



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.
MANIFESTACIONES EN 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:

NIMBE ADRIANA MUÑOZ MARTÍNEZ

TUTOR: C.D. JORGE GUILLERMO ZARZA CADENA

ASESOR: C.D. OSCAR HERMOSILLO MORALES

MÉXICO, D.F.

2015



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.

Por su dedicación y confianza, por brindarme todo el amor, comprensión y apoyo incondicional en cada momento, especialmente en mis estudios. Gracias a mis padres David Muñoz y Adriana Martínez que son pilares en mi vida y sin su esfuerzo este logro exitosamente conseguido no hubiera sido posible.

Mi hermana, que ha sido mi cómplice y mi mejor amiga. Gracias por apoyarme en los momentos difíciles y motivarme a seguir adelante.

A mis maestros, en especial al Dr. Oscar Hermsillo por darme su confianza y al Dr. Guillermo Zarza por su apoyo en la realización de este trabajo.

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO. MANIFESTACIONES EN CAVIDAD ORAL.

1. Introducción	5
2. Concepto	6
3. Antecedentes históricos	8
4. ADN– Características	11
4.1 Historia Natural de la Infección por VPH	13
4.2 Genoma del Virus del Papiloma Humano	15
6. Lesiones en cavidad oral. Etiología y factores de riesgo.	31
7. Lesiones y manifestaciones en boca por VPH.....	34
7.1 Hiperplasia epitelial focal	36
7.2 Condiloma acuminado	38
7.3 Papiloma escamoso oral	41
7.4 Verruga vulgar.	43
7.5 Liquen plano	45
7.6 Carcinoma oral de células escamosas	47
7.7 Carcinoma verrugoso	49
8. Asociación de lesiones orales de VPH con VIH y Cáncer Cérvico Uterino	51
9. Asociación de Lesiones por virus del Papiloma Humano con el Consumo de tabaco	53
10. Técnicas de diagnóstico	55
10.1 PCR	55
10.2 Citología exfoliativa.....	56
10.3 Biopsia/ histoquímica, Extracción de ADN.....	56

11. Tratamiento.....	58
11.1 Gingivectomía, gingivectomía electro quirúrgica	58
11.2 Laser CO2	58
11.3 Crioterapia	58
11.4 Otras.....	59
12. Perfil epidemiológico.....	60
13. Grupos de alto riesgo.....	61
14. Prevención.....	62
15. Conclusiones.	63
Referencias bibliográficas	

1. Introducción

El virus del papiloma humano es el agente etiológico de las lesiones verrugosas benignas en piel y mucosa. También se ha consolidado como un agente etiológico en el cáncer cérvico uterino, anogenital, vagina, cavidad oral, conjuntiva, uretra, pulmón, retina, mama, próstata, ovario y endometrio.

El VPH es considerada una enfermedad de transmisión sexual debido a que esta es su principal vía de transmisión.

El virus del papiloma humano representa aproximadamente el 5.2% de las causas de cáncer de todo el mundo. Mientras que la epidemiología, historia natural, la biología molecular de la infección por VPH y el posterior desarrollo de los cánceres en el tracto genital se han estudiado ampliamente en el pasado, hay muchas incógnitas en la infección oral por VPH y su papel en el desarrollo de lesiones benignas y cáncer oral.

El VPH actualmente es la mayor causa de cáncer de orofaringe y por el aumento en la incidencia de lesiones patológicas por VPH en cavidad oral, se espera que el número total de casos de lesiones en boca sea mayor que el número de casos con lesiones en cuello uterino.

2. Concepto

Salud

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1948 definió la salud como el “Estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades.” ¹

Enfermedad

Según la OMS, “Alteración o desviación del estado fisiológico en una o varias partes del cuerpo, por causas en general conocidas, manifestada por síntomas y unos signos característicos, y cuya evolución es más o menos previsible”. ¹

Infección.

Es la invasión o colonización del cuerpo por organismos patógenos.

Virus

La palabra virus viene del latín y significa “fluido venenoso” que fue lo que los primeros virólogos creían que eran estos patógenos. Un virus es una entidad compuesta por material genético: Acido Ribonucleico (ARN) o Acido Desoxirribonucleico (ADN). Tienen absoluta necesidad de células vivas para poder replicarse y vivir. Poseen una proteína de unión a receptores para anclarse a las células y así producir productos virales.

La unidad empleada para medirse es el nanómetro nm. ($1\text{m} \times 10^{-9}$), teniendo un rango de tamaño de 20 a 150 nm. ²

ADN

Sigla de ácido desoxirribonucleico, proteína compleja que se encuentra en el núcleo de las células y constituye el principal constituyente del material genético de los seres vivos. ¹

Replicación

Las células bacterianas y todo tipo de vida superior necesitan reproducirse, un proceso muy complejo que implica varios procesos bioquímicos. Estos procesos están mediados por un grupo de enzimas que culminan en la división del material genético entre dos o más células hijas. Los virus son tan diminutos que no pueden reproducirse de esta manera.

Los virus son únicos, su material genético es ARN o ADN. Utilizan enzimas, algunas codificadas en su propio ácido nucleico y otras por la célula hospedera, con ellas son capaces de transcribir y replicar su información genética, también utilizan mecanismos de síntesis de las células infectadas para producir componentes proteicos de sus sucesoras, y algunos virus son capaces de transportar sus enzimas a la célula.¹

3. Antecedentes históricos

Con el invento del microscopio simple de Antonie van Leeuwenhoek (1632 - 1723) se pudieron observar los primeros microorganismos, se identificaron las bacterias y se establecieron sus primeras propiedades biológicas, pero no fue hasta al invención del microscopio electrónico que se empezaron a estudiar los virus, debido a su diminuto tamaño en comparación con bacterias y levaduras, el microscopio electrónico fue el primer aparato que tuvo las características para permitir ver, identificar y empezar el estudio de los virus.²

En la segunda mitad del siglo XIX (1884) Charles Chamberland diseñó un filtro que sería capaz de retener las bacterias más pequeñas.

Los primeros trabajos sobre infecciones virales fueron hechos en plantas y animales. Iwanosky (1892) en Rusia y Beijerinck en Alemania usando el filtro de Chamberland demostraron que se podía transmitir una enfermedad en plantas de Mosaico de tabaco que no era causada por bacterias ya que lo que había contaminado las plantas era muy pequeño, tanto que había logrado pasar el filtro, algo más pequeño que cualquier bacteria conocida pero que era capaz de replicarse y capaz de causar enfermedades en plantas y animales.

Beijerinck pudo comprobar que lo que causaba el mosaico en las plantas de tabaco solo crecía en células vivas por lo que no era posible reproducirlo en los medios de cultivo que se utilizaban para la reproducción de bacterias.

Iwanosky en 1928 se logró realizar la primer prueba in vitro de un cultivo viral en suspensiones de tejido renal molido, ya que en ese tiempo no era posible cultivar células humanas en el laboratorio.^{1,2}

Ender Robert y Weller, pioneros en el cultivo y estudio de los virus de poliomielitis, parotiditis y sarampión, cuyas investigaciones dieron pie a

descubrimientos relativos de los virus que ellos ya estudiaban y otros nuevos.^{2, 3}

Durante mucho tiempo se sospechó que las verrugas tenían una etiología de tipo infeccioso, pero esto fue demostrado hasta el siglo XIX. Dentro de los primeros reportes de transmisión de verrugas en humanos, en 1845, fue descrito un caso de un fabricante de velas que por accidente se lastimó debajo de la uña mientras removía un condiloma acicular con un instrumento, tiempo después en el mismo lugar de la lesión apareció una verruga, que a pesar de ser removida frecuentemente esta reaparecía, hasta que se decidió quitarse por completo la uña.^{2, 4, 5}

En 1917 se realizó un estudio donde se usó un extracto de condiloma de pene de un joven estudiante de medicina que no presentaba síntomas de enfermedad venérea alguna, después de tomar el extracto este fue inoculado en el antebrazo del autor del estudio y su asistente, al igual que en la mucosa genital de una mujer virgen, después de dos meses en el autor y el estudiante se presentaron verrugas y la mujer desarrollo condiloma genital.

Autores como Shope y Rous afirmaban que algunas verrugas podían progresar a malignidad, estudiando la transmisión de verrugosa en los llamados conejos “cola de algodón” y que las verrugas que aparecían en estos animales no solo se contagiaban entre los de su misma especie, sino que podían ser transmitidas a otros animales. En 1933 Richard Shope aisló el primer virus de papiloma en conejos.^{4, 5}

Es hasta 1949 cuando se identifican las partículas virales en verrugas humanas

El Dr. Harald Zur Hausen, mediante experimento de hibridación, fue el primero en demostrar que las lesiones verrugosas genitales y el cáncer de cérvix contenían información genética del Virus de Papiloma Humano y lo

asoció como causa directa de estas lesiones. Sus estudios lo llevaron a ganar el premio Nobel de Medicina en el año 2008.^{3,4}

La causa por la que ha crecido el interés y estudio del Virus del Papiloma Humano es su asociación con el cáncer debido al potencial de malignización de lesiones ocasionadas por este ya que se ha establecido que la infección persistente por tipos oncogénicos de Virus de Papiloma Humano, es causa necesaria del cáncer de cérvix, una de las principales causa de muerte por cáncer en el mundo.

4. ADN– Características

Clasificación

El Virus del Papiloma pertenece a la familia *Papoviridae* (nombre que viene del acrónimo Papova. Pa: papiloma, po: poliomavirus va: agentes vacuolizantes) que consta de dos géneros: *Papillomaviridae* y *Polyomaviridae*. Dentro del género Papillomaviridae encontramos al Virus del Papiloma Humano. ²

Replicación.

El Virus del Papiloma Humano inicia su infección en células epidérmicas en división o en células de la capa basal cutánea. Los virus son muy específicos y su expresión génica está vinculada al estado de diferenciación de las células epiteliales. ^{2,5}

Epidemiología

Los papilomavirus han cohabitado con los humanos por miles de años, durante este tiempo han tenido pocos cambios en sus composición genómica. Según análisis de secuencia de ADN se han encontrado más de. Los dos géneros más importantes son los papilomavirus alpha (α) y los Beta (β).

Según el genotipo de VPH afecta tejidos específicos y produce diferentes tipos de lesiones. El VPH-16 es el más prevalente dentro de los que causan lesiones oncogénicas, es responsable de más del 50% de las lesiones cancerígenas, seguido por el VPH-18 involucrado en el 20% de las lesiones cancerígenas.

El VPH ha sido implicado en el desarrollo de lesiones malignas y benignas en la región anogenital, vagina, vulva, pene y cavidad oral. También se ha encontrado con menor frecuencia en conjuntiva, vejiga y uretra, pulmón, retina, mama, próstata, ovario y endometrio (Tabla 1). Las lesiones malignas

que produce el VPH con mayor prevalencia y atribuibles a este virus son las de cérvix, donde se considera existe en el 100% de los cánceres encontrados en esta región.^{4,6}

Los tipos virales más estudiados y sus propiedades clínicas.			
Familia Papillomaviridae			
Genero	Especie	Tipos	Propiedades
Virus del papiloma Alpha	4	VPH 2, 27, 57	Verrugas comunes de la piel, frecuentemente en verrugas genitales en niños
	5	VPH 26, 51, 69, 82	Lesiones benignas mucosas, así como malignas de alto riesgo.
	6	VPH 53, 30, 56, 66	Lesiones benignas mucosas, así como malignas de alto riesgo.
	7	VPH 18, 39, 45, 59, 68, 70	Lesiones malignas de alto riesgo de VPH 18 más frecuente en adenocarcinoma.
	8	VPH 7, 40, 43	Lesiones cutáneas y mucosas de bajo riesgo
	9	VPH 16, 31, 33, 35, 52, 58, 67	Lesiones malignas de alto riesgo en mucosas. VPH 16 que es el más frecuente en lesiones y cáncer de cérvix.
	10	VPH 6, 11, 13, 44, 74	Lesiones benignas en mucosa. VPH 6 y 11 en verrugas genitales, condiloma acuminado de cérvix, papiloma laríngeo, algunas progresan a malignidad.
Virus del papiloma Beta	1	VPH 5 y 8	Lesiones cutáneas benignas y malignas en pacientes EV e inmunocomprometidos.
Virus del papiloma Gama	1	VPH 4 y 65	Lesiones cutáneas benignas
Virus del papiloma Delta	4	Virus del papiloma	Papilomas fibrosos en el ganado vacuno, papilomas sarcoides en

		bovino 1	caballos
Virus del papiloma Kappa	1	VP del conejo de cola de algodón (CRPV)	Lesiones cutáneas
	2	Virus del papiloma oral en conejo (ROPV)	Lesiones en la cavidad bucal del conejo
	1,2	VPH 1, 63	Lesiones cutáneas como verrugas en los pies
Virus del papiloma Un	1	VPH 41	Lesiones cutáneas
Virus del papiloma Xi	1	VPB 3, 4	Papilomas en el canal alimentario en ganado vacuno

Tabla 1: Los tipos virales más estudiados y sus propiedades clínicas.

Familia Papillomaviridae Fuente: Saavedra A. Lizano M. Cáncer cérvico uterino y el virus del papiloma humano: la historia que no termina. Revista INCAN. Marzo 2006. Vol. 1 No.1

4.1 Historia Natural de la Infección por VPH

Fundamentalmente la infección por VPH es por transmisión sexual, de tal forma que hombres y mujeres están involucrados en la cadena epidemiológica de la infección, ya sea como portadores asintomáticos, transmisores o pacientes con la infección. Los factores asociados con la infección están íntimamente ligados con el comportamiento sexual, edad de inicio de actividad sexual, número de parejas sexuales o estar en contacto con personas de alto riesgo a padecer una infección por VPH. La mayoría de las pacientes que tienen una infección por VPH la resuelven de manera espontánea (90%) solo un bajo porcentaje padece infecciones de manera persistente en las cuales se suelen encontrar tipos de VPH de alto riesgo, otros factores de persistencia de la infección y progresión de las lesiones son la alta paridad, el consumo de tabaco y dieta pobre en vitaminas y minerales.

La mayoría de los tipos de VPH suelen causar lesiones productivas que no están asociadas al cáncer. En estas lesiones la expresión de los productos virales se encuentran cuidadosamente reguladas por lo que las proteínas virales se expresan en momento definidos y cantidades controladas conforme hacen su migración a la superficie del tejido epitelial. 3,7

Solo la mitad de las mujeres que desarrollan una infección por VPH son capaces de crear anticuerpos detectables en contra del virus de forma natural. Esto se debe a que el principal tejido donde se presenta la infección por VPH es el epitelio cervical, el cual es infectado sin afectar la circulación, por lo que las partículas no se exponen eficazmente al sistema inmune. El virus del papiloma en cualquier parte del cuerpo es capaz de alojarse de forma latente en células.⁶

La infección por Virus del papiloma humano se puede clasificar en: 1) Infección latente, caracterizada por la presencia del VPH en las células o tejidos aparentemente normales, sin manifestaciones de la infección. Sin embargo el virus está presente y puede ser detectado por Hibridación in Situ o PCR. 2) posteriormente la infección manifiesta cambios microscópicos en el tejido que pueden ser detectados por citología o cortes histológicos de los tejidos afectados. 3) la aparición de tumores visibles. En esta etapa es posible encontrar gran cantidad de tejido positivo a VPH y con la capacidad de infectar otros tejidos.

La enfermedad no se siempre se manifiesta en su última etapa, ya que es capaz de permanecer en un periodo de latencia o subclínico, tiempo durante el cual puede adquirir un estado de resistencia o regresión de las lesiones, o también la progresión a un cáncer invasor. ^{4,3}

Una infección persistente por VPH puede avanzar a cáncer invasor en un proceso que puede durar de 1 hasta 10 años.

Está documentado que las infecciones por VPHs (como VPH-16) oncogénicos persisten por más tiempo que las infecciones causadas por VPHs no oncogénicos.

4.2 Genoma del Virus del Papiloma Humano

El Virus del Papiloma Humano mide 55nm y tiene una estructura icosaédrica compuesta por 72 proteínas capsoméricas (60 hexámeros y 12 pentámeros) que encierran el genoma viral. El genoma del VPH está formado por una cadena doble cerrada de ADN de aproximadamente 8 Kb de pares de bases. Es un virus no envuelto, lo que significa que la cápside no está cubierta por una membrana lipídica. ^{1,4,5}

Las regiones del genoma que codifican proteínas están localizadas en una de las dos cadenas de ADN y se llaman marcos abiertos de lectura (MAL) existen aproximadamente 9 a 10 MAL. El genoma del VPH se encuentra dividido en tres regiones: Región Larga de Control (LCR) que contiene una variedad de elementos CIS que regulan la replicación viral y la expresión de los genes, una región de proteínas tempranas no estructurales (e1-e8) con varios genes que encifran proteínas responsables de la transcripción, replicación y transformación y se expresan inmediatamente después de la infección de una célula huésped. Y la región de proteínas tardías (L1 y L2) que constituyen la cápside del virus. ^{1,4,7}

Los genes E y L son numerados según su tamaño, mientras más grande sea el número menos será el rango de lectura correspondiente (Fig.1).

El ciclo de vida del virus del papiloma se encuentra íntimamente ligado con la programación diferenciada de la infección del epitelio.

Los papilomavirus infectan inicialmente las células del epitelio basal, que constituyen la única línea celular del epitelio que está en constante división. ⁴

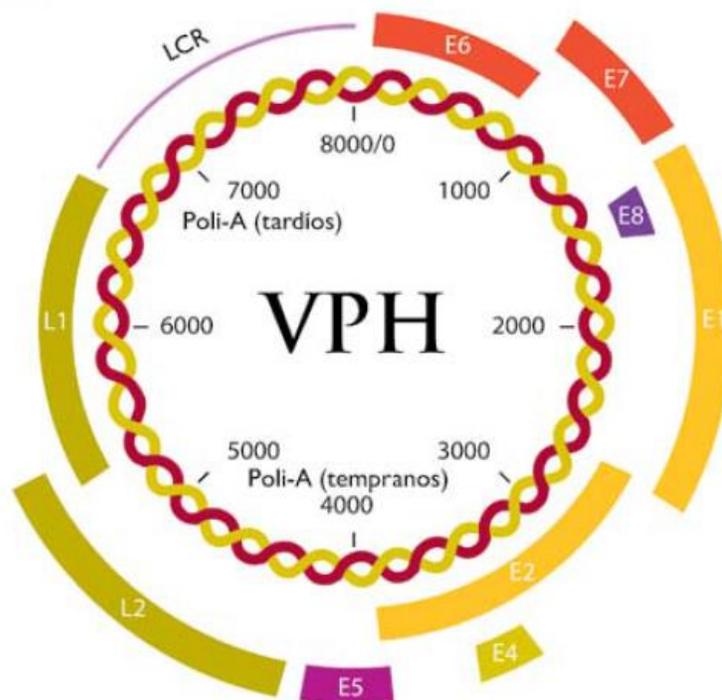


Fig. 1. Organización del Genoma del VPH. Fuente: The Health's Professional's HPV HANDBOOK, I. Human papillomavirus and cervical cáncer.2004. The European Consortium for Cervical Cancer education. Taylor & Francis Group

E1

Es el gen más grande con casi 2 KB de secuencia. E1 es una proteína reguladora que se une de forma específica al sitio de origen de la replicación del contenido en el LCR viral. Es una unión de baja afinidad hasta que la proteína E2 se agrega para hacer una unión de alta afinidad.

Las mutaciones del gen E1 aumentan la transcripción viral y la capacidad transformadora e inmortalizadora del genoma viral. Esta puede ser la razón de que E1 sea capaz de suprimir al gen p97 que promueve la expresión de los oncogenes E6 y E7.^{4, 5}

E2

E2 tiene como producto aproximadamente 1100 pb. Es una proteína nuclear que mide 45 kDa. El gen E2 codifica a la proteína E2 necesaria para la

replicación del ADN viral. La proteína E2 tiene dos dominios con diferentes funciones. Una terminal de tipo carboxilo que se une a la región iniciadora de la replicación en LCR del ADN viral. Y una terminal amino que activa la transcripción del ADN viral, reclutando los factores celulares y estimulando la expresión de genes celulares que codifican proteínas necesarias para activar la transcripción viral. E2 también tiene una función anti proliferativa que puede reprimir el crecimiento e inducir a apoptosis mediante la represión de la transcripción de E6 y E7 y el consecuente aumento de P53 en la célula.^{4, 7.}

E3

Existe solo en algunos tipos de VPH, pero no se sabe cuál es función. ¹

E4

Codifica una proteína que produce un colapso de la red citoplasmática de filamentos de queratina, permitiendo que el virus sea descamado hacia el ambiente o inoculado a otro tejido.³

E5

El gen E5 de aproximadamente 230 a 250 pb, codifica para una proteína de 90 aminoácidos con peso molecular de 14 kDa. Es una proteína de membrana e hidrofóbica que se puede encontrar con mayor frecuencia en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi, y con menor frecuencia en la membrana citoplasmática.

E5 interviene en estadios tempranos de la carcinogénesis. La proteína E5 abunda en la luz de los sacos de Golgi de las células infectadas que es donde se localizan los receptores del factor de crecimiento epidérmico y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, E5 impide la baja regulación de estos receptores e interfiere con su eliminación lisosomal. Probablemente E5 no sea necesaria para el ciclo reproductivo y la acción oncogénica viral,

pero provee un ambiente celular más apropiado para la replicación del ADN viral.^{3, 4}

E6.

El gen E6, de aproximadamente 450 a 500 pb, codifica para una proteína de cerca de 150 aminoácidos y terminales de zinc altamente conservados, tiene un peso molecular de 16 a 18 kDa. Tiene un débil potencial oncogénico en algunas líneas celulares y junto con E7 tiene la capacidad total de transformarse e inmortalizarse. E6 es uno de los primeros genes en expresarse en el ciclo celular y pueden unirse a un gran número de blancos, lo que le permite bloquear la apoptosis y regular la transcripción viral, impedir la diferenciación celular y las interacciones intercelulares, así como incrementar la inestabilidad cromosómica. Todos estos son procesos fundamentales para que sea posible la carcinogénesis.

E6 tiene la capacidad de activar la telomerasa, proteína ribonucleica con función enzimática importante en el mantenimiento de las estructuras teloméricas contenidas al final de los cromosomas.

E6 es capaz de regular positiva y negativamente la transcripción de genes celulares y virales.

La organización epitelial es de suma importancia para control del crecimiento y en VPHs de alto riesgo se une la proliferación en las células normales y su pérdida, en células infectadas por VPHs de alto riesgo, favorece la duplicación del genoma viral, se une e inactiva varias proteínas involucradas en preservar la estructura epitelial como la paxilina, que forma parte de las uniones de adhesión foca, participa en la organización de fibras de actina y la organización del citoesqueleto, también tiene la capacidad de inhibir la función de proteínas que se unen al Calcio, lo que evita que las células epiteliales se diferencien.

La acción principal de la proteína E6 en los VPHs de alto riesgo es inhibir la función de P53, un factor transcripcional que estimula la expresión de genes

involucrados en la regulación del ciclo celular y apoptosis por lo que es una proteína supresora de tumores a través de su degradación por la vía de la ubiquitina. Puede ser un blanco de vacunas terapéuticas para el VPH. ^{3, 4, 6,7}

E7

E7 es un pequeño polipéptido con 300 a 320 pb y con aproximadamente 100 aminoácidos y un peso molecular de 10 kDa. Tiene capacidad transformante y actúa mediante la unión a proteínas celulares supresoras de tumores de la familia pRB (controlan la replicación celular), y con factores de transcripción de la Familia E2F. Las interacciones de E7 inducen múltiples respuestas celulares como la estabilización de P53 que en condiciones normales contrarrestaría la replicación.³

Se ha reportado la capacidad de E7 para inhibir de manera eficiente la apoptosis en los queratinocitos. ^{3,6}

Gen L1

L1 se produce en células que expresan la proteína E4 mide 54 kDa y forma casi el 80% de la cápside viral, las proteínas de las cápsides que se ensamblan in vitro son la base para las vacunas profilácticas contra varios tipos de VPH se expresa después de L2.

Gen L2

L2 mide de 43 a 53 kDa y es minoritaria en la cápside viral. La proteína L2 se acumula en estructural nucleares conocidas como dominios oncogénicos de la proteína leucemia pro-monocítica (PML) durante el ensamble de virus y atrae a L1 hacia estos dominios. Coopera con el Gen L2 para empacar el ADN viral dentro del virión, después de que el virión ha entrado, la proteína L2 debe ser destruida por una proteasa celular llamada Furina. ^{1,3}

Región de Control Larga.

Es un segmento genómico que no contiene marco de lectura pero si varios elementos de respuesta en CIS que gobiernan la expresión génica y replicación viral. Su tamaño varía cubriendo del 7 a 11% del genoma según el tipo de virus.

LCR puede dividirse en 3 partes:

- 1) Promotor temprano, amplificador o enhancer. Numerosos factores celulares y virales actúan en esta región, tales como E1 y E2.
- 2) Componentes de la maquinaria basal de transcripción y
- 3) Receptores de glucocorticoides que modulan positivamente la transcripción.³

Ciclo Viral del VPH.

Infección y desensamblaje del virión.

Las partículas infecciosas entran a las células basales o germinales en el epitelio estratificado a través de una abertura que puede ser causada por una lesión o microtrauma. Todavía no ha sido identificado un receptor de membrana específico para el virus, aunque el complejo integrina $\alpha 6 - \beta 4$ se ha propuesto como posible receptor.

Se ha observado que la entrada de partículas víricas de VPH depende de la presencia de proteoglicanos de sulfuro de heparina en la membrana plasmática de la célula, que probablemente sea el sitio de unión inicial previo a la unión del receptor.

La internalización del virus ocurre por endocitosis de vesículas cubiertas de clatrina. El desensamblaje del virión sucede a través del rompimiento de enlaces disulfuro internos de la cápside y de esa forma permitir el transporte de ADN viral al núcleo de la célula.

Mantenimiento del genoma

Después de la confección y desensamblaje del virión en las células basales y para mantener su genoma episomal en bajo número de copia (10 -200 por célula) se expresan las proteínas E1 y E2 que facilitan la correcta segregación de los genomas durante la división celular.

La infección inicial es seguida por una fase proliferativa que induce al incremento de células basales con el genoma viral, para lo que pueden requerir la expresión de las proteínas E6 y E7 que estimulan el progreso del ciclo celular de G1 a S.^{3,4}

Fase proliferativa.

La expresión de los genes E6 y E7, de un ARNm bicistrónico bajo el control del promotor temprano en LCR evita que la célula basal interrumpa el ciclo

celular una vez que esta migra al estrato suprabasal del epitelio. E6 y E7 retardan la diferenciación celular y promueven la proliferación mediante su interacción con proteínas celulares responsables del control del ciclo celular.

Amplificación del genoma y síntesis de los viriones.

Los papilomavirus deben amplificar su genoma y empaquetarlo en la partícula proteica para que se produzcan viriones infecciosos. Este proceso ocurre en las capas superiores del epitelio, en el estrato espinoso donde aumentan la actividad transcripcional del promotor tardío dependiente de la diferenciación que se encuentra en el marco de lectura de proteínas involucradas en la replicación del ADN viral (E1, E2, E4 y E5) y las que constituyen la cápsula (L1 y L2). Para la replicación viral E2 tiene que unirse a la LCR y promover la unión de E1 en el sitio de origen de la replicación viral. En el estrato granuloso del epitelio ocurre el ensamble de partículas virales y eventualmente las células infectadas se descaman de la parte superior de este estrato. El virus es resistente a la desecación por lo que es estable extracelular permite y eso a su vez permite la transmisión directa a otros individuos. Alternativamente las células infectadas permanecen en el ambiente antes del virus sea transmitido a una nueva superficie epitelial, como ocurre en virus que infectan superficies cutáneas.^{3,7}

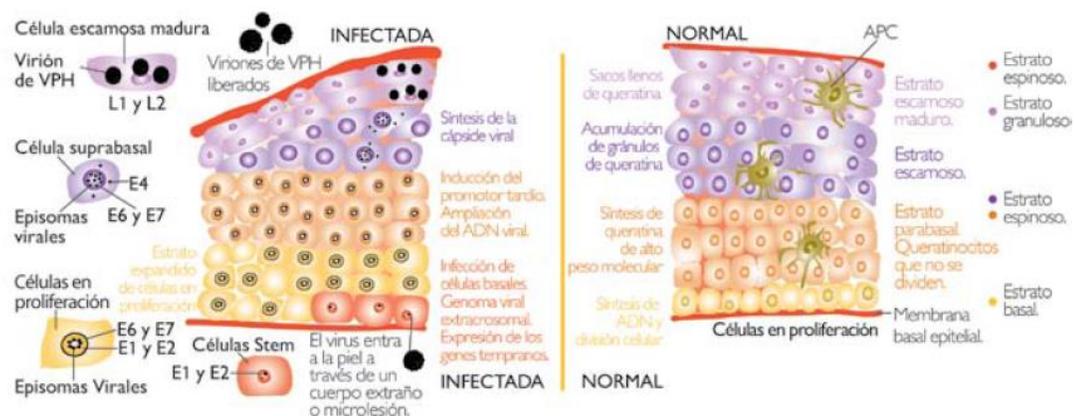


Fig. 2. Ciclo viral en el epitelio estratificado. Fuente: Ian H Frazer 2004. Prevention of cervical trough papillomavirus vaccination. NatureReviewsImmunology 2 (01) 46-55.

5. Histología

La membrana mucosa es el revestimiento húmedo del tracto gastrointestinal, los pasajes nasales y otras cavidades que comunican con el exterior. En la cavidad oral este revestimiento se llama membrana de la mucosa oral o mucosa oral.⁸

Organización de la mucosa oral

La cavidad oral consiste en dos partes: una vestibular externa que comprende los labios y carrillos, y la cavidad oral propiamente dicha.

La mucosa bucal, al igual que toda mucosa, está conformada por 2 capas de tejidos, de estructura y origen embriológico diferente:

- Tejido epitelial, capa superficial de origen ectodérmico.
- Tejido conectivo (lámina propia o corion), capa subyacente de origen
- Ectomesenquimático (derivado de células de la cresta neural).

Entre ambos tejidos se encuentra la membrana basal, que se observa ondulada por la presencia de papilas del corion y crestas epiteliales, que facilitan la nutrición entre el epitelio avascular y el conectivo vascular. Puede existir una tercera capa de tejido conectivo laxo, la submucosa, presente en algunas zonas de la mucosa oral.^{8,9}

Tejido epitelial.

El epitelio de la mucosa oral es de tipo plano o escamoso estratificado.

Puede ser queratinizado, paraqueratinizado o no queratinizado, y según la ubicación presentar diferencias estructurales y funcionales. Sus células se encuentran firmemente unidas entre sí, conformando una barrera funcional de protección.

Epitelio plano estratificado queratinizado

Se constituye por dos tipos de poblaciones celulares: la población intrínseca, propia del epitelio, formada por los queratinocitos, representando el 90% de la población celular y la población extrínseca, de origen ajeno al epitelio. Esta última agrupa a las células permanentes o residentes, correspondientes al 9% del total celular y una población transitoria, que representa al 1%.

Las células permanentes corresponden a las denominadas células dendríticas o células claras: melanocitos, células de Merkel y de Langerhans. La población transitoria está formada por granulocitos, linfocitos y monocitos que se infiltran en el tejido epitelial.

a) Población intrínseca:

Queratinocitos: corresponden a las células del epitelio destinadas a queratinizarse. Estas células migran desde las capas más profundas, estrato basal, hacia la superficie epitelial, luego de multiplicarse por mitosis, pueden permanecer en la capa basal o dividirse nuevamente antes de migrar hacia la superficie.

En este proceso de migración, la célula se va especializando, experimentando cambios bioquímicos y morfológicos hasta convertirse finalmente en una escama eosinófila queratinizada anucleada, que posteriormente se desprende al medio.

Las células que integran el epitelio se disponen formando cuatro capas o estratos:

- Basal.
- Espinoso.
- Granuloso.
- Córneo.

El estrato basal o germinativo se constituye por una capa única de células de forma cúbica o cilíndrica. El núcleo es redondo u oval y el citoplasma se

observa intensamente basófilo por un alto contenido de RER y ribosomas. Estas células se unen entre ellas mediante desmosomas, uniones ocluyentes y nexos o comunicantes y a la membrana basal a través de hemidesmosomas. En el estrato basal se encuentran también, intercaladas entre los queratinocitos, células extrínsecas permanentes (melanocitos), las células de Merkel y las células de Langerhans.

El estrato espinoso está compuesto por varias capas de células. Estas tienen forma poligonal, su núcleo es redondo y pequeño.

El citoplasma es ligeramente basófilo y presenta abundante cantidad de filamentos intermedios, ricos en citoqueratina. Presentan también inclusiones citoplasmáticas de glucógeno. Estas dos características son típicas de células en proceso de queratinización.

En el estrato espinoso se encuentran también células de Merkel y de Langerhans.

El estrato granuloso está constituido por dos o tres capas de células aplanadas, con núcleo pequeño y cromatina densa. El citoplasma contiene gran cantidad de gránulos de queratohialina precursora de la queratina. Los filamentos intermedios son muy abundantes y se relacionan con los gránulos de queratohialina. Las células más profundas de este estrato presentan unas estructuras típicas de los epitelios cornificados, los queratinosomas o cuerpos de Odland. Corresponden a vesículas de fosfatasa ácida, que se descargan mediante exocitosis al espacio intercelular. Cumplen una función en la formación de sustancia cementante, importante como barrera impermeable al agua.

El estrato córneo se compone de células planas, sin núcleo. El citoplasma es fuertemente acidófilo. Estas células reciben también el nombre de corneocitos y no presentan gránulos de queratohialina. Ultraestructuralmente estas células carecen de organelos y presentan en su interior filamentos de queratina agrupados en forma muy compacta.

La célula cornificada se transforma en una escama compacta y deshidratada que cubre una mayor área de superficie, que la que tenía como célula basal inicial.

b) Población extrínseca permanente:

Melanocitos: son células claras con núcleo pequeño. Su forma es redondeada y presenta prolongaciones de tipo dendríticas. El citoplasma presenta abundantes gránulos de precursores de melanina y un desarrollado aparato de Golgi. Estas células derivan del ectodermo de la cresta neural. Los gránulos formados inicialmente se denominan premelanosomas y carecen de melanina, posteriormente maduran y se transforman en gránulos densos que contienen melanina y se denominan melanosomas.

Estas células se apoyan sobre la membrana basal del epitelio, extendiendo sus prolongaciones entre los queratinocitos, sin establecer con ellos uniones desmosómicas. Existe alrededor de un melanocito por cada diez queratinocitos. Mediante un proceso citocrino (semejante a la exocitosis) los melanosomas son transferidos a los queratinocitos, generando una pigmentación homogénea.

Células de Merkel: estas células se localizan entre las células de la capa basal. A diferencia de los melanocitos, carecen de prolongaciones. La cara basal celular establece contacto con terminaciones nerviosas libres. La célula de Merkel es clara y posee en el citoplasma, pequeños y escasos gránulos densos de sustancias neurotransmisoras. Su función es de tipo sensorial, adaptada para la percepción de estímulos táctiles de presión.

Células de Langerhans: estas células derivan del mesénquima embrionario y pertenecen al sistema monocítico mononuclear. Cumplen la función de procesar y presentar antígenos a los linfocitos T, iniciando una rápida respuesta inmunológica a los antígenos que invaden el epitelio. Presentan múltiples prolongaciones de tipo dendríticas y se ubican entre las células del

estrato espinoso. En su interior presentan gránulos con forma de bastón llamados gránulos de Birbeck.

c) Población extrínseca transitoria:

Está constituida por células migratorias que pueden infiltrarse ocasionalmente en el epitelio: Granulocitos, linfocitos y monocitos que cumplen una función defensiva del epitelio.⁸

Epitelio plano estratificado paraqueratinizado.

Este epitelio posee características similares al epitelio plano estratificado queratinizado, en los estratos basal, espinoso y granuloso, este último poco desarrollado. El estrato córneo superficial conserva algunos organelos y sus núcleos son picnóticos con cromatina densa. El citoplasma se observa acidófilo pero menos teñido que en el epitelio queratinizado, con abundantes filamentos en su interior.

Epitelio plano estratificado no queratinizado:

A diferencia epitelio queratinizado, no presenta la capa córnea superficial y carece del estrato granuloso, aunque pueden observarse gránulos incompletos o vestigiales. Las capas presentes en este epitelio son:

- Basal.
- Intermedia.
- Superficial.

La capa basal presenta características similares a las del epitelio queratinizado. La capa intermedia presenta células poliédricas, con núcleo redondo y cromatina laxa. El citoplasma es levemente basófilo y presenta gránulos de glucógeno en su interior las células no presentan aspecto espinoso y sus caras se encuentran interdigitadas con las vecinas, lo cual las hace aparecer mal delimitadas. Las superficies celulares se adosan más íntimamente que las células del epitelio cornificado.

La capa superficial está constituida por células planas, nucleadas, sin cambios nucleares ni citoplasmáticos. El citoplasma se aprecia pálido o levemente basófilo. Las células más externas se descaman en forma similar a las escamas córneas del epitelio queratinizado.

Lámina propia o corion.

Corresponde a una capa de tejido conectivo de espesor y densidad variable, dependiendo de la zona de la cavidad oral. Tiene por función la nutrición, la inervación y el sostén del epitelio que se apoya sobre ella. Presenta numerosas papilas o invaginaciones del corion, que aproximan vasos y nervios hacia las capas más superficiales del epitelio.

Este tejido conectivo puede ser laxo, denso o semi denso y está compuesto por células, fibras y matriz amorfa o no fibrilar.

La lámina propia se adhiere directamente sobre el periostio o bien se dispone recubriendo a la submucosa.

A nivel del corion existe una rica inervación, con terminaciones nerviosas sensoriales que reciben información sobre la percepción de temperatura (termo-receptores), tacto y presión (mecanorreceptores) y dolor (nociceptores).

Los receptores para la temperatura y el dolor son terminaciones nerviosas libres, que se ubican en el corion, bajo la lámina basal y entre las células epiteliales. Las vías aferentes de la mucosa oral provienen de los pares craneales V, VII y IX.

Los mecanorreceptores son los corpúsculos de Meissner y las células de Merkel del epitelio.

Submucosa

Esta capa está compuesta por tejido conectivo más denso destinado a unir la mucosa a los tejidos subyacentes.

La submucosa puede estar presente o no como capa definida. Está presente en zonas que requieren movimiento y que no están expuestas directamente al choque masticatorio y está ausente en zonas donde el corion está firmemente adherida a la estructura ósea subyacente.

Se constituye por tejido conectivo de espesor y densidad variables y en ella se pueden encontrar vasos, nervios, tejido adiposo y glándulas salivales.⁸

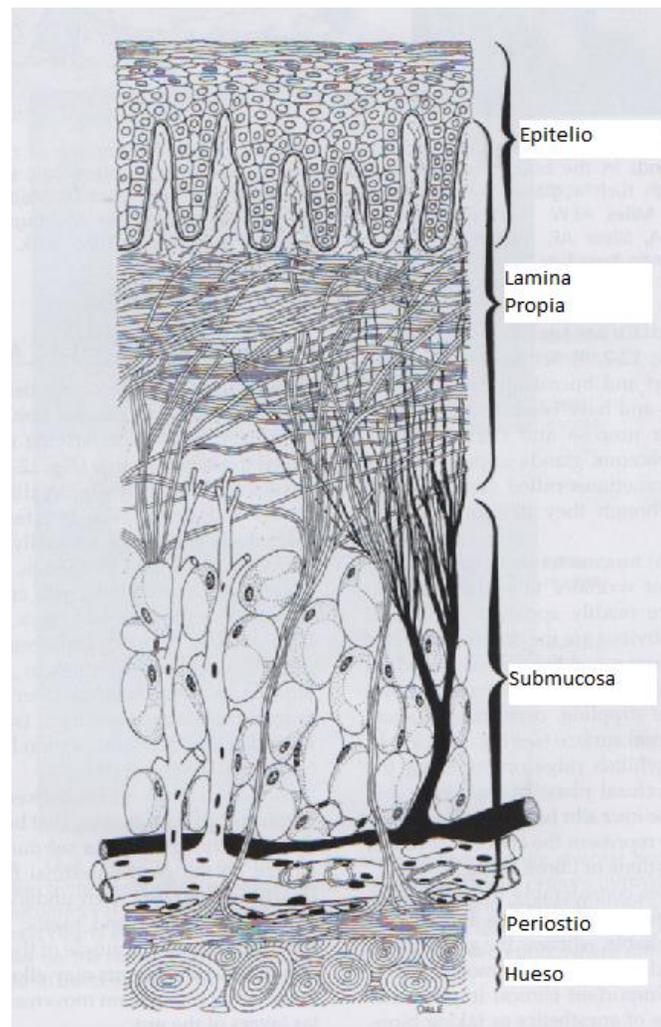


Fig. 3. Componentes tisulares de la Mucosa oral. Fuente: Ian H Frazer 2004. Prevention of cervical trough papillomavirus vaccination. Nature Reviews Immunology

Histopatología del Virus del Papiloma Humano

El Virus del Papiloma Humano infecta el estrato germinativo (células basales), pero conforme comienzan a madurar y desplazarse a la superficie epitelial, los productos genéticos virales las hipertrofian. Cuando las células adquieren diferenciación terminal, se producen viriones completos donde el núcleo se degenera y se desarrollan las verrugas. Igualmente, se producen coilocitos que son queratinocitos dilatados con halos transparentes que rodean los núcleos arrugados, las cuales en general son células vacuolizadas productoras de viriones en el estrato espinoso. La hipertrofia del epitelio produce acantosis y la aparición de papiloma de tres meses a dos años después del inicio de la infección.^{9,10}

Una característica distintiva de las lesiones benignas cutáneas es la hiperqueratosis, es decir, la proliferación masiva de capas queratinizadas de la dermis. El VPH estimula la proliferación celular en el estrato espinoso mediante la expresión temprana de la inmortalidad de las proteínas E6 y E7.0

La histopatología de cada tipo de lesión es diferente y depende del genotipo viral que se encuentre en cada una de ellas.^{1, 11}

6. Lesiones en cavidad oral. Etiología y factores de riesgo.

La infección por Virus del Papiloma Humano está limitada al epitelio, se replica exclusivamente en los queratinocitos, que forman las capas estratificadas de la capa más externa de la piel (epidermis) al igual que superficies mucosas como los carrillos que son ejemplo de epitelio escamoso estratificado.

La especificidad del VPH a las células epiteliales es la razón por la que los antígenos del virus sean mínimamente expuestos al sistema inmune. A pesar de esto, se cree que las células mediadoras de la inmunidad son el medio más efectivo para controlar la infección viral, y que sean la causa de que la mayoría de las lesiones se sometan a una regresión espontánea.^{1,11}

Etiología.

Todavía no se ha comprendido completamente como es la transmisión del Virus del Papiloma Humano Oral. Se sabe que la transmisión del virus ocurre por contacto directo de piel o mucosa con una lesión infectada y que el microtrauma es un sitio que facilita la infección de las células.

Diversos estudios apoyan firmemente que la infección oral por VPH es por transmisión sexual. Sugieren que la infección oral del Virus del Papiloma Humano se transmite por la práctica del sexo oral en genitales infectados, también se incluye el contacto manual-genital y la auto inoculación.^{5,11}

Estudios recientes sugieren la transmisión no sexual. Un ejemplo de ella es la infección persistente por VPH en madres asociada al incremento del riesgo de una infección persistente en sus hijos. La madre puede transmitir el VPH a la boca o vías respiratorias superiores del recién nacido durante el parto, lo que puede causar papilomatosis respiratoria recurrente y severas dificultades respiratorias al bebe. También se documenta posible transmisión a través del “beso Profundo o Francés”, a pesar de que no hay evidencia suficiente de la

transmisión del virus por vía no sexual no hay que excluir esta posibilidad.^{5, 11,12}

Factores de riesgo

Las infecciones por Virus del Papiloma humano son principalmente atribuidas al comportamiento sexual, por lo cual hay prácticas que incrementan el riesgo de adquirir el VPH, tales como:

- Frecuencia de actividad sexual.
- Número de parejas sexuales.
- Número de parejas sexuales con las que se ha practicado sexo oral o cualquier otro tipo de relaciones sexuales de alto riesgo.
- Realizar prácticas sexuales sin condón.
- Padecer infecciones anogenitales por VPH.
- Pacientes inmunocomprometidos.
- Consumo de alcohol.
- Consumo de tabaco.^{11,12,13}

6.1 Tipos de virus malignizantes y no malignizantes

Existen aproximadamente 70 diferentes tipos de Virus de Papiloma Humano que han sido caracterizados y se siguen identificados nuevos tipos de virus. Estos han sido clasificados en virus del papiloma humano cutáneo y mucoso. Dentro de la clasificación de estos grupos de virus del papiloma humano, cada uno ha sido designado como de alto riesgo o bajo riesgo de acuerdo a lo propensos que sean a malignizar las lesiones que puedan causar. La mayoría de los Virus del Papiloma Humano son de bajo riesgo y producen lesiones benignas localizadas que no tienden a tener una progresión maligna incluso si no reciben tratamiento. Dentro de los VPH cutáneos, VPH-5 y VPH-8 pueden ser clasificados como de alto riesgo ya que han sido asociados con el desarrollo de Epidermodisplasia Verruciforme, una extremadamente rara condición de la piel que muestra los signos tempranos de una lesión por

virus de papiloma humano puede evolucionar a cualquier tipo de tumoración. VPH -5 y VPH-8 también han sido identificados en un gran porcentaje de tipos de cáncer no melanómicos en la piel.

Los VPH mucosos de bajo riesgo VPH-6 y VPH-11 producen lesiones genitales (condilomas acuminados), mientras que los de alto riesgo causan lesiones intraepiteliales escamosas que pueden progresar a un carcinoma invasivo de células escamosas. La mayoría de los cánceres humanos cervicales están asociados con Infecciones por Virus del Papiloma Humano de alto riesgo.

VPH -16 es el virus mucoso de alto riesgo que se presenta con mayor prevalencia, seguido por VPH-18 y VPH-31. Aproximadamente el 20% de los cánceres orales, en particular el carcinoma orofaríngeo.¹¹

6.2 Transmisión del Virus del Papiloma humano Oral

Todavía no se ha entendido totalmente cual es la causa de las infecciones orales del Virus del Papiloma Humano, aunque hay datos que apoyan firmemente la transmisión sexual. Estudios transversales sugieren que las infecciones orales por virus del papiloma humano son usualmente adquiridas durante la práctica del sexo oral en órganos genitales infectados. No es muy claro si la propagación del virus del papiloma humano se puede dar a través del llamado “Beso Francés”, pero existe evidencia que sugiere puede ser posible una transmisión vertical debido a esta práctica, por ejemplo, la persistencia de infecciones orales por el Virus del Papiloma humano ha sido asociado con el incremento del riesgo de persistencia de lesiones orales del virus en sus hijos, en estudios se sugiere la posible ruta asexual de transmisión del Virus del Papiloma Humano. Aunque no hay evidencia suficiente de la auto inoculación.^{12,13}

7. Lesiones y manifestaciones en boca por VPH

El papiloma bucal es una de las lesiones epiteliales bucales más frecuentes y es producida por el VPH. Se transmite por contacto directo y la mayoría de las lesiones de la cavidad bucal se deben a la relación inmediata por auto inoculación y por relaciones orogenitales. Se ha demostrado que la saliva tiene un papel protector de las infecciones a través de la existencia de un gran número de agentes antimicrobianos bucales, tales como: lisozima, lactoferrina, inmunoglobulina A (IgA) y citoquinas. Además, los tejidos altamente queratinizados que caracterizan la cavidad bucal pueden proveer una barrera contra la infección por VPH; por tanto, hay menor probabilidad que el virus invada y alcance las células de las capas basales a diferencia de la mucosa cervical.

Se han identificado los genotipos del VPH-1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 31, 32, 33, 35 y 57 en las lesiones bucales siendo VPH-13 y 32 exclusivos de la cavidad bucal. La mayoría son de bajo riesgo y están asociados a lesiones papilomatosas benignas. De igual manera el 6 y el 11 se asocian al papiloma bucal y son considerados los subgrupos más comúnmente hallados en cavidad oral. Así mismo, el 4 y 6 asociados a verruga vulgar; 11 a condiloma acuminado, 13 y 32 a hiperplasia epitelial focal con bajo potencial de progresión maligna. En contraste, los genotipos de alto riesgo, tales como: 16, 18, 31, 33 y 35 se asocian a leucoplasia y carcinoma escamocelular; los cuales desde 1995 son considerados por la Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC, Lyon; Francia) perteneciente a la OMS como carcinogénicos, sobre bases epidemiológicas y moleculares.^{9, 11,13,14}

Genotipos de VPH y su asociación con las lesiones epiteliales.	
Genotipo	Lesión
1, 2, 4, 26, 27, 57	Verruga vulgar
3, 10, 26, 27, 75	Verruga plana
13, 32	Hiperplasia epitelial focal
6, 11 también puede albergar genotipos de alto riesgo.	Condiloma acuminado
6, 11 también puede albergar genotipos de alto riesgo.	Papiloma escamoso oral
6, 11 también puede albergar genotipos de alto riesgo.	Papilomatosis respiratoria recurrente
6, 33, 31, 18, 52 y otros genotipos de alto riesgo.	Carcinoma oral de células escamosa

Tabla 2. Genotipos de VPH y su asociación con las lesiones epiteliales. Fuente: Pringle G. The Role of Human Papillomavirus in oral disease. DentClin North Am. 2014 Apr; Vol.58 (2).

7.1 Hiperplasia epitelial focal

El término de hiperplasia epitelial focal fue introducido por Archad y colaboradores en 1965 y describe múltiples elevaciones nodulares en la mucosa oral observadas en indios americanos de los Estados Unidos, Brasil y Alaska.

Clínica

La Hiperplasia Epitelial Focal consta de múltiples lesiones, suaves, pueden ser planas o redondeadas, nódulos ligeramente elevados. Las lesiones son asintomáticas, el color puede ser pálido o del mismo color de la mucosa adyacente. Cuando la mucosa involucrada se estira, las lesiones tienden a desaparecer. Las lesiones pueden permanecer por varios años aunque normalmente tiende a una regresión espontánea. Ocasionalmente las lesiones pueden recurrir. Suele ser causada por VPH-13 y 32

La morfología más común de las lesiones consiste en una elevación nodular localizada en el epitelio oral.

Las papilas muestran engrosamiento, elongación, y tienden a fusionarse con protuberancias horizontales. Las células de la hiperplasia epitelial focal pueden encontrarse en distintos niveles del epitelio.^{9,15}

Histopatología

Las lesiones de hiperplasia epitelial focal se caracterizan porque en su superficie, sus capas se encuentran engrosadas de paraqueratina y extensa acantosis. Las células epiteliales del estrato espinoso superior presentan núcleos aumentados de tamaño y coilocitos, que son indicadores de la infección por VPH. La capa de las células basales muestra un aumento de la actividad mitótica. El tejido conjuntivo asociado suele ser laxo y bien vascularizado, presentando un infiltrado linfocitario.⁹

Evidencia de la etiología por VPH.

Lutzner fue el primero en demostrar por medio de inmunohistoquímica la existencia de antígenos estructurales de VPH en dos lesiones de Hiperplasia epitelial focal. VPH-13 fue el primer tipo de ADN que se encontró en Hiperplasia epitelial focal y se observó que VPH-13 era exclusivo de estas lesiones. También se ha encontrado ADN de VPH-32 en lesiones por hiperplasia epitelial focal.¹⁶

Tratamiento

Las lesiones pueden remitir espontáneamente, en caso de que persistan pueden ser extirpadas una vez hecho el diagnóstico, el tejido de la extirpación debe ser enviado a su estudio histopatológico.



Fig. 4. Hiperplasia epitelial multifocal con lesiones adyacentes mínimamente queratinizadas. Fuente: Pringle G. The Role of Human Papillomavirus in oral disease. DentClin North Am. 2014 Apr; Vol.58 (2).

7.2 Condiloma acuminado

Puede representarse como áreas focales múltiples, papilares o sésiles, de hiperplasia genital de las mucosas genital y oral que contienen coilocito y VPH-11 o VPH6. ^{16,17}

Generalmente es asociado como una enfermedad de transmisión sexual que afecta la piel y las membranas mucosas del tracto anogenital. El primer caso cercano en boca fue documentado en 1901 por Heidigsfield, se creía que una mujer lo había Condiloma en la lengua como resultado de un “coito ilegítimo”. Actualmente es aceptado que el condiloma oral tiene etiología no solo de origen sexual, sino que puede ser autoinoculado o como resultado de una transmisión maternal. ^{15,16}

El condiloma acuminado se presenta en mayor frecuencia en niños y adultos jóvenes, pero no está limitado a este grupo de edad. ¹⁷

Clínica

Se presenta en forma de pápulas o placas sésiles únicas o múltiples. De color rosado con una superficie en forma de empedrado. Se presenta con mayor frecuencia en mucosa no queratinizada de los labios, piso de boca, vientre y zonas laterales de la lengua, mucosa del carrillo y paladar blando y en menos frecuencia en encías. ⁹

Histopatología

Se caracteriza por una proliferación epitelial con superficies anchas, romas o redondeadas. El epitelio puede ser no queratinizado o paraqueratinizado. A menudo se presenta grado intenso de acantosis y/o hiperplasia pseudoepiteliomatosa con un grado entre moderado e intenso de hiperplasia basal. En la región basal suele existir con un mayor número de figuras mitóticas. El estrato espinos del epitelio es generalmente hipercelular con un grado variable de pleomorfismo nuclear. Un rasgo característico del

condiloma acuminado es la presencia de un número variable de células espinosas superficiales que muestran núcleos retraídos con zonas perinucleares (coilocitos), que indican una infección por VPH. El tejido conjuntivo suele ser edematoso, mostrando espacios vasculares prominentes y un grado variable de inflamación crónica.^{9,14}

Evidencia de la etiología por VPH.

El primer reporte de presencia de partículas de VPH en un Condiloma Oral fue reportado en 1976. Subsecuentemente en 1998 fueron reportados 284 casos de Condiloma donde se demostró la presencia de VPH en el 75% de las lesiones. Estos resultados fueron obtenidos por inmunohistoquímica.

Naghashfar y colaboradores han demostrado la presencia de ADN perteneciente a VPH-6 y VPH-11 en lesiones de Condiloma Acuminado.¹⁶

Tratamiento.

En condilomas únicos pequeños y lesiones múltiples aisladas la exéresis de la lesión con un pequeño borde de tejido sano adyacente a la base del tallo. Las lesiones carnosas grandes tienen un tratamiento un poco más complicado, se prefiere la cirugía láser. La recidiva de las lesiones es frecuente.⁹

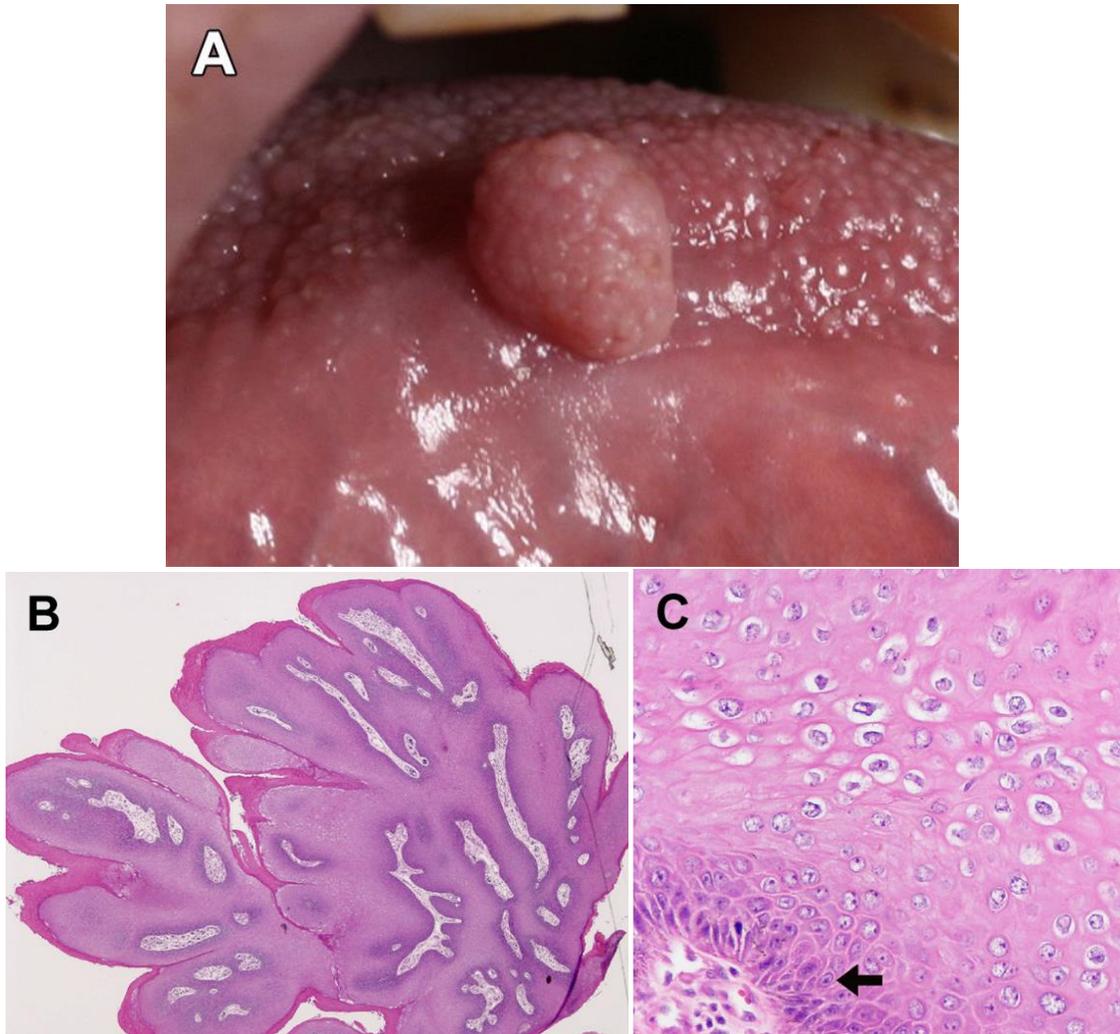


Fig. 5. A) Condiloma acuminado en borde lateral de la lengua. B) Microfotografía a bajo aumento de la arquitectura global del condiloma acuminado mostrando crecimiento pediculado de epitelio escamoso con proyecciones papilares e hiperqueratosis. C) microfotografía de alta potencia de condiloma acuminado mostrando células infectadas por virus (coilocitos) en desarrollo de la maduración de la capa superior espinosa. Fuente: Pringle G. The Role of Human Papillomavirus in oral disease. DentClin North Am. 2014 Apr; Vol.58 (2).

7.3 Papiloma escamoso oral

Es una lesión benigna del epitelio bucal relativamente común. Se estima que 1 persona de cada 250 presenta papiloma escamoso oral. ¹⁶

Clínica

Es una lesión exofítica, pueden ser lesiones sésiles o de crecimiento pedunculado del epitelio escamoso. De superficie áspera, con apariencia de coliflor. Se caracteriza por presentar proyecciones papilares. Las lesiones pueden tener coloraciones rosadas o blancas dependiendo del grado de queratinización. La mayoría de las lesiones son únicas y se presentan comúnmente en paladar blando, úvula, superficie ventral y dorsal de la lengua, tejido gingival y mucosa oral. ^{9,15}

Histopatología.

Se caracteriza por una capa gruesa de epitelio plano que puede o no estar queratinizado, y un núcleo central de tejido conjuntivo fibrovascular. Puede observarse proyecciones papilares largas y digitiformes, o, cortas, redondeadas y romas. Normalmente el epitelio presenta una maduración normal, aunque se ha observado grado leve de hiperplasia basal. ⁹

Evidencia de la etiología por VPH.

Frithio y Wersäll en 1967, demostraron que había partículas virales muy parecidas a las del VPH en papilomas orales. Jenson y colaboradores en 1982 fueron los primeros en reportar la expresión de anticuerpos estructurales comunes de VPH en lesiones de Papiloma de células escamosas. En 1985 Löning y Naghasfar demostraron simultáneamente la presencia de ADN de VPH en Papilomas por medio de Hibridación in situ.

En el papiloma de células escamosas se presenta con mayor frecuencia VPH-6 y VPH-11, aunque se ha detectado en algunos papilomas HVP 16.^{11,}

16



Fig. 6. Papiloma escamoso oral. Fuente: Pringle G. The Role of Human Papillomavirus in oral disease. DentClin North Am. 2014 Apr; Vol.58 (2).

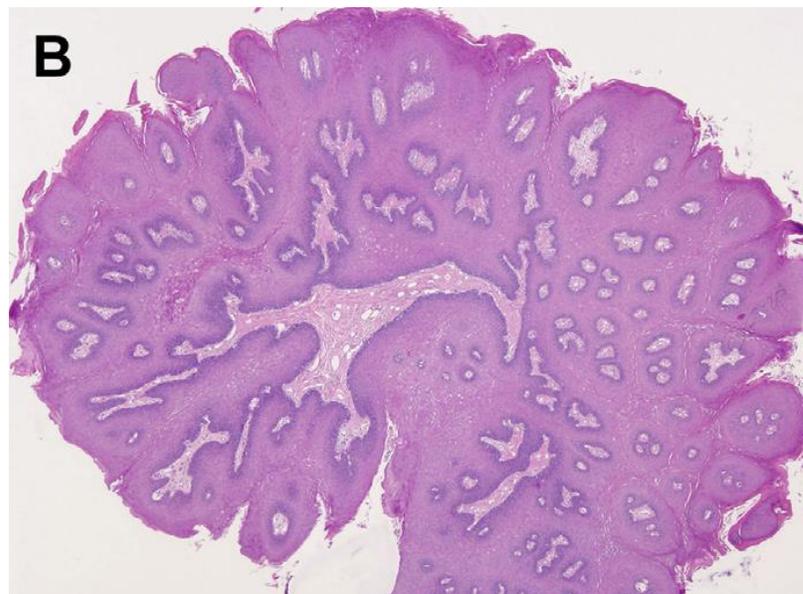


Fig. 7. Microfotografía a bajo aumento de la arquitectura global de papiloma escamoso oral. Fuente: Pringle G. The Role of Human Papillomavirus in oral disease. DentClin North Am. 2014 Apr; Vol.58 (2).

7.4 Verruga vulgar.

La verruga vulgar es una lesión cutánea, de las más frecuentes en la piel, especialmente en niños.

Clínica

Es una lesión bien circunscrita, papular o nodular exofítica, queratinizada y sésil de superficie rugosa. Frecuentemente se localiza en labios, paladar duro, dorso de la lengua y encías. Clínicamente no puede distinguirse del papiloma acuminado o del papiloma escamoso oral, la diferenciación se establece según el tipo de VPH presente en la lesión.^{16,17}

Histopatología.

Está constituida por proliferaciones epiteliales papilares que contienen múltiples proyecciones digitiformes con hiperqueratosis y una capa de células granulosas. Presenta un grado leve de hiperplasia basal y crestas epiteliales orientadas radialmente. Se observan células epiteliales superficiales con núcleos retraídos y aclaramiento polinuclear (coilocitosis, indicativo de infección por VPH). El tejido conjuntivo presenta espacios vasculares dilatados y cantidades variables de células inflamatorias crónicas.

¹⁷

Evidencia de la etiología por VPH.

Wysocki y Hardie detectaron por primera vez ADN de VPH en una verruga oral usando microscopía electrónica. Lutzner y cols. Reportaron la presencia de VPH-2 en una verruga por medio de hibridación por transferencia e inmunohistoquímica.

Los VPHs encontrados con mayor frecuencia en verrugas son los tipos 2 y 57.¹⁶

Tratamiento

Algunas lesiones presentan regresión, las persistentes, las persistentes requieren escisión quirúrgica.¹⁷

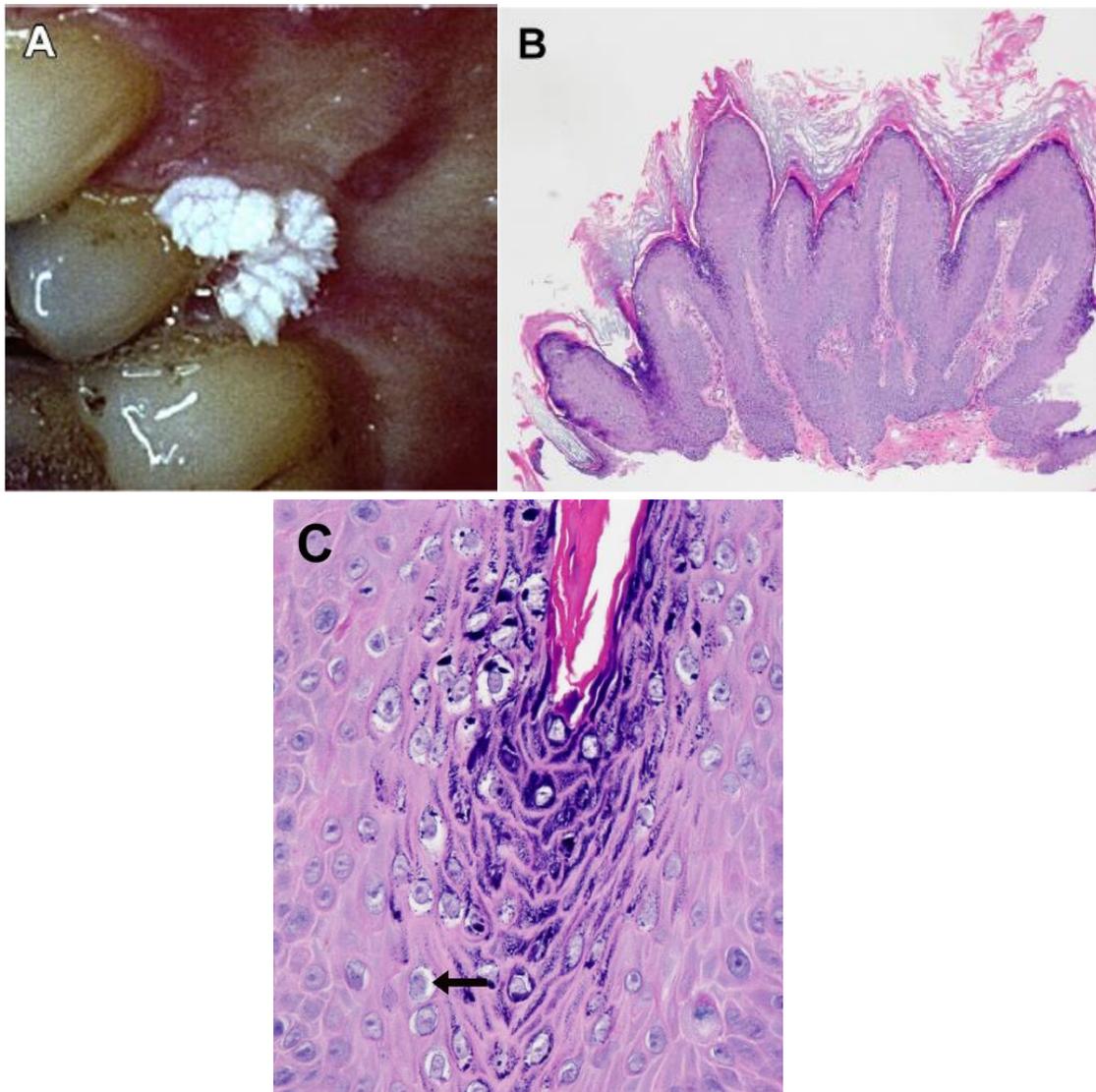


Fig. 8. A) Verruga vulgar en tejido gingival palatino mostrando típica gran queratinización. B) Microfotografía de baja potencia que presenta la arquitectura general de las verrugas vulgares. C) microfotografía de alta potencia que muestra hiperortoqueratosis, capa granular prominente y coilocitos (flecha). Fuente: Pringle G. The Role of Human Papillomavirus in oral disease. DentClin North Am.

2014 Apr; Vol.58 (2).

7.5 Liquen plano

El liquen plano oral es una lesión inflamatoria crónica. Afecta la piel y la mucosa oral. La etiología es aún desconocida aunque se atribuye que sea de tipo autoinmune. Se ha observado que el Liquen Plano Oral tiene mayor potencial a malignizar cuando se encuentra ADN de VPH en comparación a tejidos sin presencia de VPH.

Clínica.

Afecta principalmente a hombres y mujeres de edad adulta, entre los 30 y 70 años de edad, aunque en hombres suele presentarse a más temprana edad. El liquen plano oral puede presentarse en variedad de apariencias clínicas, de forma reticular, en placas y erosiva. La mayoría de las lesiones son bilaterales y están localizada en la mucosa bucal, también pueden observarse en lengua, vestíbulo y encías. Las lesiones aisladas se observan con mayor frecuencia en encía.^{18,19}

Liquen plano reticular.

Es el tipo de liquen plano más común y normalmente se encuentra de manera incidental. Las lesiones son asintomáticas y localizada en la mucosa bucal, lengua, encías y vestíbulo. Las lesiones suelen ser blancas, ligeramente elevadas o papulares con líneas entrelazadas que se conocen como estrías de Wickham y están sobre un fondo eritematoso.

Liquen plano erosivo

Aparece como una mezcla de áreas pseudomembranosas eritematosas y blanquecinas. Frecuentemente mucosa oral y vestíbulo, entre la unión de las áreas erosivas la mucosa normal se observa una zona blanquecina que simula estrías radiales.

En este tipo de liquen plano oral los pacientes refieren irritación oral y molestias al tomar alimentos fríos, calientes, picantes y bebidas alcohólicas. A la palpación el paciente presenta dolor y hemorragia. Para el diagnóstico

diferencias hay que considerar candidiasis, pénfigo vulgar, penfigoide de las mucosas, y lupus eritematoso discoide.^{17,18}

Liquen plano en placas.

Se presenta como una zona blanquecina aplanada o elevada en la mucosa oral y es indistinguible de otras leucoplasias focales. Se localizan con mayor frecuencia en lengua. A menudo afecta a más de una zona, especialmente en la lengua.¹⁷

Existen variantes de liquen plano en placas o de naturaleza transitoria como son: 1) liquen plano atrófico: se observa una lesión eritematosa, difusa con mucosa atrófica parecida a la forma reticular. Afecta las encías y mucosa bucal. 2) liquen plano bulloso, consiste en ampollas de corta duración que se rompen casi de forma inmediata, al perderse el epitelio separado, el tejido subyacente queda expuesto y la lesión se convierte en liquen plano erosivo.

¹⁸

Histopatología.

En 1972 Shklar describió tres características histológicas esenciales:

1. Queratinización suprayacente: capas queratinizadas que exhiben hiperqueratosis o hiperortoqueratosis. A menudo con engrosamiento de la línea de células granulares y con un aspecto serrado de las papilas epiteliales.
2. Degeneración por licuefacción de la capa de las células basales. Que a menudo puede ser sustituido por una banda de células eosinófilas.
3. Una banda densa subepitelial de infiltrado linfocitario T.

Otra característica clave del liquen plano oral es la presencia de cuerpos coloides (Civatte) que contienen uno o más fragmentos picnóticos nucleares en las células epiteliales.¹⁹

A pesar de que varios estudios relacionaron el VPH con las lesiones de liquen plano hoy sabemos que no VPH no es factor etiológico de Liquen, ya que es una enfermedad de tipo autoinmune.

7.6 Carcinoma oral de células escamosas

El carcinoma oral de células escamosas (COCE) comprende casi el 95% de los cánceres bucales. Los cánceres en boca se encuentran principalmente asociados al uso del tabaco. Se caracteriza por la enfermedad locorregional con una propensión para la metástasis a los ganglios linfáticos cervicales. La metástasis en los ganglios linfáticos es el factor pronóstico más importante para la supervivencia. La tasa de supervivencia global a cinco años es del 50% y no ha mejorado en las últimas décadas.^{14, 20}

Clínica

Clínicamente su aspecto varía desde nódulos hasta úlceras crónicas, esta heterogeneidad se debe principalmente a mutaciones en curso que se producen a partir de la inestabilidad genética y los factores ambientales.¹⁴

Evidencia de la etiología por VPH.

La evidencia con el rol etiológico del carcinoma de células escamosas en cabeza y cuello se ha ido acumulando, con el VPH-16 de alto riesgo detectado en muchos carcinomas en esta región. Sin embargo, los casos se estratifican de acuerdo a la ubicación, la prevalencia de ADN del VPH-16 es menor (13% -47,5%) en el carcinoma de células oral escamosas (borde lateral de la lengua, el suelo de la boca, el paladar blando, la encía) en comparación con un CE de los tejidos orofaríngeos (60% -100%), que incluyen las amígdalas palatinas y el tejido de las amígdalas en la base de la lengua.²⁰

Tratamiento

Los tratamientos para los pacientes con enfermedad avanzada suelen ser paliativos como la radioterapia, que es especialmente beneficiosa en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello donde el control local del tumor es de suma importancia. También suele utilizarse un método paliativo y quimioterapia, con regímenes que incluyen cisplatino y 5-fluorouracilo para carcinoma de células escamosas de la cabeza y el cuello, y epirubicina, oxaliplatino y capecitabina para los tumores de esófago, que es especialmente útil donde hay enfermedad metastásica sintomática.^{20,21}

7.7 Carcinoma verrugoso

El carcinoma verrugoso se presenta con mayor frecuencia en hombres y personas mayores de 60 años. Suele localizarse en encía, mucosa alveolar y mucosa oral, aunque también puede afectar paladar duro y piso de boca.⁹

Clínica

Las lesiones tempranas que corresponden mejor al término hiperplasia verrugosa son poco superficiales y por lo general se muestran de color blanquecino debido a la hiperqueratosis. Al terminar su crecimiento las lesiones muestran un patrón exofítico papilar (verrugoso) blanquecina o gris, de crecimiento lento que tiende a distribuirse difusamente.^{9,14}

Histopatología

Suele ser de superficie papilar y estar cubierta de una gruesa capa de paraqueratina. Con frecuencia pueden observarse criptas profundas que contienen tapones de paraqueratina entre las proyecciones superficiales alargadas. Con menor frecuencia se puede encontrar rasgos displásicos intensos. La membrana basal no se ve afectada y a menudo existe infiltrado de células inflamatorias crónicas en el tejido conjuntivo subyacente. La interface entre el tumor y el epitelio normal adyacente está generalmente bien delimitada y en caso de que se presente, invasión mínima de las células epiteliales a lo largo de un ancho y romo frente de avance de las papilas conjuntivas en forma de bulbo. En lesiones de larga evolución, puede observarse compresión de los fascículos superficiales subyacentes hay aplanamiento de hueso cortical.⁹

Evidencia de la etiología por VPH.

La presencia de HPV en carcinomas verrugosas ha sido analizado por varios autores con la tasa de detección de 37,7% (60/159; rango de 0-100%).

VPH-16 y 11 son los que se presentan con mayor prevalencias (47%), seguido por VPH-16 y 18 (35,3%) y VPH 2 (17,7%). Estos datos coinciden con la frecuencia de HPV 6 o 11 en carcinomas verrugosas genitales. ¹¹

Tratamiento

Debido a su crecimiento superficial y sus bordes bien delimitados el tratamiento puede ser a través de la extirpación quirúrgica o escisión con láser. El pronóstico es bueno porque la extirpación local suele ser curativa. Pueden aparecer nuevas lesiones en sitios adyacentes. ⁹

8. Asociación de lesiones orales de VPH con VIH y Cáncer Cérvico Uterino

La infección por el Virus de Inmunodeficiencia humana constituye uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. Las manifestaciones bucales y peribucales son comunes en pacientes infectados por VIH, a menudo representan un rasgo que puede predecir el deterioro general de la salud, un mal pronóstico de la misma, además de representar un valor diagnóstico importante en el monitoreo del estado inmune del paciente.

La mayoría de los sujetos infectados por VIH, han presentado una manifestación en cabeza y cuello en algún estadio de la enfermedad, representando las lesiones bucales signos tempranos de la misma. Además, la aparición de estas lesiones indica una mayor susceptibilidad de padecer otras infecciones oportunistas y una alta probabilidad de rápida progresión a SIDA. El conteo de las células CD4+ y la carga viral han sido utilizados en los últimos años como los exámenes de laboratorio más importantes para evaluar la evolución de la enfermedad. La literatura reporta varios estudios cuyo propósito fundamental es establecer una correlación entre la prevalencia de lesiones bucales, con los parámetros de laboratorio como lo son el conteo de las células CD4+ y la carga viral en plasma de pacientes con VIH/SIDA. Los mismos evidencian una fuerte correlación entre las lesiones bucales, la disminución del conteo de células CD4+ y los altos niveles de carga viral, concluyendo que estos parámetros podrían ser de gran utilidad en el monitoreo y la progresión de la enfermedad así como también en la evaluación de las terapias antirretrovirales.²²

En pacientes inmunodeprimidos, los papilomas orales y las verrugas con frecuencia muestran una morfología atípica, y los tipos de VPH detectados son también inusuales.

Greenspan y cols. examinaron 17 verrugas orales de 17 pacientes VIH-positivos y detectó ADN del VPH en el 59% de los casos. El tipo de VPH más prevalente fue el VPH 7 (7/17), seguido por el VPH 13, 18 y 32, cada uno detectado en un solo caso. VPH 7 fue originalmente aislado de un tipo peculiar de verruga cutánea.

Regezi y cols. describieron 7 verrugas de la mucosa oral, que contenían antígeno de HPV positivo y mostraron displasia en la histología. Volter y cols. analizaron una serie de 67 biopsias de lesiones orales benignos en pacientes infectados por VIH. ADN del VPH se detectó en el 67% de éstos. Los tipos de VPH más comunes fueron el VPH 32 (28%) y el VPH 7 (19%). Otros tipos de VPH detectados fueron VPH 2a, 6b, 13, 18, 55, 59 y 69. Inesperadamente, dos fibromas también fueron positivos para VPH 32. Además, se identificaron dos nuevos tipos de virus, el VPH 72 y VPH 73.¹⁶

Las pacientes que presenta lesiones en cáncer cérvico uterino y sus parejas sexuales tienen mayor porcentaje de presentan lesiones en cavidad oral, debido a las prácticas sexuales que llevan al contacto de las lesiones con la mucosa bucal.^{22, 23}

9. Asociación de Lesiones por virus del Papiloma Humano con el Consumo de tabaco

La etiología de las infecciones orales por VPH sigue siendo incierta, normalmente se vincula a una variedad de prácticas orales, aunque también se asocia a la presencia de lesiones pre malignas y un subconjunto de carcinomas de células escamosas orales. Existen otros factores de riesgo como fumar, la edad avanzada, besos profundos, y la presencia de verrugas en las manos. Es importante destacar que el VPH se detecta también con frecuencia en la mucosa oral que aparenta estar clínicamente sana.

La gran mayoría de las infecciones genitales por VPH son asintomáticas y solucionan de manera espontánea. Sin embargo, las infecciones persistentes por VPH aumentan significativamente el riesgo de progresión de la enfermedad, que finalmente llevan a la malignidad, por ejemplo, cáncer de cuello uterino. Lo mismo parece aplicarse a la mucosa oral, así como donde han sido establecidas las infecciones persistentes por VPH.²⁴

Diversos estudios hacen énfasis al consumo de tabaco como factor de riesgo para el desarrollo de infecciones por VPH.

Algunos investigadores como Haukioja y cols. establecen esta asociación principalmente a la función de la saliva y el efecto del tabaco sobre ella y a nivel periodontal.

La saliva, al igual que otras secreciones exocrinas, contiene inmunoglobulinas IgA e IgG, dos proteínas de defensa innata y adaptativa con función antibacteriana y antiviral. La inmunoglobulina principal en la saliva es la IgA que es secretada por todas las glándulas salivales, por lo tanto, sus concentraciones dependen en gran medida de la salud y la integridad de la mucosa gingival. Las numerosas proteínas de defensa innata y los péptidos en la saliva se derivan de glándulas salivales y células

epiteliales de Aswell como el fluido crevicular gingival (GCF). También se encuentra la lisozima que es una pequeña glicoproteína con actividad antibacteriana no enzimática y ejerce propiedades antivirales y puede inducir la lisis de las células tumorales. La lactoferrina es una glicoproteína de unión a hierro catiónico. Su acción antimicrobiana principal se refiere a la privación de hierro de los microbios, aunque se han descrito otras actividades antimicrobianas, por ejemplo, poseen un péptido que ayuda a inhibir la unión y la absorción del virus HPV16 en el epitelio.

Gypsyamber y colaboradores han demostrado estadísticamente la relación dosis respuesta entre el consumo de tabaco oral en un estudio transversal, de base poblacional, la infección por VPH-16, que se encuentra en el 80% de los cánceres localizados en la parte posterior de la garganta. Señalan que el consumo de tabaco es un cofactor establecido para el desarrollo del cáncer de cuello de útero, para los que la infección por VPH es una causa necesaria. El consumo de tabaco tiene efectos inmunosupresores sistémicos y locales, sin embargo, los mecanismos biológicos específicos que subyacen a sus asociaciones observadas son desconocidos. El consumo de tabaco puede alterar determinantes de la prevalencia del VPH-16, como la incidencia, la persistencia y reactivación de la infección. Estos resultados destacan la necesidad de evaluar el papel del tabaco en la historia natural de la vía oral de la infección por VPH-16 y su progresión a la malignidad. Es por tal motivo que no se puede excluir totalmente la posibilidad de que el consumo de tabaco es un marcador de las conductas de riesgo. ^{24, 25.}

10. Técnicas de diagnóstico

Las técnicas utilizadas para el diagnóstico de Virus de papiloma Humano son:

1. El examen clínico.
2. Biopsia.
3. La citología exfoliativa (prueba de Papanicolaou).
4. La hibridación in situ usando sondas biotiniladas (HIS).
5. Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR).
6. Análisis de inmunohistoquímica.^{27,28}

10.1 PCR

Tipificación PCR-RFLP

PCR-RFLP se utiliza para el análisis de marcadores microsatelitales, que son pequeñas secuencias repetidas de ADN. Se ha demostrado su eficacia en la evaluación de agentes causales relacionados con el desarrollo del cáncer.

Los marcadores de ADN tienen varias ventajas en el momento de diagnóstico, ya que no se ven afectados por la variación ambiental o el proceso, muestran la misma base de variación de las muestras, permiten seleccionar regiones específicas dentro de la molécula de ADN. El número de polimorfismos detectado es teóricamente ilimitado. La PCR-RFLP permite el análisis de la variabilidad genética del virus a través de diferentes patrones moleculares de su ADN. Uno de los marcadores moleculares más ampliamente utilizados para el estudio y tipificación de virus del papiloma humano corresponde al de los genes E6 y E7, que pueden ser amplificados. Establece un criterio para el diagnóstico precoz y la efectividad del tratamiento.²⁷

Análisis PCR – RFLP'S

El RFLP'S es una técnica por la cual se pueden diferenciar dos secuencias de ADN mediante el análisis de diferentes patrones moleculares del material genético, que representa los cambios en la longitud del ADN entre los sitios de escisión de las enzimas de restricción específica para los cambios de secuencia, así que si dos secuencias de ADN diferentes en distancia de los sitios de escisión de una endonucleasa particular, la longitud de los fragmentos de restricción generados para cada ADN será diferente, por lo que los patrones generados permiten diferenciar entre distintos tipos de virus de papiloma humano. La técnica del RFLP es la combinación del sistema de amplificación in vitro de segmentos específicos de ADN y el corte con enzimas de restricción con el fin de aumentar al nivel detectable de variación molecular.²⁸

10.2 Citología exfoliativa.

Es una técnica simple, no invasiva, relativamente económica y bien aceptada por los pacientes. Es usada en el diagnóstico temprano de cáncer oral, sin embargo, el uso de la citología exfoliativa oral para el diagnóstico de atipia epitelial, especialmente de células de carcinoma oral escamoso se ha vuelto menor importancia debido a su baja sensibilidad representada en el alto número de falsos negativos. En cuanto a la toma de muestras, se ha observado que si se realizan usando un cytobrush aumenta el número de células recogidas por muestra, y permite una mejor distribución de estas en un portaobjetos, lo que puede aumentar la sensibilidad de la técnica.²⁷

10.3 Biopsia/ histoquímica, Extracción de ADN

La información molecular es necesaria para el análisis y tipificación del VPH. La prueba para extraer el ADN tiene especificaciones de acuerdo con la especie del virus, y lleva todo un proceso para la extracción de la información

molecular. Se elige el tejido más apropiado que concuerde con la lesión y se procede a macerar en una lisis tampón (NaCl 1,0 M, 0,2 sacarosa, 0,1 M Tris - HCl, pH 9,0) con 0,5 M EDTA y sodio Dodecil sulfato (SDS), se centrifuga la muestra para homogeneizarla antes de su incubación entre 60 y 65 °C por un tiempo menos a 30 min. Posteriormente se añade a la mezcla, potasio de etilo (KAc), este paso se debe realizar en un lecho frío de 15-30 min, luego se centrifugó a 12.000 rpm durante 15 min. El sobrenadante se retira y se coloca en otro tubo con ET-OH 100%, se centrifuga inmediatamente a 12.000 rpm durante 15 min. Se retira el sobrenadante y se agrega ET-OH al 70% y se centrifuga de nuevo a 12.000 rpm durante 5 min. Por último se elimina el sobrenadante y el sedimento se resuspende en TE que contiene RNasa (5 mg / ml).^{27, 28}

11. Tratamiento

La elección del tratamiento depende de la localización, el tamaño, la cantidad y el tipo de verrugas, así como de la edad y la cooperación del paciente, sumados a la experiencia del profesional.

Los niños que presentan verrugas pueden no requerir tratamiento. Las dos terceras partes de las lesiones pueden remitir en el término de dos años. La mayoría de los tratamientos apuntan a la destrucción de las verrugas.

Antes de elegir un tratamiento debe considerarse el dolor, las molestias y el riesgo de formación de cicatrices.²⁷⁻²⁹

11.1 Gingivectomía, gingivectomía electro quirúrgica

Electrocoagulación y radiofrecuencia: requieren anestesia local, se produce destrucción de la lesión por calor, puede quedar cicatriz. El operador debe usar extractor de humo, por la viabilidad del virus

11.2 Laser CO2

Se usa especialmente para tratar las lesiones extensas o recurrentes, requiere anestesia local. Los tipos de laser usados con mayor frecuencia son el de dióxido de carbono y NdYAG (neodimio - ytrio aluminio granate).

11.3 Crioterapia

Destruye las lesiones por criocitólisis y estimula la respuesta inmune. Consiste en el empleo de nitrógeno líquido en forma de spray o con hisopo de algodón. Se congelan las lesiones durante 5-15 segundos, en 1 a 3 ciclos. Produce molestas descargas hemáticas durante largo tiempo, que en ocasiones pueden infectarse secundariamente. Se reserva para lesiones extensas. Produce desplazamiento de la zona de transformación.

11.4 Otras

Electrocirugía. Usa una corriente eléctrica para quemar las verrugas. Produce una quemadura extensa que involucra muchas veces tejido sano, sin límites a la zona afectada. Como secuelas a nivel cervical se observa estenosis y cicatrices.²⁹

12. Perfil epidemiológico.

En los últimos años se ha observado un incremento en la incidencia de la infección lo cual está relacionado a cambios en los hábitos sexuales y la mayor promiscuidad concomitante. Aproximadamente 2 de cada tres personas que tienen contacto sexual con un compañero con verrugas genitales desarrollan la enfermedad.³⁰

El carcinoma oral de células escamosas surge de la acumulación de alteraciones genéticas y epigenéticas. Representa más del 90 por ciento de los cánceres orales y afecta principalmente a adultos entre la sexta y séptima décadas de la vida; es raro entre los pacientes jóvenes. Se ha estimado que más del 3% de todos los carcinomas orales de células escamosas ocurren en pacientes con menos de 40 años de edad. Sin embargo, en los últimos tiempos, la incidencia en este grupo de edad ha aumentado sustancialmente en varios países.³¹

Los factores de riesgo establecidos para la etiología del carcinoma oral de células escamosas incluyen el tabaco y el consumo de alcohol, pero varios estudios sugieren que los factores virales, incluyendo el virus del papiloma humano (VPH), podrían contribuir a la etiología de COCE. La relación entre el VPH y la mucosa oral sana también ha sido documentada previamente. Sin embargo, una gran proporción de carcinomas del tracto aerodigestivo superior, se ha identificado subtipos oncogénicos o de alto riesgo de VPH (16 y 18), especialmente en el caso de los pacientes con cáncer de orofaringe. Sin embargo, el papel del VPH en el desarrollo de carcinoma de células escamosas no está claro.

Sorprendentemente, hay una gran variación en la prevalencia de HPV en COCE, e estima que oscila entre 0 y 71%, pero estudios recientes reportan frecuencias más bajas de VPH en COCE y una edad disminución en la presentación asociada a la presencia de tipos de VPH de alto riesgo. VPH-16 y VPH-18 son los tipos más comunes (más del 90%) en COCE. Sin embargo, otros tipos de VPH de alto riesgo se han identificado en estas lesiones.^{30, 31}

13. Grupos de alto riesgo.

Las lesiones por virus del papiloma humano se han encontrado con mayor frecuencia en mujeres que en hombres en una escala de 3:1.

Algunas lesiones benignas como en el caso del condiloma acuminado es más frecuente encontrarlo en niños que en adultos, y las lesiones suelen presentarse en labios y carrillos principalmente.

Las personas que presentan alguna tipo de inmunosupresión como VIH son más propensas a desarrollar una infección por VPH, al igual que las personas con trasplantes, en las zonas trasplantadas existe un mayor índice de lesiones por VPH. ^{15, 27}

14. Prevención.

La prevención de la infección por VPH depende de evitar el contacto con lesiones infectadas y la reducción de la susceptibilidad de la infección por inmunización. Para evitar el contacto sexual es recomendado el uso de preservativos, y la circuncisión masculina, de la cual se han notificado reduce el riesgo de la infección por VPH.¹¹

La reciente introducción de una vacuna tetravalente (Gardasil) dirigido contra los tipos de VPH de bajo riesgo 6 y 11, y los genotipos de alto riesgo 16 y 18, y una vacuna BIVA-prestado (Cervarix) dirigidos contra los genotipos de VPH 16 y 18 solamente, proporciona los mejores medios de prevención. Ambas vacunas contienen virus como partículas compuestas de la principal proteína de la cápside L1 de cada tipo. La vacuna se administra más de 6 meses en 3 dosis iguales (a las 0, 2, y 6 meses). Inicialmente fue recomendada para mujeres 11 a 12 años de edad, actualmente el rango de edad de las mujeres recomendado desde 9 a 26 años que no hayan recibido la vacunación antes y no se encuentren infectadas.^{11,27}

También se recomienda para hombres de 9 a 26 años de edad para ayudar reducir la probabilidad de las verrugas genitales y disminuir el riesgo de neoplasia anal intraepitelial. La vacunación se destina a prevenir la infección por VPH en pacientes no expuestos. No proporciona ninguna protección terapéutica contra las infecciones y las lesiones existentes, aunque se ha reportado que la aplicación de la vacuna en mujeres infectadas con lesiones persistentes, es menor el porcentaje de reaparición o disminuye el índice de persistencia de las lesiones. La eficacia de la vacuna para prevenir la infección oral con los tipos 6, 11, 16, y 18 aún no se ha evaluado, aunque desde un punto de vista teórico, los beneficios de la vacuna deben ser sistémicos.³²

15. Conclusiones.

Las infecciones por virus del papiloma humano incrementan gradualmente en todo el mundo. En México se encuentra entre las primeras causas de cáncer, la forma de manifestarse en la región de cabeza y cuello es generalmente como una lesión de tipo papilar, que varía según el genotipo del virus causal de la infección.

La manifestación clínica en cabeza y cuello representa un porcentaje considerable, aunque la localización de las lesiones no parece ser un factor que determine el pronóstico, se estima una alta tasa de supervivencia ya que la mayoría de las lesiones suelen ser benignas y tienden a resolución de manera espontánea.

El diagnóstico está basado principalmente en análisis morfológico, citológico y debe ser confirmado histológicamente. Es importante que como cirujanos dentistas realizar una historia clínica detallada, diagnosticar y canalizar a un especialista correspondiente. En el caso de los pacientes que ya cuentan con un diagnóstico definitivo, llevar un manejo multidisciplinario teniendo comunicación con los médicos ginecólogos, urólogos y oncólogos dependiendo del caso.

Glosario

Clatrina. Es una proteína que forma el recubrimiento de las microcavidades de membranas celulares donde se sitúan receptores de lipoproteínas. Son receptores de lipoproteínas (LDL) y se encuentran especialmente en hígado y otros tejidos periféricos como ovarios y corteza adrenal.

Cuerpos de Odland. También llamados queratinosomas o cuerpos multilamelares, son gránulos membranosos, redondos u ovals, formados por láminas de 2,5 nm separadas entre sí unos 4 nm, distribuidos a través del citoplasma, no confluentes, aunque tienen tendencia a concentrarse en la proximidad de la membrana celular, con la que al final se sueldan para descargarse al espacio intercelular y servir de cemento intercelular de las células queratinizadas. Son un buen marcador del grado de queratinización de la capa celular correspondiente, pues aparecen en las células superiores de la epidermis.

Furina. Es una enzima que rompe los enlaces entre dos aminoácidos y se conoce también como PACE (Paired based Amino acid Cleaving Enzyme). Pertenece a la familia de las pro-proteínas tipo que procesan proteínas precursoras latentes en productos biológicamente activos. Esta enzima es abundante en el aparato de Golgi, donde rompe proteínas de la envoltura de algunos virus.

Gránulos de Birbeck. Son orgánulos citoplasmáticos¹ en forma de barra o de "raqueta de tenis" con una densidad lineal central y aspecto estriado. Son un hallazgo microscópico característico en la histiocitosis de células de Langerhans kDa. Unidad de masa atómica, también denominada una por su acrónimo en inglés, o Dalton

pRB. Es la proteína del retinoblastoma, una proteína supresora de tumores que se encuentra alterada en muchos tipos de cáncer, como el cáncer de pulmón, el melanoma, el cáncer de próstata o el cáncer de mama, entre otros. Originalmente se detectó esta alteración en cáncer de retina, de donde deriva su nombre.

Referencias bibliográficas

1. Ordarza R. Virus y enfermedad: conceptos actuales de los virus de importancia médica. México. Editorial Trillas, 2011. Pp. 13-41
2. Collier L. Oxford J. Virología humana 3ª. ed. España: Editorial McGraw-Hill Interamericana, 2008. Pp.
3. Saavedra A. Lizano M. Cáncer cérvico uterino y el virus del papiloma humano: la historia que no termina. Revista INCAN. Marzo 2006. Vol. 1 No. 1
4. Ball E. Virus papiloma humano. Biología molecular, genética y mecanismo oncogénico. Parte I. DermVenez, 1998. Vol 36, No 4. Pp. 136-141.
5. Münger K. Baldwin A. Kirsten M, Hiroyuki H. Owen M. Grace M. Huh K. Minireview. Mechanisms of Human Papillomavirus - Induced Oncogénesis. J.Virol. 2004 Nov. Vol. 78(21) Pp.11451-11460
6. Lizano M. Carrillo A. Contreras A. Infección por virus del papiloma humano: epidemiología, historia natural y carcinogénesis. Revista INCAN. Marzo 2009. Vol. 4 Pp. 205-216
7. Consuegra C. Molina D. Egea E. Garavito G. El virus del papiloma humano (HPV), agente viral importante precursor de la mayoría de las displasias o cáncer cervical. Salud UNINORTE dic. 2004. Vol. 19:3-13. Hallado en: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_revista=158&id_seccion=2617&id_ejemplar=4040&id_articulo=39174
8. Nanci. A. Ten Cate's oral histology: development, structure, and function. 6ta. Ed. USA. Editorial Mosby. 2003. Pp. 328-374
9. Sapp J. Eversole L. Wysocki G. Contemporary Oral and Maxillofacial Pathology. Madrid. España. Ediciones Harcourt. 1997. Pp. 175-189.
10. facmed.unam.mx [Internet]. Mexico. Periódico Mural. Enfermedades de Transmisión Sexual. Jiménez B. Gonzales C. citado 6 abr 2015 hallado en: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/salud/periodico/ets/papiloma.html>.
11. Pringle G. The Role of Human Papillomavirus in oral disease. DentClin North Am. 2014 Apr; Vol.58 (2). Pp.385-399

12. Chung C. Bagheri A. D'Souza G. Epidemiology of oral human papillomavirus infection. *Oral Oncology*, May 2014, Vol. 50 (5). Pp. 364-369
13. Ball E. Virus papiloma humano. *Biología molecular, genética y mecanismo oncogénico. Parte II. DermVenez*, 1997 Vol 37, No 2. Pp. 5-10
14. Reguezi J. Sciubba J. *Oral pathology: clinical pathologic correlations*. 2da edición. Editorial Interamericana McGraw Hill. USA .1995. Pp. 184-200.
15. Galvão T. Castro. Bussoloti I. Prevalence of human papillomavirus (HVP) in oral cavity and oropharynx. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2006. Vol. 72(2). Pp.272-82
16. Syrjänen S. Human papilloma virus infections and oral tumors. *Med Microbiol Immunol*. 2003. Vol. 192: 123–128
17. Au J. Patel D, Campbell J. Oral liquen planus. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*. Feb 2013. Vol. 25 (1). Pp. 93-100
18. Shirasuna K. Oral liquen planus. Malignant potential and diagnosis. *Oral Science* Jan 2014. International, Vol. 11 (1). Pp. 1-7
19. Rodrigues M. Cherubini K. Figueiredo M. Gonçalves F. Oral liquen planus. Focus on etiopathogenesis. *Archives of Oral Biology*. Sep 2013. Vol. 58 (9). Pp. 1057-1069
20. Maund I. Jefferies S. Squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx and upper esophagus. *Medicine*. 2015. Vol. 43 (4). Pp 197-201
21. Fujii K. Kumagai K. Clinicopathological significance and prognostic value of CD133 expression in oral squamous cell carcinoma. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*. March 2015. Vol. 27 (2). Pp. 176–182
22. Bravo I, Correnti M. Escalona L. Brito A. Vilma Tovar 5, Helen Rivera Prevalencia de lesiones bucales en pacientes VIH +, relación con conteo de células CD4+ y carga viral en una población Venezolana. *Med. oral patol. oral cir. Bucal*. Feb. 2006. Vol. 11 (5).
23. Steinau M. Reddy D. Sumbry A. Reznik D. Gunthel C. Del Rio C. Jeffrey L. Lennox2, Unger E. Nguyen M. Oral sampling and human papillomavirus

- genotyping in HIV-infected patients. *J Oral Pathol Med*. 2012. Vol. 41
24. Fakhry C. Gillison M. D'Souza G. Tobacco Use and Oral HPV-16 Infection. *JAMA*. October 8, 2014 Vol. 312, Number 14: 1465 -1467
25. Haukioja A. Asunta M. Söderling E. Syrjänen S. Persistent oral human papillomavirus infection is associated with smoking and elevated salivary immunoglobulin G concentration. *Journal of Clinical Virology*. 2014. Vol. 61: 101–106.
26. De La Fuente D. Guzman S. Barboza O. Gonzalez A. Biología del Virus del Papiloma Humano y técnicas de diagnóstico. *Medicina Universitaria* 2010. Vol. 12(49):231-238
27. Rocha A. Bologna R. Rocha C. Virus del papiloma humano y el cáncer de cabeza y cuello: revisión de la literatura desde México y Colombia. *Univ Odontol*. 2012. Vol. 31(67): 149-157.
28. Medina L. Medina G. Merino L. Valoración diagnóstica de técnicas moleculares para detección de infección bucal por Virus del Papiloma Humano. *Enf Inf Microbiol* 2012; 32 (1): 25-30.
29. Jaled M. Moreno H. Human Papilloma Virus (HPV). Part II - Clinic and therapeutics. *Dermatol. Argent*. 2010 Vol.16(2): 102-108..
30. Ibieta B. Carrillo A. Ponce-de-León S. Flores M. Mohar A. PhD, b and Marcela Lizano, Ph Frequency and genotype distribution of multiple human papillomavirus infections in cancer of the head and neck in a Mexican population. *Revista INCAN*. 2012. Vol 114.
31. González I. Irigoyen M. Ramírez V. Lizano M. Carrillo A. García A. Sánchez Y. Méndez R. Granados M. Ruíz L. García C. Association between age and high-risk human papiloma virus in Mexican oral cancer patients. *Oral Diseases* 2013. Vol.19, 796–804.
32. Russell M, Raheja V, Jaiyesimi R. Vacunación contra el virus de papiloma humano. *Perspect Public Health*. 2013 Año V, No. 9, Pp. 31-35