



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

VPH Y CAVIDAD ORAL.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

LUZ GISELA GARCÍA RIVAS

TUTORA: Esp. ADRIANA MOLOTLA FRAGOSO



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 ti Mamá por haberme dado una carrera, porque valoro con todo mi corazón lo que has hecho y sacrificado para sacarme adelante y que dentro de todas tus preocupaciones me diste la posibilidad de brillar, eres mi excelente ejemplo de vida a seguir. Creo que mis palabras no bastarían para agradecer todo tu apoyo, gracias por estar siempre a mi lado. Te amo mucho

A ti Fer por ser parte importante de mi vida, por tenerme toda la paciencia sobre todo en mis momentos de desesperación y sobre todo por tu amor incondicional y por motivarme a seguir siempre adelante. Muchas gracias hermana

A mi abuelita gracias por ser el pilar fundamental de todas nosotras, por todo tu cariño y sobre todo por haberme apoyado en todo momento y por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por tu amor. Esto también te lo debo a ti.

A ti Quique porque me has apoyado y has estado conmigo en las buenas y en las malas sobre todo cuando las cosas no me salían y tú sin dudarlo siempre llegabas a ayudarme.

A mi tutora de tesina la Esp. Adriana Molotla por su importante aporte, apoyo y disponibilidad en la realización de mi trabajo y aunque la conocí por muy poco tiempo quiero expresarle mi admiración hacia usted por ser tan comprometida en su trabajo ya que me mostró que es una gran patóloga pero sobre todo un gran ser humano.

Y finalmente a mi **Facultad de Odontología** que a lo largo de estos 5 años de mi vida ha sido mi segundo hogar.

Es para ustedes esta tesina en agradecimiento a todo su amor.

Por mi raza hablará el espíritu.



ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	5
ANTECEDENTES	6
CAPÍTULO 1 Virus del Papiloma Humano	
1.1 Generalidades	7
1.1.1 Estructura del virión	8
1.1.2 Organización y regulación del ADN viral	9
1.1.3 Ciclo de vida	10
1.2 Tipos de VPH	12
1.2.1 Asociación de los tipos de VPH con las lesiones orales	13
1.3 Vías de transmisión	14
1.4 Grupos de riesgo	14
1.4.1 Situación epidemiológica global	14
1.4.2 Situación epidemiológica en Latinoamérica	16
1.4.3 Situación epidemiológica en México	17
1.5 Métodos para la identificación de los VPH	18
1.5.1 Características clínicas	18
1.5.2 Características histológicas	19
1.5.3 Microscopia de luz	20
1.5.4 Inmunohistoquímica	21
1.5.5 Hibridación del ADN	22
1.5.6 Reacción en cadena de la polimerasa	22



CAPÍTULO 2 Papiloma oral

2.1 Definición	24
2.2 Epidemiología	24
2.3 Etiología	25
2.4 Características Clínicas	26
2.5 Diagnóstico Diferencial	27
2.6 Histopatología	31
2.7 Tratamiento	33

CAPÍTULO 3 Verruga Vulgar Oral

3.1 Definición	34
3.2 Epidemiología	36
3.3 Etiología	36
3.4 Características Clínicas	36
3.5 Diagnóstico Diferencial	37
3.6 Histopatología	38
3.7 Tratamiento	41

CAPÍTULO 4 Condiloma Acuminado Oral

4.1 Definición	42
4.2 Epidemiología	43
4.3 Etiología	44
4.4 Características Clínicas	44
4.5 Diagnóstico Diferencial	46
4.6 Histopatología	47
4.7 Tratamiento	49



CAPÍTULO 5 Hiperplasia Epitelial Multifocal

5.1 Definición	50
5.2 Epidemiología	51
5.3 Etiología	52
5.4 Características Clínicas	53
5.5 Diagnóstico Diferencial	55
5.6 Histopatología	57
5.7 Tratamiento	58

CAPÍTULO 6 Virus del papiloma humano y cáncer bucal

6.1 Introducción	60
6.2 Infección por VPH y transformación maligna	61
6.3 Tipos de VPH asociados al cáncer de cabeza y cuello	63
6.4 Carcinoma Oral de Células Escamosas	64
6.4.1 VPH y COCE	65
6.4.2 Perfil demográfico	67
6.5 Pronóstico y tratamiento	67
CONCLUSIONES	69
BIBLIOGRAFÍA	71



INTRODUCCIÓN

La infección por VPH es esencialmente una enfermedad de transmisión sexual, aunque existen otras vías por las cuales ésta puede ser adquirida como son la autoinoculación, sangre, líquido amniótico, infección transplacentaria, vía perinatal e inclusive se sugiere una posible transmisión por saliva. De esta manera, tanto hombres como mujeres están involucrados en la cadena epidemiológica de la infección, pudiendo ser acarreadores asintomáticos, transmisores y también víctimas de la infección.

La familia de los papilomavirus presenta diferentes tropismos, es decir, preferencias por un tipo de epitelio determinado, o por una zona concreta de la piel. Mientras que, algunos papilomavirus infectan la mucosa bucal, la mucosa laríngea, los genitales externos y la mucosa cervical, dando como resultado una amplia presentación anatómica de las lesiones provocadas por esta infección.

El virus del papiloma humano (VPH) provoca diferentes patologías en la mucosa oral; de las cuales, la mayoría se caracterizan por una proliferación epitelial, siendo de naturaleza benignas. Las más frecuentes son los papilomas, condilomas y verrugas vulgares y, raramente, la hiperplasia epitelial focal (HEF) o enfermedad de Heck.

Además del cáncer del cuello uterino y algunas neoplasias de piel, otros tipos de cáncer se asocian con el virus del papiloma humano. El 90% de las neoplasias de ano, 40% de pene, vulva y vagina, 12% de tumores de orofarínge y 3% de los de boca se asocian con VPH. Se ha reportado el virus del papiloma humano en baja frecuencia o en casos aislados en tumores de esófago, próstata, vejiga, mama y pulmón.

Es importante que el odontólogo conozca las diversas manifestaciones bucales que le permitan determinar que está ante un posible paciente infectado con VPH, y debe tener presente que la adquisición de la infección es muy común por lo que debe aplicar medidas para protegerse él y proteger a los pacientes.



ANTECEDENTES

La primera descripción de las verrugas se encuentra en los escritos de Celso en su tratado “De Medicina”, en el primer siglo D.C. más tarde, en 1793, Bell reconoció que determinadas verrugas no estaban relacionadas con la sífilis. No se conocía su origen viral y no fue hasta 1907 que Ciuffo postula el origen viral de las verrugas. Posteriormente, Strauss en 1949 corrobora que el agente etiológico causal de las verrugas es un virus.

Alrededor de estos años comienza a tener una importancia para los estadísticos por presumirse que su forma de transmisión era a través de las relaciones sexuales, lo cual fue confirmado por Barret en 1954. En 1976, Harald zur Hausen publicó la hipótesis de que el virus del papiloma humano desempeñaba un papel importante en la causa del cáncer cervicouterino (CCU). Posteriormente, en 1983 se comprobó la hipótesis postulada por zur Hausen, cuando Dürst et al. identificaron el ADN del VPH en células descamadas de pacientes con cáncer cervical. Así, los estudios realizados por zur Hausen, llevaron al desarrollo de una vacuna contra dicho virus que llegó al mercado en el año 2006.

Este virus se caracteriza por infestar las células del epitelio de la piel y de las mucosas, por lo que se transmite fundamentalmente por vía sexual. Se clasifica dentro de las Enfermedades de Transmisión Sexual (ETS).¹

CAPÍTULO 1

Virus del Papiloma Humano

1.1 Generalidades

Los virus del papiloma humano son pequeños virus de ADN de doble cadena que pertenecen a la familia papillomaviridae, no poseen envoltura, con un diámetro aproximado de 52-55 nm. Las partículas virales están compuestas por una cápside protética, conformada en un 95% por la proteína L1 y en un 5% por la proteína L2, las cuales se ensamblan para formar capsómeros icosaédricos. En el interior de la cápside se encuentra un ADN circular bicatenario de aproximadamente 8000 pares de bases, constituido por ocho genes y una región regulatoria no codificante: la región larga de control (LCR), contiene sitios de unión para factores proteicos y hormonales del hospedador, necesarios para que el virus pueda completar su ciclo de replicación (Fig. 1).

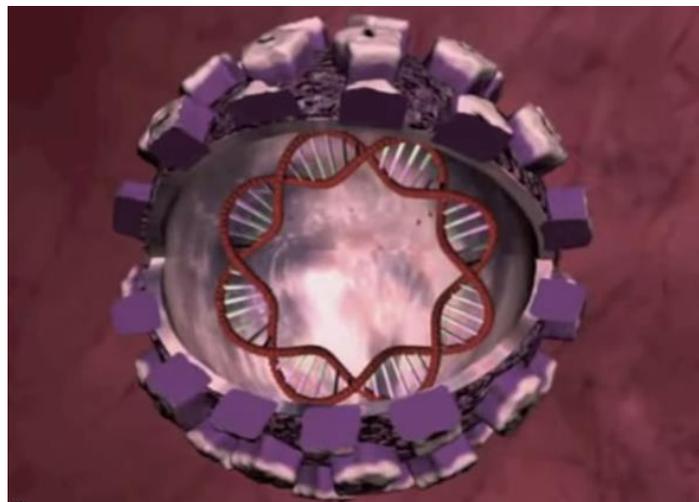


Fig 1. Estructura tridimensional del virus del papiloma humano.⁵⁰

1.1.1 Estructura del virión

Los virus del papiloma presentan un genoma de ADN encerrado dentro de una cápside de proteínas virales. La cápside está compuesta de 72 subunidades o capsómeros, los cuales tienen una simetría icosaédrica dándole al virión una apariencia esférica al ser observado al Microscopio Electrónico de barrido (Fig. 2).

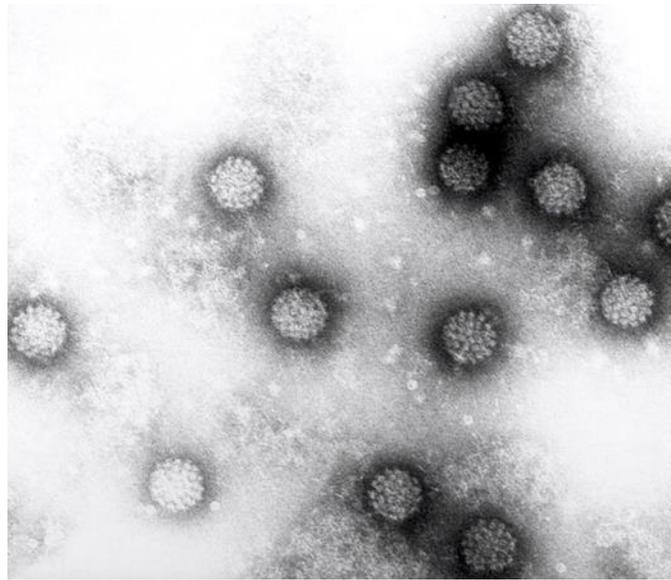


Fig 2. VPH visto en microscopio electrónico de barrido.⁵¹

El análisis bioquímico de la cápside ha mostrado dos tipos diferentes de proteínas estructurales: una proteína mayor de PM 54.000 Daltons y una proteína de menor PM 76.000 Daltons. La proteína mayor de la cápside produce reactividad cruzada, y sirve como antígeno específico del género. La proteína menor de la cápside parece ser de tipo específico y brinda un provechoso blanco para el tipaje inmunohistoquímico de la infección por virus del papiloma humano.

1.1. 2 Organización y Regulación del ADN viral

Toda la información genética viral está localizada en una de las cadenas del ADN del genoma. El genoma del VPH está dividido funcionalmente en dos dominios, cada uno contiene una serie de marcos de lectura abiertos (MLA) que codifican diferentes proteínas (Fig.3).

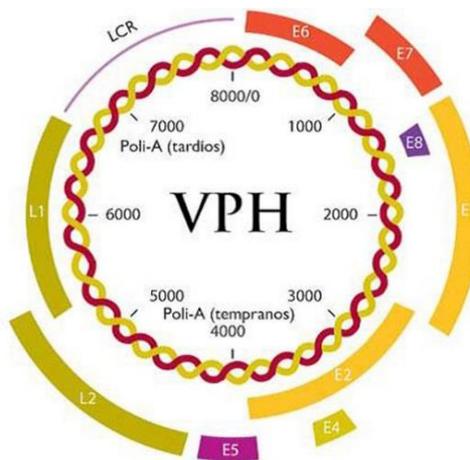


Fig.3 Estructura del ADN viral.⁵²

La región temprana comprende aquellos genes transcritos inicialmente representando el 45% del genoma viral. Contiene ocho MLA que codifican para las proteínas asociadas con la regulación de la transcripción viral y la replicación del genoma (E1, E2, E4, E5 y E7). La región de genes transcritos tardíamente (L), comprende un 40% del genoma, contiene dos largos MLA que codifican para las proteínas estructurales de la cápside del virus (L1 y L2). La región regulatoria está comprendida entre el final de la región perteneciente al MLA L1 y el comienzo de la región MLA E6 y contiene el origen para la replicación del ADN, varios promotores para la síntesis del ARNm, que elongan secuencias transcripcionales, representa el

El ciclo de vida del VPH está ligado al programa de diferenciación de la célula huésped infectada, el queratinocito, pero la expresión de altos niveles de proteínas virales y el ensamblaje viral ocurren exclusivamente en las capas superiores, es decir, en el estrato espinoso y en el epitelio granuloso del epitelio escamoso.⁴

Inicia su ciclo productivo infectando a las células poco diferenciadas de las capas basales del epitelio, donde inicia la transcripción de sus genes. La forma en que el VPH alcanza las células de los estratos bajos del epitelio es a través de lesiones, micro heridas, y abrasiones del tejido (Fig. 5). Una vez ocurrida la infección el virus se establece dentro del núcleo de las células basales. El DNA viral permanece en estado episomal (circular) fuera de los cromosomas del hospedero, replicándose a niveles muy bajos en coordinación con la división celular. Cuando las células infectadas se diferencian y migran desde la capa basal hacia el estrato espinoso del epitelio, la replicación viral se estimula, produciendo la acumulación de viriones dentro del núcleo. Los VPH no presentan una fase lítica, por lo tanto se valen de las características propias de las células que los albergan para propagar su progenie, la cual es liberada cuando las células terminales del estrato córneo sufren un proceso de descamación.⁵

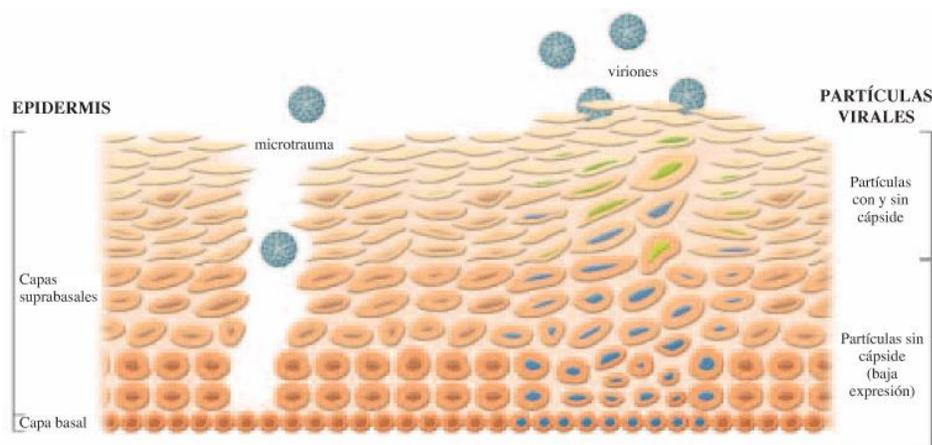


Fig.5 Esquema del VPH al infectar tejido epitelial.⁵⁴



1.2 Tipos de VPH

Existen más de 230 tipos de VPH, 118 tipos están bien caracterizados, más de 40 tipos anogenitales, de los cuales 15 de ellos son oncogénicos; y en humanos constituyen uno de los grupos virales más frecuentes que infectan el epitelio de piel y mucosas: conjuntivas, cavidad bucal, laringe, árbol traqueobronquial, esófago, vejiga, ano y tracto genital.⁶ Los tipos se consideran distintos cuando la secuencia de nucleótidos de su genoma es diferente en más de 10%.⁷

Algunos tipos de VPH son epiteliotrópicos (1, 4, 5, 8, 41, 48, 60, 63, y 65) y se aíslan frecuentemente en las verrugas cutáneas y plantares (Fig. 6).

Otro grupo de tipos del VPH son mucosotrópicos (6, 11, 13, 44, 55, 16, 31, 33, 35, 52, 58, 67, 18, 39, 45, 59, 68, 70, 26, 51, 69, 30, 53, 56, 66, 32, 42, 34, 64, 73 y 54) (Fig.7).⁸

Los tipos de VPH mucosos, en función de su potencial oncogénico han sido clasificados en 2006 por un grupo de expertos de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) en riesgo oncogénico bajo, probable y alto. Los tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 son considerados de bajo riesgo; los tipos 23, 53, 66, 68, 73, y 82, de probable alto riesgo: por último, los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59 se consideran de alto riesgo oncogénico.²



Fig. 6 Fotografía clínica de una verruga común en piel. Clínica de Medicina Bucal, DEPeI, F.O.



Fig. 7 Papiloma oral en dorso de la lengua. Clínica de Medicina Bucal, DEPeI, F.O.

1.2.1 Asociación de los tipos de VPH con las lesiones orales

La presencia del virus del papiloma humano en la cavidad bucal ha sido clasificada en dos grandes grupos: lesiones benignas y lesiones premalignas o malignas. Entre las lesiones bucales benignas se incluyen el papiloma bucal, verruga vulgar bucal, condiloma acuminado bucal e hiperplasia epitelial multifocal (también llamada enfermedad de Heck); las lesiones premalignas o malignas incluyen la leucoplasia y el carcinoma escamocelular.⁹

Se han identificado más de 75 genotipos de VPH y los tipos que se incluyen en las lesiones orales son: 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 31, 32, 33, 35 y 57. El 13 y el 32 son exclusivos de cavidad bucal.

Estos virus poseen marcado epiteliotropismo e inducen lesiones hiperplásicas como: vegetaciones, verrucosidades y papilomas tanto en mucosa oral como en piel. La mayoría son de bajo grado de riesgo (no oncogénico) y están asociados con lesiones papilomatosas benignas; 6 y 11



están asociados a papiloma bucal y son considerados los subgrupos más comúnmente hallados en cavidad bucal; 6 y 4 asociado a verruga vulgar; 11 asociado a condiloma acuminado; 13 y 32 asociado a hiperplasia epitelial multifocal y tienen bajo potencial de progresión maligna. En contraste, los genotipos de alto riesgo (oncogénico) como el tipo 16, 18, 31, 33 y 35 se asocian con leucoplasia y carcinoma escamocelular.¹⁰

El examen clínico de la boca y sus anexos, constituye el paso inicial para la detección de una infección por este virus.⁶

1.3 Vías de transmisión

La vía de transmisión del VPH es diversa, puede ocurrir por vía perinatal, por infección transplacentaria, por líquido amniótico, por sangre, por contacto sexual, por autoinoculación y algunos autores sugieren una posible transmisión por saliva.

Este virus se contagia por contacto directo y la mayoría de las lesiones de la cavidad bucal se deben a contacto directo por autoinoculación y por relaciones orogenitales.¹⁰

1.4 Grupos de riesgo

1.4.1 Situación epidemiológica global

La infección por el VPH es la enfermedad infecciosa de transmisión sexual más común en el mundo y prácticamente la causante del CCU, ya que el ADN del VPH ha sido identificado entre el 99 y 99,7 % de las biopsias de pacientes con cáncer cervical. Asimismo, el CCU es la segunda neoplasia más prevalente en la mujer a nivel global y la quinta causa de muerte por



cáncer en la población femenina. Las infecciones por VPH ocurren sin que existan límites geográficos, raza, edades, sexo o cultura.

En la década de los 60 del pasado siglo, el peso de las incidencias de las lesiones precancerosas y del cáncer de cérvix se observaba en mujeres de alrededor de los 50 años. En el transcurso de las posteriores décadas se observó que cada vez más se presentaban pacientes femeninas con lesiones precancerosas o en algún estadio clínico del CCU en edades más tempranas.

Actualmente, el grupo de mujeres comprendido entre los 20 y 24 años presenta mayor prevalencia del VPH comparados con otros grupos etarios de féminas y al mismo tiempo, los ginecólogos, patólogos, oncólogos y epidemiólogos vaticinan que el VPH se presentará en edades más tempranas, debido a que las relaciones sexuales en la población de jóvenes y adolescentes son más precoces y riesgosas.

Actualmente, al menos 1 de cada 3 mujeres jóvenes sexualmente activas ha presentado una infección genital por VPH. Se estima que el CCU afecta aproximadamente a 500,000 mujeres cada año y más de la mitad muere anualmente, además de que el 80 % de las mujeres que son diagnosticadas con CCU viven en países en vías de desarrollo.

En estudios realizados a nivel mundial en pacientes con CCU se identificó que los tipos de VPH más comunes en orden decreciente de su prevalencia fueron: VPH 16, 18, 33, 45, 31, 58, 52, 35, 59, 56, 51, 39, 6, 68, 73, 66 y 70.



Particularmente, en África se comportó de manera muy semejante, donde se encontraron los tipos 16, 18, 33, 45, 35, 31, 58 y 52. En Asia, se observaron los tipos 16, 18, 58, 33, 52, 45, 31 y 35, y en Europa, se registraron los tipos 16, 18, 33, 31, 45, 35, 58 y 56. Al mismo tiempo, en América del Norte y América Central y del Sur se observaron los tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52, 35 y 58; y 16, 18, 31, 45, 33, 58, 52 y 35 respectivamente.

En investigaciones efectuadas en diferentes países como Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, Francia, Alemania, España, Grecia, Italia, Brasil, Chile, Colombia, México, Argentina, Uganda, Sudáfrica, Corea del Sur y Australia se observó un aumento de la incidencia del VPH, con predominio de las edades comprendidas entre 20 y 30 años, donde las curvas de prevalencia presentaron un pico en las edades de la adolescencia y de la juventud, con un decrecimiento de la curva de prevalencia entre los 35 y 55 años y un aumento del pico en las edades comprendidas entre los 55 y 60 años de edad.¹¹

1.4.2 Situación epidemiológica en Latinoamérica

El CaCu es un problema de salud pública; es la enfermedad neoplásica más frecuente y mortal en la población femenina. Cada año 500,000 casos nuevos son diagnosticados en todo el mundo. En el año 2001, el 11.7% de todas las neoplasias en las mujeres correspondieron a CaCu, y se reportaron 369,500 casos nuevos en países en vías de desarrollo, a diferencia de los países desarrollados en los cuales 96,100 casos fueron diagnosticados en el mismo año.



La población femenina originaria de Latinoamérica es considerada como de alto riesgo para desarrollar CaCu. Cada año se reportan 68,000 casos nuevos. Estudios comparativos de las tasas de mortalidad por esta patología, señalan que tasas más altas corresponden a Chile y México y las más bajas a Cuba, Puerto Rico y Argentina.¹²

1.4.3 Situación epidemiológica en México

Se ha observado la tendencia al aumento en la cantidad de infecciones de VPH en nuestro país, ya que durante el año 2000 se detectaron 10 393 casos nuevos de esta infección, durante el 2005 fueron detectados 24 780 nuevos casos y en el 2010 se reportaron 31 517 nuevos casos, en el 2011 se registraron 36 333 pacientes con diagnóstico de primo-infección por VPH, dicho aumento puede estar influido por la intensificación de las campañas de detección, aumento de personas con vida sexual activa, lo que produce un aumento en el costo de la atención.

Dentro de las infecciones cabe resaltar que el primer pico de incidencia es antes de los 25 años con cifras que se acercan al 35% de las cuales la mayor parte remite de manera espontánea y un pequeño porcentaje se torna crónica y es la que potencialmente puede evolucionar a cáncer.

Durante el año 2008 se observó en México al cáncer cervicouterino con una tasa de morbilidad de cerca de 20 por cada 100,000 mujeres y una mortalidad de 10 por cada 100000 defunciones femeninas según datos de la agencia internacional para estudio del cáncer (2009), lo cual se traduce en una razón mortalidad incidencia de 0.51, lo cual es una situación alarmante,

ya que existe un gran cantidad de nuevos casos pero a su vez una gran cantidad de defunciones, en otros países esta razón es mortalidad-incidencia es mucho menor, por lo que podemos decir que la detección en nuestro país es aun tardía.¹³

1.5 Métodos para la identificación de los VPH

1.5.1 Características clínicas

Kellokoski y cols. Destacan que los VPH están generalmente circunscritos a sitios específicos del cuerpo, por lo que el examen clínico tomando en cuenta la localización y las características clínicas de la lesión constituye la primera evidencia de una infección por este virus. El condiloma acuminado y el papiloma de la cavidad bucal son morfológicamente idénticos a los del tracto genital y a los de la laringe. Presentan un color blanco o rosado, forma de coliflor, bordes pronunciados y superficie irregular (Fig.8). Existen infecciones por VPH en forma latente y subclínica y lesiones por VPH planas que no son clínicamente identificadas.



Fig. 8 Características clínicas de papiloma en cavidad oral. Clínica de Medicina Bucal DEPeI, F.O.

1.5.2 Características histológicas

Los patólogos observan principalmente:

- *Cambios coilocíticos*: células que muestran colapso degenerativo del núcleo y espacio prominente alrededor del mismo (Fig. 9).
- *Disqueratosis*: queratinización anormal de las células, proceso complejo en el que está involucrada la diferenciación de células epiteliales.
- *Hiperplasia de las células basales*: incremento anormal en el número de células.
- *Acantosis*: engrosamiento de la capa de células espinosa

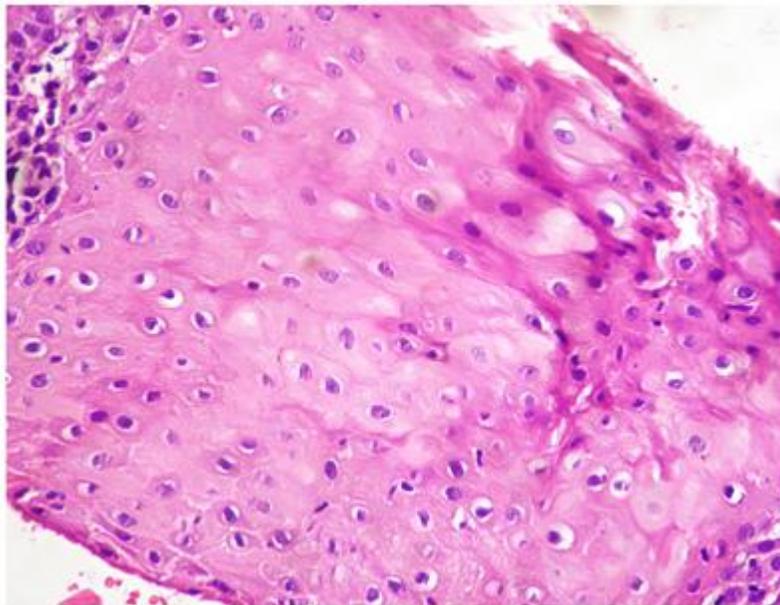


Fig. 9 Corte histopatológico que muestra coilocitos.⁵⁵



La presencia de todos estos cambios coincide con un diagnóstico compatible con una infección por VPH sin presentarse prácticamente ninguna duda, surgen problemas cuando todos estos cambios no están presentes o alguno de ellos se presenta en grado extremo. Este tipo de metodología depende del patólogo y el diagnóstico puede variar cuando las muestras de tejido son algo atípicas.

Asimismo, esta técnica tiene la limitante de no proveer ninguna información sobre el genotipo del virus infectante. Más aún, este tipo de examen no permite detectar en algunas ocasiones infección por VPH porque las células aparecen como normales.

1.5.3 Microscopia de luz

El cambio morfológico patognomónico por la infección por VPH son las células coilocíticas. Ellas se encuentran en la capa superior e intermedia del epitelio mostrando un colapso degenerativo del núcleo y un espacio prominente alrededor del mismo (vacuolización citoplasmática). Alrededor de este halo, el citoplasma está condensado.

Otros cambios citológicos importantes lo constituyen las células que muestran una queratinización anormal (Disqueratosis), tanto aisladas como agrupadas. Las células coilocíticas y disqueratóticas muestran dos o más núcleos, se observa papilomatosis, ancantosis, hiperplasia basal, elongación o ensanchamiento de los mamelones epiteliales.

1.5.4 Inmunohistoquímica

Para reconocer los virus en frotis celulares o cortes de tejidos se usan antisueros comerciales preparados mediante la inmunización de animales con virus purificados (Fig. 10). Estos reaccionan fundamentalmente con los antígenos específicos de grupos de la cápside, los cuales son altamente reactivos. Sin embargo, la producción de partículas virales en tejidos infectados es limitada por lo que el número de células productoras de antígenos susceptibles de ser detectadas es muy pequeño. Además, los reactivos serológicos específicos de grupo no permiten distinguir los diferentes tipos de VPH (Fig. 11). Por último, en lesiones con infecciones no permisivas donde las proteínas estructurales virales no son expresadas (o poco expresadas) pero el ADN viral persiste, pueden dar falsos negativos.

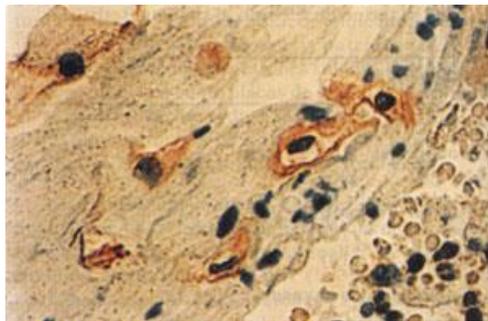
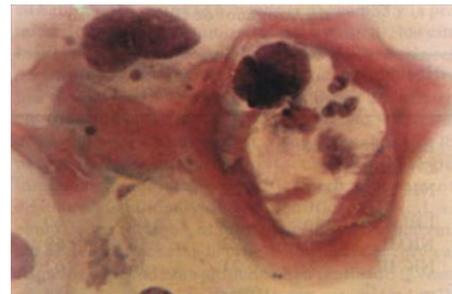


Fig. 10 Detección inmunohistoquímica de Papilomavirus Humano Método Streptavidín (250X).⁵⁶

Fig. 11 Inmunohistoquímica de célula epitelial escamosa infectada por VPH con hipertrofia y picnosis nuclear, binucleación y coilocitosis perinuclear amplia. Método PAP (400X).⁵⁶





1.5.5 Hibridación del ADN

Con las técnicas de biología molecular es posible determinar la presencia del ADN viral, hibridando el ADN celular con sondas moleculares específicos para un determinado tipo de VPH. Las cadenas de ADN del virus se separan y se mezclan con ADN vírico desnaturalizado, previamente clonado y marcado (sonda). Si el ADN celular contiene secuencias nucleotídicas virales, se producirá una interacción (hibridación de pares de bases con las cadenas complementarias de la sonda de ADN).

La detección puede hacerse de una manera directa mediante un revelado autoradiográfico o colorimétrico. Se usan varios métodos como: la transferencia Southern blot, la hibridación inversa y la hibridación en sándwich. Otros tests pueden ser realizados directamente sobre tejidos o en citologías, por ejemplo: la hibridación in situ (HIS) y la hibridación in situ en filtros (HISF).

1.5.6 Reacción en cadena de la polimerasa (RCP)

La RCP es una técnica que consiste en amplificar una secuencia blanco, mediante su síntesis repetida a través del uso de cebadores o primers que delimiten esta secuencia, una polimerasa termoresistente, desoxirribonucleótidos y cambios cíclicos de temperatura; primero se desnaturaliza el ADN de la muestra mediante calentamiento, luego, se enfría la mezcla de reacción para permitir el reconocimiento o acoplamiento de los primers los cuales están en exceso, seguidamente, la polimerasa elonga los primers usando como molde la secuencia blanco (si ésta está presente). Estos pasos se repiten tantas veces como se desee aumentando así (según transcurren los sucesivos ciclos) el número de copias de la secuencia blanco. La acumulación del producto amplificado es tal, que puede ser visualizado

luego de una electroforesis en gel de agarosa teñido con bromuro de etidio para su detección con iluminación ultravioleta. Esta técnica ha sido aplicada para la detección de VPH en lesiones de la cavidad bucal usando muestras en fresco, fijadas en formalina o biopsias en parafina. La gran limitante de ésta técnica es el no poder detectar si el virus está dentro de la célula o fuera de ella (Fig. 12).⁶

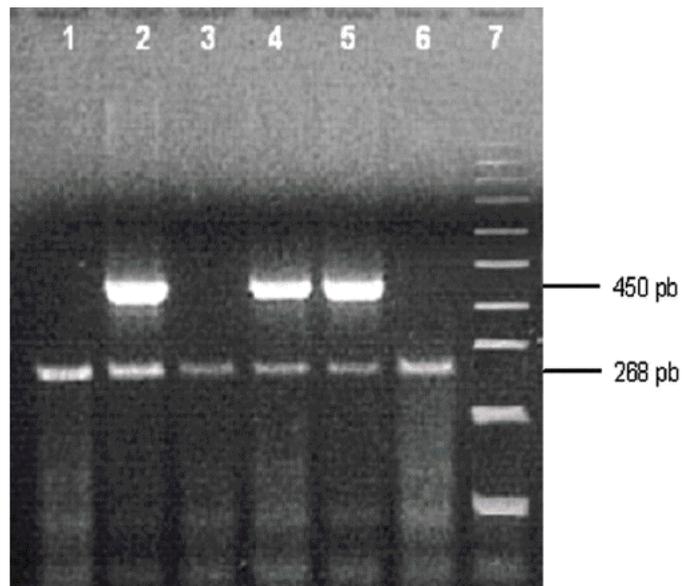


Fig. 12 Detección de VPH mediante RCP.⁵⁷

CAPÍTULO 2

Papiloma oral

2.1 Definición

La OMS define al papiloma oral como una proliferación hiperplásica benigna localizada del epitelio oral.

Otros autores la definen como una proliferación benigna de epitelio escamoso estratificado siguiendo un patrón exofítico con núcleos ramificados de tejido fibrovascular que presentan un patrón papilar, con una relación causal con las infecciones por el virus del papiloma humano (VPH) (Fig.13)¹⁴



Fig. 13 Papiloma oral localizado en la mucosa retrocomisural derecha.⁵⁸

2.2 Epidemiología

Algunos estudios han demostrado que 81% de los adultos tienen células epiteliales bucales infectadas con al menos un tipo de VPH, aunque en estudios de casos y controles en los cuales se utilizan criterios más



rigurosos, han demostrado diferencias significativas, dando como resultado altos niveles de VPH en lesiones orales con respecto a niveles bajos en los grupos control.

El papiloma escamoso ocurre con igual frecuencia en hombres y mujeres. Algunos autores han afirmado que se desarrolla principalmente en la niñez, pero los estudios epidemiológicos han indicado que puede presentarse a cualquier edad y, de hecho, se diagnostica con mayor frecuencia en personas de 30 a 50 años de edad.¹⁵

Es la lesión papilar más común de la mucosa oral y representa aproximadamente el 2,5% de todas las lesiones orales.¹⁶

Además, los investigadores han estimado que los papilomas escamosos orales comprenden 7% a 8% de todas las masas orales o crecimientos en los niños.¹⁵

2.3 Etiología

El modo exacto de transmisión es desconocida. Se ha propuesto la transmisión por contacto sexual y no sexual de persona a persona, objetos contaminados, saliva o la leche materna. En contraste con otras lesiones inducidas por VPH, los papilomas escamosos orales asociados a virus parecen tener una tasa de virulencia extremadamente bajo.

El periodo de incubación o latencia va en un rango de 3 meses a 2 años hasta la aparición de lesiones clínicas.¹⁵

La investigación mediante hibridación del ADN in situ señala que suelen ser detectables los subtipos 6 y 11 del VPH.¹⁷

2.4 Características Clínicas

Es una lesión exofítica, bien delimitada y pediculada que suele aparecer como lesión única, aunque también se pueden desarrollar múltiples lesiones (Fig. 14). Consiste en numerosos y pequeñas prolongaciones del epitelio que proporcionan al tumor una superficie con aspecto de coliflor. Es de color blanco o grisáceo y su tamaño puede oscilar entre varios milímetros y 1 o 2 centímetros de diámetro.



Fig. 14 Fotografía clínica de un papiloma oral
Fuente: Clínica de Medicina Bucal, DEPEl, F.O

Se localiza sobre todo en paladar, la úvula y la lengua, y con menor frecuencia en la mucosa yugal, las encías y los labios.¹⁸

El color del papiloma oral varía según su localización. Las lesiones originadas en un epitelio no queratinizante normal, como el suelo de la boca o el paladar blando, tendrán el mismo color que los tejidos circundantes o, acaso, algo más enrojecidas. Por su parte, los papilomas del paladar duro, encías, lengua y labios suelen estar recubiertos de queratina o paraqueratina y tienen una coloración blanca (Fig. 15 y 16).¹⁹



Fig. 15 Papiloma oral en borde lateral lado izquierdo de la lengua. Clínica de Medicina Bucal, DEPel, F.O



Fig. 16 Papiloma oral en paladar duro. Clínica de Medicina Bucal, DEPel, F.O

2.5 Diagnóstico Diferencial

El diagnóstico clínico de los papilomas suele ser difícil de distinguir. Las lesiones pueden semejar clínicamente a la verruga vulgar, condiloma acuminado, xantoma verruciforme, o hiperplasia epitelial multifocal. Además, extensas lesiones papilares de la cavidad oral pueden coalescer (papilomatosis), las cuales suelen ser vistas en varios trastornos de la piel, incluyendo nevus Unius Lateris, acantosis nigricans, e hipoplasia dérmica focal o síndrome de Goltz-Gorlin.

La papilomatosis laríngea es una enfermedad rara y potencialmente devastadora de la laringe y la hipofarínge, la cual tiene dos tipos distintos: (1) juvenil y (2) adultez. La ronquera es la característica habitual de presentación, y la rápida proliferación de papilomas en el tipo de inicio juvenil puede obstruir las vías respiratorias. El factor de riesgo más fuerte para el inicio de la papilomatosis laríngea juvenil es una historia materna de verrugas

genitales; dando como resultado, la transmisión de la infección por el VPH a través del canal de nacimiento, la placenta o líquido amniótico.¹⁵

Otras consideraciones diagnósticas incluyen:

Leucoplasia verrugosa proliferativa

Este tipo de leucoplasia se inicia como una queratosis simple y con el tiempo se convierte en verrucosa (Fig. 17). Algunas anomalías pueden ser clínicamente agresivas. Es persistente, multifocal y recurrente. Se desconoce su causa, aunque algunas veces puede relacionarse con el virus del papiloma humano y otras con el consumo del tabaco. El diagnóstico se define con base en datos clínicopatológicos y suele establecerse de manera retrospectiva. Puede haber transformación maligna a carcinoma verrucoso o de células escamosas hasta en un 15% de los casos.¹⁶

Histológicamente puede ser variable, ya que las lesiones iniciales llegan a mostrar abundante queratosis con una superficie verrucosa o papilar, existe también una marcada acantosis, sin embargo la displasia no es característica de las lesiones iniciales.¹⁴



Fig. 17 Características clínicas de la leucoplasia verrugosa proliferativa en lengua.⁵⁹

Carcinoma Verrugoso

El carcinoma verrugoso (CV) es una variante no metastásica del carcinoma de células escamosas bien diferenciado. Se caracteriza por ser una neoplasia exofítica de crecimiento lento con superficie verrugosa (Fig. 18). Su etiología está relacionada al consumo del tabaco y se ha identificado en algunos casos virus del papiloma humano tipos 16, 18 y rara vez 6 y 11.

Histológicamente consiste en papilas engrosadas e invaginaciones intraestromales de epitelio escamoso bien diferenciado con queratinización marcada y núcleos fibrovasculares delgados²⁰. La Maduración epitelial es normal, pueden existir figuras mitóticas normales ocasionales en el estrato basal y hay ausencia de coilocitos.¹⁴



Fig. 18 Carcinoma Verrugoso en paladar.⁶⁰

Carcinoma epidermoide papilar

Se caracteriza por un crecimiento papilar de epitelio pavimentoso maligno en forma de tallos muy finos. Su etiología está relacionada al consumo excesivo

de tabaco y alcohol. También el VPH es un posible factor etiológico en 15 – 20% de los casos, los más frecuentes son los tipos 6 o 16.

Histológicamente presenta proyecciones papilares revestidas por epitelio atípico o francamente maligno. Es un tumor hipercelular con maduración epitelial anormal, polimorfismo celular y un aumento del número de mitosis, incluyendo figuras mitóticas atípicas.

Papilomas por VPH asociados al VIH

Generalmente las lesiones son múltiples y se presentan como pápulas del color de la mucosa formada por proyecciones papilares queratósicas.

Histológicamente hay presencia de atípías celulares en el estrato espinoso superficial, generalmente no afecta a los estratos basal y parabasal los coilocitos se encuentran de manera dispersa, sin embargo no se han publicado casos de transformación maligna (Fig. 19).¹⁴



Fig. 19 Múltiples papilomas orales en px con VIH.⁶¹

2.6 Histopatología

La lesión corresponde a un crecimiento exagerado del componente epitelial de células escamosas normales. Se encuentran prolongaciones del epitelio superficial con un estroma de tejido conectivo bien vascularizado. Cerca del 80 % de los casos presenta ramificaciones secundarias y terciarias cubiertas por ortoqueratina, paraqueratina o ambas (Fig. 20 y 21).

En ocasiones se observa coilocitosis de las células epiteliales superficiales y se ve una secuencia distinta de maduración desde las capas basales hacia las más superficiales. Además, pueden descubrirse cantidades variables de células inflamatorias en la lámina propia y la submucosa (Fig. 19).¹⁹



Fig.20 Corte histopatológico de papiloma oral teñido con HE 40x.
Laboratorio de Patología Clínica y Experimental, DEPeI, F.O

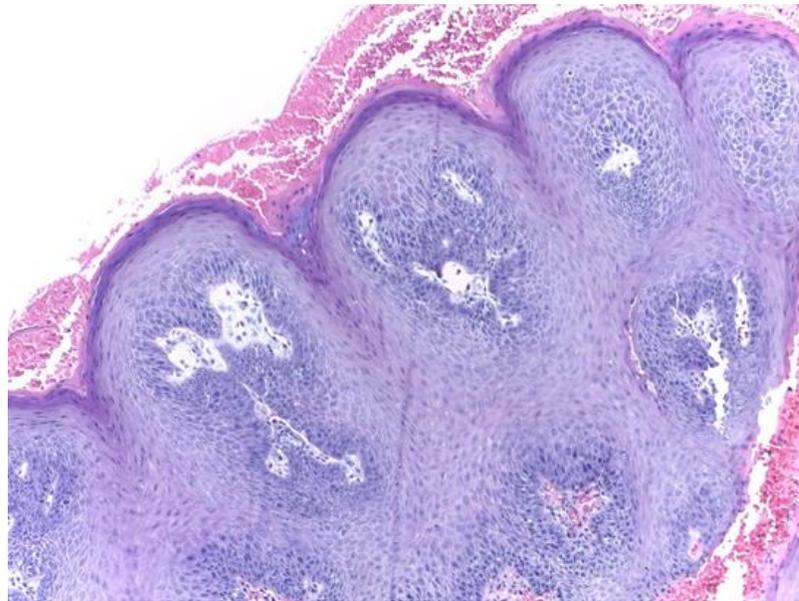


Fig. 21 Corte histológico de un papiloma oral teñido con HE 400x.
Laboratorio de Patología Clínica y Experimental, DEPel, F.O

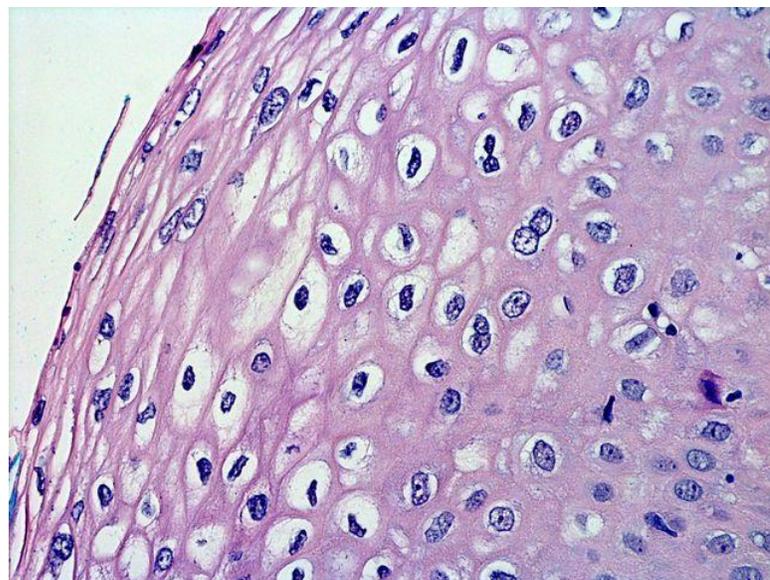


Fig.22 Corte histopatológico que muestra coilocitosis
en células epiteliales. HE 100x.⁶²

2.7 Tratamiento

El tratamiento de papiloma consiste en la extirpación incluyendo la base de la mucosa dentro de la cual se inserta el pedículo o tronco (Fig 20). Si el tumor es extirpado adecuadamente es raro que haya recurrencia. Casi es imposible que en el papiloma bucal se presente degeneración maligna, aunque siempre se debe sospechar la fijación de la base o la induración de los tejidos más profundos.²¹

Una nueva vacuna contra los tipos 6, 11, 16 y 18 se ha introducido recientemente para la prevención de cáncer de cuello uterino y las verrugas genitales. Es posible que esta vacuna puede prevenir las lesiones relacionadas con el VPH de cabeza y el cuello como el papiloma oral, papilomatosis laríngea, y tal vez algunos casos de carcinoma de células escamosas orofaríngeo.¹⁵



Fig. 23 Muestra macroscópica de un papiloma oral después de la escisión quirúrgica. Laboratorio de Patología clínica y Experimental, DEPEI, F.O.

CAPÍTULO 3

Verruga Vulgar Oral

3.1 Definición

La OMS define a las verrugas vulgares como lesiones escamosas papilomatosas benignas causadas por la infección con el virus del papiloma humano

Neville, define a éstas como una hiperplasia focal benigna de epitelio escamoso estratificado, inducida por virus (VPH).¹⁵

Las verrugas vulgares se cuentan entre las alteraciones más frecuentes de la piel. Pueden aparecer de forma solitaria o múltiple, igualmente en cara como en cualquier parte de la piel. Se originan también en los labios y en la mucosa oral, donde van a parar probablemente a través del contacto con las verrugas de las manos (Fig.24). Las verrugas tienen un color más blanquecino y una estructura vellosa, de manera que no se diferencian clínicamente de los papilomas.



Fig. 24 fotografía que muestra las características clínicas de una verruga vulgar en labio. Clínica de Medicina Bucal, DEPel, F.O.

Es reportada como una lesión oral poco común, pero con características clínicas similares a otras lesiones orales como el carcinoma verrugoso y el carcinoma de células escamosas verrucoides, por lo que en la literatura se presentan controversias en relación al diagnóstico diferencial de estas lesiones, siendo recomendables los estudios inmunohistoquímicos para determinar la presencia de las partículas virales intranucleares que caracterizan estas lesiones.

Por otro lado, aun cuando la verruga vulgar bucal es considerada como una proliferación reactiva benigna, las evidencias indican que algunos tipo de VPH son malignos, por lo tanto se recomienda un examen clínico minucioso, complementado con el histopatológico e inmunohistoquímico ante la presencia de lesiones que sugieran al VPH como agente etiológico, así como concienciar al paciente de la importancia y riesgos de estas infecciones.²²



Fig. 25 Verruga vulgar en labio inferior de lado derecho.⁶³



3.2 Epidemiología

Estas verrugas, aparecen en niños (a menudo en edades escolares), jóvenes y adultos y se hallan preferentemente en las manos y dedos.²²

3.3 Etiología

Es inducida por el virus del papiloma humano tipos 2, 4, 6 y 40 casi en el 100% de los casos.¹⁵

Las verrugas vulgares detectables clínicamente se pueden desarrollar a partir de unas pocas semanas a 18 meses después de la inoculación.²³

3.4 Características Clínicas

Las lesiones son pápulas o nódulos exofíticos, queratinizados y sésiles con superficies “verrucosas” (coliflor). La verruga vulgar crece rápidamente a su tamaño máximo (generalmente <5 mm), y el tamaño permanece constante durante meses o años a menos que la lesión se irrite. Cuando la mucosa oral está involucrada, las lesiones se encuentran generalmente en el borde del bermellón, mucosa labial, o lengua anterior (Fig.25).¹⁵

Las lesiones de la piel y de la mucosa oral son de aspecto similar, salvo en que las lesiones orales suelen ser blancas, mientras que las lesiones cutáneas suelen ser de color marrón grisáceo. 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 (Fig. 26).¹⁷



Fig. 26 Verruga vulgar en comisura labial de lado izquierdo.
Clínica de Medicina Bucal, DEPeI, F.O.

3.5 Diagnóstico Diferencial



Fig. 27

Leucoplasia Verrugosa Proliferativa
Comienza con una simple queratosis y finalmente se convierte en una lesión con naturaleza verrugosa¹⁶ (Fig. 27).⁶⁴



Fig. 28

Carcinoma Verrugoso
Inicialmente las lesiones son superficiales y clínicamente de color blanco. Con el tiempo los bordes de la lesión se vuelven irregulares y endurecidos¹⁶ (Fig. 28).⁶⁵



Fig. 29

Hiperplasia Epitelial Multifocal

Múltiples pápulas blandas del color de la mucosa adyacente que suelen remitir espontáneamente.¹⁴
(Fig. 29).⁶⁶



Fig. 30

Papilomas por VPH asociadas a VIH

Generalmente las lesiones son múltiples y se presentan como pápulas del color de la mucosa formada por proyecciones papilares queratósicas.¹⁴ (Fig.30).⁶⁷

3.6 Histopatología

Las lesiones están constituidas por proliferaciones epiteliales papilares que contienen múltiples proyecciones digitiformes que presentan hiperqueratosis y una destacada capa de células granulosas. Existen varios grados de hiperplasia basal, así como crestas epiteliales orientadas radialmente (Fig. 31). Las verrugas comunes muestran una marcada hiperqueratosis y acantosis.²⁴

Se ha observado un número variable de células epiteliales superficiales con núcleos retraídos y aclaramiento perinuclear (coilocitosis), lo cual indica infección por el VPH (Fig. 32). 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.¹⁷

Los núcleos de algunas de las células en la verruga vulgar también llegan a estar vacuolados. Pueden contener inclusiones basófilas que representan cuerpos de inclusión virales, o material eosinófilo que son posiblemente restos nucleares. El antígeno del virus del papiloma se puede detectar por métodos de inmunoperoxidasa.

La mayoría de las verrugas muestran pocos cambios en la dermis, aunque a menudo se extienden vasos dilatados en el núcleo de las proyecciones papilomatosas. En raras ocasiones, un denso infiltrado celular inflamatorio está presente en la dermis. Hasta el 10% o más de estas células pueden ser CD30 +.

El carcinoma in situ y el carcinoma de células escamosas se han desarrollado en muy raras ocasiones a causa de las verrugas comunes. Algunos de los carcinomas de células escamosas que se desarrollan en pacientes con trasplante renal surgen de las verrugas vulgares. En un estudio de receptores de aloinjertos renales sólo el 6% de las verrugas vulgares que fueron retiradas de estos pacientes mostraron cambios displásicos (atípicos).²⁴

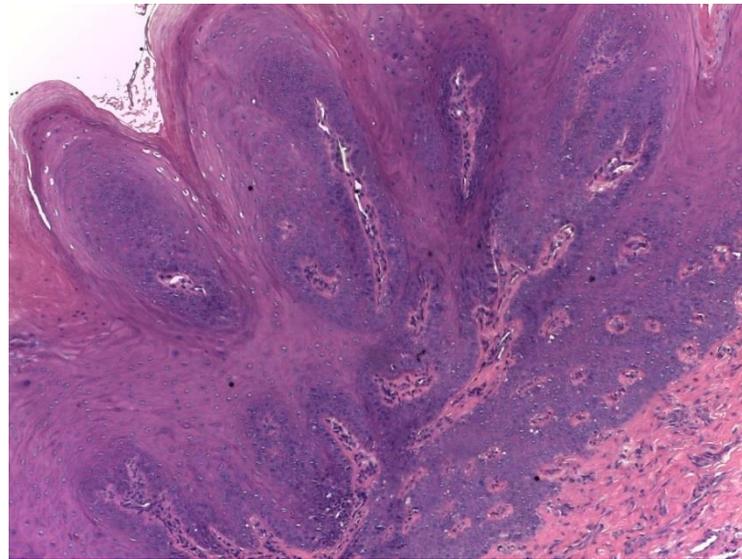


Fig. 31 Corte histopatológico de verruga vulgar teñido con HE.
Laboratorio de patología clínica y experimental, DEPeI, F.O.

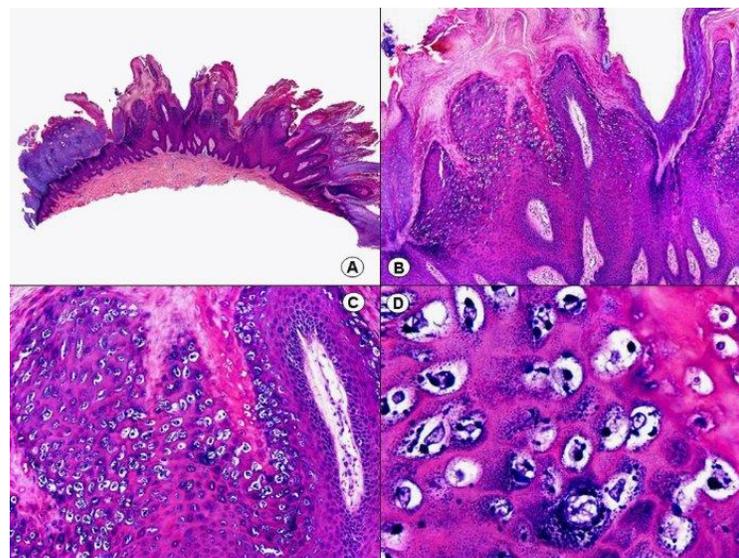


Fig. 32 Corte histopatológico a diferentes aumentos que muestran
coilocitosis de células epiteliales.⁶⁸

3.7 Tratamiento

Las verrugas vulgares de la piel son tratadas eficazmente con ácido salicílico o ácido láctico tópicos, crioterapia con nitrógeno líquido. La escisión quirúrgica sólo está indicada para los casos con una presentación clínica atípica en la que el diagnóstico es incierto. Las lesiones cutáneas que presentan recidiva si son resistentes a la terapia estándar pueden ser tratadas por métodos alternativos, como la bleomicina intralesional tópica o 5- fluorouacil intralesional, o la terapia fotodinámica.

Las lesiones orales suelen ser extirpadas quirúrgicamente, o pueden ser destruidas por láser, crioterapia o electrocirugía (Fig. 33). La crioterapia induce una ampolla subepitelial que levanta el epitelio infectado del tejido conectivo subyacente, lo que le permite remover la piel a distancia. Todos los tratamientos destructivos o quirúrgicos deben extenderse para incluir la base de la lesión.¹⁵

La recurrencia se ve en una pequeña proporción de casos tratados. Sin tratamiento, las verrugas no se transforman en tumores malignos, y dos tercios desaparecerán espontáneamente dentro de 2 años, especialmente en los niños.²⁰



Fig. 33 muestra macroscópica de una verruga vulgar después de su escisión quirúrgica. Laboratorio de Patología Clínica y Experimental, DEPel, F.O.

CAPÍTULO 4

Condiloma Acuminado Oral

4.1 Definición

El condiloma acuminado es una proliferación del epitelio escamoso estratificado de los genitales, la región perianal, la boca, y la laringe, inducida por el virus del papiloma humano (Fig. 34).¹⁵

Es una lesión rara reportada como resultado de relaciones sexuales orogenitales o mediante la transmisión mano a boca por autoinoculación. Las lesiones bucales pueden ocurrir sin acompañamiento de lesiones anales y genitales.¹



Fig. 34 Fotografía que muestra características clínicas de condiloma acuminado oral en zona ventral de la lengua. Clínica de Medicina Bucal, DEPeI, F.O.

4.2 Epidemiología

El condiloma acuminado es considerada como una enfermedad de transmisión sexual (ETS). Esta lesión representa el 20% de todas las enfermedades de transmisión sexual y puede ser un indicador de abuso sexual cuando se diagnostica en niños (Fig. 35)¹⁵, se ha observado que los condilomas acuminados en este grupo de edad curan espontáneamente en más de 50% de los casos, esto parece ser el resultado de una respuesta inmune mediada por células, que implica CD8 + linfocitos T citotóxicos.²⁴

Además, los estudios de la infección por VPH bucal y faríngeo en los bebés han sugerido que la transmisión vertical de madres con infección por el VPH genital puede ocurrir por vía perinatal o tal vez en el útero; sin embargo, las tasas de transmisión reportados han variado mucho (4% a > 80%). No es inusual que se presente condiloma anogenital y oral al mismo tiempo.¹⁵

Estas lesiones se han observado de manera frecuente en pacientes infectados por el VIH, lo que refleja un aspecto de infección oportunista.¹⁶



Fig. 35 Fotografía de condiloma acuminado en frenillo labial superior en una niña. Clínica de Medicina Bucal, DEPEI, F.O.



4.3 Etiología

Los tipos del virus del papiloma humano (VPH) 2, 6, 11, 53 y 54 suelen detectarse en los condilomas acuminados orales. Sin embargo, los tipos de alto riesgo 16, 18 y 31 también pueden estar presentes, especialmente en las lesiones anogenitales.¹⁵

El virus se transmite a través del contacto piel a piel o por contacto de piel a mucosa durante el sexo con una pareja infectada.¹⁶

El período de incubación de un condiloma es de 1 a 3 meses desde el momento del contacto sexual. Una vez presente, la autoinoculación a otros sitios de la mucosa es posible.¹⁵

4.4 Características Clínicas

La característica de la formación de los condilomas acuminados es que forman un grupo de numerosos nódulos de color rosa que crecen y finalmente se unen. El resultado es una lesión de base amplia, crecimiento papilar exófitico y que puede ser queratinizado o no queratinizado.¹⁵

El condiloma acuminado se presenta en forma de pápulas o placas sésiles solitarias o múltiples, de color rosado, con una superficie en empedrado o como lesiones papilares pediculadas. Las lesiones orales se presentan predominantemente sobre la mucosa no queratinizada de los labios, el suelo de la boca, las superficies lateral y ventral de la lengua, la mucosa del carrillo y el paladar blando. Se presentan incluso lesiones gingivales; sin embargo, son raras (Fig. 36 y 37).



Fig. 36 Condiloma acuminado oral en labio superior.⁶⁹

Los condilomas en todos los grupos de edad son recurrentes en hasta un tercio de los casos. Esto puede estar relacionado con la persistencia de ADN de VPH en la dermis, en los pelos, o en los folículos pilosos subyacentes. Aunque la transformación maligna de condilomas en la región anogenital es poco frecuente, es más común que se de en otros tipos de lesiones como las verrugas comunes.²⁴



Fig. 37 Fotografía intraoral que muestra un condiloma acuminado en frenillo lingual. Clínica de Medicina Bucal, DEPeI, F.O.



4.5 Diagnóstico Diferencial

<i>LESIONES</i>	<i>CARACTERÍSTICAS</i>
<i>Papilomas por VPH asociadas a VIH</i>	<ul style="list-style-type: none">• Lesiones múltiples que se presentan como pápulas del color de la mucosa.¹⁴
<i>Leucoplasia Verrugosa Proliferativa</i>	<ul style="list-style-type: none">• Inicia como una queratosis simple que con el tiempo se convierte en verrugosa• Es persistente multifocal y recurrente• su curso clínico es sumamente lento• Se presenta principalmente en pacientes ancianos.
<i>Carcinoma Verrugoso</i>	<ul style="list-style-type: none">• Forma distinta, difusa, papilar superficial y no metastatizante del carcinoma epidermoide bien diferenciado• Crece lentamente, muestra un patrón exofítico papilar verrucoso)• Histológicamente hay ausencia de coilocitos.¹⁶
<i>Carcinoma Epidermoide Papilar</i>	<ul style="list-style-type: none">• Crecimiento papilar de epitelio pavimentoso maligno en forma de tallos muy finos.¹⁴



4.6 Histopatología

En los condilomas acuminados histológicamente se observan proyecciones papilares que se extienden desde la base de cada lesión las cuales están cubiertas por epitelio escamoso estratificado que es a menudo queratinizado pero a veces puede no estar queratinizado. Se encuentra generalmente coilocitosis de las células epiteliales de nivel superior (Fig. 38).

La capa epitelial es en sí hiperplásica y sin evidencia de cambios displásicos. El estroma subyacente es bien vascularizado y puede contener células inflamatorias crónicas.¹⁶

Las lesiones se caracterizan por una proliferación epitelial que presenta superficies anchas, romas o redondeadas. Se presentará a menudo un grado intenso de acantosis y/o hiperplasia pseudoepiteliomatosa con un grado entre moderado e intenso de hiperplasia basal. En la región basal suele existir un mayor número de figuras mitóticas. El estrato espinoso del epitelio es generalmente hipercelular con un grado variable de pleomorfismo nuclear (Fig.39).

Pueden estar presentes también gránulos de queratohialina secundarios y las células de Langerhans son a veces prominentes.²⁴

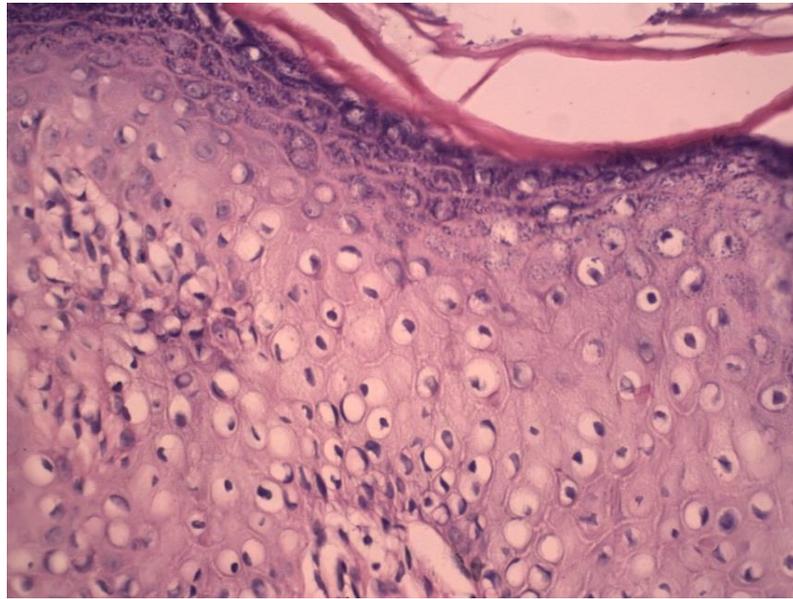


Fig. 38 Corte histopatológico de condiloma acuminado que muestra células coilocíticas.⁷⁰

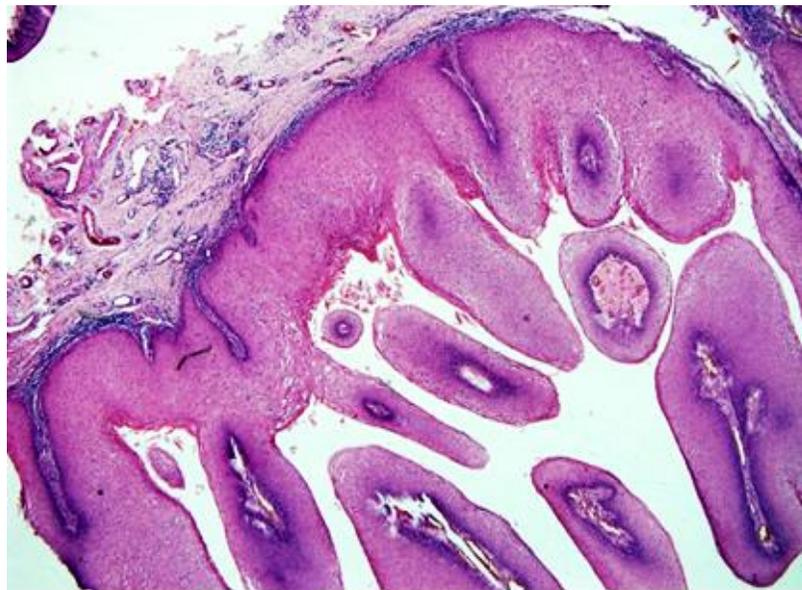


Fig. 39 Histopatología de un condiloma acuminado teñido con HE.
Laboratorio de Patología Clínica y Experimental, DEPEI, F.O.



4.7 Tratamiento

El condiloma oral generalmente se trata mediante extirpación quirúrgica conservadora. La ablación con láser también se ha utilizado, pero este tratamiento ha planteado algunas dudas en cuanto a la propagación aérea de VPH a través de las microgotas de aerosol creado por la vaporización de tejido lesional.

En el tratamiento no quirúrgico, el paciente aplica agentes tópicos tales como imiquimod o podofilotoxina los cuales se están convirtiendo en la base del tratamiento del condiloma anogenital, aunque estos tratamientos no se usan típicamente para las lesiones orales.

Un reciente estudio comparativo realizado en el año 2007 encontró que la fototerapia después de la aplicación tópica de ácido 5-aminolevulínico es un tratamiento más eficaz, seguro y con una menor tasa de recurrencia en comparación con la terapia con láser de CO₂.²⁴

Independientemente del método utilizado, un condiloma debe eliminarse porque es contagioso y puede propagarse a otras superficies orales y a otras personas a través del contacto directo (generalmente sexual). En el área anogenital, los condilomas infectados con HPV 16 o HPV 18 están asociados con un mayor riesgo de transformación maligna a carcinoma de células escamosas, pero esto no se ha demostrado en lesiones orales.¹⁵

La reciente introducción de una vacuna para ciertas cepas de VPH para uso en adolescentes y adultos es una promesa para el futuro ya que los ensayos en etapa clínica están dando resultados impresionantes.²⁴

CAPÍTULO 5

Hiperplasia Epitelial Multifocal

5.1 Definición

La OMS la define como múltiples papilomas orales inducidas por VPH 13 y 32.

Otros autores la describen a la hiperplasia epitelial multifocal como una enfermedad proliferativa benigna de la mucosa oral de curso crónico impredecible que bien puede remitir de manera espontánea (Fig. 40).²⁵ Es inducida por un virus y consta de la proliferación localizada del epitelio escamoso oral, fue descrita por primera vez en Indios y Nativos americanos.¹⁵



Fig. 40 Hiperplasia epitelial multifocal en lengua.⁷¹

5.2 Epidemiología

La hiperplasia epitelial multifocal es poco frecuente en caucasianos, aunque existe una gran variabilidad en cuanto la prevalencia según el área geográfica, llegando en determinados grupos étnicos a ser hasta de un 35%. Hay un claro predominio en indios americanos, esquimales y en algunas comunidades de Sudáfrica.²⁶

Aunque la hiperplasia epitelial multifocal es generalmente una condición de la niñez, en ocasiones afecta a los adultos jóvenes y de mediana edad, y no tiene predilección por ningún género (Fig. 41).

En algunas poblaciones, el 39% de los niños sufren esta enfermedad. La condición suele afectar a varios miembros de una misma familia; esta tendencia familiar puede estar relacionada a cualquiera con susceptibilidad genética o a la transmisión del VPH entre miembros de la familia.¹⁵



Fig. 41 Fotografía de características clínicas de la Hiperplasia epitelial multifocal en lengua.
Clínica de Medicina Bucal, DEPEI, F.O.



5.3 Etiología

Es causada por el virus del papiloma humano asociada en más del 90 % de los pacientes a los serotipos 13 y 32 de muy bajo potencial oncogénico, en aquellos sujetos con susceptibilidad genética.

La detección de DNA viral en el tejido comprometido mediante técnica de hibridización y reacción de cadena de la polimerasa, así como la presencia de elementos virales en los queratinocitos balonizantes bajo microscopia electrónica confirman su relación etiológica.

Sin embargo, varios autores argumentan la existencia de diversos factores aún desconocidos que sirven de substrato o coadyuvancia para el desarrollo lesional. Así Flaitz y Pindborg postulan la mala higiene, desnutrición, avitaminosis, inmunosupresión, estrato socioeconómico bajo o extrema pobreza como situaciones que favorecen su aparición. No se descarta el estímulo irritativo repetido de la fricción o roce de la mucosa labial, carrillos o lengua con los dientes o el hábito de masticar gomas o chicles con mínimos traumatismos acompañantes.²⁵

Las lesiones papilares múltiples similares a hiperplasia epitelial multifocal surgen con mayor frecuencia en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).¹⁵

En un reciente estudio se encontró una asociación entre la hiperplasia epitelial multifocal con el alelo HLA-DR4 en pacientes mexicanos. Este alelo es relativamente frecuente en las poblaciones autóctonas de América, como Mazatecas y los Nahuas, así como en la población mestiza mexicana. Este hallazgo también podría explicar la alta prevalencia de HEM en otros países de América Latina, especialmente en Guatemala, donde hay una mezcla genética baja y HLA-DRB1 * 0404 también es relativamente frecuente.



Con respecto a la edad de inicio, la mayoría de los casos (73%) fueron diagnosticados durante las primeras 2 décadas de la vida, estos resultados fueron similares a otros estudios realizados en Guatemala y Colombia, donde HEM también es particularmente frecuente en personas jóvenes, y se diferencia de los datos en pacientes esquimales y europeos, que manifiestan la enfermedad por lo general a una edad mayor.

Por lo que se concluye que este tipo de HLA confiere una especial susceptibilidad a padecer esta enfermedad. La mayor parte de los pacientes presentaban por lo menos uno de los familiares cercanos con lesiones parecidas, lo que hizo que algunos autores sugirieran que se trataba de una enfermedad de carácter hereditario con herencia autosómica recesiva asociada a un HLA-DR4 (DRB1*0404).

No existe asociación entre variables como relaciones sexuales, lactancia materna, compartir el cepillo de dientes o utensilios, y la aparición de lesiones de HEM, por lo que este dato favorecería más aún el carácter hereditario de la entidad.²⁷

5.4 Características Clínicas

Los pacientes presentan lesiones nodulares múltiples, rara vez son únicas. Las lesiones son elevadas, del mismo color que la mucosa adyacente; la mayoría tiene diámetro de 0.1 a 0.5 cm, a veces varios centímetros, que se forman por coalescencia de lesiones pequeñas, pápulonodulares; por lo

general tienen superficie lisa, algunas veces rugosa; tienen crecimiento lento y son asintomáticas.²⁸

Su localización más común es la mucosa del labio inferior, labio superior y zona yugal (Fig. 42 y 43); con menor frecuencia se observa en el dorso y aspectos laterales de la lengua, piso de la boca, paladar y muy raro en orofarínge.²⁵



Fig. 42 Hiperplasia epitelial multifocal en mucosa yugal. Clínica de Medicina Bucal, DEPel, F.O.



Fig. 43 Hiperplasia epitelial multifocal en labio inferior. Clínica de Medicina Bucal, DEPel, F.O.

En algunos casos se diagnostican erróneamente como papilomas. La diferencia es la presentación múltiple y la resiliencia, es decir que al tensar la mucosa afectada, desaparecen y al regresar la mucosa a su posición original, las lesiones reaparecen. Las lesiones no se malignizan. En 50% de los casos interfieren con la masticación y los pacientes muerden las lesiones con frecuencia.²⁸

Se conoce su evolución autorresolutiva en plazo de meses o años; otras veces perduran por tiempo indefinido, ocasionando desfiguración estética, baja autoestima y rechazo social.²⁵

5.5 Diagnóstico Diferencial

- Verruga vulgar oral: afecta fundamentalmente a la mucosa queratinizada como borde bermellón del labio, paladar duro, encías, es blanca con aspecto papilar
- Condiloma acuminado
- Neuromas mucosos de MEN2 (Fig. 44)
- Papiloma: proyecciones papilares pedunculadas digitiformes con núcleos fibrovasculares; pueden identificarse coilocitos en el estrato espinoso, asociado a VPH 6 y/o 11
- Condiloma acuminado: superficie papilar queratósica, numerosos coilocitos en el estrato espinoso.¹⁴

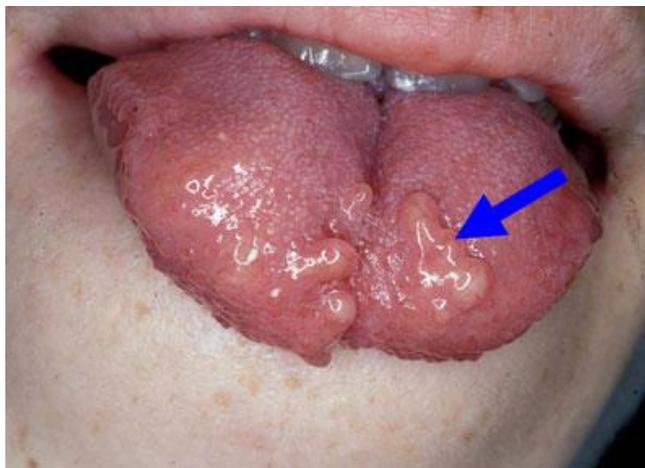


Fig. 44 Características clínicas de los neuromas mucosos MEN2.⁷²

Otras consideraciones diagnósticas son las lesiones características del síndrome de Cowden o de hamartomas múltiples (Fig. 45), que pueden presentar similitudes con la hiperplasia epitelial focal, enfermedades de Darier de Crohn y la piostomatitis vegetante (Fig. 46 y 47)



Fig. 45 Manifestaciones del Síndrome de Cowden en boca.⁷³



Fig. 46 Pápulas características por enfermedad de Darier en boca.⁷⁴



Fig. 47 Piostomatitis vegetante.⁷⁵

5.6 Histopatología

Aunque el examen microscópico no es indispensable para definir la presunción clínica, en ocasiones dudosos puede efectuarse una biopsia de la lesión.²⁵

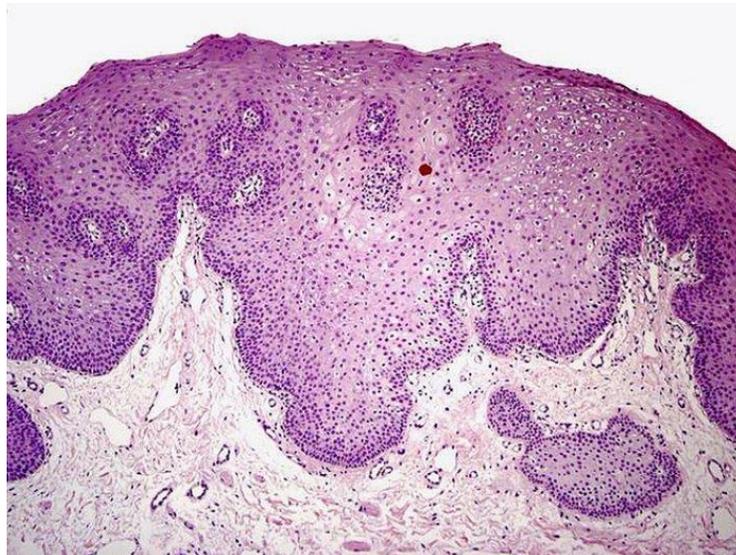


Fig. 48 corte histopatológico de una hiperplasia epitelial multifocal teñido con HE 100x.⁷⁶

La enfermedad se caracteriza por la formación de capas gruesas de paraqueratina y acantosis extensa (Fig. 48). Las células epiteliales del estrato espinoso muestran núcleos grandes, con citoplasma vacuolado claro. La capa de células basales muestra aumento de la actividad mitótica. Un dato frecuente es la presencia en el estrato espinoso de células con una disposición del material nuclear que semeja figuras mitóticas anormales, que se denominan células o cuerpos mitosoides (Fig. 49). El tejido conjuntivo

subyacente suele ser laxo y estar bien vascularizado; presenta un infiltrado variable de linfocitos.²⁸

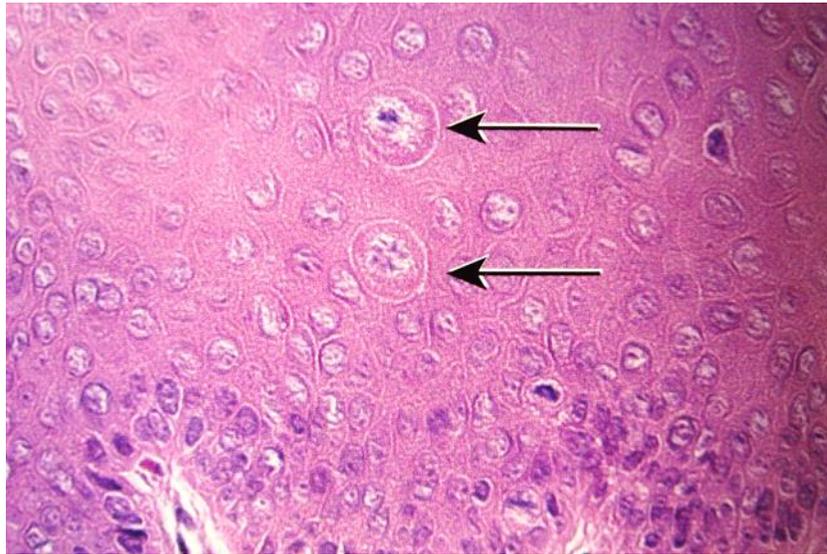


Fig. 49 Células mitosoides (flechas).⁷¹

5.7 Tratamiento

El tratamiento de las lesiones es difícil. A pesar de que hay autolimitación de las lesiones a largo plazo, hay lesiones que no remiten espontáneamente y requieren tratamiento quirúrgico, sobre todo si interfieren con la masticación o se ulceran con frecuencia debido a la fricción (Fig 50).

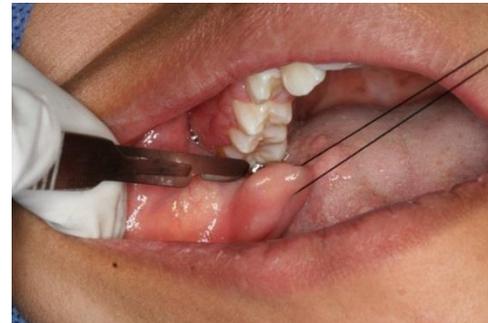
Las lesiones extirpadas quirúrgicamente deben ser estudiadas histológicamente para confirmar el diagnóstico. Se han sugerido diversos tratamientos: criocirugía y vitamina E; imiquimod crema al 5% (modificador

de la respuesta inmune). También se ha utilizado tópicamente el interferón beta.

El riesgo de recurrencia después de la terapia es mínimo, y no parece haber ninguna posibilidad de transformación maligna.



A



B



C

Fig. 50 Eliminación quirúrgica de hiperplasia epitelial multifocal en mucosa yugal cerca de zona retromolar y borde lateral de la lengua. A: lesión que intervenía con la masticación, B: escisión de la lesión en mucosa yugal y C: eliminación de lesiones en lengua. Clínica de Medicina Bucal, DEPeI, F.O.



CAPÍTULO 6

Virus del papiloma humano y cáncer bucal

6.1 Introducción

El cáncer escamoso de las vías aerodigestivas superiores (CE-VADS) (con frecuencia denominado en forma imprecisa, cáncer de cabeza y cuello), representa 2 a 3% de las malignidades diagnosticadas en nuestro país. Aunque es relativamente raro, se trata de una entidad importante, ya que su pronóstico es malo y las secuelas del tratamiento suelen ser devastadoras. Hasta 60% de los casos son diagnosticados en etapas avanzadas y el pronóstico de supervivencia oscila entre 10 y 40% a 5 años, dependiendo el sitio específico y las posibilidades de su resección quirúrgica. En tanto que el tratamiento en etapas avanzadas está compuesto de combinaciones de cirugía, radioterapia y quimioterapia, esta combinación de tratamientos con frecuencia produce pérdidas funcionales severas y significativo deterioro estético.

Específicamente, la mayoría de los cánceres bucales se desarrollan en la lengua móvil (dos tercios anteriores de la lengua) y el piso de la boca, mientras que en la bucofaringe son más comunes en la base de lengua (el tercio posterior de la lengua) y la fosa amigdalina. Aunque en la fosa amigdalina aumenta la proporción de linfomas, en conjunto, un 90% de los tumores son carcinomas de células escamosas.

Los cánceres de la cavidad bucal y la bucofaringe han sido asociados a los mismos factores de riesgo y etiológicos, principalmente los derivados de la exposición al tabaco y el alcohol, sin embargo, existe evidencia que sugiere que el virus del papiloma humano (VPH) juega un importante papel en la patogénesis del carcinoma escamoso de la cavidad bucal, y en especial de la



bucofarínge, con independencia de la participación del tabaco, el alcohol o ambos.

Aproximadamente entre 15% y 20% de los casos se han asociado a la infección VPH. En México en el año 2008, se estimó en hombres y mujeres una tasa de incidencia de cáncer de cavidad oral de 2.6 y 1.7 por cada 100,000 respectivamente. Sin embargo, no se cuenta con registros actualizados sobre CCECyC.²⁹

6.2 Infección del VPH y transformación maligna

En el plano celular, la boca es de estructura muy semejante a la vagina y cuello uterino; dichos órganos tienen el mismo tipo de células epiteliales, que son los objetivos de VPH 16 y VPH 18. La mayor parte de los cánceres bucales son cánceres de células epiteliales, sobre todo carcinomas de células escamosas, situación no distinta a los cánceres que afectan el cuello uterino.

El aspecto más peligroso del papilomavirus humano es su potencial para causar cáncer.

Las infecciones por VPH con alta carga viral son capaces de producir grandes cantidades de unidades de proteína E6 y E7, cuya acumulación en pacientes con sistemas inmunológicos incompetentes al bloquear la acción de p53 y RB incrementa el riesgo de transformación maligna.

Estos dos genes, Rb y p53, regulan la división celular normal. El primero produce los factores de transcripción necesarios para el avance a través del ciclo celular. Esto denota que Rb impide que la célula se divida hasta que



haya aislado suficientes proteínas para la división celular. E2F es la proteína que produce Rb, lo que convierte a Rb en un gen/proteína supresor de tumores que impide continúe el ciclo celular hasta que se hayan acumulado suficientes proteínas, en especial la E2F. Cuando el virus del papiloma humano infecta una célula, el gen E7 se fija a Rb de tal modo que Rb libera E2F y las otras proteínas. Ésta es una señal para que el ciclo celular avance. En tanto E7 permanezca fijo a Rb, el ciclo celular continuará, causando un ciclo de reproducción incontrolada, característica que define a una célula maligna.

El otro gen que ataca el virus del papiloma humano ataca es el p53. En una célula, p53 actúa en respuesta al DNA de una célula, p53 detiene la división celular y dirige a los genes comprendidos en la reparación de DNA a fin de corregir el daño. Si no es posible reparar el DNA, p53 causa entonces apoptosis (muerte celular programada), garantizando así que la célula dañada muera y no se reproduzca. En las células cancerosas, p53 a menudo aparece deteriorado o no funcional. Esto favorece que las células con DNA dañado o alterado sigan viviendo en vez de ser destruidas. La proteína E6 viral puede fijarse a p53 e inactivarlo. Lo anterior permite que el virus se apropie de la célula y se reproduzca, dado que el gen p53 inhibido por el virus no puede detenerlo o comenzar el proceso de la muerte celular. La replicación repetida de células con información DNA incorrecta es el inicio de la formación de un tumor maligno. Además de bloquear el gen p53 celular, la proteína E6 viral activa la telomerasa, enzima que sintetiza las secuencias repetitivas del telómero. La activación de ésta enzima conserva un ciclo celular repetido que continua produciendo células virales. Esto deriva en cáncer a medida que las células mutantes siguen reproduciéndose sin control.

Los virus del papiloma humano 16 y 18 son los dos papilomavirus humanos más dañinos, poseen proteínas E6 y E7 con capacidades de fijación muy



fuertes, lo que permite que VPH 16 y VPH 18 se reproduzcan con rapidez y en grandes cantidades, hecho que deriva en la reproducción sin control de las células con virus y, finalmente, en cáncer. Está bien establecido que VPH 16 y VPH 18 son causas del cáncer cervicouterino.

Las bebidas alcohólicas contienen etanol, el cual inhibe la producción de la proteína p53. Otros investigadores comprobaron que carcinógenos presentes en el tabaco dañan el DNA celular, evento precursor del cáncer.

Combinar el tabaco y el alcohol con virus del papiloma humano y las células epiteliales presentes en la boca pueden generar la fórmula ideal para producir un cáncer oral.⁹

6.3 Tipos de VPH asociados al cáncer de la zona de cabeza y cuello

En comparación al cáncer de cabeza y cuello de células escamosas, tradicionalmente asociado al hábito tabáquico, el carcinoma de orofarínge asociado a VPH tiene mejor respuesta a tratamiento, con una tasa de sobrevivida a cinco años del 80%, en comparación al 40% en pacientes negativos a VPH en etapas clínicas III y IV. Se ha determinado que VPH 16 y 18 son los más comunes en cáncer de orofarínge, sin embargo también se ha detectado VPH 6 y 11 en carcinomas de cabeza y cuello.

Estudios recientes sobre la prevalencia de VPH en CCECyC, muestran la presencia de VPH en 25% de los casos, de los cuales 86% corresponden a VPH 16. Los CCECyC negativos a VPH se asocian a mutaciones en TP53.

El VPH tipo 16 es particularmente asociado a cáncer de orofarínge, con una presencia de hasta 72%. Asimismo, otros estudios han confirmado esta fuerte asociación.

Un estudio reciente demuestra que pacientes con cáncer de orofarínge VPH positivos, tiene mejor sobrevida global, control local y regional en un periodo de seis años que pacientes VPH negativos, sin embargo el control a distancia fue similar entre ambos grupos. Series de casos analizados en México, no mostraron asociación significativa de la presencia de VPH con el pronóstico, siendo VPH 16 el de mayor prevalencia. Un estudio multinacional (Estados Unidos de Norteamérica, Brasil y México) reportó una prevalencia de 4% de VPH en cavidad oral de hombres sanos, de los cuales 1.3% corresponde a VPH de alto riesgo, siendo el más frecuente VPH 16.²⁹

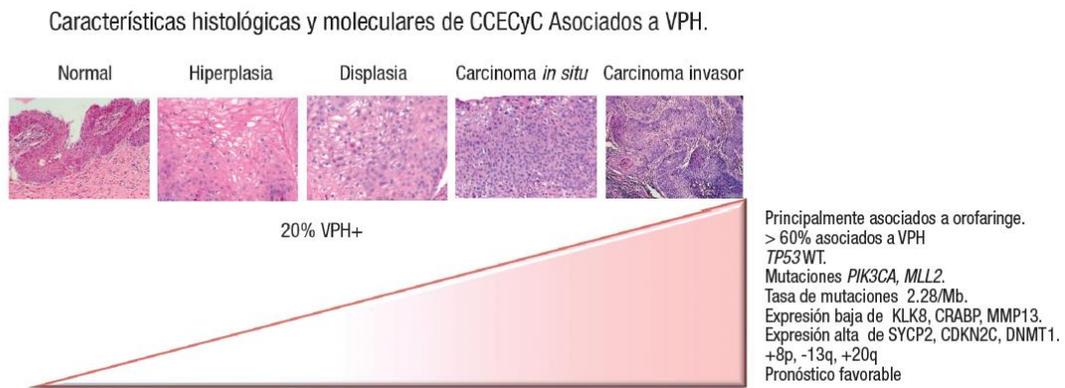


Fig. 51 Espectro de las lesiones escamosas asociadas a virus del papiloma humano. A mayor grado, mayor probabilidad de asociación con el mismo.⁷⁷

6.4 Carcinoma Oral de Células Escamosas

En México, la información epidemiológica con relación al CCECO-OF es escasa. Según el Registro Histopatológico de Neoplasias de México en el año 2002 se reportaron 820 casos de cáncer bucal y 147 de orofarínge de un total de 108,064 malignidades. Lo que significo, casi el 1% de estas, mientras que el 75% de los casos ocurrió en la cavidad bucal y 25% en la orofarínge.



La relación hombre y mujer fue de 1.4:1, en la cavidad bucal y 3.4:1, en la orofarínge.

Estos indicadores se han mantenido constantes en los años recientes pero sin duda subestiman la verdadera incidencia debido a que no proceden de un registro con base poblacional. Aunque la tasa de mortalidad es pequeña, la letalidad es alta, ya que se estima que uno de cada dos afectados muere por la enfermedad.³⁰

A pesar de su relativa presentación, el CCECO-OF en conjunto, es el cáncer más frecuente del tracto aerodigestivo superior y representan un problema clínico importante debido a que comúnmente se diagnostica en etapas avanzadas, asociándose a un pronóstico grave e importantes secuelas estéticas y funcionales. En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología de México, se reportó que la máxima frecuencia de CCECO ocurre entre los 50 y 70 años y la edad, en promedio a los 60 años, y en forma muy interesante, sin diferencias significativas entre géneros en cuanto a su frecuencia.³¹

La acumulación de diversos cambios genéticos y epigenéticos asociados con el desarrollo del cáncer de cabeza y cuello sugieren dos diferentes vías moleculares asociadas con la carcinogénesis, una asociada a la exposición de algunos agentes carcinogénicos presentes en el tabaco y alcohol, sin la participación de la infección por VPH, y la otra exclusivamente con la participación del VPH.³²

6.4.1 VPH y COCE

La detección de VPH ha sido reportada en aproximadamente 25% de los tumores de cabeza y cuello.³³ Evidencia epidemiológica sugiere un papel



causal del VPH en la génesis del cáncer de cabeza y cuello.^{34,35,36} En cáncer bucal y orofaríngeo, se han reportado frecuencias de infección por VPH que varían del 0 al 100%; esta diversidad probablemente se debe a diferencias como el tipo histológico del tumor y así mismo en métodos seguidos por los diferentes estudios, entre las que destacan el número de casos incorporados, el tipo de población sujeta a estudio, el método y sitio de recolección de la muestra, la técnica de extracción de DNA, y el método molecular utilizado para la detección del DNA viral.

Existe una asociación más estrecha con cáncer de la orofarínge, ya que la posibilidad de detección de VPH alcanza 50% o más. La mayor frecuencia se ha atribuido a la facilidad del acceso viral a las células basales de las criptas amigdalinas y una aparente predilección por este sitio anatómico, que sería análogo a la zona de transformación del cérvix.^{38,39}

En contraste, los resultados de los estudios en relación a la infección por VPH en el CB muestran diferentes frecuencias pero estas parecen ser menores.^{40,41}

En estudios recientes donde se utilizó PCR muestran variaciones en los resultados. La prevalencia de VPH fue del 4 al 71%. El tipo 16 el más frecuente, encontrándose en 16.5 al 90% de las muestras positivas a VPH.^{42,43}

Estudios multicéntricos realizados en nueve países que incluyeron (1,670 pacientes) mostraron que la frecuencia de VPH es del 4%.³⁴

En un estudio reciente, realizado en el Instituto Nacional de Cancerología de México (INCan), se observó que en el 16% de los pacientes con cáncer bucal no existía el antecedente de consumo de tabaco, alcohol, o infección por VPH, por otro lado el 53% de los casos de cáncer bucal con infección por VPH, no tenían historia de consumo de tabaco y alcohol.



La prevalencia de VPH para los casos de cáncer bucal fue de 43%, siendo los tipos VPH 16 y 18 los más frecuentes (55% y 18% respectivamente). Estos resultados coinciden con lo reportado por un estudio previo, donde la frecuencia de VPH asociada a CB fue del 42%.⁴⁴

6.4.2 Perfil demográfico

Diversos estudios han reportado la presencia de tumores de cavidad oral y bucofarínge asociados a VPH en pacientes jóvenes (40 a 60 años), en comparación con los pacientes con VPH negativo, que en promedio son 5 años mayores (>60 años). En referencia a la relación hombre: mujer, algunos estudios reportan que en tumores de cabeza y cuello existe un ligero predominio en hombres (3:1) comparado con las mujeres.

Un estudio reciente reportó que los pacientes con tumores de cabeza y cuello positivos a VPH eran predominantemente de raza blanca y con un alto nivel educativo y económico, en comparación con los negativos a VPH.⁴⁵

6.5 Pronóstico y tratamiento

Estudios recientes reportan el impacto en la supervivencia de los tumores de cabeza y cuello relacionados con la infección por VPH, demostrando que los pacientes positivos para VPH tenían un bajo riesgo de muerte, así como un bajo riesgo de recurrencia en comparación con pacientes con COCE y orofarínge negativos a VPH.⁴⁶



Estudios prospectivos en fase 2, indican que la infección por VPH predice una mejor respuesta a tratamiento con quimioterapia y radioterapia.

Reportes en la literatura muestran que la presencia de VPH en tumores de orofarínge muestran significancia estadística en relación con la terapia de inducción (82% contra 55%), por otro lado, la sobrevida mejoro cuando fue evaluada a los 2 años (95% vs 62%) y el riesgo de progresión de la enfermedad fue 72% más bajo de lo observado en los pacientes con VPH negativo. La evaluación de la respuesta a la terapia, en otro estudio en pacientes con cáncer de bucofarínge, se encontró que la presencia de VPH-16 se asoció a una mejor respuesta a la quimioterapia ($p=0.001$) y a la terapia combinada de quimioterapia con radioterapia ($p=0.0005$), así como una mejor supervivencia ($p= 0.007$).⁴⁷

La infección activa por VPH es un buen biomarcador pronóstico en tumores de cabeza y cuello. Si esto se corrobora, tendría profundas implicaciones en la forma que se evalúa a los pacientes, se analizan los riesgos y beneficios para tomar decisiones terapéuticas, y se interpretan los resultados de los ensayos clínicos. Con el desarrollo de las vacunas contra el VPH se espera cambiar el panorama epidemiológico de estas infecciones, si bien estas vacunas no son terapéuticas si tienen un enfoque preventivo. Una de ellas es tetravalente, específica para los VPH tipo 6, 11,16 y 18, que previene principalmente las lesiones asociadas al contacto sexual, especialmente los papilomas y las neoplasias malignas.

Aun no se ha demostrado un efecto positivo en la aplicación de estas vacunas en las neoplasias de cabeza y cuello, sin embargo, considerando que las vacunas son capaces de neutralizar los viriones del VPH en los tejidos del huésped, se postula que podría existir cierta protección para el desarrollo de aquellas lesiones de cavidad bucal asociadas a los tipos 16 y 18, no obstante estos resultados solo se apreciarían en estudios a largo plazo.^{48,49}



CONCLUSIONES

- El Odontólogo debe reconocer e identificar estas lesiones en la mucosa oral para evitar contagiarse o diseminar la infección, debido que el virus penetra al nuevo hospedero a través de heridas que pueden ser provocadas durante procedimientos odontológicos de rutina. Además una esterilización inadecuada del instrumental utilizado en pacientes con VPH podría poner en riesgo de contagio a otros pacientes.
- La infección por virus del papiloma humano es la enfermedad de transmisión sexual más común, tanto en hombres como en mujeres y la persistencia de ésta es el principal agente causal tanto del cáncer cérvico uterino como de cáncer oral.
- México es uno de los lugares geográficos en donde se ha presentado mayor cantidad de casos con Hiperplasia Epitelial Multifocal debido a una predisposición genética, por lo q encontrar esta entidad patológica en el país en muy común.
- La detección temprana de las lesiones bucales precancerosas asociadas a virus del papiloma humano es muy importante para el tratamiento oportuno del paciente. Esto le da al odontólogo una función muy importante en el diagnóstico permitiendo que el paciente pueda ser canalizado oportunamente, evitando la progresión hacia otras estructuras corporales lo que conducirá a un buen pronóstico. Es necesario destacar la importancia que ocupa la cavidad bucal en el



establecimiento de cáncer como primera manifestación clínica de algunos tumores en otros órganos.

- Con el desarrollo de las vacunas contra el VPH se espera cambiar el panorama epidemiológico de estas infecciones, si bien estas vacunas no son terapéuticas si tienen un enfoque preventivo. Una de ellas es tetravalente, específica para los VPH tipo 6, 11, 16 y 18, que previene principalmente las lesiones asociadas al contacto sexual, especialmente los papilomas y las neoplasias malignas. Aún no se ha demostrado un efecto positivo en la aplicación de estas vacunas en las neoplasias de las vías aerodigestivas superiores (VADS), sin embargo, considerando que las vacunas son capaces de neutralizar los viriones del VPH en los tejidos del huésped, se postula que podría existir cierta protección para el desarrollo de aquellas lesiones de cavidad bucal asociadas a los tipos 16 y 18, no obstante estos resultados solo se apreciarían en estudios a largo plazo.



BIBLIOGRAFÍA

1. Luciano Muscio R, González A, Oviedo JM. Virus del papiloma humano y cáncer bucal. 2013;51(1).
2. Farreras, Rozman C. Medicina Interna. XVII ed. Vol II, España: Elsevier; 2009.
3. Harrison, Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Lozcano. Principios de Medicina Interna. 17ª ed. Vol 1, Mc Graw Hill; 2009.
4. Zaldívar G, Martín Molina F, Sosa Ferreyra CF, Ávila Morales J, Lloret Rivas M, Román Lara M., Vega Malagón G. Cáncer cervicouterino y virus del papiloma humano. Revista Chilena Obstetrica Ginecológica. 2012; 77(4): 315-321.
5. Sanabria Negrín JG. Virus del papiloma humano. Artículo de revisión.
6. Muscio L, González A, Oviedo J M. Virus del papiloma humano y cáncer bucal. 2013; 51(1).
7. Benuto Aguilar R, Berumen Campos J. Virus oncogénicos: el paradigma del virus del papiloma humano. Dermatología Rev Mex 2009; 53(5): 234-42.
8. Castellsagué Piqué X, Bosch José F.X. Vacunas frente al virus del papiloma humano. Enferm Infecc Microbiol Clin 2008; 26(1): 65-77.
9. Ronell E, Bologna-Molina RE, Castañeda Castaneira N, Molina Frechero E, Pérez Rodríguez. Virus del papiloma humano y su asociación con cáncer bucal. Rev Inst Mex Seguro Soc 2006; 44(2): 147-153.
10. Medina ML, Medina MG, Merino LA. Consideraciones actuales sobre la presencia de papilomavirus humano en la cavidad oral. Av. Odontoestomatol 2010; 26 (2): 71-80.
11. Zelada Valdés A, Fando Calzada RA. La pandemia subvalorada del siglo XXI: el virus del papiloma humano. Su repercusión en la patogenia del cáncer cervicouterino. Revista CENIC. Ciencias Biológicas 2013; 44(2).



12. Hidalgo Martínez AC. El cáncer cérvico-uterino, su impacto en México y el por qué no funciona el programa nacional de detección oportuna. Rev Biomed 2006; 17: 81-84.
13. Franco Iñiguez R, García de Alba García JE. Cáncer cérvico uterino y vacunación anti virus del papiloma humano. Rev Med UV 2013.
14. Thompson L., Wenig B., Nelson B., Müller S. Diagnóstico en patología cabeza y cuello. España: Marbán; 2013.
15. Neville B. W. Damm D.D., Allen C. M., Bouquot J. E. Oral and Maxillofacial Pathology. 3a ed. Elsevier; 2009.
16. Regezi J.A., Sciubba J.J., Jordan R. Oral Pathology clinical pathology correlations. 6a ed. USA: Elsevier; 2012
17. Sapp J. P., Eversole L.R., Wysocki G.P. Patología Oral y Maxolofacial Contemporánea. Mc Graw Hill.
18. Laskaris G. Atlas de Enfermedades Orales. 3ª ed. España: Masson: 2005.
19. Thoma, Gorlin R.J., Goldman H.M. Patología oral. 6a ed. Edit:Salvat.
20. Barnes L., Eveson J.W., Reichart P., Sidransky D. World Healt Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors. IARC Press: 2005.
21. Shafer W.G, Maynard K.H, Barnet M.L. Tratado de patología bucal. 4ª ed. México D.F: Nueva Editorial Interamericana; 1986.
22. Arteaga F, Velazco N, Quiñonez B, Corredor A. Verrugas vulgares bucales múltiples. Reporte de un caso. Acta Odontol Venez 2008; 46(1).
23. LeBoit P.E., Burg G., Weedon D.,Sarasain A. World Healt Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Skin Tumors. IARC Press: Lyon 2006.
24. Weedon D. Skin Pathology. 3ª ed. China: Elsevier; 2010.
25. Pérez Elizondo A D, Teresa del Pino G, López Salgado M L. Hiperplasia epitelial focal: Actualidades y tratamiento. Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial 2010; 6(3): 111-115.



26. Vera Iglesias E, García Arpa M, Sánchez Caminero P, Romero Aguilera G, Cortina de la Calle P. Hiperplasia epitelial focal. *Actas Dermosifiliorg* 2007; 98: 621-3.
27. García Corona C, Vega Memije E, Mosqueda Taylor A, Yamamoto Furusho J K, Rodríguez Carreón A A, Ruiz Morales J A, Salgado N, Granados J. Association of HLA-DR4 (DRB1*0404) with human papillomavirus infection in patients with focal epithelial hyperplasia. *Arch Dermatol* 2010; 140.
28. Teja Ángeles E, Martínez Sandoval B, Téllez Rodríguez J, Ramírez Paredes L F, Durán Gutierrez A, Cadena Galdós A. Hiperplasia Epitelial Multifocal. Manifestaciones bucales en niños. Revisión de la literatura. *Acta Pediatr Mex* 2008; 29(1): 31-35.
29. Piña Sánchez P, Alvarado Cabrero I. Infección del virus del papiloma humano como un factor de riesgo para carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. *GAMO* 2012; 11(3): 175-181.
30. DGE-RHNM. Compendio del Registro Histopatológico de las neoplasias en México. Mortalidad y Morbilidad. 2002.
31. Frias M, Zeichner G, Suchil L. Epidemiología descriptiva del cancer de cavidad bucal en el Instituto Nacional de Cancerología (1985-1992). *Cancerología*. 1997, 43: 80-85.
32. Smeets SJ, Braakhuis BJ, Abbas S, Snijders PJ, Ylstra B, van de Wiel MA, Meijer GA, Leemans CR, Brakenhoff RH. Genome-wide DNA copy number alterations in head and neck squamous cell carcinomas with or without oncogene-expressing human papillomavirus. *Oncogene*. 2006, 25: 2558-2564.
33. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005, 14:467-475.
34. D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, Pawlita M, Fakhry C, Koch WM, Westra WH, Gillison ML. Case control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*. 2007, 356: 1944-1956.
35. Herrero R, Castellsague X, Pawlita M, Lissowska J, Kee F, Balaram P, Rajkumar T, Sridhar H, Rose B, Pintos J, Fernandez L, Idris A, Sanchez MJ, Nieto A, Talamini R, Tavani A, Bosch FX, Reidel U, Snijders PJ, Meijer CJ, Viscidi R, Munoz N, Franceschi S. Human papillomavirus and oral cancer:



the International Agency for Research on Cancer multicenter study. *J Natl Cancer Inst.* 2003, 95: 1772-1783.

36. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, Zahurak ML, Daniel RW, Viglione M, Symer DE, Shah KV, Sidransky D. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000, 92: 709-720.
37. Hammarstedt L, Lindquist D, Dahlstrand H, Romanitan M, Dahlgren LO, Joneberg J, Creson N, Lindholm J, Ye W, Dalianis T, Munck-Wikland E. Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. *Int J Cancer.* 2006, 119: 2620-2623.
38. Paz IB, Cook N, Odom-Maryon T, Xie Y, Wilczynski SP. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. An association of HPV 16 with squamous cell carcinoma of VPH y los Carcinomas de Cavidad Bucal y Bucofaringe 190 Waldeyer's tonsillar ring. *Cancer.* 1997, 79: 595-604.
39. Hobbs CG, Sterne JA, Bailey M, Heyderman RS, Birchall MA, Thomas SJ. Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol.* 2006, 31: 259-266.
40. Klussmann JP, Weissenborn SJ, Wieland U, Dries V, Kolligs J, Jungehuelsing M, Eckel HE, Dienes HP, Pfister HJ, Fuchs PG. Prevalence, distribution, and viral load of human papillomavirus 16 DNA in tonsillar carcinomas. *Cancer.* 2001, 92: 2875-2884.
41. Mork J, Lie AK, Glatte E, Hallmans G, Jellum E, Koskela P, Moller B, Pukkala E, Schiller JT, Youngman L, Lehtinen M, Dillner J. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2001, 344: 1125-1131.
42. Gillison ML, Koch WM, Shah KV. Human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma: are some head and neck cancers a sexually transmitted disease? *Curr Opin Oncol.* 1999, 11: 191-199.
43. Schwartz SM, Daling JR, Doody DR, Wipf GC, Carter JJ, Madeleine MM, Mao EJ, Fitzgibbons ED, Huang S, Beckmann AM, McDougall JK, Galloway DA. Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst.* 1998, 90: 1626-1636.
44. Ibieta BR, Lizano M, Fras-Mendivil M, Barrera JL, Carrillo A, Ma Ruiz-Godoy L, Mohar A. Human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma in a



Mexican population. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005, 99: 311-315.

45. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, Viscidi R. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. J Natl Cancer Inst. 2008, 100: 407-420.
46. Ragin CC, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. Int J Cancer. 2007, 121: 1813-1820.
47. Worden FP, Kumar B, Lee JS, Wolf GT, Cordell KG, Taylor JM, Urba SG, Eisbruch A, Teknos TN, Chepeha DB, Prince ME, Tsien CI, D'Silva NJ, Yang K, Kurnit DM, Mason HL, Miller TH, Wallace NE, Bradford CR, Carey TE. Chemo selection as a strategy for organ preservation in advanced oropharynx cancer: response and survival positively associated with HPV16 copy number. J Clin Oncol. 2008, 26:3138-3146.
48. Kumar B, Cordell KG, Lee JS, Worden FP, Prince ME, Tran HH, Wolf GT, Urba SG, Chepeha DB, Teknos TN, Eisbruch A, Tsien CI, Taylor JM, D'Silva NJ, Yang K, Kurnit DM, Bauer JA, Bradford CR, Carey TE. EGFR, p16, HPV Titer, Bcl-xL and p53, sex, and smoking as indicators of response to therapy and survival in oropharyngeal cancer. J Clin Oncol. 2008, 26: 3128-3137.
49. Harper DM. Prevention of human papillomavirus infections and associated diseases by vaccination: a new hope for global public health. Public Health Genomics. 2009, 12: 319-330.
50. <http://www.youtube.com/watch?v=h7acwjJ6hS8>
51. <http://www.efesalud.com/noticias/fitofarmaco-brasileno-cura-las-verrugas-causadas-por-virus-de-papiloma-humano/>
52. <http://revista.cnic.edu.cu/revistaCB/articulos/aspectos-generales-sobre-la-estructura-y-funci%C3%B3n-de-las-prote%C3%ADnas-codificadas-por-el-virus>
53. García Cuellar C M, González Ramirez I C, Granados García M. VPH y los carcinomas de cavidad bucal y bucofaringe. Cancerología 4(2009): 181-191.
54. <http://www.tupincho.net/foro/uso-de-esteroides-y-virus-de-papiloma-humano-vph-t13825.html>



-
55. http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1699695X2012000100008&script=sci_arttext
 56. http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/anales/v61_n1/papilomavirus.htm
 57. http://www.scielo.org.ve/scielo.php?pid=S004877322008000400006&script=sci_arttext
 58. Flores Ramos J L, Strauss Quintela M. Papiloma orales: Un análisis clínico en pacientes que acuden a la clínica odontológica Univalle- La Paz. Revista de investigación e Información en salud: 14-23.
 59. <http://www.actasdermo.org/es/la-leucoplasia-oral-definicionparametros/articulo/13141567/>
 60. <http://patoral.umayor.cl/patoral/?p=1756>
 61. <http://enfermedadesitc.blogspot.mx/2013/01/infeccion-genital-por-vph.html>
 62. http://cadizlaboratorio.mex.tl/photo_1030089_Coilocitos.html
 63. http://www.actaodontologica.com/ediciones/2008/1/verrugas_vulgares_bucal_es_multiples.as
 64. <http://zl.elsevier.es/es/revista/atencion-primaria-27/leucoplasia-oral-13025586-formacion-continuada-2002>
 65. http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0719-01072010000300006&script=sci_arttext
 66. Clínica de Medicina Bucal, División de Estudios de Posgrado e Investigación, Facultad de Odontología. UNAM.
 67. <http://www.revclinmedfam.com/articulo.php?art=276>
 68. <http://www.actasdermo.org/es/histopatologia-las-infecciones-viricas-cutaneas/articulo/13149157/>
 69. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852010000200002



70. <http://piel-l.org/blog/7806>

71. Neville B. W. Damm D.D., Allen C. M., Bouquot J. E. Oral and Maxillofacial Pathology. 3a ed. Elsevier; 2009.

72. <http://www.endocrinesurgery.net.au/men2-overview/>

73. http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1698-69462006000500008&script=sci_arttext

74. <http://www.iqb.es/dermatologia/atlas/darier/darier07.htm>

75. <http://www.patooral.bravepages.com/espanol/casomes/Casos2011/PatoCas0201101c.html>

76. <http://actasdermo.org/es/ppulas-planas-labiales-en-un/articulo/S0001731010003340/>

77. Piña Sánchez P, Alvarado Cabrero I. Infección del virus del papiloma humano como un factor de riesgo para carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. GAMO 2012; 11(3): 175-181.