirus)
- e) Por el tamaño de la partícula viral (Picornaviridae).
- f) Por la simetría de la cápside: virus icosaédricos, virus helicoidales y virus de simetría mixta.
- g) Por el mecanismo de expresión de su material genético evidenciado por el modelo de transcripción de genoma viral.¹

METODOLOGÍA PARA EL ESTUDIO DE LOS VIRUS

MÉTODOS FÍSICOS Y FISCOQUÍMICOS

A) Microscopía electrónica

Las partículas virales tienen un intervalo en la longitud de 20 a 300 nm.

B) Difracción de rayos X

Para el análisis fino de estructuras y componentes virales, se emplea el método de difracción de rayos X que permite estudiar en gran detalle la conformación de estructuras o moléculas simétricas y susceptibles de ser cristalizadas.

C) Centrifugación

Podemos aislar a los virus empleando distintos tipos de centrifugación, y caracterizarlos por su tamaño, conformación, peso molecular o densidad.

D) Electroforesis

Los virus y los componentes de las partículas virales pueden ser purificados empleando electroforesis en papel, en almidón, en acetato de celulosa o en geles de poliacrilamida para el caso de partículas virales pequeñas, sobre la base de la presencia de carga eléctrica neta en la superficie viral dependiente de los grupos funcionales de la proteína del virión o de las diferencias en conformación y peso molecular de las estructuras analizadas.

E) Cromatografía de líquidos

Se puede emplear cromatografía de líquidos para la purificación y caracterización de virus completos o de proteínas, ácidos nucleicos o lípidos virales, ya sea por diferencias en su peso molecular, por la presencia de cargas netas superficiales, por la presencia de inmunógenos virales o determinados antígenos específicos de la molécula o partícula analizada.

F) Extracción con disolventes

Empleando las diferencias en los coeficientes de partición que presenta un virus en solución con respecto a los otros componentes de ésta, es posible separar a las partículas virales utilizando distintos disolventes o mezclas de disolventes frente a las cuales el virus presenta afinidades variables y diferentes a los contaminantes.¹

MÉTODOS SEROLOGICOS

Empleando como base la capacidad del virus de inducir una respuesta inmune primaria y de reaccionar con los anticuerpos específicos para los distintos determinantes antigénicos virales, podemos aislar y caracterizar a

los diferentes tipos virales valiéndonos de la gran especificidad de esta respuesta inmune. ¹

Podemos utilizar métodos gruesos de análisis como la precipitación en líquidos o en soportes (inmunodifusión, contraelectroforesis, inmunoelectroforesis) para la detección o caracterización del virión, métodos para la determinación de antígenos o anticuerpos en el organismo infectado y métodos de análisis de la expresión genética viral en la célula infectada. ¹

MÉTODOS BIOLÓGICOS

El modelo biológico más grueso es la inoculación de partículas virales infectantes en organismos complejos a fin de estudiar el ciclo de infección viral y observar los mecanismos de ingreso, colonización; diseminación, permanencia, selectividad tisular, daños y resolución del proceso infeccioso y su correlación con los signos y síntomas en el sujeto de estudio.

El sistema más empleado para el estudio de la expresión genética viral es sin duda el cultivo de tejidos empleando cultivos primarios, cepas o líneas celulares, capaces de crecer y desarrollarse "*in vitro*". ¹

VIRUS ONCOGÉNICOS

Se entiende por neoplasia todo crecimiento incontrolable de células en el organismo; si dicho crecimiento permanece localizado se habla de neoplasia benigna, pero si el crecimiento es generalizado y con focos a distancia (metástasis), se denomina neoplasia maligna poseen propiedades morfológicas y antigénicas distintas a las originales y son capaces de transmitir dichas propiedades a las células hijas. Este conjunto de células nuevas dice que se han transformado. El fenómeno de la transformación



puede inducirse por agentes físicos químicos o biológicos; entre éstos, los virus productores de cáncer y virus oncogénicos, se describieron por primera vez en 1908 en la Leucemia Aviar de Rous, y desde entonces se han efectuado grandes progresos en la etiología vírica de las neoplasias malignas.⁶

TRANSFORMACIÓN VÍRICA DE LAS CÉLULAS

El virus oncogénico infecta la célula y se integra en su genoma y puede ocasionar lisis. La forma como tiene lugar la integración no plantea problemas en los virus ADN, pues se trataría de una inserción de ADN en otro ADN. En el caso de los virus ARN, el proceso sería a una enzima codificada por el ARN vírico, la transcriptasa inversa, que a partir de él produce una cadena complementaria de ADN y se crea un ácido nucleico híbrido con una cadena de ARN y otra de ADN. A partir del ADN del híbrido y gracias a un ADN-polimerasa ADN-dependiente, se sintetizaría una nueva cadena (provirus), capaz de integrarse en genoma celular. Los estudios en sistemas aviares y muridos han comprobado que el ADN bicatenario aparece en el citoplasma celular a las 3-6 horas de la infección por el virus ARN; a las 6-10 horas se demuestran provirus libres en forma circular cerrada y en el interior del núcleo, y después de las 10 horas se detecta el ADN integrado en el cromosoma de la célula. Este mecanismo de integración directo del ADN vírico o a través de la transcriptasa inversa ARN-dependiente se ha demostrado en la transformación, de fibroblastos, pero en las células epiteliales puede que no sea igual.⁶

Los cambios que tienen lugar en estas células transformadas son los siguientes:

1. Alteración en los caracteres del crecimiento, pérdida de la inhibición por contacto, aumento de la movilidad celular y de la tasa de crecimiento,



cambios en la adhesión celular al sustrato y mayor capacidad para la multiplicación indefinida en el cultivo.

2. Cambios en la morfología celular. Las células son más cortadas y redondas, desaparece el paralelismo entre ellas. Se pierden los microfilamentos citoplasmáticos y se adquieren proyecciones sésiles en la superficie celular. Tendencia a la anaplasia y aneuploidía.

3. Anomalías cromosómicas, índice de las alteraciones en el ADN.

4. Alteraciones metabólicas, con incremento de la glucólisis aerobia, etc.

5. Alteraciones de las propiedades inmunológicas, con la aparición de nuevos antígenos celulares (antígenos embrionarios).

6. Resistencia al incremento de la infección por el virus transformante.

7. Capacidad de neoplasia. Las células transformadas causan neoplasia, cuando se inyectan en un huésped susceptible, que muchas veces es distinto al que pertenecían las células. ⁶

PAPOVAVIRIDAE

Las sílabas que componen el nombre de esta familia ayudan a recordar las características de los virus a los que concierne:

- Pa = papilomavirus
- Po = Poliomavirus
- Va = virus vacuolante.

El nombre de papovavirus deriva de las dos primeras letras de los nombres de los tres tipos oncogénicos incluidos en este grupo: virus del papiloma humano y animal, virus del polioma del ratón y virus vacuolizante, como el simian virus (SV40) del mono. El virus del polioma es capaz de transmitirse naturalmente de unos ratones a otros, sin producir enfermedad ni neoplasia alguna. Pero si se inoculan altas cantidades de virus al ratón o al

hámster recién nacido. producen una gran variedad de neoplasias histológicamente distintas, de ahí el nombre de polioma. ⁶

Se han reconocido 2 géneros:

Papillomavirus. que produce crecimientos similares a verrugas en el hombre y en diversos animales.

Miopapovavirus. que incluye varios virus productores de vacuolas en las células de cultivo de tejido y una variedad de neoplasias en animales. Así también la familia Papovaviridae comprende un grupo de virus de DNA que producen infecciones líticas y neoplasias benignas o cáncer ^{1, 2, 14}

MORFOLOGÍA

Los viriones son icosaedricos no tienen envoltura con 72 capsómeros, y no han podido cultivarse las células. Papilomavirus mide de 45 nm -55 nm Y Miopapovavirus, que comprenden los virus del polioma y vacuolizante(40 nm y 3.5×10^8). Otros virus humanos se encuentran incluidos entre los papovavirus: virus JC, SV40-LMP y BK. Los virus polioma, SV40 y BK se replican en células de ratón, mono verde y células renales embrionarias humanas. El ADN puede ser separado en dos componentes, que son infecciosos y pueden transformar células "in vitro" y producir neoplasias "in vivo". ^{1, 6, 14}

GENOMAS

Los genomas Circular (Doble hélice) DNA codificado para un número de polipéptidos pequeños, algunos de los cuales son importantes en la transformación de células normales al estado maligno. ^{14, 18}

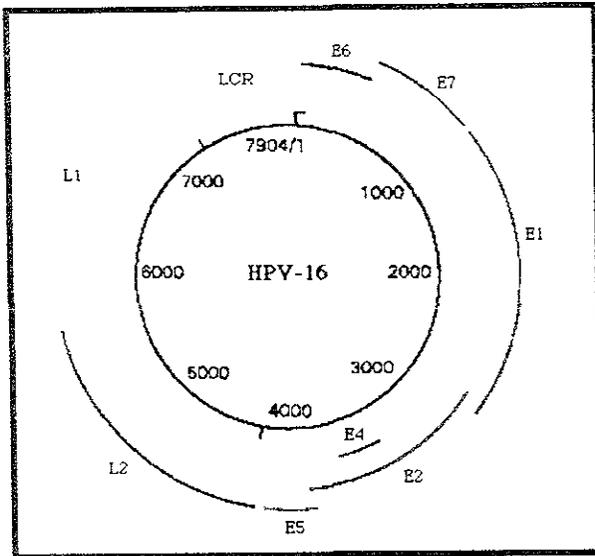


Fig 2 Mapa genético del Papilomavirus tipo 16. El DNA de los PVH es circular, de doble cadena, y contiene aproximadamente 8000pb. Su genoma se puede dividir en tres zonas (8) : La región larga de control (RLC), la región temprana (E= Early), y la región tardía (L= Late). ^{14, 18}

REPLICACIÓN

La replicación del DNA de los papovavirus tiene lugar dentro del núcleo de la célula huésped. Los papilomavirus son algo curioso ya que pueden multiplicarse en el epitelio escamoso estratificado diferenciado, pero no como las células convencionales.

Para que los papovaviridae puedan penetrar e iniciar un proceso infeccioso se requiere una continuidad de tejidos, de manera que el virus pueda ponerse en contacto con las células permisivas, que son las células basales de los epitelios. Una vez que han infectado las células blanco se

inicia la replicación viral en las células espinosas. El ensamble de los viriones se lleva a cabo en estratos superiores de los epitelios cuando las células se han diferenciado (células granulares), ya que es un requisito para este evento la maduración y diferenciación de la célula. Finalmente en las células escamosas los viriones son expulsados y pueden iniciar un nuevo ciclo de infección. (Ver Figura 3).^{7,14 18}

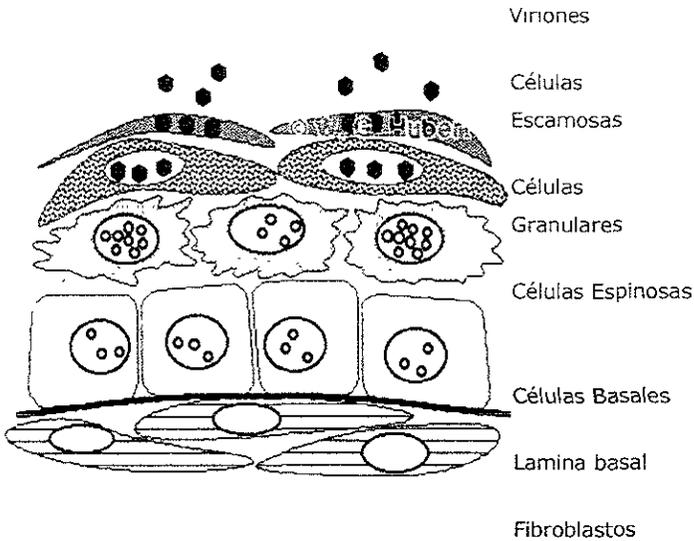


Fig 3. Ciclo de vida del Papilomavirus Humano

PAPILOMAVIRUS

Los papilomavirus son virus pequeños, desnudos, con DNA bicatenario, que muestra una simetría icosaédrica que mide de 45 nm -55 nm. El virus se observa en los núcleos de las células infectadas en forma de agregados cristalinos. Son semejantes a los poliomavirus, pero su genoma es más largo y su antigenicidad es distinta.¹⁵

Hace sesenta años, Richard Shope (1933) vinculó la presencia de los papilomavirus del conejo común (CRPV) a la papilomatosis cutánea de los conejos, y Francis Peyton Rous describió la conversión del papiloma a carcinoma de células escamosas en conejos, iniciando el campo de neoplasias virológicas (Rous & Beard, 1935). Mucho del interés común en los descubrimientos del papilomavirus puede ser atribuido a la reciente asociación de papilomavirus humano (VPHs) con cáncer cervical, una de las primeras causas de mortandad en mujeres.^{15,21}

Otra característica fue el término atipia Koilocítica que fue introducido por Koss y Durfee en 1956 para describir lesiones del cerviz uterino femenino que era caracterizado por agrandamiento de células epiteliales con un núcleo relativamente pequeño, pero de forma irregular hiper cromático envuelto por halos claros glicógeno-negativos. Ellos les designaron a estas células koilocitos que significa "células vacías". En 1986 mostraron descubrimientos histológicos de infección por VPH (acantosis, koilocitosis y multinucleación queratinocítica) y COED (displasia epitelial oral convencional).^{5,21}

Zur Hausen H. en 1976 fue el primero en relacionar y estudiar al Papilomavirus Humano (VPH) y su participación en carcinogénesis. La relación entre el VPH y el cáncer oral fue apreciado en 1983 por Syrjänen y colaboradores.^{3,4,5, 18,17,22}

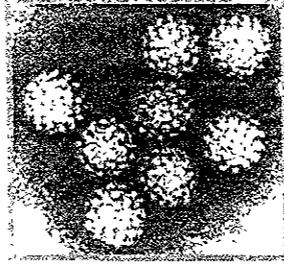


Fig 4. Microscopia electrónica del Papilomavirus Humano

Las lesiones de la mucosa que contienen uno o más subtipos de VPH se presentan clínicamente como áreas únicas o múltiples de engrosamientos del epitelio, a menudo con una superficie papilar. La presencia de proyecciones superficiales finas de aspecto piloso (papilares) es común en algunas lesiones. Las lesiones pueden estar elevadas y mostrar un tallo fino (pediculado) o ser planas y difusas sobre una base ancha (sésiles). La mayoría son blancas, pero las lesiones más planas y de base ancha pueden ser rojas o presentar el color rosa de la mucosa bucal normal. ¹⁵

CLASIFICACIÓN

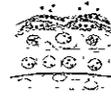
La clasificación del VPH se basa en el rango de los huéspedes que infectan y en el grado de homología de sus moléculas de ADN (porcentaje de Hibridación cruzada), son virus específicos de especie que comparten un antígeno común de género. Se subdivide en tipos y subtipos según el grado de homología de su genoma (tabla 1), ya que no se diferencian serológicamente, se clasifican como tipos distintos aquellos en los que el grado de homología es superior al 50%; así del virus del papiloma humano 6 se han desarrollado 6 subtipos. Actualmente con las técnicas de Biología



Molecular se han podido identificar alrededor de 100 tipos diferentes de VPH, de los cuales 20 infectan superficies mucosas y el resto infectan el epitelio cutáneo (tabla 2); así mismo se han clasificado de acuerdo al grado de malignidad (tabla 3).^{1,16}

Tabla 1. CLASIFICACIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

TIPO DE PAPILOMAVIRUS	LOCALIZACIÓN
1	Verrugas plantares
2	Verrugas comunes
3	Verrugas planas
4	Verrugas comunes
5	Lesiones benignas y malignas de Epidermodisplasia Verruciforme(EV)
6	Verrugas genitales, Papilomatosis laríngeas
7	Verrugas de "carnicero", papilomatosis bucal en pacientes con VIH
8	Lesiones benignas y malignas de EV
9	Lesiones Epidermodisplasia Verruciforme
10	Verrugas planas
11	Papilomas laríngeos, Verrugas genitales
12	Lesiones de Epidermodisplasia Verruciforme
13	Hiperplasia Epitelial Focal
14	Lesiones de Epidermodisplasia Verruciforme
15	Lesiones de Epidermodisplasia Verruciforme
16	Neoplasia intraepitelial anogenital y cáncer
17	Lesiones de Epidermodisplasia Verruciforme
18	Neoplasia intraepitelial anogenital y cáncer
19	Lesiones de Epidermodisplasia Verruciforme
20	Lesiones de Epidermodisplasia Verruciforme
21	Lesiones de Epidermodisplasia Verruciforme
22	Lesiones de Epidermodisplasia Verruciforme
23	Lesiones de Epidermodisplasia Verruciforme



24	Lesiones de Epidermodisplasia Verruciforme
25	Lesiones de Epidermodisplasia Verruciforme
26	Verrugas comunes en inmunosuprimidos
27	Verrugas comunes
28	Verrugas planas
29	Verrugas comunes
30	Carcinoma laríngeo
31	Neoplasia intraepitelial anogenital y cáncer
32	Hiperplasia Epitelial Focal y Papiomas
33	Neoplasia intraepitelial anogenital y cáncer
34	Neoplasia intraepitelial anogenital
35	Neoplasia anogenital y cáncer
36	Queratosis actínica, lesiones EV
37	Queratoacantoma
38	Melanoma
39	Neoplasia intraepitelial anogenital y cáncer
40	Neoplasia intraepitelial anogenital
41	Carcinoma escamoso celular cutáneo
42	Neoplasia intraepitelial anogenital
43	Neoplasia intraepitelial anogenital
44	Neoplasia intraepitelial anogenital
45	Neoplasia intraepitelial anogenital y cáncer
46	Lesiones de Epidermodisplasia Verruciforme
47	Lesiones de Epidermodisplasia Verruciforme
48	Carcinoma escamoso celular cutáneo
49	Verrugas planas en inmunosuprimidos
50	Lesiones de Epidermodisplasia Verruciforme

51	Neoplasia intraepitelial anogenital y cáncer
52	Neoplasia intraepitelial anogenital y cáncer
53	Neoplasia intraepitelial anogenital
54	Neoplasia intraepitelial anogenital
55	Neoplasia intraepitelial anogenital
56	Neoplasia intraepitelial anogenital y cáncer
57	Papilomas bucales y papiloma sinusal invertido en maxilar
58	Neoplasia intraepitelial anogenital y cáncer
59	Neoplasia intraepitelial anogenital
60	Quiste epidermoide
61	Neoplasia intraepitelial anogenital
62	Neoplasia intraepitelial anogenital
63	Verruga en piel
64	Neoplasia intraepitelial anogenital
65	Verruga pigmentada
66	Carcinoma Cervical
67	Neoplasia intraepitelial anogenital
68	Neoplasia intraepitelial anogenital
69	Neoplasia intraepitelial anogenital y cáncer
70	Papiloma vulvar
71	Neoplasia intraepitelial anogenital
72	Papiloma bucal (paciente con HIV)
73	Papiloma bucal (paciente con HIV)
74	Neoplasia intraepitelial anogenital
75	Verruga común
76	Verruga común
77	Carcinoma de células escamosas
80	Piel normal
82	Neoplasia intraepitelial vaginal

Tabla 2. CLASIFICACIÓN DEL VPH DE ACUERDO AL EPITELIO DONDE SE DESARROLLA LA INFECCIÓN

Epitelio cutáneo	1,2,3,4,6,6,7,8,9,10,11,12,14,15,17,19, 20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,36,37,38, 41,46,47,48,49,57,63,65,75,76,77.
Epitelio de la región ano-genital	5,6,11,16,18,30,31,33,35,39,42,43,44,45, 51,52,53,54,55,56,57,58,66,70.
Mucosa bucal	1,2,3,4,6,7,10,11,13,16,30,31,32,33,45, 52,55,57.

Tabla 3. CLASIFICACIÓN DEL VPH DE ACUERDO AL RIESGO DE INDUCIR LESIONES PREMALIGNAS

VPH DE ALTO RIESGO	16,18,31,33,35,39,45,51,52,55,56,58.
BAJO RIESGO	6,11,42.
SIN RIESGO	30,40,43,44,53,54,57.

LESIONES PREDOMINANTES BENIGNAS

En las lesiones papilomatosas el genoma viral se replica como episoma extracrosomal en el núcleo de las células epiteliales basales y suprabasales. La replicación vegetativa completa con producción de viriones intactos se encontraron en las células epiteliales superficiales y diferenciadas.¹⁷

Verrugas cutáneas

El virus se transmite de una piel infectada, incluso por contacto directo o a través de fomites, y entra a su nuevo huésped como abrasiones. Albercas y vestidores son fuentes de infección, y las verrugas de piel son más propensas a afectar a grupos de edad joven.¹⁴

Las verrugas planas

Como su nombre lo indica, son planas y más lisas que las verrugas comunes; también afectan predominantemente a niños. "Las verrugas de carniceros", causada por el VPH-7, son por riesgo ocupacional. El por qué afecta a carniceros es un misterio; ya que ciertamente no hay relación entre éste y cualquiera de los papilomavirus de los bovinos.¹⁴

LESIONES MALIGNAS O POTENCIALMENTE MALIGNAS

Estas lesiones generalmente contienen un genoma viral desorganizado.

Pápulas bowenoides.

Este síndrome se manifiesta como múltiples pápulas en el pené o vulva; usualmente se observa en gente joven y aunque, usualmente es



benigna puede llegar a malignizarse. Toma su nombre de la enfermedad de Bowen, la cual ocurre en gente mayor y no se asocia al VPH ^{14,17}

Displasia intra-epitelial premaligna

Pueden aparecer irregularidades en el patrón histológico del epitelio (atipia) en el pené, vulva (neoplasia intraepitelial vulvar, VIN9, vagina VAIN), o cérvix (CIN). Están clasificados de acuerdo al grado de displasia y la forma más severa 8CIN 3 en el caso de lesiones cervicales, las cuales involucran todas las capas del epitelio estratificado, tiene gran posibilidad de progresión de metástasis del carcinoma. Ahora se sabe que muchas de estas lesiones están asociadas con el papilomavirus. Los VPH tipo 16 y 18, en particular y están implicado en la causa de carcinoma tanto de cérvix y pené.¹⁴

Infecciones laríngeas con VPH

Es probable que los tipos de VPH que causan verrugas en la laringe juvenil son las mismas que las que se asocian con verrugas genitales, llamadas VPH-6 y 11; estas pueden ser transmitidas durante el alumbramiento y establecer una infección persistente. Aunque tienden a recurrir después del tratamiento, estos papilomas no llegan a malignizarse en niños; no es lo mismo para los adultos en el que se asocia con el VPH-16, el cual puede presentarse cambios carcinomatosos. ¹⁴

Epidermodisplasia verruciforme

Esta es una enfermedad autosómica recesiva asociada a defectos en la función y número de células T, sin presentar alguna otra variedad de deficiencia inmunitaria. Las múltiples lesiones planas pueden persistir por años, se asocian a un amplio rango de tipos de VPH y pueden malignizarse, especialmente en áreas de los pies que están expuestas a la luz solar. ¹⁴



Pacientes inmunosuprimidos

Receptores de aloinjertos que reciben tratamiento de inmunosupresión están propensos a desarrollar carcinoma de células escamosas de la piel; se ha demostrado que la presencia VPH-5 es mínima en estos pacientes.¹⁴

PATOLOGÍA

Una señal característica de las verrugas de piel benignas es la hiperqueratosis, proliferación masiva de capas de queratina de la dermis. Particularmente en las verrugas plantares, hay profundas extensiones de epidermis hipertrófica. Están presentes células grandes, claras, vacuolas en la capa granular; más pronunciadas en la verruga plana que en la verruga vulgar. Hay muchas inclusiones citoplásmicas rojas las cuales no son de origen viral, pero que consisten en gránulos anormales grandes queratohialinos. De cualquier forma, en los típicos viriones del papilomavirus se pueden observar inclusiones basófilas en el núcleo de células epidérmicas en un microscopio electrónico.¹⁸

A pesar de su amplia distribución, muestran un alto grado de tropismo celular, es decir únicamente infectan epitelios secos (piel) y mucosas (bucales y genitales) induciendo la formación de lesiones benignas (verrugas o papilomas), y en asociación con ciertos cofactores pueden producir carcinomas.¹⁸

Los papilomavirus infectan las células escamosas y producen una vacuola citoplásmica característica, en un proceso llamado koilocitos. Los koilocitos son el rasgo típico de una infección causada por los virus.

La histología del condiloma acuminado es algo similar excepto por la hiperqueratosis, que no es una señal característica. La presencia de células vacuoladas en los cortes cervicales es útil en el diagnóstico. Son conocidos como koilocitos ("células vacías") por su apariencia en preparaciones teñidas,

pero el termino es inapropiado ya que la apariencia de vacuolas vacías contienen gran cantidad de viriones. (Figura 5). De esta forma, la histopatología de las lesiones de papilomavirus se unen a aquellas con cambios precancerosos y cancerosos.¹⁴

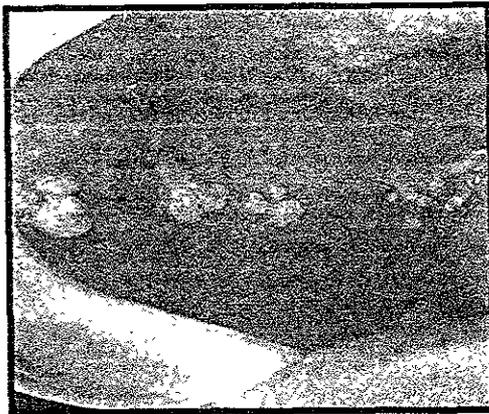


Fig 5. *Condiloma Acuminatum*

RESPUESTA INMUNE

El error al cultivar papilomavirus ha obstruido la habilidad para descifrar las reacciones inmunes a la infección. Se sabe de estudios de inmunofluorescencia que los anticuerpos IgM e IgG pueden aparecer, particularmente, en aquellos con verrugas regresivas, pero no en aquellos en los que tienen verrugas y anticuerpos. Por otro lado, las CMI, pueden ser iguales o más importantes, puesto que las lesiones regresivas contienen muchos linfocitos, predominantemente del supresor-T subclase (CD8), además células cooperadoras-T (CD4). La evidencia de la importancia de la respuesta inmune está proporcionado por pacientes epidermodisplasia verruciforme, quienes tienen un defecto inmune innato, y por la alta prevalencia de pacientes inmunosuprimidos con verrugas.^{14,15}

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

La presencia de lesiones verrugosas es usualmente tan obvia a la vista, apoyado cuando es necesario por un lente de aumento, excepto por la determinación, cuando se trate de una lesión benigna o maligna. Las apariencias histológicas son características y el frotis del Papanicolau pueden revelar señales de diagnóstico, notando la presencia de células vacuoladas (koilocitos). La presencia del VPH --- pero no su tipo --- se pueden verificar por un antisuero contra partículas BPV rotas (o desorganizadas) Para tipificar al VPH en lesiones, el recurso debe ser la técnica de hibridización del DNA, el cual no es aún un procedimiento de rutina. ¹⁴

TRATAMIENTO

Las verrugas cutáneas se tratan por lo común con nitrógeno líquido, mientras que las plantares pueden removerse con cirugía o tratarse con ácido salicílico tópico. ⁵

Las verrugas de piel pueden necesitar tratamiento en el campo estético o, en el caso de las verrugas plantares, por el dolor y la incapacidad para caminar. Pueden removerse con tratamiento con podofilina, extraída de las raíces de los mandrakes americanos se ha observado que es adecuado autorizar la eliminación quirúrgica de las verrugas. Existen varios métodos de tratar las lesiones cervicales, incluyendo congelación y biopsia cónica. Las verrugas laríngeas recurrentes pueden ser removidas quirúrgicamente, pero nunca deben ser tratadas con radiación, ya que esto induce a cambios malignos. La inyección de interferón dentro de las lesiones ha tenido éxito limitado, pero no en todos los pacientes así tratados. ¹⁴

HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL

La hiperplasia epitelial focal o enfermedad de Heck se inició como una entidad aislada en 1965, lo cual eliminó la confusión que existía sobre este trastorno que antes se denominó Hiperplasia Poliposa múltiple, verruga o papiloma. Los estudios iniciales describen la lesión en indios americanos de Estados Unidos, Brasil y en los esquimales; sin embargo, estudios más recientes identifican poblaciones y en grupos étnicos que presentan la lesión e incluyen sudafricanos, mexicanos y centroamericanos. Caracterizada por múltiples pápulas, placas o inflamación de la mucosa bucal, asintomática.^{7,10}

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Se presentó evidencia convincente de que el VPH de subtipo 13 y el 32 tienen una función etiológica importante, hay otros factores que van desde irritación local de bajo grado, un carácter hereditario autosómico dominante a deficiencias vitamínicas que se proponen como causa de este trastorno así también un estado del huésped inmunocomprometido y asinamiento.^{7,8,20}

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Este trastorno se caracteriza por la presencia de masas múltiples nodulares de tejido blando que se distribuyen sobre las superficies de la mucosa, en especial de la bucal, labial y lengua, las lesiones son pequeñas, con un diámetro que oscila entre 0.1 y 0.5 cm, aunque su confluencia puede originar lesiones de mayor tamaño. (figura 6)^{7,8,9,15,20}

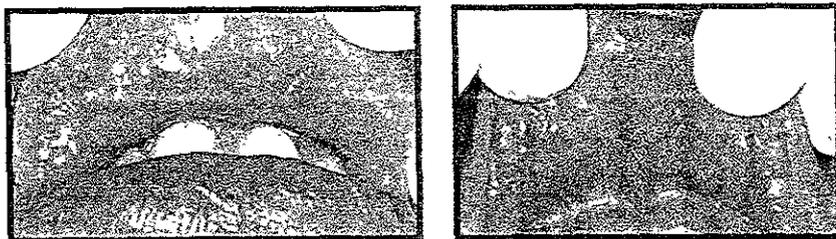


Fig 6 Hiperplasia Epitelial Focal.

Las lesiones aparecen como pápulas a menudo similares en color a la mucosa adyacente o blancas. Las lesiones son sésiles y asintomaticas de aspecto fibroso.

Al principio descritas en los niños, se sabe ahora que este trastornó afecta a pacientes en una gama amplia de edad; también se nota una distribución igual de genero. (figura 7)^{7,8,9,15}

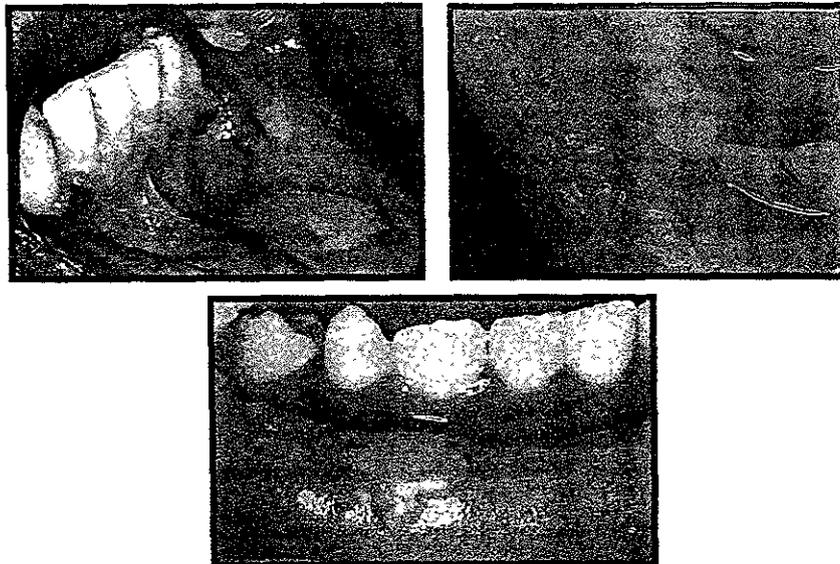


Fig 7. La Hiperplasia Epitelial Focal se presenta a cualquier edad.



HISTOPATOLOGÍA

La acantosis y engrosamientos de paraqueratina son hallazgos constantes; también se observan agrupamientos prominentes y fusiones de los bordes epiteliales. Elementos más superficiales demuestran cambios granulares citoplasmáticos y fragmentación del núcleo. En los estudios ultraestructurales se observan, dentro de las células espinosas superficiales, partículas similares a virus que están dentro de los núcleos y el citoplasma vacuolado claro (koilocitos) que presentan un patrón parecido al de cristal y miden alrededor de 50 nm, que indican infección por el VPH. La capa de células basales muestra un aumento de la actividad mitótica. El tejido conjuntivo asociado puede ser laxo y estar bien vascularizado, presentando un infiltrado variable de linfocitos.^{7,15}

Existe una auténtica hiperplasia del tejido epitelial de todas sus zonas. Las papilas están ensanchadas en la base y profundizan más de lo normal en la dermis subyacente. Los cambios nucleares en la capa granulosa son evidentes y una modificación inflamatoria crónica inespecífica a nivel del corion afectando todos los tejidos que se encuentran en las zonas en que están incluidas de las glándulas salivales menores, todas las cuales ofrecen, en mayor o menor grado, una afectación del conducto o de los lobulillos. (figura 8)^{8,9}

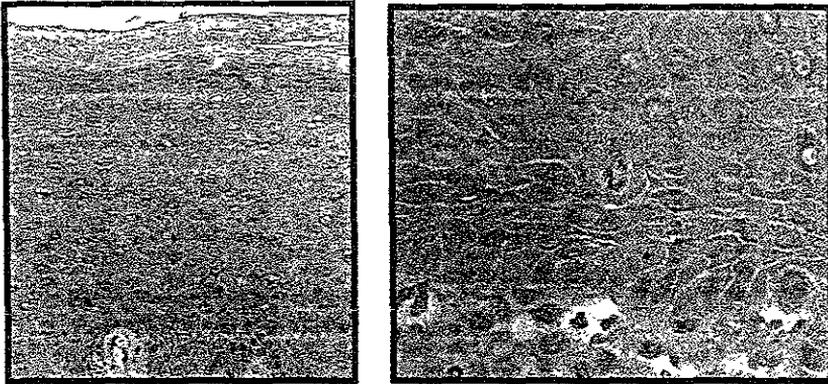


Fig 8. Hiperplasia Epitelial Focal donde se observa paraqueratosis, acantosis y células mitosoides

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Debe incluir verruga vulgar y papilomas escamosos múltiples, además de lesiones de la mucosa bucal, características del síndrome de Cowden o de hamartomas múltiples. También debe diferenciarse de las lesiones de la enfermedad de Darier, de las manifestaciones bucales de la enfermedad de Crohn y de piostomatitis vegetante.⁷

TRATAMIENTO

El manejo de estas lesiones debe ser conservadora en niños porque puede ocurrir resolución espontánea en algunos meses o varios años. No existe un tratamiento particular, sobre todo cuando la lesión es extensa. Si se encuentran pocas lesiones puede indicarse extirpación quirúrgica como modalidades de tratamiento con eficacia variable incluyen la crioterapia, la excisión con láser, aplicación tópica de 25% de resina podofilina y terapia vitamínica. En muchos casos se observa regresión espontánea de las



lesiones, quizá como manifestación del reconocimiento de los virus por inmunidad celular.^{7,20}

PAPILOMA

Lesión blanca exofítica, benigna y que aparece preferentemente en personas jóvenes y adultos, sin predilección de ningún género.⁸

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

El papiloma escamoso es una proliferación benigna de la superficie epitelial usualmente causado por el papiloma virus humano asociado a los subtipos 6 y 11. Es la lesión papilar mas común que afecta la mucosa bucal y esta en relación a la verruga vulgar. Lesión que ocurre principalmente entre los 20 a 50 años.^{8,11,16}

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Se trata de una neoplasia pediculada, blanca y exofítica, de aspecto muy característico, con la parte superficial y periférica conformada por múltiples picos de aguja agrupados en su base, aspecto de coliflor (figura.9). Las lesiones originadas en un epitelio no queratinizante normal tendrán el mismo color que los tejidos adyacentes o, acaso algo más rojas (figura 10). Por su parte, los papilomas del paladar duro, encías, lengua y labios suelen ser recubiertos de queratina o paraqueratina y tienen una coloración blanca, Los papilomas no queratinizados acostumbran a ser blandos, mientras que los recubiertos de una gruesa capa de queratina pueden presentar cierta dureza (figura 11).

La movilidad es grande y no sangra en momento; no presenta sintomatología, por lo que el paciente conlleva su lesión durante años. La localización es muy variada, se presenta con mayor frecuencia en la zona

retrocomisural de la región yugal, en el borde cutáneo-mucoso del labio y en la encía vestibular en el espacio de la papila interdientaria, o bien en los bordes y dorso de la lengua (figura 12).^{8,9}

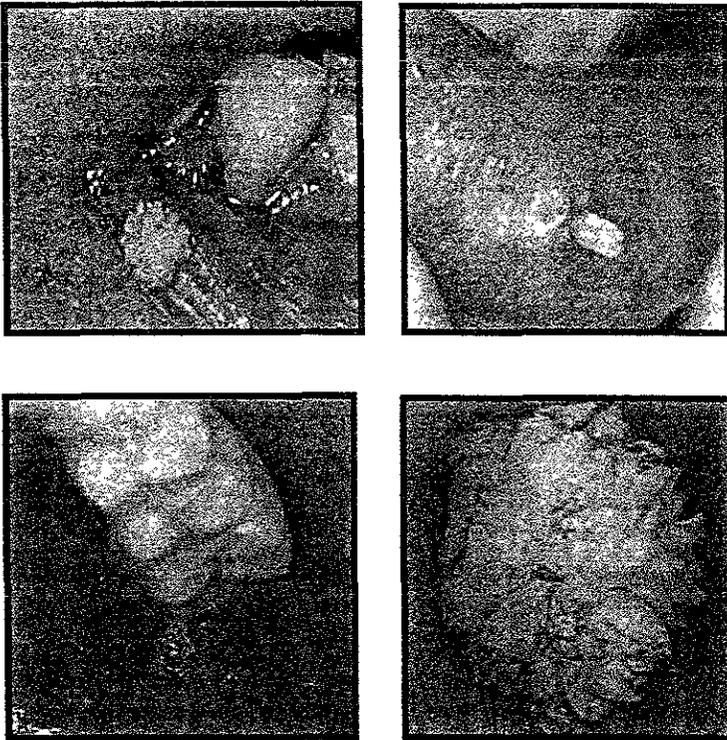


Fig 9. **Papiloma en labio** con queratinización (arriba). Apariencia papilar (abajo)

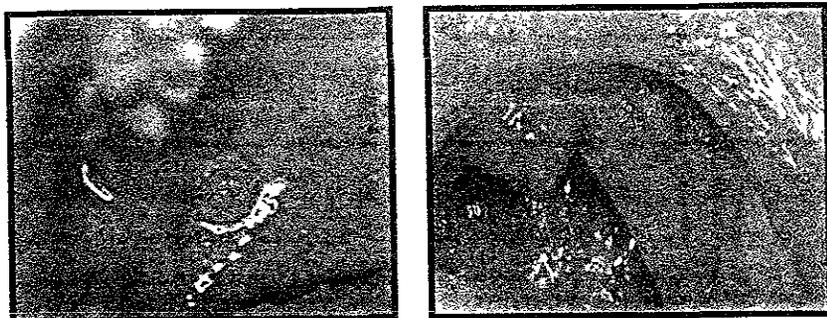


Fig 10. Lesiones del mismo color de la mucosa adyacente



Fig. 11. Papiloma en encía (papila interdental)

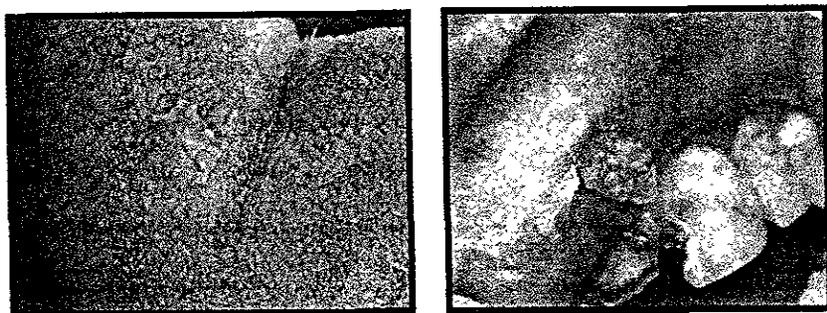


Fig 12. Se presenta en diferentes zonas

HISTOPATOLOGÍA

Se trata de una neoplasia propia del tejido epitelial escamoso; formada por un tejido de epitelio proliferativo, que asienta sobre excrescencias del estroma, constituido, a su vez, por un tejido conjuntivo bien irrigado por una abundante cantidad de vasos de pared fina. Sobre este epitelio existen invaginaciones alargadas de las papilas del tejido conectivo intrapapilar. Hay una evidente hiperqueratosis de las capas superficiales, aunque de forma no homogénea en todas sus áreas, mientras que en la zona basal pueden existir algunas células mitóticas sin mayor significación, pero una franca disqueratosis maligna. La evolución del papiloma es siempre la misma y, tras conseguir un cierto crecimiento, se detiene, al iniciarse un proceso de descamaciones sucesivas de las capas periféricas.⁸



Fig 13. **Papiloma de células escamosas:** Se observa tejido conectivo fibroso denso cubierto por epitelio escamoso estratificado hiperqueratinizado



DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Las lesiones verrucosas o verrugas de la mucosa bucal que miden más de unos cuantos centímetros no pueden ser rápidamente clasificadas clínicamente como papiloma. En estos casos la posibilidad de leucoplasia verrucosa, hiperplasia verrucosa y carcinoma verrucosa se deben considerar. El diagnóstico diferencial también debe incluir el condiloma acuminado, molluscum contagiosum, hiperplasia epitelial focal y verruga vulgar.^{8,10}

TRATAMIENTO

Solo puede existir en la extirpación quirúrgica, es el tratamiento de elección.^{8,11}

VERRUGA VULGAR

La verruga vulgar o la común es una lesión exofítica de piel causada por el papovavirus humano. La mucosa bucal se afecta rara vez aunque ocasionalmente se observan lesiones en el vermellón del borde del labio y la piel adyacente. Es una hiperplasia epitelial benigna como respuesta al grupo de virus papovavirus. Los subtipos 2 y 6 de VPH están presentes en casi todas estas lesiones.^{11,15}

Las verrugas aparecen del mismo color de la mucosa adyacente, pequeñas pápulas hiperplásicas o como crecimientos papilares compuestos de múltiples proyecciones blancas filiformes.¹²

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Son mas comunes en la infancia y la adolescencia y se transmiten por contacto directo. La autoinoculación de sitios periféricos puede existir, así, como las verrugas raramente ocurren en la cavidad bucal, cuando aparecen

se encuentran en la unión del borde vermellón con la piel. El curso y el pronóstico de la verruga varía algunos se resuelven en pocos meses, mientras que otros persisten por periodos de un año o mas. Eventualmente tienen a la regresión espontánea.¹²

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las lesiones son pápulas o nódulos exofíticos, queratinizados y sésiles con superficies “verrucosas” (coliflor) presenta formaciones puntiformes blancas, cortas y achatadas, perfectamente definidas, las lesiones de la piel y la mucosa bucal son de aspecto similar, salvo en que las lesiones bucales suelen ser blancas, mientras que las lesiones cutáneas suelen ser de color marrón grisáceo (Figura 14). Esta diferencia de coloración entre las lesiones cutáneas y las mucosas está relacionada principalmente con el entorno húmedo de la boca en comparación con el entorno seco de la superficie cutánea.^{8,15}

Las lesiones son asintomáticas y firmes a la palpación . La verruga vulgar es de lento crecimiento y generalmente mide menos de un centímetro La porción exofítica de la lesión es angosta en comparación con la base ancha. Esta infección viral afecta primero las manos y los dedos de los niños y jóvenes adultos. Las verrugas de las regiones bucal y peribucal se encuentran típicamente en el borde del vermellón de los labios o el paladar las lesiones bucales implicadas resultan del contacto viral directo con las lesiones en mano.¹¹

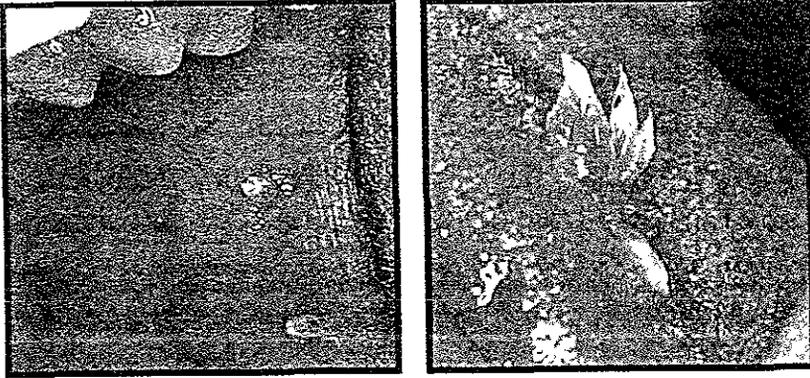


Fig 14. Verruga vulgaris en la mucosa vestibular y en lengua

HISTOPATOLOGÍA

Si la lesión es biopsiada se verán proliferación de cuerpos incluidos y marcas del estrato celular granular. Muestra acantosis e hiperqueratosis; típicamente, las puntas de los clavos epiteliales elongados convergen hacia el centro de la lesión y en algunos casos la presencia de corpúsculos de inclusión^{8,12,13}

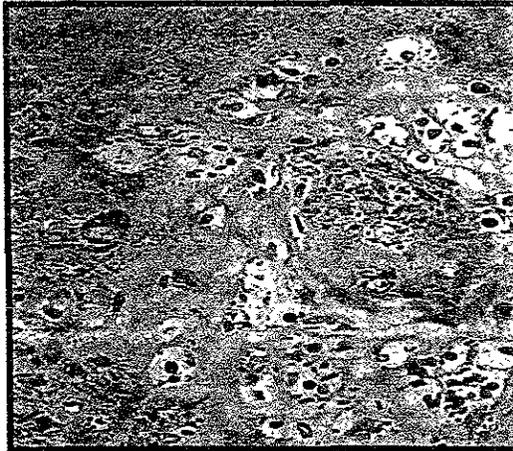


Fig 15 Son células epiteliales vacuoladas con cuerpos de inclusión intraepitelial eosinófilos con gránulos de queratohialina basófilos.

Las lesiones están constituidas por proliferaciones epiteliales papilares que contienen múltiples proyecciones digiformes que presentan hiperqueratosis y una destacada capa de células granulosas. Existen grados leves de Hiperplasia Basal, así como crestas epiteliales orientadas radialmente. Se ha observado un número variable de células epiteliales superficiales con núcleos retraídos y aclaración perinuclear (koilocitos), lo cual indica infección por el VPH. El tejido conjuntivo presenta espacios vasculares dilatados y cantidades variables de células de la inflamación crónica. El estudio ultraestructural e inmunohistoquímico de las lesiones muestra partículas víricas. ¹⁵



Fig 16. **Inmunohistoquímica** donde se observa una tinción para DNA viral



Fig 17. **Microfotografía** a bajo aumento revela epitelio escamoso estratificado hiperqueratinizado, acantosis y clavos epiteliales orientados radialmente que convergen.

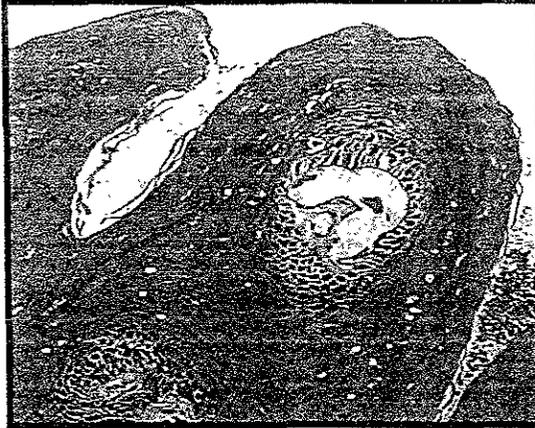


Fig 18. Lesión verrucosa en donde se observan células epiteliales con núcleos pignóticos y citoplasma hialino los cambio sugieren infección del virus del Papiloma humano.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

La localización y el tamaño comparativo de la lesión se basa en la distribución de características entre la verruga vulgar y el papiloma escamoso. Las verrugas múltiples de labio pueden sugerir la posibilidad de condiloma acuminado o hiperplasia epitelial focal, pero estas condiciones multifocales son típicamente limitadas a las superficies mucosas húmedas.¹¹

TRATAMIENTO

El curso y el pronóstico de la verruga varía, algunos se resuelven en pocos meses, mientras que otros persisten por periodos de un año o mas. Eventualmente tienden a la regresión espontánea pero es rara. Se usan materiales queratinolíticos como el aceite de linasa, ácidos (12% de ácido salicílico), y podofilina (una solución de benzodina al 25%). La excisión de las lesiones intrabucales es la elección de la verruga bucal.^{11,12,15}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Virus del Papiloma Humano (Hiperplasia epitelial focal, papiloma y verruga vulgar), necesita un registro de las manifestaciones específicas en la población mexicana para poder analizarlas, por medio de sus características, su frecuencia, su predilección. Estos datos permitirán conocer más a fondo estas enfermedades enfocandonos a la sociedad mexicana.

JUSTIFICACIÓN

En la actualidad no se han encontrado reportes sobre la incidencia de las manifestaciones orales del Virus del Papiloma Humano (Hiperplasia epitelial focal, papiloma y verruga vulgar) en nuestro país. Por lo que es importante saber cuales son las características representativas que manifiestan estas lesiones, para poder ayudar a mejorar el diagnóstico, pronóstico, tratamiento y prevención de éstas.

En el Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología de la UNAM se reciben especímenes de diversas patologías, entre ellas las causadas por el Virus del Papiloma Humano con sus diversas manifestaciones bucales como la hiperplasia epitelial focal, papiloma y verruga vulgar las cuales se analizaran para el estudio.

OBJETIVOS GENERALES

Se conocerá la prevalencia desde los años de 1996 al 2001 del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología de la UNAM de la Hiperplasia epitelial focal, papiloma y verruga vulgar; determinando la población, las características clínicas e histológicas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Se analizará la prevalencia de edad en la Hiperplasia Epitelial Focal, Papiloma y Verruga Vulgar individualmente.
2. Se analizará la prevalencia de género de la Hiperplasia Epitelial Focal, Papiloma y Verruga Vulgar individualmente.
3. Se analizará la prevalencia de la localización de la Hiperplasia Epitelial Focal, Papiloma y Verruga Vulgar de cada una de ellas.
4. Se analizará cual de estas patologías es la mas frecuente entre ellas, el crecimiento anual de cada una y la tendencia de cada una por bimestre.

HIPÓTESIS ESTADÍSTICA

La presencia de VPH se asocia al hombre en un 70%

La mayor frecuencia presentada en VPH de las diferentes patologías esta el Papiloma en un 60%

La presencia de Hiperplasia Epitelial focal está asociada a los niños en un 80%

$H_0 = PVOCP = 70\%$

$H_A = PVOCPB \neq 70\%$

$H_0 = PVOCP = 60\%$

$H_A = PVOCPB \neq 60\%$

$H_0 = PVOCP = 80\%$

$H_A = PVOCPB \neq 80\%$

TIPO DE INVESTIGACIÓN

- Retrospectiva
- Transversal

MATERIAL Y MÉTODO

- 3784 expedientes histopatológicos
- 1 computadora

Se obtuvo del archivo del Laboratorio de Patología Clínica y Experimental de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología de la UNAM, 150 expedientes clínicos de pacientes con hiperplasia epitelial focal, papiloma y verruga vulgar del periodo de 1996 al 2001.

Obteniendo de éstos la edad, género, localización y el diagnóstico clínico e histopatológico de los expedientes del laboratorio. Se registró, analizó y ordenaron los datos .

POBLACIÓN DE ESTUDIO Y MUESTRA

150 expedientes con diagnóstico confirmado histológico de Hiperplasia Epitelial Focal, Papiloma y Verruga Vulgar, con referencias clínicas de pacientes remitidos de hospitales o consultorios particulares así como también pacientes internos de las clínicas de la Facultad de Odontología y sus clínicas en la DEPel de la UNAM.



CRITERIOS

INCLUSIÓN

Son todas aquellas enfermedades que son producidas por el Virus del Papiloma Humano, que tengan manifestaciones bucales de mayor frecuencia.

EXCLUSIÓN

Son todas aquellas enfermedades que no corresponden al Virus del Papiloma Humano en cavidad bucal.

RESULTADOS

La representación del VPH en el laboratorio de patología bucal desde 1996 al 2001 presenta con mayor frecuencia al papiloma con 48%, siguiendo la verruga vulgar de 36.66% y en menor frecuencia a la Hiperplasia Epitelial Focal (Heck) con el 15.33% de toda la población .(Tabla 1)

Se presentó en la frecuencia de edad mayor incidencia del VPH en la segunda, cuarta y después de la quinta década de la vida. En la Hiperplasia Epitelial Focal se presenta con mayor incidencia en la primera, segunda, tercera y quinta década de la vida. El Papiloma presenta mayor incidencia desde la cuarta década de la vida en adelante. La Verruga Vulgar se presenta a cualquier edad .(Tabla 2)

La localización del VPH no es específica, solo sus enfermedades particulares. La Hiperplasia Epitelial Focal se presenta en mayor número en mucosa bucal y lengua. La predilección del Papiloma es paladar duro, paladar blando, encía y lengua aunque puede presentarse en cualquier zona de la cavidad bucal. En la Verruga Vulgar hay mayor predilección en lengua piel y encía pero se presenta también en comisura, mucosa bucal y labial.(Tabla 3)

	1996	1997	1998	1999	2000	2001	TOTAL
Heck	7	2	7	1	4	2	15.33%
Papiloma	8	12	15	6	17	14	48%
Verruga vulgar	16	18	8	6	5	2	36.66%

Tabla 4. Numero de casos por año

	0 - 9 años	10 - 19 años	20 - 29 años	30 - 39 años	40 - 49 años	50 - adelante
Heck	3	9	4	1	1	5
Papiloma	5	9	6	11	14	27
Verruga vulgar	5	10	10	9	11	9

Tabla 5. Numero de casos por década de vida

Localización	Heck	Papiloma	Verruga vulgar
comisura	1	2	6
encia	1	11	7
labio	4	4	2
lengua	8	22	20
mucosa bucal	7	1	6
mucosa labial	8	3	6
orofaringe	0	1	0
paladar blando	0	11	0
paladar duro	0	13	1
piel	0	4	8
piso de boca	0	2	0

Tabla 6. Numero de casos por localización

En cuanto a la edad, la Hiperplasia Epitelial Focal se presentó en mayor cantidad de casos de 10 a 19 años, 9 casos (39.13%); de 50 años se presentaron 5 casos (21.73%); de 20 a 29 años, 4 casos (17.39%); de 0 a 9 años, 3 casos (17.39%); de 30 a 39 y 40 a 49 años se presentaron la misma cantidad 1 caso cada uno (4.34% cada uno). Grafica 1 y 2

Asimismo, el Papiloma se presentó con mayor frecuencia a los 50 años presentándose 27 casos (37.5%); de 40 a 49 años de edad se presentaron 14 casos (19.44%); de 30 a 39 años, 11 casos (15.27%); de 10 a 19 años, casos (12.5%); de 20 a 29 años, 6 casos (8.33%) y de los 0 a 9 años, 5 casos (6.94%). Grafica 3

De igual forma, la Verruga Vulgar presentó mayor frecuencia de los 40 a 49 años con 11 casos (20%); de 10 a 19 años y 20 a 29 años presentaron la misma cantidad de casos (10 casos), y el mismo porcentaje(18.18%); de 30 a 39 años y 50 años presentaron la misma cantidad de casos (9 casos) y

de porcentaje (16.36%), de 0 a 9 años presentaron 5 casos(9.09%) y hubo un solo caso que no tuvo marcado la edad (1.82%). Grafica 4

La prevalencia del género femenino en la Hiperplasia Epitelial Focal fue de 73.91% y de 26.08% en los hombres; relación de 2.8:1 hombre. Grafica 5

La prevalencia del género femenino para el Papiloma fue de 51.38% y de 48.61% en hombres; relación de 1:1 Grafica 6

La prevalencia del género femenino en la Verruga Vulgar fue de 45.45% y de 54.54% en los hombres; relación de 1.3:1 mujeres. Grafica 7

La prevalencia en cuanto a la localización de la Hiperplasia Epitelial Focal presentaron mayor frecuencia la lengua y la mucosa labial de 26.06% cada una, siguiendo la mucosa bucal con 23.33%, labio con 13.33%, la encía y la comisura presentaron el 3.33% cada uno, quedo un solo paciente sin localización que fue de 3.33%. Grafica 8

De igual forma, la prevalencia de la localización del Papiloma se presentó con mayor frecuencia en la lengua con un 23.73%, siguiendo el paladar duro con 17.56%, paladar blando y encía presentaron 14.86% cada una, en la piel y labio presentaron 5.4% cada uno, la mucosa labial presento 4%, piso de boca y comisura presentaron 2.7% cada uno y por último la mucosa bucal y la orofaringe presentaron 1.35% cada uno. Grafica 9

Y, la prevalencia de acuerdo con localización de la Verruga Vulgar se presento con mayor frecuencia en la lengua con 35.71%, la piel presentó 14.28%, la encía presentó 12.5%, la mucosa labial, mucosa bucal y la comisura presentaron 10.71% cada uno, labio presentó 3.57% y por último el paladar duro con 1.78%. Grafica 10.

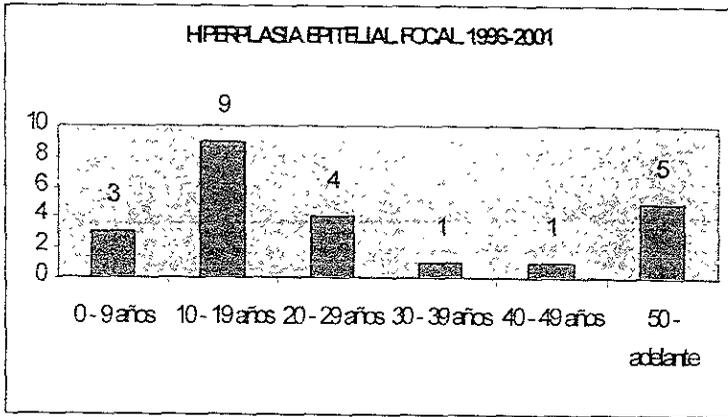
El promedio porcentual del Papiloma fué de 48%, de Verruga Vulgar 36.66% y de la Hiperplasia Epitelial Focal 15.33% en el periodo de 1996 al 2001. Grafica 11.

El promedio porcentual de VPH en el género femenino fué de 52.66% y del masculino de 47.33%. Grafica 12

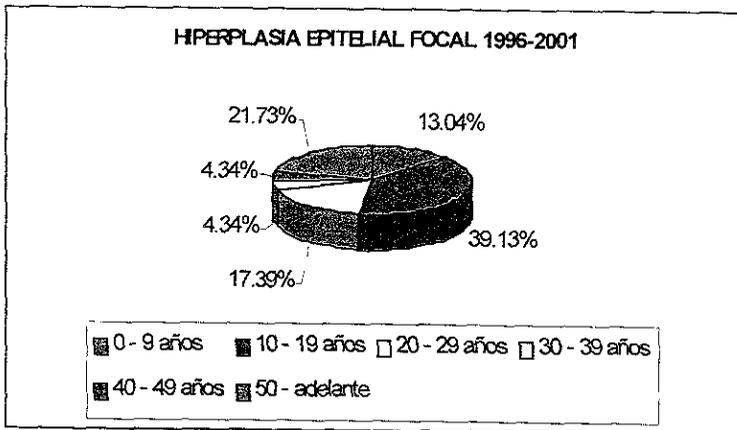
El promedio porcentual del VPH con respecto a las diferentes lesiones que se presentan en el laboratorio fue de 95.83% y del VPH de 4.16%. Grafica 13

Se demuestra en la curva de tendencia para pacientes con VPH por bimestre durante los 6 años. En el bimestre 1 se espera como mínimo 1.5 casos, una media de 3 casos y una máxima de 4.5 casos. Para el bimestre 2 esperamos mínimo 4.8 casos, una media de 9.6 pacientes y una máxima de 14.5 casos máximo. Para el bimestre 3 esperamos mínimo 2.3 casos, una media de 5.5 pacientes y un máximo de 7.7 casos. Para el bimestre 4 esperamos mínimo 1.3 casos, una media de 2.6 casos y un máximo de 3.9 casos. Para el bimestre 5 esperamos mínimo 1.4 casos, una media de 2.8 casos y un máximo de 4.2 casos. Para el bimestre 6 esperamos mínimo 0.8 casos, una media de 1.6 casos y un máximo de 2.4 casos. Grafica 14

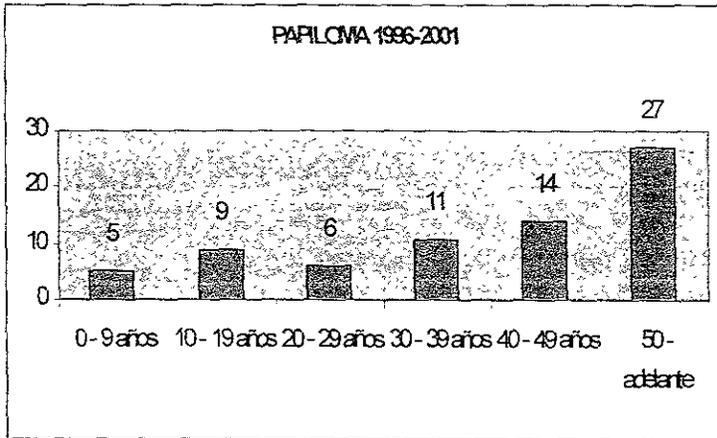
La frecuencia de la verruga vulgar ha ido disminuyendo desde 1996 al 2001 ampliamente, en el Papiloma ha ido incrementándose ligeramente desde los años 1996 al 2001 y la Hiperplasia Epitelial focal ha disminuído ligeramente su incidencia desde 1996 al 2001. Grafica 15



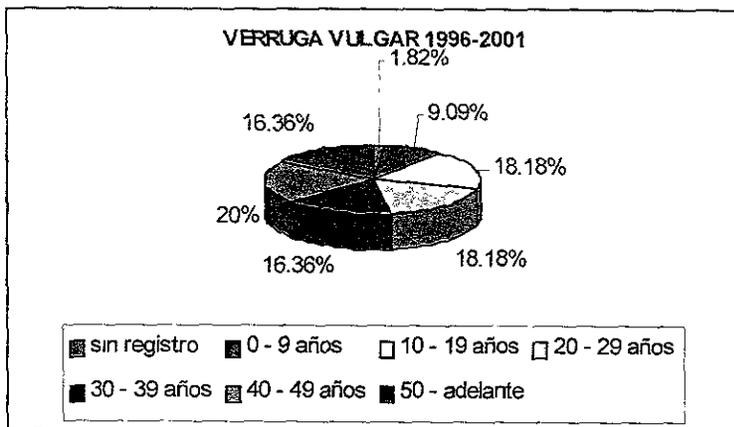
grafica 1 Edad de Hiperplasia Epitelial Focal de los años 1996-2001



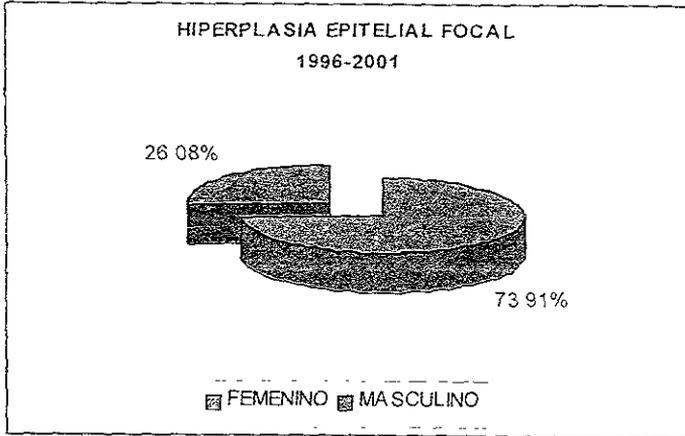
grafica 2 Edad de Hiperplasia Epitelial Focal de los años 1996-2001



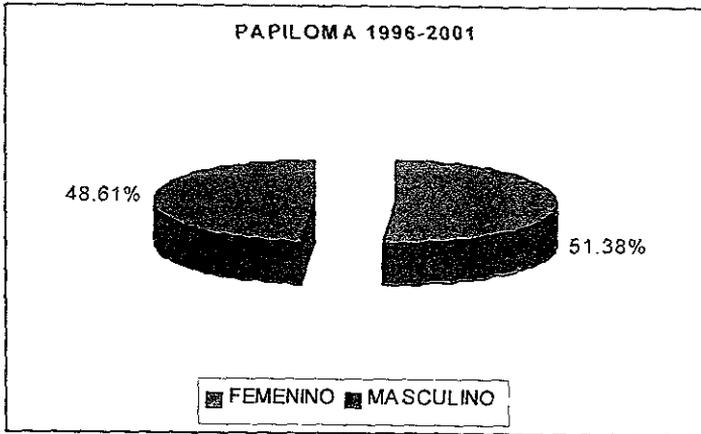
grafica 3. Edad de Papiloma de los años de 1996-2001



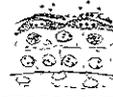
grafica 4. Edad de Verruga Vulgar de los años 1996-2001



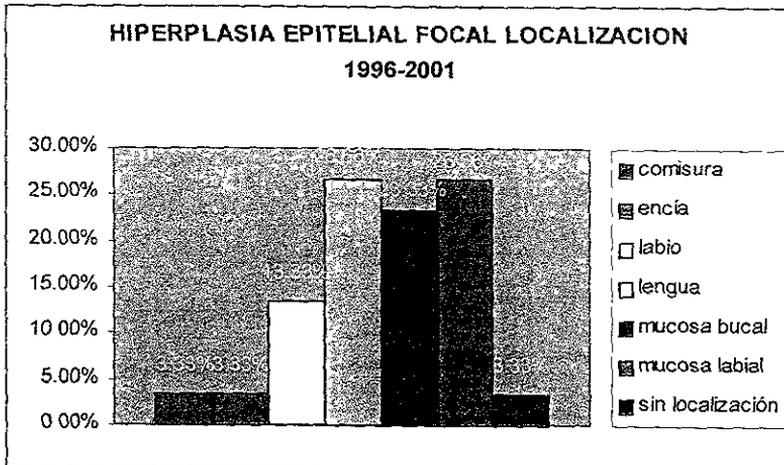
grafica 5. Genero de Hiperplasia Eptelial Focal de 1996-2001



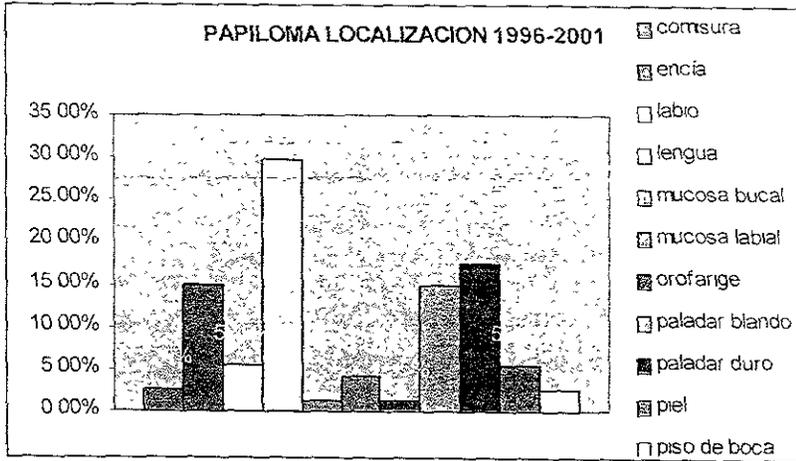
grafica 6 Genero de Papiloma de 1996-2001



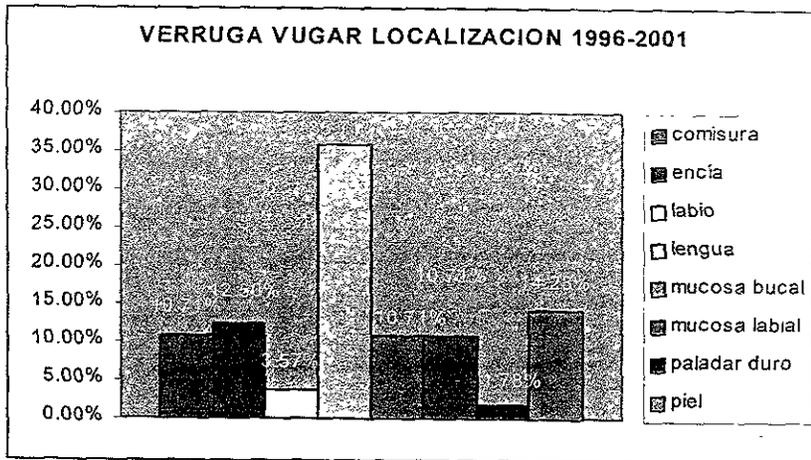
grafica 7 Genero de Verruga Vulgar de 1996-2001



grafica 8. Localización de Hiperplasia Epitelial Focal de 1996-2001



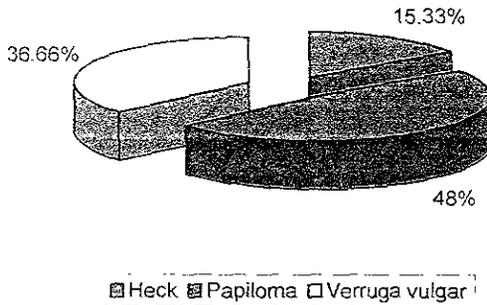
grafica 9. Localización de Papiloma de 1996-2001



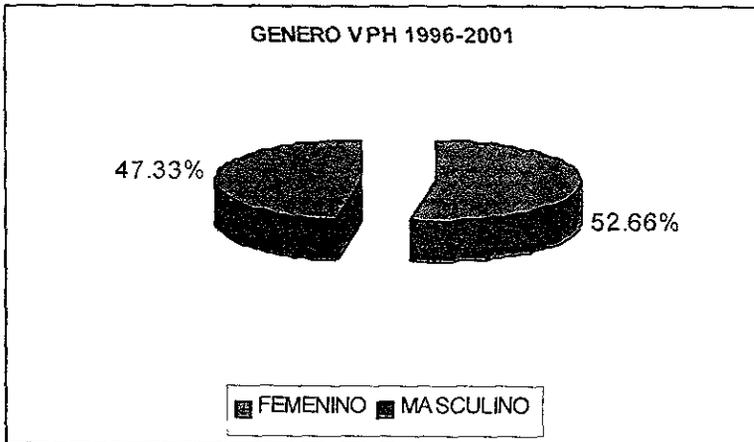
grafica 10. Localización de Verruga Vulgar de 1996-2001



**MANIFESTACIONES BUCALES VPH
1996-2001**



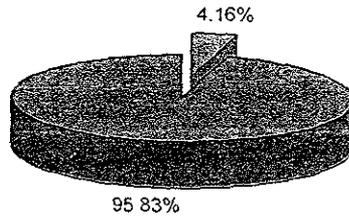
Grafica 11. Principales Manifestaciones de VPH en boca 1996-2001



grafica 12. Principal prevalencia de genero por el VPH de 1996-2001

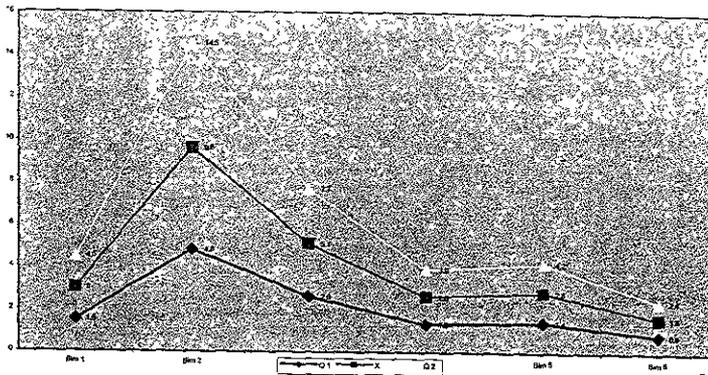


PREVALENCIA DE VPH

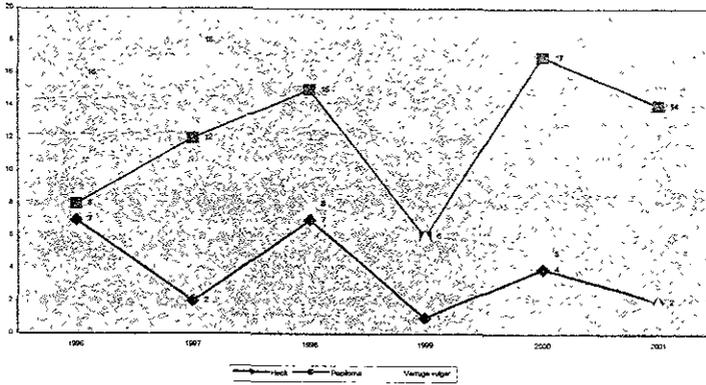


▣ VPH ▣ Diferentes Lesiones

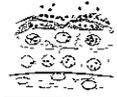
grafica 13 Prevalencia de VPH con las diferentes lesiones presentes en el laboratorio de patología de 1996-2001



grafica 14. Curva de tendencia para pacientes con VPH por bimestre en los 6 años.



grafica 15. Numero de Pacientes con Heck, Papiloma y Verruga Vulgar por cada año del 1996-2001



CONCLUSIÓN

El virus del Papiloma Humano está inclinado hacia las mujeres así también de cada 100 diagnósticos hechos en el laboratorio 4 de ellos estará presente el VPH.

Dentro de las patologías del VPH la más frecuente es el Papiloma seguido por la verruga vulgar y aún menos frecuente la Hiperplasia Epitelial Focal. Con relación a los pacientes atendidos durante los 6 años, la Hiperplasia Epitelial Focal ha ido disminuyendo en cuanto a la frecuencia de casos ligeramente en los últimos años; El Papiloma ha tenido un incremento de casos presentes y la Verruga Vulgar ha disminuido en los últimos años.

Con respecto a la incidencia de la Hiperplasia Epitelial Focal por edad empieza a incrementarse paulatinamente en las 2 primeras décadas de vida y disminuye durante la sexta década de la vida posteriormente se observa un incremento; el genero se presenta 2.8:1 en mujeres; la localización de predilección es la lengua, mucosa labial, mucosa bucal y labio en orden descendente.

La prevalencia del Papiloma por edades es mayor en la primera década de la vida con aumento hasta la sexta, por lo que existe una mayor predisposición hacia la presencia de aumento de edad; en el genero se encuentra distribuido de igual manera en ambos géneros; la localización predilecta es la lengua, el paladar duro, paladar blando y la encía en orden descendente, pero puede presentarse en cualquier parte de la boca.

La prevalencia de la Verruga Vulgar por edad se puede presentar a cualquier edad; en el genero hay una ligera predilección por los hombres; la localización mas frecuente es la lengua, la piel y la encía pero también puede presentarse en otro sitio.



DISCUSIÓN

En la literatura se describe que la Hiperplasia Epitelial Focal se manifiesta sin predilección de género, pero en análisis de frecuencia de los casos se observa mayor predilección en mujeres 2.8:1; Se puede presentar a cualquier edad pero hay mayor predilección en la segunda, sexta, tercera y primera década de la vida en orden descendente.

Así también refiere la literatura del Papiloma se manifiesta que se presenta de los 20 a 50 años, pero en este estudio se muestra a cualquier edad, mas frecuente en la sexta década de la vida y descendiendo paulatinamente el numero de casos en las siguientes décadas de la vida; En la localización esta en la comisura yugal posterior, labio, encía y en la lengua, hay predilección en la lengua, paladar duro, paladar blando y encía.

Los reportes de la Verruga Vulgar manifiestan presencia en la infancia y la adolescencia, se presenta en cualquier edad aunque en menor numero es la infancia; En el género no se menciona, se encontró que hay predilección en las mujeres de 1.3:1; En la localización se refiere predilección en el borde del bermellón de los labios y el paladar, en este trabajo se encontró mayor predilección en la lengua, piel, encía, comisura labial, mucosa labial y mucosa bucal.

En datos recaudados en los meses de marzo y abril existe una mayor presencia de pacientes con VPH y cifra que en meses posteriores hay una disminución paulatina en pacientes.

La Hiperplasia Epitelial Focal a disminuido ligeramente en los últimos años, la Verruga Vulgar a disminuido considerablemente en estos años y el Papiloma a incrementado su prevalencia en los últimos 2 años.



En las historias histopatológicas proporcionadas a los cirujanos dentistas no fueron marcados con exactitud la localización por lo que puede ser una variante para el estudio.

Dentro del expediente no se tiene marcado el nivel socioeconómico para saber el tipo de población arribada a esta institución

En este estudio hubo una disminución de expedientes en el año de 1999 por problemas administrativos dentro de la institución, por lo que fue cerrada

Los datos finales conforme al año 2001 pueden variar porque la investigación finalizo hasta el mes de agosto (de los expedientes histopatológicos del Laboratorio de Patología).



GLOSARIO

Acantosis . Hipertrofia del cuerpo mucoso de Malpighi de la piel.

Anaplasia : Regresión de las células a una forma muy primitiva e indiferenciada

Aneuploidía : Que tiene un número de cromosomas que no es un múltiplo exacto de haploide.

Antígenos . Cualquier sustancia que induce en los animales superiores la formación de anticuerpos y/o de reacciones de hipersensibilidad inmunológica activa.

Atipia : Signo histológico de malignización.

Autoinoculación : Inoculación de un germen patógeno procedente del mismo individuo.

Cápside Cubierta proteínica de los virus, que envuelve y protege el ácido nucleico; es antigénica.

Corion : Membrana exterior del huevo uterino formado por la porción externa de la alantoides sobre el amnios y la membrana vitelina, que se une con esta última para envolver el huevo. // Capa profunda vascular de las mucosas subyacentes al epitelio y a la dermis de la piel.

Digitiformes : En forma de dedo; digitado.

Episoma : Plásmido que se puede integrar reversiblemente en el genoma bacteriano de una determinada especie bacteriana.

Fomite : Sustancia u objeto cualquiera, no alimenticio, que conserva y transmite microorganismos infecciosos.

Genoma : Conjunto de todos los genes de los cromosomas.

Hamartoma : Tumor constituido por una mezcla anormal (en la porción de disposición) de los elementos constitutivos de un tejido.



Hibridación : Producción de híbridos.

Híbrido : Animal o planta originados por cruzamiento de dos especies distintas o de dos variedades de una especie; bastardo, heterocigoto.

Homología : Cualidad de homólogo; identidad morfológica de partes correspondientes.

Homologo : Dícese de cada uno de los órganos pares idénticos entre sí en su forma o estructura o de ambas mitades de un órgano impar.

Inmunodifusión (prueba de) : Prueba de precipitación en la que el antígeno y el anticuerpo se disponen en puntos separados de un gel y al difundir en la masa de éste pueden encontrarse, produciéndose complejos antígeno-anticuerpo y una línea de precipitación.

Inmunolectroforesis : Técnica para identificar proteínas según su movilidad electroforética confirmando después los resultados mediante reacciones inmunológicas.

Interferón : Proteína producida por las células animales en respuesta a determinados inductores como virus, moléculas de RNA, polinucleótidos sintéticos y ciertas especies bacterianas. Es específico de la especie animal en que se origina e inhibe la replicación de cualquier virus, teniendo un importante papel en los mecanismos defensivos inespecíficos antivíricos.

Mitosis : División indirecta de las células germinativas y otras que consisten en la separación ordenada de los cromosomas, duplicados previamente, para formar dos núcleos hijos.

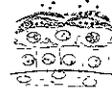
Muridos : Semejante al ratón o rata.

Pedículo : Porción estrecha de un tumor o colgajo que les sirve de base de implantación.

Sésil : Inserto por una base extensa, no pediculado.

Tipificar : Representar el tipo al que pertenece una persona o cosa.

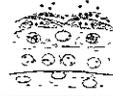
Transcripción : Síntesis de RNA mensajero de acuerdo con el patrón del DNA correspondiente.



Tropismo : Tactismo: movimiento de la materia orgánica influido por causas ambientales; reacción definida de los organismos a los estímulos exteriores.

Vacuolas : Pequeño espacio en el protoplasma de la célula.

Virión : Unidad estructural de los virus, formada por un ácido nucleico (DNA o RNA) y una envoltura proteica (cápside). Algunos virus poseen también una envoltura lipídica (peplo) y/o espículas de glucoproteínas



REFERENCIAS

1. Tay Zavala Jorge: Microbiología y Parasitología Medica; Editorial Méndez; 1er edición; 1993; México.
2. Freema Bob A.: Microbiología de Burrows; Editorial Interamericana McGraw-Hill; 22ª edición; 1989; México DF.
3. Sherris John C.: Microbiología Medica; ediciones Doyma; 1998; Barcelona España.
4. Elmer, Stephen, Dowell, William, Herbest, Washington: Diagnostico Microbiológico Texto y Atlas color, editorial Panamericana; Tercera Edición; 1997; México DF.
5. Levinson Warren, Jawetz Ernest : Microbiología e Inmunología , Autoevaluación y Repaso; Manual Moderno; 2da Edición; 1998; México DF.
6. Pumarola; Rodríguez-Torres A.; García-Rodríguez J.A.; G. Piedrola-Angulo. :Microbiología y Parasitología Medica; Ediciones Científicas y Técnicas, S.A. Salvat Medicina; 2da Edición; 1992; Barcelona España p722 – 725.
7. Regezi Joseph A., James Sciubba : Patología bucal.; Editorial Interamericana McGraw-Hill. 2da Edición; 1995; México DF.
8. Tomás Miguel de Lucas. : Medicina Oral; Salvat Editores; 1988; Barcelona España.
9. Gorlin Robert J, Goldman Henry M.. : Patología Oral Thoma; Salvat Editores; 1973; Barcelona, España.
10. Van Der Waal Isaac, Antón Willem, Van der Kwast Maurits. : Oral Phatology; Quintessence Books; 1988; Chicago Illinois.
11. Coleman Gary C., Nelson Jhon F.. : Principles of Oral Diagnosis; Mosby Year Book; 1993; United States of America.



12. Young William G., Sedano Heddie O. : Atlas of Oral Pathology; University of Minnesota Press; 1981; Minneapolis.
13. Cawson Roderick A., Eveson Jhon W. : Oral Pathology and Diagnosis Color Atlas with Integrated Text; W.B. Saunders Company. Philadelphia. Toronto. , Gowwer Medical Publishing. London. New York; 1987.
14. Collier Leslie and Oxford John. : Human Virology; Oxford University Press; New York. USA. 1993; p.269 - 76.
15. Sapp, Eversole, Wysocki. : Patología oral y Maxilofacial Contemporánea. Harcourt; Madrid , España; p.212-214. falta año.
16. Rubalcava Torres Cristina Viviana; Expresión del Virus de Papiloma Humano en Tejido Fijado en Formol / embebido en Parafina de Especímenes con Diagnóstico de Hiperplasia epitelial Focal, Papiloma y Verruga Vulgar; Facultad de Odontología; UNAM; 2001.
17. Gibbs Adrian J., Calisher Charles H., García-Arenal Fernando. : Molecular Basis of Virus Evolution; Cambridge University Press; USA; 1995; p.455-457.
18. <http://www.uanl.mx/publicaciones/respyn/ii/2/ensayos/papiloma.html>
19. <http://www.mujeleslegendarias.org.ve/SAFESEX.htm>
20. Flaitz, Catherine M. : Pediatric Oral Pathology. 22:2, 2000, 153-154.
21. Fornatora, M; Jones, A.C; Kerpel, S; Freedman, P. :Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology. July 1996, Volume 82, Number 1.
22. Premoli-De-Perocco, G; Ramírez J.L.; Galindo , I. : Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology. July 1998, Volume 86, Number 1.
23. <http://www.uv.es/media-oral/Docencia/Atlas>
24. <http://www.usc.edu/hsc/dental/opath/Diseases/index.html>