



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

REPERCUSIONES BUCALES DEL VPH UN
PROBLEMA DE SALUD PÚBLICA EN EL
ESTUDIANTE UNIVERSITARIO.

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANO DENTISTA

P R E S E N T A:

JOSÉ LUIS CANO LANDA

TUTOR: C.D. ALFONSO BUSTAMANTE BÁCAME

ASESORA: Dra. MIRELLA FEINGOLD STEINER



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.

Dedico esta tesina a mis padres José Luis Cano Hernández y Blanca Iris Landa Wyld quienes siempre estuvieron ahí para alentarme a seguir, quienes me formaron espiritual y profesionalmente, a los cuales les debo mucho más que un agradecimiento ya que ustedes estuvieron en todo momento y este logro es gracias al apoyo que me dieron los amo mucho Papá y Mamá.

A mi hermano Giovanni el cual estuvo al pendiente de todo este trayecto y siempre me apoyo, gracias carnal te quiero mucho.

A mi amore Jen quien me apoyo y alentó para continuar, cuando parecía que me iba a rendir gracias por estar a mi lado te amo.

A mis abuelitos Martin e Irene quienes me brindaron todo su cariño y apoyo aun en los momentos más difíciles los amo con todo mi corazón.

A mis tíos y familiares los cuales siempre han estado a mi lado aportando cariño y apoyándome en mi formación como una persona mejor los quiero mucho

A mis amigos Mona, Delia, Luis Daniel, Adrix y todos aquellos que estuvieron en mi formación académica y con los cuales he llegado a tener un vínculo más allá de la amistad los quiero hermanitos.

A mis maestros quienes nunca desistieron al enseñarme, aun sin importar que muchas veces no ponía atención en clase, a ellos que continuaron depositando su esperanza en mí.

A mi tutor el C.D. Alfonso Bustamante Bácame el cual me ayudo en e la elaboración de esta tesis así como en la formación profesional gracias por ser un excelente maestro y amigo.

A mi asesora la Dra. Mirella Feingold Steiner por tenerme paciencia y brindarme su apoyo en todo momento para la elaboración de esta tesina

A todos los que me apoyaron para escribir y concluir esta tesina también para ellos es esta dedicatoria.



INTRODUCCIÓN	6
Objetivo general.....	7
Objetivos específicos	7
1. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO.	8
1.1 Generalidades.	8
1.1.1 Biología del VPH.....	9
1.1.2. Ciclo vital del VPH.	10
1.1.3. Fase lisogénica o lítica.	12
1.1.4. Tipos de VPH.....	13
1.2 Vías de transmisión.....	15
1.2.1 epidemiología del VPH.....	16
1.2.2 Incidencia y prevalencia del VPH.	16
1.2.3 VPH y su relación con lesiones pre cancerígenas.	20
2. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN CAVIDAD ORAL.. 22	
2.1.1. Morfología del VPH en cavidad oral.	22
2.1.2. Cuadro clínico del VPH en cavidad oral.	22
2.1.3. Cambios citológicos del VPH en cavidad oral.	24
2.2 VPH y su relación con otras lesiones de la cavidad oral.	25
2.2.1. Papiloma escamoso bucal.....	25
2.2.2 Etiología del papiloma escamoso bucal.....	27
2.2.3. Características clínicas del papiloma escamoso bucal.....	27
2.2.4. Histopatología del papiloma escamoso bucal.....	28
2.2.5. Diagnóstico diferencial.....	28
2.2.6. Tratamiento.....	29
2.3. Condiloma acuminado.	30
2.3.1 Etiología del condiloma acuminado.	30
2.3.2. Características clínicas del Condiloma acuminado.....	30
2.3.3. Histopatología del Condiloma acuminado.	30



2.3.4. Diagnóstico diferencial del Condiloma acuminado.	31
2.3.5. Tratamiento del Condiloma acuminado.	31
2.4. Hiperplasia epitelial focal.	32
2.4.1 Etiología de la Hiperplasia epitelial focal	32
2.4.2. Características clínicas de la Hiperplasia epitelial focal.....	32
2.4.3. Diagnóstico diferencial de la Hiperplasia epitelial focal.	32
2.4.4. Histopatología de la Hiperplasia epitelial focal.	33
2.4.5. Tratamiento de la Hiperplasia epitelial focal.	33
3. VPH PRESENTE EN CARCINOMA EPIDERMÓIDE	34
4. VACUNA CONTRA EL VPH	36
5. PREVENCIÓN DEL VPH	38
CONCLUSIONES	39
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40



INTRODUCCIÓN

El tema del virus de papiloma humano (VPH) me interesó investigarlo ya que en la actualidad se ha observado un incremento de su propagación. Pensé encontrar datos acerca de la comunidad universitaria como una de las poblaciones más afectadas, debido a la apertura de muchos jóvenes en cuanto a su sexualidad y a las relaciones de pareja frecuentes y sin protección. A veces se tiene no una sino varias parejas lo que predispone al contagio de VPH, como lo indica el Dr. Lazcano Ponce que esto se da sobre todo en jóvenes de 18 a 25 años.

Estos virus se contagian principalmente por contacto sexual, por medio de barrera placentaria, sangre y saliva, afectando no sólo a los órganos genitales, sino también a la cavidad oral, tracto digestivo y piel.

Para recolectar datos acudí a diferentes instancias con pocos resultados cuantificables ya que en los exámenes de salud que la Universidad Autónoma de México (UNAM) realiza a los alumnos al inicio de cada ciclo escolar no existe un apartado donde se mencione específicamente si esta enfermedad y las personas que lo padecen difícilmente lo refieren, y como no se atienden en la Institución no encontré datos suficientes para realizar el estudio. Por lo que me di a la tarea de buscar bibliografía relacionada acerca de éste padecimiento lo que pongo a su amable consideración.



Objetivo general

- Identificar las repercusiones bucales del virus del papiloma humano como un problema de salud pública en la comunidad universitaria.

Objetivos específicos

- Revisar la bibliografía acerca de las lesiones bucales que demuestren la existencia del virus de papiloma humano.
- Examinar con detención los estudios que nos muestren la prevalencia del VPH en la comunidad universitaria.
- Brindar herramientas para que el cirujano dentista y estudiante de odontología identifique características en la cavidad oral ante lesiones que predisponen al virus del papiloma humano.

1. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

1.1 Generalidades

Los virus del papiloma humano forman parte de la familia de los papilomavirus ¹. Son virus que poseen una sola molécula de ADN de doble cadena, protegida por la cápside que contiene las proteínas de superficie facilitando la fijación del virus a células susceptibles (Imagen.1.). El virus del papiloma humano mide aproximadamente 50 nm de diámetro ²

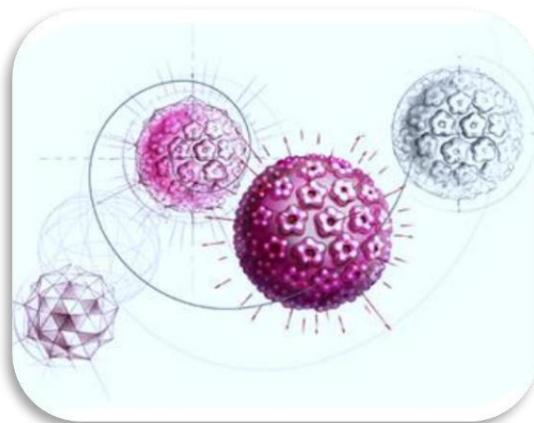


Imagen.1. VPH ²⁰

1.2. Biología del VPH

El virus del papiloma humano es miembro de la familia *Papovaviridae*, en la cual también se encuentra el papilomavirus y el virus simiano 40 (SV40) ³.

Estos virus se caracterizan por ser virus pequeños, con un genoma de ácido desoxirribonucleico (ADN) circular, de doble cadena, de aproximadamente 8 000 pares de bases ¹, un virión no envuelto mide 45-55nm de diámetro y una cápside proteica icosaédrica.

Su genoma contiene de nueve a diez regiones codificantes, dichas que son segmentos de ADN que contienen secuencias de nucleótidos que codifican las proteínas estructurales implicadas en la producción de partículas infecciosas. Las proteínas que no codifican se conocen como genes de expresión temprana o “E” (early) y las que codifican se denominan genes de expresión tardía o “L”(late), según el tiempo en que son expresados dentro de ciclo de vida viral ³. Los papilomavirus humanos tienen 7 u 8 genes tempranos y 2 genes tardíos ². Además hay una región no codificante, llamada región larga o región reguladora principal, esta región contiene las secuencias de regulación de la expresión de todos los genes de la región temprana y tardía (Imagen.2).

Se ha detectado la expresión de más de veinte ARN mensajeros y la mayoría en una forma relacionada con los productos de los genes E6 y E7 y con los genes supresores p53 y Rb, estos se denominan oncogenes virales o genes transformantes. La región tardía del virus contiene dos genes llamados L1 y L2 y estos de la cápside ⁴ (Imagen.3).

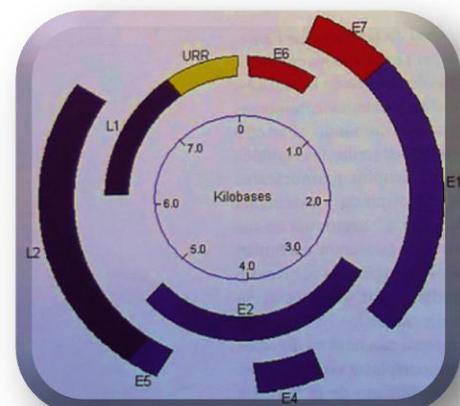


Imagen. 2. Ciclo de virus de VPH
“E” genes de expresión temprana
“L” genes de expresión tardía ²

Funciones principales de los genes	
E1	Modulador de la replicación del ADN
E2	Regulación de la transcripción viral
E3	Desconocida
E4	Disrupción de la citoqueratina en las células escamosas
E5	Ligada a la transformación celular y los receptores de factores de crecimiento
E6	Proliferación y transformación celular ligada a p53
E7	Proliferación y transformación celular, activación de la transcripción, ligada al gen Rb
L1	Mantenimiento de las proteínas de la cápside mayor
L2	Mantenimiento de las proteínas de la cápside menor

Tabla 1. Regiones codificantes ²

1.3. Ciclo vital del VPH

El primer paso para la infección por el VPH es el contacto de viriones intactos con las células inmaduras del epitelio



Imagen. 3. Histología del VPH ⁴

escamoso, después de la introducción del virus en el epitelio pueden ocurrir dos clases de infecciones, las latentes o las productivas ^{2 4}. En la infección de tipo latente el ADN viral permanece en el núcleo en su forma circular libre o episomal; el virus se mantiene en la superficie sin replicarse y no ocurren cambios morfológicos identificables, por lo cual la detección de esta infección solo puede ser mediante métodos moleculares ².

En la infección activa hay intensa actividad de replicación del ADN viral, con generación de viriones^{5,2,4}, misma que se lleva a cabo en las células escamosas diferenciadas². Estas células infectadas son detectables por citología y por histología (Imagen.3).

El ciclo de vida del VPH está ligado al programa de diferenciación de la célula huésped infectada. Inicia su ciclo productivo infectando a las células poco diferenciadas de las capas basales del epitelio, donde inicia la transcripción de sus genes. (Imagen.4).

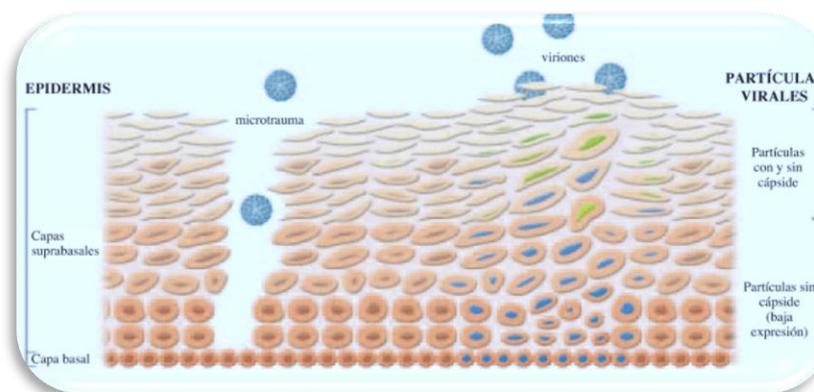


imagen.4.se muestra como la invasión de partículas virales se liberan con la descamación de las células más superficiales y diferenciadas del epitelio escamoso²⁶.

El periodo de incubación de la enfermedad de VPH suele ser de 3 o 4 meses, con una amplitud de 1 mes a 2 años^{5,6}.

Todos los tipos de epitelio escamoso se pueden infectar por el virus del papiloma, es decir, a todas las zonas cubiertas por piel, mucosa o ambas como se muestra en la imagen 4^{2,4,5,7}.

La transmisión de este virus ocurre cuando entra en contacto con dichas áreas permitiéndole así su transferencia entre las células epiteliales, sin embargo, se desconoce la predilección de ciertos tipos de VPH hacia algunas regiones como la piel de manos y pies⁸, en tanto que algunos aparecen en vías aéreas superiores y otros en genitales⁹. Las vías de



transmisión pueden ser diversas según algunos estudios: por vía perinatal, por infección transplacentaria, por líquido amniótico, por sangre, por contacto sexual, por autoinoculación y por saliva ^{10; 7; 11}.

1.4. Fase lisogénica o lítica

Fase lisogénica o lítica:

El virus permanece inactivo en la célula huésped y no la afecta. La célula huésped continúa funcionando de manera normal, a pesar de la invasión viral. En la fase lítica, el virus se apropia de la célula huésped y la utiliza para reproducirse. Una vez en la etapa lítica, el material genético del virus se apropia de las funciones celulares y controla el proceso reproductivo ^{4; 2; 7; 5}.

El material genético viral ordena a la célula huésped que elabore proteínas y copias de DNA o RNA virales. Entonces, las proteínas del virus se integran en cubiertas proteínicas y el DNA o RNA virales son empaquetados dentro de las cubiertas. Esto produce más virus en el interior de la célula huésped ^{2; 4}.

Al concluir este proceso reproductivo, la célula huésped muere y los virus recién producidos salen a infectar otras células



1.5 Tipos de VPH

Los VPH originan una variedad de lesiones proliferativas en la piel, la mucosa oral, laringe y la región anogenital.

Se han descrito tres grupos clínico-patológicos de VPH: cutáneo, mucoso y de la epidermodisplasia verruciforme ².

Los virus con afinidad por las mucosas clasifican según su riesgo de progreso a cáncer, por ejemplo los tipos 6 y 11 son virus de bajo riesgo, mientras que los 16 y 18 son de alto riesgo; estos cuatro tipos corresponden 2/3 partes de los VPH asociados con neoplasias anogenitales ^{3; 2; 4; 5} (Tabla. 2)

Algunos tipos de VPH son epiteliotrópicos 1, 4, 5, 8, 41, 48,60, 63, 65, se encuentra en las verrugas cutáneas y plantares ². Otro grupo los mucotrópicos abarcan 6, 11, 13, 16, 18, 20, 26, 30, 31,32, 33, 34, 35, 42, 44, 45, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 59, 64, 66, 67, 68, 70 y 73. ³ (Tabla 2)

Tipos de VPH:

Grupo clinicopatológico	Tipos virales	Lesión producida
Grupo cutáneo	1,4 2, 26, 28, 29, 38, 49, 57, 60, 63, 65 3, 10, 27 7	Verrugas plantares Verrugas vulgares Verruga plana Condiloma del carnicero
Grupo de la epidermodisplasia verruciforme	5 y 8 9, 12, 14, 15, 17, 19-25, 36, 37, 46-50	Lesiones maculares

• Existen mas de 100 tipos

Tabla 2. Tipos de VPH⁷



Los VPH de bajo riesgo o no oncogénicos son el 6, 11, 42, 43 y 44 los cuales se relacionan principalmente con el “condiloma acuminado” (Imagen 5) y la lesión escamosa intraepitelial de bajo grado (LEIBG)^{5; 10; 3;} solo rara vez se asocian con una lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG) o un carcinoma invasor.

Los VPH de alto riesgo u oncogénicos se encuentran en todo el espectro de las lesiones intraepiteliales e invasoras, tanto del epitelio escamoso como del glandular; sus tipos son 16, 18, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 67 y 68. El VPH -16 aparece más asociado con lesiones del epitelio escamoso y los tipos 31, 33, 35, 52, 58 y 67 se relacionan estrechamente con él. Por su lado el VPH-18 es el tipo más frecuente en las neoplasias glandulares y los tipos 39, 45, 59 y 68 se comportan de manera similar a este (Tabla 3).

Grupo clínico-patológico	Tipos virales	Lesión producida
Grupo mucosotrópico	13, 32	<ul style="list-style-type: none"> - Hiperplasia epitelial focal - Condiloma acuminado, LEIBG, papiloma laríngeo y conjuntival - Principalmente LEIBG - LEIBG, LEIAG, carcinoma escamoso invasor - LEIBG, LEIAG, carcinoma escamoso y glandular
	6, 11	
	42-44, 53-55, 62, 68	
	16, 31, 33, 35, 52, 58, 67	
	18, 39, 45, 59, 68	

Tabla 3. Grupo mucosotrópicos³



Imagen 5 carcinoma acuminado en frenillo lingual¹⁵

1.6 Vías de transmisión

La vía de transmisión del virus del papiloma humano es diversa puede ocurrir por vía perinatal, por infección transplacentaria, por líquido amniótico, vía hemática, por contacto sexual, por autoinoculación y por saliva. Suele adquirirse en etapas tempranas de la vida; se ha demostrado la presencia de este virus en 6 % de la población infantil, 13 % en adolescentes y 23 % en adultos^{2; 4}. El virus del papiloma humano se caracteriza por ser epiteliotrópico, es decir, tiene afinidad por los epitelios. Las superficies epiteliales son todas las zonas cubiertas por piel, mucosa o ambas, como la boca, faringe, lengua, tonsilas, vagina, pene y ano. La transmisión del virus ocurre cuando entra en contacto con dichas regiones permitiendo su transferencia entre las células epiteliales, pero se desconoce por qué ciertos tipos de virus del papiloma humano eligen como blanco la piel de las manos o pies, en tanto que algunos atacan a las células que recubren la mucosa de la boca, y otros, los genitales masculinos y femeninos^{2; 9; 7; 5; 10}.

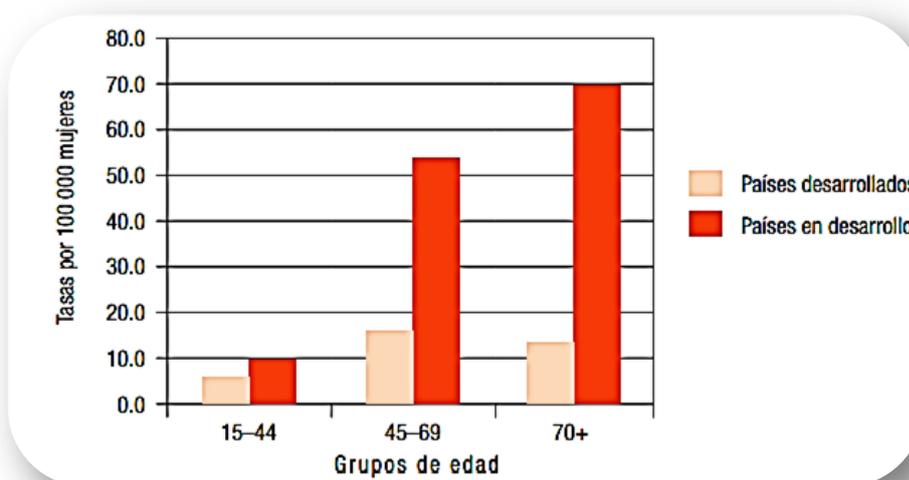
1.7 EPIDEMIOLOGÍA DEL VPH.

1.7.1 Incidencia y Prevalencia del VPH.

Los papilomavirus o virus del papiloma son considerados el grupo más prevalente de virus causantes de tumores de cabeza y cuello así como asociados al cáncer cervicouterino (Gráfica 1).

La prevalencia de las infecciones por el VPH en la población general es muy diversa (Tabla 3).

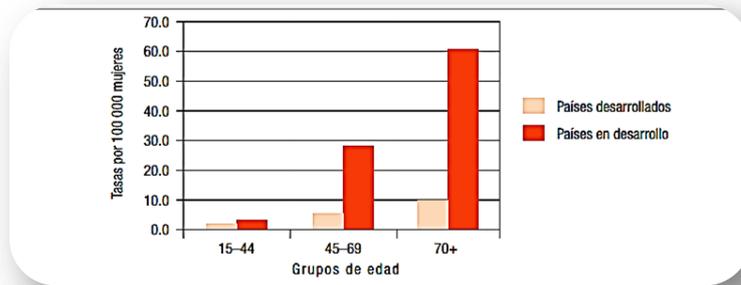
Existe vasta evidencia epidemiológica y molecular de la estrecha relación



Gráfica 1. Tasas de incidencia en mujeres con VPH desarrollado a cáncer cervicouterino, según la edad en países desarrollados y en desarrollo 2005 ¹²

del VPH en el desarrollo del cáncer cervicouterino como se muestra en la gráfica1 ⁽¹²⁾. En el año 2005, se registraron, de conformidad con las proyecciones de la OMS, más de 500 000 casos nuevos de cáncer cervicouterino, de los cuales 90% correspondía a países en desarrollo (Imagen6). Se estima que un número superior al millón de mujeres padecen actualmente de cáncer cervicouterino en el mundo, la mayoría de las cuales no están diagnosticadas o carecen de acceso a tratamientos que podrían curarlas o prolongarles la vida ¹².

Ese año, alrededor de 260, 000 mujeres fallecieron por la enfermedad y cerca del 95% de esas defunciones ocurrieron en países en desarrollo (Gráfica 2); todo ello convierte al cáncer cervicouterino en una de las amenazas más graves para la vida de la mujer. En muchos países en desarrollo se tiene un acceso limitado a servicios de salud y la detección del cáncer cervicouterino, no se practica o se practica en pocas mujeres que lo necesitan. En dichas regiones, el cáncer cervicouterino es



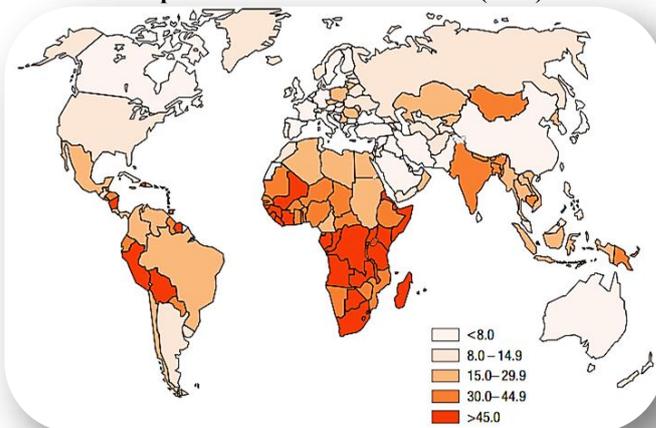
el más frecuente y la primera causa de fallecimiento entre las mujeres.

Tasas de mortalidad por cáncer cervicouterino, según la edad (2005)⁽¹²⁾

La prevalencia del VPH es muy elevada en varones y mujeres jóvenes sexualmente activos, representa el 85-90% de los casos.

En la segunda década de la vida se estima una prevalencia del 20-25%, pero en algunos grupos de adolescentes la infección puede llegar a afectar hasta 70% de los individuos. En la tercera década la prevalencia disminuye considerablemente y a partir de los 35 años se mantiene estable en con valores estimados de alrededor del 5%.

Imagen 6. Tasas de incidencia mundial de cáncer cervicouterino por 100 000 mujeres, de todas las edades, con respecto a la población estándar de la OMS (2005)¹²



Según revisiones sistemáticas en México y Colombia, la prevalencia de VPH en el proceso de malignización de lesiones de vías aerodigestivas superiores (VADS) se presenta con una incidencia en orofaringe de



35,6%, en cavidad oral 23,5% y en laringe 24,0%.

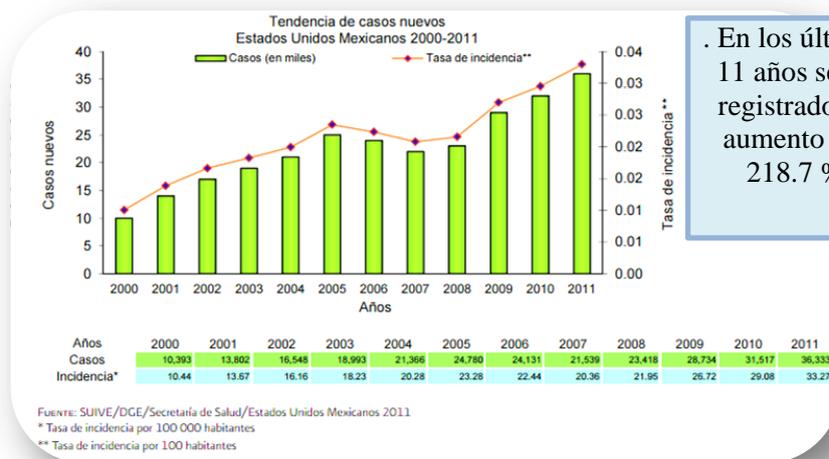
En el 2008 se encontraron más de 1800 casos en Guerrero y se reportó una prevalencia del VPH de 14.4% en mujeres con más de dos parejas sexuales, ya para el 2011 ¹³ el Virus del Papiloma Humano (VPH) en México ocupó el decimonoveno lugar de las veinte principales causas de enfermedades transmisibles, con un total de 36 333 casos de acuerdo a la tabla número 4 y gráfica 3 ^{6; 13}.

Casos nuevos y tasa de incidencia por entidad federativa, Estados Unidos Mexicanos 2011

Entidad federativa	Población					
	General		Masculina		Femenina	
	Casos	Incidencia*	Casos	Incidencia*	Casos	Incidencia*
Aguascalientes	710	60.35	19	3.33	691	114.12
Baja California	639	19.13	32	1.83	607	38.16
Baja California Sur	141	23.78	21	6.74	120	42.62
Campeche	148	18.17	7	1.74	141	34.13
Coahuila	312	11.64	4	0.30	308	22.93
Colima	41	6.66	8	2.59	33	10.76
Chiapas	710	15.44	17	0.76	693	29.48
Chihuahua	844	24.45	72	4.09	772	45.63
Distrito Federal	8 305	93.84	62	1.45	8 243	180.12
Durango	72	4.61	5	0.65	67	8.43
Guanajuato	900	17.69	18	0.75	882	32.94
Guerrero	2 048	65.48	79	5.27	1 969	120.96
Hidalgo	1 641	67.12	16	1.37	1 625	127.11
Jalisco	4 078	57.25	175	4.99	3 903	107.91
México	1 231	16.16	13	1.37	1 218	16.16
Michoacán	1 033	50.24			1 033	50.24
Morelos	196	11.53	33	3.98	163	18.74
Nayarit	425	43.63	2	0.41	423	86.10
Nuevo León	2 094	45.97	53	2.31	2 041	90.10
Oaxaca	1 548	43.66	66	3.93	1 482	79.44
Puebla	459	7.97	67	2.42	392	13.10
Querétaro	486	27.28	4	0.46	482	52.92
Quintana Roo	1 262	89.48	44	6.23	1 218	173.11
San Luis Potosí	1 137	45.38	118	9.77	1 019	78.50
Sinaloa	1 336	50.25	107	8.00	1 229	92.99
Sonora	511	20.01	6	0.46	505	40.09
Tabasco	422	20.38	73	7.20	349	33.05
Tamaulipas	546	16.71	49	3.00	497	30.44
Tlaxcala	688	59.09	17	3.03	671	111.40
Veracruz	1 633	22.34	93	2.66	1 540	40.33
Yucatán	265	13.45	20	2.05	245	24.69
Zacatecas	324	23.56	13	1.96	311	43.64
Total	36 333	33.27	1 448	2.70	34 885	62.71

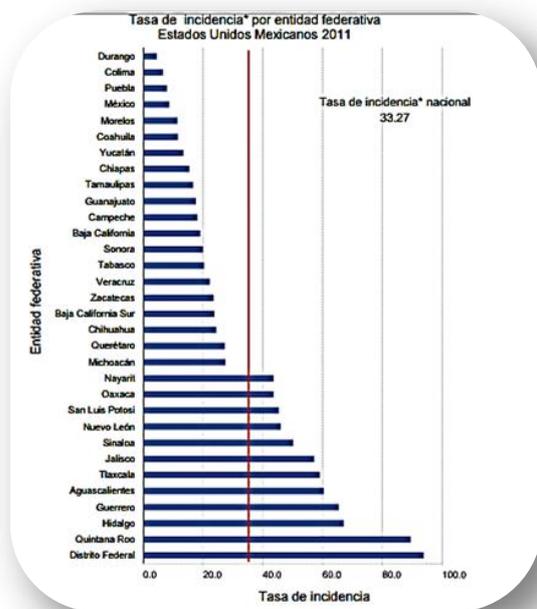
Gráfica 3. Tendencia de casos nuevos ¹³

El grupo con mayor afectación fue el de las mujeres en el rango de edad de 25 a 44 años a razón de 24.0 por cada hombre (Gráfica 4). Las entidades federativas que presentaron mayor número de casos fueron Distrito Federal (29.0 %), Jalisco (11.2%) y Nuevo León (5.8 %), las que menos presentaron fueron Colima (0.1 %), Durango (0.2 %) y Baja California Sur (0.4 %) (Gráfica 4). La Secretaría de Salud fue la institución con mayor número de casos reportados (23 449), mientras que SEMAR fue la que

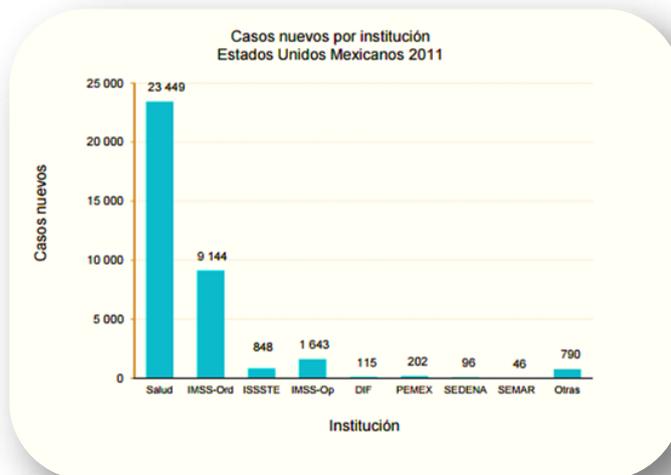


En los últimos 11 años se ha registrado un aumento del 218.7 %

menos casos notificó (46) (Gráfica 5). Las investigaciones en las últimas dos décadas encontraron una relación entre el cáncer cérvicouterino y la infección del VPH (Grafica 1 y 2), siendo este un factor de riesgo para desarrollar ese padecimiento (Grafica 1). La medidas preventivas como: vacunarse antes de iniciar una vida sexual activa (9 a 12 años), realizarse la prueba de VPH, el menor número de parejas sexuales y el uso del condón, pueden disminuir el riesgo de contagio ¹³.



Gráfica 4. Tasa de incidencia por entidades federativas ¹³



Gráfica 5. Casos nuevos por institución¹³

1.8 VPH y su relación con lesiones pre cancerígenas.

De los más de 100 genotipos del VPH, se han encontrado 16 tipos en lesiones bucales: 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 31, 32, 33, 35 y 57^{2;} 11; 4; 9.

Las diferencias genotípicas entre los tipos de papilomavirus vienen marcadas por los diferentes aminoácidos que constituyen la proteína L1 (proteína estructural del virus que posee además efecto antigénico). Son las características de esta proteína las que hacen que el virus pueda ser tratado como de "bajo o alto riesgo" y por ello su genotipo específico es el que se usa para poder clasificar a estos virus^{14; 3; 15; 16}. Según el genotipo de la proteína L1 podremos clasificar los virus como: L1 tipo 16, L1 tipo 18 o como VPH-16, VPH-18 respectivamente^{7; 5; 8}.

De estos tipos de VPH, no sólo los encontramos en cavidad bucal, sino pueden encontrarse en otras regiones, sin embargo el VPH-13 y VPH-32 son exclusivos de la cavidad bucal. Algunos de estos tipos de VPH también son encontrados en mucosa anogenital por lo que se supone que



el contacto oro-genital también es una de las formas de transmisión a la cavidad oral. La mayoría de los tipos de VPH antes mencionados son considerados de bajo riesgo (no oncológicos), pues se han encontrado presentes en algunas lesiones bucales tales como verruga vulgar (VPH6 y 4), papiloma bucal (VPH 6 y 11), hiperplasia epitelial focal (VPH 13 y 32) entre otras lesiones bucales con bajo potencial de progresión maligna^{2; 7; 14; 15; 10}. Sin embargo, algunos tipos de VPH considerados de alto riesgo (oncológicos) han sido asociados con leucoplasia y carcinoma escamocelular (VPH 16, 18, 31, 33 y 35)².

Un historial de infecciones con uno o más tipos de VPH de alto riesgo, se cree ser un prerrequisito para el desarrollo de cáncer (siendo que la mayoría de las infecciones con VPH no son de alto riesgo).



2. VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN CAVIDAD ORAL.

2.1.1. Morfología del VPH en cavidad oral.

Los cambios presentes en una infección productiva corresponden a los coilocitos, descritos por Ayre en 1949.

En 1956 Koss acuñó el término de coilocitosis para denominar a estas células presentes en las lesiones displásicas.

En 1976, Meisel y Fortin establecen la citología viral del coilocito.

Los coilocitos son células escamosas maduras con un halo perinuclear bien definido; el citoplasma residual que queda entre el halo y la membrana celular es denso y a veces hialino y la coloración citoplasmática puede ser basófila o eosinófila.

Los cambios histológicos del tejido infectado son: hiperplasia de la capa basal y proliferación de las células de los estratos intermedios, es en este lugar donde se presentan los cambios citoplasmáticos de la infección, que son los coilocitos y cuando la lesión es exuberante, la capa superficial se queratiniza, pudiéndose identificar disqueratocitos, así como numerosas capas de queratina^{2; 7; 11; 3; 5; 16; 8; 15.}

2.1.2. Cuadro clínico del VPH en cavidad oral.

El aspecto clínico de la infección se inicia cuando el virus penetra en el epitelio, que al ser epitelios característicos en continuo crecimiento y maduración resultan ideales para la infección y el desarrollo del virus.

Esta infección se realiza a través de micro abrasiones, de ahí el virus alcanza la zona basal y dependiendo del genotipo, se desencadenarán una serie de cambios como la hiperplasia, tanto el epitelio como del estroma. La infección puede no manifestarse inmediatamente al haber un periodo de latencia que puede estar mediado por multitud de factores, tanto del propio virus como del huésped, y puede ser de semanas y meses.



La infección clínica produce síntomas y puede verse a simple vista en forma de lesión verrucosa, condilomatosa.

La infección subclínica se hace evidente utilizando solamente algún procedimiento como el colposcopio o el microscopio^{7; 10; 14; 17;} en cambio la infección latente sólo se puede identificar por medio de investigaciones virológicas, ya que no hay cambios microscópicos en el epitelio escamoso infectado.

Las presentaciones clínicas dependen de numerosos factores tales como el tipo de genoma viral infectante, la edad del paciente, así como circunstancias propias del huésped.

En la infección clínica pueden presentarse dos tipos de lesiones: una caracterizada por lesiones exofíticas exuberantes sin evidencia de transformación maligna y otra en forma de lesión aplanada frecuentemente asociada con cambios neoplásicos.

Las características biológicas aunadas a su potencial oncogénico divide a los pacientes en 2 grupos, el grupo de pacientes infectados con los subtipos 6 y 11, que tienen poca o nula capacidad oncogénica, son responsables de infecciones productivas con proliferaciones hiperplásicas del epitelio y de los vasos capilares subyacentes, lo que le confiere el aspecto morfológico de condiloma acuminado.

En el otro grupo de pacientes en donde los subtipos infectantes son principalmente 16 y 18, las lesiones que se producen son de mayor envergadura; el ADN viral se encuentra integrado al ADN de la célula huésped a la que transforma, por lo que la célula puede presentar cambios neoplásicos y la lesión macroscópica puede ser en estas circunstancias aplanada

Tanto por su aspecto macro y microscópico como por la identificación del virus responsable, las lesiones no necesariamente son causadas por un grupo u otro, sino que a menudo se presenta una infección mixta; ésta circunstancia se identifica con frecuencia en el material histopatológico en donde, se encuentran adyacentes las lesiones típicas de infección viral productiva con coilocitosis y queratinización.



Meisels ha denominado a esta asociación horizontal o vertical, dependiendo del sitio de localización de las lesiones, ya sea una al lado de la otra o por encima de la otra, respectivamente.

2.1.3. Cambios citológicos del VPH en cavidad oral.

Además de los coilocitos, los queratocitos también son producto de la infección por virus del papiloma humano; estas células están totalmente queratinizadas, con cambios nucleares similares al coilocito. A menudo aparecen en forma de células queratinizadas muy pequeñas que descaman aisladas o en conglomerado.

Histológicamente el tejido infectado por el virus del papiloma puede mostrar cambios coilocíticos que se localizan generalmente en la capa media y superficial; en la capa basal puede haber una ligera hiperplasia de las células, la cual se identifica por la aparición de un número mayor de hileras de células profundas.

La proliferación de capilares empuja al epitelio y forma estructuras papilares que alcanzan su mayor expresión en el condiloma acuminado.

En el material analizado por Meisels y Cols. de 10 a 15 % de especímenes en donde se identificaban cambios inequívocos de infección por virus de papiloma humano, se encontraron además cambios celulares con atipias intensas que erróneamente se podían confundir con el diagnóstico de carcinoma epidermoide invasor; esos cambios fueron catalogados por Meisels como condilomas atípicos.

Las células de estos casos son pleomórficas con abundante citoplasma, muestran núcleos grandes irregulares, hipercromáticos con cromatina granular atípica.

Con la utilización de nomenclaturas citológicas como el sistema Bethesda, este tipo de alteraciones fue clasificado entre lesiones de alto grado y se demostró que la mayoría tiene integrado en su genoma subtipos 16 del virus de papiloma humano ².

2.2 VPH y su relación con otras lesiones de la cavidad oral.

2.2.1. Papiloma escamoso bucal.

Los papilomas presentan una imagen histológica caracterizada por el crecimiento arborescente de células escamosas benignas con un fino armazón de tejido conectivo.

Existen diversas variedades de papilomas: solitario, múltiple, queratinizado y no queratinizado. Pueden desarrollarse a cualquier edad, entre los 20 y los 50 años, y 90% de ellos se encuentran sobre la mucosa del paladar, encías, lengua, mejillas y labios ⁴. Morfológicamente, algunos tienen una base de implantación amplia, otros son pedunculados, de superficie vellosa, tamaño variable y coloración blanquecina o gris rosácea (Imagen 7 y 8).



Imagen 7. Papiloma en paladar duro ⁽⁴⁾

El papiloma oral, la verruga vulgar y el condiloma acuminado son hiperplasias exofíticas, benignas, de la superficie rugosa del tejido epitelial, producidas por el virus de papiloma humano ².

La verruga vulgar, verruga cutánea común, no constituye una lesión oral frecuente cuando es invariablemente blanca.

El papiloma oral se ha considerado durante mucho tiempo como una lesión oral relativamente frecuente.

Los condilomas acuminados orales son especialmente frecuentes en individuos con VIH positivos, aunque las verrugas cutáneas y los papilomas pueden ser lesiones solitarias, es habitual el desarrollo de lesiones múltiples por autoinoculación.

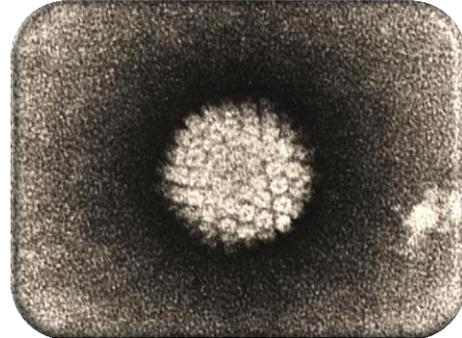


Imagen 9. Vista al microscopio del VPH²⁶

Clínica y microscópicamente, los papilomas y los condilomas acuminados orales no siempre pueden distinguirse.

Los papilomas orales y los condilomas acuminados tienen forma papilomatosa (Imagen 8), aunque múltiples condilomas acuminados pueden agruparse y compartir una base sésil. Muestran finos pliegues o proyecciones de epitelio superficial, frecuentemente con hiperplasia constituyendo grupos para después ramificarse de forma secundaria.



Imagen 8. Papiloma virus presente en encía⁴

Estas lesiones de superficie rugosa presentan una superficie en empedrado.

Los Condilomas acuminados pueden presentar acantosis extensa. La queratinización superficial suele ser leve, por lo que las lesiones son de color rosado, en cambio las lesiones que retienen un grosor de queratina son blancas. Las verrugas vulgares orales se localizan un 50% de las ocasiones en el paladar.

2.2.2 Etiología del Papiloma escamoso bucal.

El supuesto agente etiológico de los papilomas del conducto aerodigestivo alto es un miembro del grupo *Papovavirus*^{4; 2; 11; 7; 18}, designado en la actualidad VPH. Los propios virus son partículas icosaédricas sin envoltura que varían de 45 a 55 mm de diámetro con 72 capsómeros en una disposición oblicua (Imagen 9). El VPH se replica en el núcleo de las células epiteliales debido a la estimulación de la síntesis de DNA celular. El genoma viral se expresa en las etapas iniciales tardías y con proteínas histona del huésped incorporadas a los viriones.

Cuando la producción de progenie se bloquea puede resultar una infección persistente. Sin embargo, si se producen virus intactos, puede liberarse nuevas partículas infecciosas con o sin muerte de la célula.

2.2.3. Características clínicas del papiloma escamoso bucal.

El papiloma escamoso bucal se puede encontrar sobre el borde rojo labial y cualquier sitio en la mucosa de la boca con predilección por el paladar duro y blando, como se muestra en la imagen 10, o también en la úvula.

Las anomalías miden menos de un centímetro en su dimensión mayor y se presentan como alteraciones granulares exofíticas con una superficie parecida a una coliflor^{2; 4; 19; 5}. Habitualmente son solitarias, aunque es ocasiones se pueden observar distintas lesiones y en su mayoría son indoloras y asintomáticas



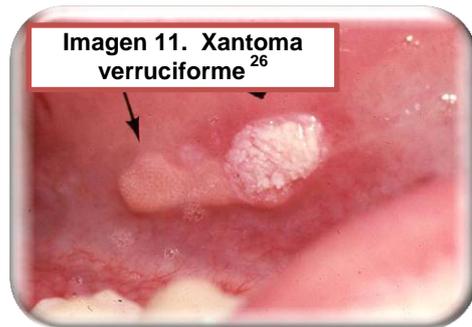
Imagen 10. Papiloma escamoso en región de paladar duro⁴

2.2.4. Histopatología del papiloma escamoso bucal.

Esta enfermedad representa un crecimiento excesivo del epitelio escamoso normal. Las extensiones del epitelio, apoyadas por un estroma de tejido conectivo bien vascularizado, se prolonga desde la superficie del epitelio. La estructura histológica puede simular el patrón de la verruga cutánea.

2.2.5. Diagnóstico diferencial.

Cuando el papiloma bucal de células escamosas es solitario, el diagnóstico diferencial debe incluir xantoma verruciforme, hiperplasia papilar y condiloma acuminado. El xantoma verruciforme es semejante a veces al papiloma escamoso aunque esta lesión tiene una predilección distintiva por la gingiva y el borde alveolar (Imagen 11). En cambio en la hiperplasia papilar inflamatoria debe existir una relación causa efecto y el condiloma acuminado es de mayor tamaño que el papiloma y presenta base más ancha (Imagen 12).



2.2.6. Tratamiento.

Aunque aparentemente muchos papilomas escamosos de la boca son inducidos por virus, la malignidad de VPH debe ser de muy bajo grado (Imagen13).

Se desconoce la vía de transmisión del virus para anomalías bucales, sin embargo se piensa que es por contacto.

El tratamiento predilecto es la extirpación quirúrgica ya sea por una excisión (Imagen 14) o por una ablación con láser. La recurrencia es infrecuente, excepto para lesiones en pacientes infectados con VIH.



Imagen 13. Lesión de VPH que será retirada¹⁵



Imagen 14. Excisión quirúrgica de VPH¹⁵



2.3. Condiloma acuminado.

2.3.1 Etiología del Condiloma acuminado.

El condiloma acuminado es un crecimiento verrucoso o papilar relacionado etiológicamente con los subtipos de VPH 6 y VPH 11. La maduración de los diferentes subtipos de VPH en las células de la mucosa bucal (Imagen 15) y genital es prácticamente igual. Las células queratinizadas actúan como huésped para el virus, cuya replicación se vincula con el proceso de queratinización^{14; 7; 4; 20.}

2.3.2. Características clínicas del Condiloma acuminado.

El fenómeno inicial en la formación del condiloma acuminado es la agrupación de abundantes nódulos de color rosáceo que crecen y confluyen al final. Esto da como resultado un crecimiento exofítico papilar blando, de base ancha, que puede estar o no queratinizado.

El virus se contagia de manera directa por el contacto bucogenital con una pareja infectada, tarda de uno a tres meses en expresarse. Algunas veces las anomalías son extensivas, pero en general autolimitadas y existe el riesgo de autoinoculación, lo que justifica la eliminación completa de la lesión^{4; 2; 7.}

2.3.3. Histopatología del Condiloma acuminado.

Las proyecciones papilares que se extienden desde la base de cada lesión están cubiertas por epitelio escamoso estratificado, a menudo paraqueratósico pero no siempre. Las células epiteliales de nivel alto poseen núcleos picnóticos y dentados, casi siempre rodeados por una zona edematosa u ópticamente clara que forma la llamada célula coilocítica, se cree que esta célula indica un estado causado por alteración viral.

La propia capa del epitelio es hiperplásica sin evidencia de transformación displásica^{15; 2; 4; 7}. El estroma subyacente está bien vascularizado y puede contener tasas de células inflamatorias crónicas.

2.3.4. Diagnóstico diferencial del Condiloma acuminado.

El condiloma acuminado puede ser en algunos casos semejante a la hiperplasia epitelial focal. Deben considerarse múltiples verrugas intra bucales, que en realidad representan el mismo tipo de infección^{4; 2; 7}.

No existen rasgos microscópicos universalmente aceptados capaces de establecer una línea entre el condiloma acuminado y la verruga vulgar. Se requieren estudios de hibridación de DNA in situ para clasificar con precisión estas lesiones.

2.3.5. Tratamiento del Condiloma acuminado.

El tratamiento de estas lesiones es la excisión quirúrgica, que puede efectuarse mediante criocirugía, excisión con bisturí, electrodesecación o ablación con láser. Las recurrencias son muy comunes⁴.



Imagen 15. Condiloma
acuminado¹⁰



2.4. Hiperplasia epitelial focal.

2.4.1 Etiología de la Hiperplasia epitelial focal

Para la hiperplasia epitelial focal o enfermedad de Heck (Imagen 16), se han propuesto varios agentes causales de esta enfermedad desde la irritación local de bajo grado hasta la deficiencia de vitaminas. Sin embargo, existe evidencia convincente de que el subtipo VPH 13 y quizá el 32 desempeñan un papel etiológico importante ⁴.

2.4.2. Características clínicas de la Hiperplasia epitelial focal.

Este trastorno se distingue por la presencia de abundantes masas nodulares de tejido blando distribuidas sobre las superficies mucosas, en particular la mucosa bucal, labial y la lengua.

Las malformaciones pueden presentarse como pápulas discretas o agrupadas, de color casi siempre similar a la mucosa que lo rodea. Si se encuentran en regiones de traumatismo oclusivo, pueden evidenciar un color blanquecino debido a la queratosis ^{7; 4; 16}.

2.4.3. Diagnóstico diferencial de la Hiperplasia epitelial focal.

Se puede llegar a confundir la lesión con la verruga vulgar oral, ya que afecta fundamentalmente a la mucosa queratinizada como borde bermellón del labio, paladar duro, encías y es blanco con aspecto papilar, también se puede llegar a confundir con el condiloma acuminado y con el papiloma oral por las proyecciones papilares pedunculadas digitiformes, pero a diferencia de la hiperplasia epitelial focal, ésta está asociada al VPH 6 y 11 ⁴.

2.4.4. Histopatología de la Hiperplasia epitelial focal.

Esta enfermedad se caracteriza por la formación de capas gruesas de paraqueratina y acantosis extensa. Las células epiteliales del estrato espinoso muestran núcleos grandes, con citoplasma vaculado claro, y la capa de células basales muestra aumento de la actividad mitótica²⁰.

2.4.5. Tratamiento de la Hiperplasia epitelial focal.

El tratamiento de estas lesiones es complicado, a pesar de que hay autolimitación de lesiones a largo plazo, se encuentran lesiones que no llegan a remitir y requieren un tratamiento quirúrgico, sobre todo cuando existe interferencia en las actividades de la boca en este caso con la masticación²⁰.

Las lesiones que llegan a ser eliminadas quirúrgicamente deben ser estudiadas histológicamente para confirmar el diagnóstico, entre los tratamientos que se sugieren se encuentra la criocirugía con vitamina E, o también se ocupa tópicamente el interferón beta.



Imagen 16. Enfermedad de Heck¹⁰



3. VPH PRESENTE EN CARCINOMA EPIDERMOIDE

La infección por virus del papiloma humano (VPH) ha sido asociada como factor de riesgo para padecer esta neoplasia; se estima que entre 30 y 60% (según el sitio afectado) de los pacientes con carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (CECyC) tienen infección por VPH, principalmente tipo 16 y 18^{3;2}. También se ha descrito la relación de la infección por VPH genital y anogenital con la infección viral de las mucosas del área de cabeza y cuello, dado que es una infección sexualmente transmisible; existe evidencia clínica nivel 1 que ha demostrado que el número de parejas sexuales y el contacto orogenital son, en forma significativa, factores de riesgo para contraer la infección. La zona que con mayor frecuencia presenta la infección es la orofaringe, seguida por la cavidad oral y la laringe; actualmente se relaciona la infección por VPH como causa de carcinoma en pacientes jóvenes no fumadores ni bebedores y en mujeres menores de 40 años⁹.

Un hecho interesante y controvertido es que en pacientes con carcinoma de cabeza y cuello, la asociación de infección de VPH implica mejor pronóstico comparados con pacientes sin esta infección. En enfermos con CECyC generalmente jóvenes y con infección por VPH-16 se ha encontrado mejor tasa de respuesta a radioterapia y mejor control local, además de incremento en la supervivencia a cinco años comparados con los pacientes no infectados⁹.

Pero este hallazgo es debatible ya que se ha atribuido ese buen pronóstico a mayor radiosensibilidad de la neoplasia en asociación con los demás factores con pronósticos conocidos en cáncer de cabeza y cuello, principalmente la presencia o no de metástasis ganglionares cervicales.

Actualmente se trata de saber si la determinación del VPH en pacientes con CECyC debe hacerse en forma rutinaria con el objeto de identificar subgrupos en los que el tratamiento inicial sea con radioterapia en lugar



de cirugía debido a la mayor radiosensibilidad, y evitar la asociación quimio-radioterapia ya sea neoadyuvante o adyuvante en caso de alto riesgo, debido al buen pronóstico que en teoría tendrían estos pacientes⁹.



4. VACUNA CONTRA EL VPH

Debido a la fuerte relación entre el contagio por el VPH y el cáncer cervicouterino, la prevención de infecciones persistentes por el VPH parece ser un objetivo deseable y es quizá la única opción realista para la población general de los países en desarrollo ².

Los experimentos con partículas semejantes a los virus, basados en la principal proteína viral estructural L1, o directamente en el gen de L1, son capaces de inducir respuesta de anticuerpos y altos niveles de protección.

La vacuna profiláctica contra el VPH, incluyen productos cuyo objetivo es evitar nuevas infecciones.

Esta vacuna producida por Merck & Co., Inc. (Merck) denominada Gardasil, para prevenir la infección por las cepas 6, 11, 16 y 18 del VPH, tiene eficacia estimada en un 80 %. Otra vacuna, Cervarix, producida por GlaxoSmithKline (GSK) también fue aprobada por la FDA en el 2009 y protege contra dos tipos de cepas del VPH, la 16 y 18, que producen alrededor del 70 % de los cánceres de cuello uterino ⁴. En el 2009, ambas vacunas fueron recomendadas por la OMS para su uso generalizado en niñas adolescentes y ya se comercializan en más de cien países ¹.

El costo de la vacuna bivalente adquirida por el fondo rotatorio de la OMS oscila entre USD 14 a 17. Siendo entonces la vacuna contra el VPH más costosa y de menor eficacia en el esquema de vacunación, un reciente estudio de costo-utilidad llevado a cabo por Gutiérrez ⁴ concluye que: La estrategia de tamizaje con Papanicolaou es más costo-útil que la vacunación contra el VPH, aunque las coberturas actuales sólo llegan al 31 %. También hace la observación de que el costo anual de vacunación insume el 10 % del presupuesto total ²¹.



Un estudio del laboratorio farmacéutico Merck, Sharp and Dohme (MSD) estimó que en México existen 800 mil menores de 18 años que ya fueron infectados con el Virus de Papiloma Humano (VPH) ¹⁸. De estos jóvenes contagiados, MSD calculó que 500 mil son hombres y 300 mil mujeres, mencionaron también que la vacuna no proporciona protección completa contra otros tipos de VPH, algunos de los cuales causan cáncer cervical. Por lo tanto, entre 20-30 % de los casos de cáncer cervical y 10 % de los casos de verrugas genitales no se prevendrán ⁵; tampoco previene contra otras enfermedades de transmisión sexual ni trata la infección por VPH o el cáncer cervical ²¹.

La OMS recomienda que la introducción de la vacuna contra el VPH, debe hacerse dentro de un enfoque integral para controlar el cáncer cervical. Es decir que las mujeres sexualmente activas (vacunadas o no), deben seguir haciéndose exámenes selectivos de detección de lesiones premalignas (Papanicolau, colposcopia) ¹.

Igualmente, es importante que se acompañe de una adecuada información para evitar las enfermedades de transmisión sexual como: una relación mutuamente monógama a largo plazo; evitar conductas sexuales riesgosas; usar preservativo, aunque es menos seguro para el VPH, ya que no protege las partes no cubiertas ⁵. Por último, aparte del alto costo, debemos tener en consideración algunas cuestiones todavía no resueltas con relación a estas vacunas como el tiempo de duración de la protección; si es necesario o no administrar un refuerzo; sus efectos en la conducta sexual, sobre todo de los jóvenes y sus efectos adversos ²¹.

Es recomendable que se aplique de manera selectiva en las escuelas ubicadas en zonas de alta prevalencia de cáncer de cuello uterino, acompañada de una adecuada información a las niñas, niños y a sus padres sobre los beneficios y riesgos y de no descuidar las otras medidas para prevenir el VPH y el desarrollo de cáncer cervicouterino ⁷.



5. PREVENCIÓN DEL VPH

En la actualidad se habla bastante sobre enfermedades de transmisión sexual y como controlarlas, el VPH es uno de los principales padecimientos.

Esta enfermedad se puede prevenir con el uso adecuado del condón ya que se ha confirmado que al utilizarlo correctamente nos protegemos en un 90% de esta enfermedad, también al reducir el número de parejas sexuales, así como tener una pareja establecida ¹².

Se ha demostrado que las personas que empiezan su vida sexual usando condón adecuada y consistentemente así como que hayan sido vacunados serán menos propensas a desarrollar este virus, así como también realizando un tamizaje en el Laboratorio de Investigación y Análisis Molecular del Virus del Papiloma Humano (LADIMOLVPH) ²² que es una de las unidades de servicio del Centro de Investigación en Salud Poblacional (CISP), que se dedica al diagnóstico molecular del ácido nucleico del Virus del Papiloma Humano para prevenir oportunamente el cáncer cervical.



CONCLUSIONES

Al revisar la bibliografía acerca de las lesiones bucales relacionadas con el VPH me percaté de que en la población se encuentra muy extendido, sin embargo, ya que no se encontraron datos estadísticos sobre esta enfermedad en la comunidad universitaria, quedaron muchas preguntas sin respuestas.

Como sabemos, éste virus está latente en muchas personas y pueden no saberlo, ya que en la actualidad la comunidad joven practica su sexualidad a más corta edad y sin protección adecuada.

Por lo cual propondría la implementación de campañas informativas para concientizar a los estudiantes universitarios sobre los problemas que causa el VPH, ya que este virus se contagia aparte de la vía sexual por contacto directo de personas que tengan lesiones en la piel, mucosas y no lo sepan, también por vía hemática etc. Por eso tenemos que dar las herramientas necesarias para que la comunidad universitaria llegue a conocer y saber qué hacer en caso de contagio o simplemente prevenirlo.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. SANTIAGO ISSN0717-7526. Ginecología, revista chilena de obstetricia y. 4, : ON-LINE, 2002, Vol. 67. 4.
2. Alonso, Lazcano, Hernandez. *Càncer cervicouterino diagnóstico prevención y control*. MÉXICO : PANAMERICANA, 2009. ISSN1329.
3. Markowitz, L *Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*.. 24, atlanta : MMWR, 2007, Vol. 56. 3.
4. Bagán, S. *Medicina Bucal*. Valencia España : Medicina oral, 2008.
5. IMSS. [imss.gob. http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Documents/146GER.pdf](http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Documents/146GER.pdf). 8.
6. La jornada. Detecta el IMSS mil 800 casos de papiloma humano en pacientes de Guerrero. *La jornada guerrero* . martes , 2008, Vol. 4, 6.
7. Garcia, L. VPH y cavidad oral. *direccion general de bibliotecas*. [UNAM, octubre de 2014. [<http://132.248.9.195/ptd2014/octubre/307014441/Index.html>]. ISSN3346-564.
8. Rodríguez, A..*Métodos utilizados en la identificación del virus de papiloma humano*. Z. 1, Panplona : scielo, 2010, Vol. 33. ISSN.
9. Flores de la Torre Celia, Hernandez y Gallegos *El virus del papiloma humano como factor pronóstico en pacientes con carcinoma*.. 3, México : cir-cir, 2010, Vol. 78. 5.
10. Rodriguez, J. frecuencia del virus del papiloma humano en la mucosa bucal, en estudiantes de la facultad de odontología de la unam. *biblioteca universitaria* http://132.248.9.195/ptb2010/noviembre/0664890/0664890_A1.pdf#search=%22vph%22. 14.
11. Buelvas, Gómez Ronell Bologna- Nevarez-Rascon& Anderson Rocha. scielo. *sci_arttext*. [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0718-381X2011000100001&script=sci_arttext]. 11.
12. OMS. organizacion mundia de la salud . OMS. [En línea] OMS, noviembre de 2014. [Citado el: 11 de septiembre de 2015.] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs380/es/>. N°380.
13. secretaria de salud,. secreteria de salud. *Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud*. SUIVE/DGE/SALUD/Información Epidemiológica de Morbilidad, Anuario 2011. Versión Ejecutiva. ISBN-ENTRAMITE.
14. Gómez, Bologna-Molina, Ronell,*Prevalencia del VPH en el Proceso de Malignización de Lesiones de Vías Aérodigestivas Superiores*. Durango : scielo, 2011, Vol. 5. ISSN0718381-1X.
15. Raspall, Guillermo. *Tumores de cara, boca, cabeza y cuello*. Barcelona : Masson, 2000. 7.



16. Medina M.L., Medina M.G. Merino L.A *Current considerations about the presence of the human papilomavirus in the oral cavity.* 2, Madrid : scielo, 2010, Vol. 26. 14.
17. *Cancer de cuello uterino: aspectos inmunológicos y genéticos de mayor relevancia* . cubana, medicina. 10, la habana : rev cuba med , 2004, Vol. 43. 11.
18. Lazcano, E. INSP. *instituto de saludpublica.* <http://www.insp.mx/noticias/nutricion-y-salud/16-noticias-insp/salud-poblacional16/271-analisis-del-vph-eficaz-para-el-control-del-cacu.html>. ISBN-32312.
19. Cruz, A. instituto nacional de salud publica. *instituto nacional de salud publica.* <http://www.insp.mx/noticias/salud-poblacional/1308-muy-alto-el-porcentaje-de-mujeres-menores-de-30-anos-con-vph.html>. ISBN-1308.
20. Wood, Goaz. *Diagnóstico diferencial de las lesiones orales y maxilofaciales.* Edmonton : Harcourt Brace, 1998. 9.
21. Gutiérrez, W *La vacuna contra el virus del papiloma humano: algunas precisiones.* . 4, Lima : scielo/peru, 2011, Vol. 28. ISBN 1726-4634.
22. LADIMOLVPH. INSTITUTO DE SALUD PUBLICA . INSP. <http://www.insp.mx/centros/salud-poblacional/enlaces/ladimol-vph/prueba-del-vph/97-enlaces/ladimolvph.html>. ISBN.
23. Thompson, Goldblum y. *Head and neck pathology.* California : Elsevier, 2006. 10.
24. Palacios, centro medico instituto. instituto palacios. *instituto palacios.com.* 11 de agosto de 2011. [<http://www.institutopalacios.com/blog/%C2%BFcuantas-personas-tienen-el-virus-del-papiloma-humano-vph-hpv/>]. 12.
25. AUDISTICO. *VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO* . [Audistico.es, © Copyright 2015] s.l. : Audistico.es, © Copyright 2015. Algunos derechos reservados. Contenidos liberados con licencia Creative Commons Atribución-Compartir 3.0 Unported., 2012. Creative Commons Atribución-Compartir 3.0 Unported..
26. Google. virus de papiloma imag. *googlecopyright.* [https://www.google.com.mx/search?q=vph&biw=1024&bih=505&source=lms&tbm=isch&sa=X&sqi=2&ved=0CAYQ_AUoAWoVChMIqteM3ZC7yAlVRemACh2XuQnV#tbm=isch&q=vph+virus&imgrc=g-twpXwNj0sBCM%3A]. isnncopyright.