

Cátedra de Dermatología

Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario

Carrera de Posgrado de Especialización en Dermatología



MONOGRAFÍA

Lesiones del virus del papiloma humano en la mucosa oral

Autora: Leilen Picca
Tutor: Dr. Jorge Gregoris
2020

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	4
OBJETIVOS.....	6
FISIOPATOGENIA Y TRANSMISIÓN DEL VIRUS.....	7
EPIDEMIOLOGÍA.....	12
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	15
MÉTODOS DIAGNÓSTICOS.....	28
PREVENCIÓN PRIMARIA, SECUNDARIA Y TERCIARIA.....	33
TRATAMIENTOS.....	37
CONCLUSIONES.....	44

ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico

ARN: Ácido ribonucleico

CEC: Cáncer de células escamosas/ carcinoma espinocelular

ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas

HPV: Virus del papiloma humano

HR: Alto riesgo

LR: Bajo riesgo

MEH: Hiperplasia epitelial multifocal

OPC: Cáncer orofaríngeo

OPMD: Trastornos orales potencialmente malignos

OPSCC: Carcinoma de células escamosas orofaríngeas

OSCC: Carcinoma de células escamosas oral

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

URR: upstream regulatory region

TCA: Ácido tricloroacético

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus del papiloma humano (HPV), es la enfermedad de transmisión sexual más frecuentes a nivel mundial. Existen más de 200 tipos del HPV, entre los que se encuentran los de bajo y alto riesgo, según su potencial oncogénico. Actualmente preocupa la alta incidencia de lesiones subclínicas no detectadas en la mucosa oral y que pueden llegar a provocar lesiones malignas. Se cree que la mayoría de las personas sexualmente activas tendrán contacto con el virus en algún momento de su vida. La administración de la vacuna del HPV es una manera segura y eficaz de prevenir a la población en riesgo.

El HPV forma parte de un grupo de virus ADN de doble cadena que pertenecen a la familia Papiloma viridae, los cuales no poseen envoltura, y tienen un diámetro aproximado de 52-55 nm. Pueden afectar piel, mucosa oral, genital y anal. De todos los tipos de HPV, solo de 100 se conoce su secuencia genómica completa. Se asocian a un 35% de los casos de neoplasias de cabeza y cuello, de los cuales el 70% son de alto riesgo. Son escasos los datos que se disponen acerca la presencia de este virus en la cavidad oral.¹

Los carcinomas bucales ocupan el sexto lugar de todas las neoplasias malignas, y la incidencia anual se estima en 275,000 casos.¹ Los factores de riesgo para el desarrollo de este tipo de neoplasias se clasifican en genéticos y epigenéticos. Si bien dentro de estos últimos el tabaco y el alcohol son los primordiales, la dieta, la radiación y la inmunosupresión, entre otros, juegan un papel importante, así como el tipo de práctica sexual realizada. La infección por HPV en la cavidad oral está asociada a comportamientos sexuales que implican riesgo, como las prácticas orogenitales. Sin embargo, el contacto boca a boca y la transmisión vertical son también modos de transmisión de este virus a la cavidad oral.

Hasta el 70% de los casos de infección se autolimitan después de un año y 90% al cabo de 2 años. Cuando la infección es causada por uno de los genotipos

de alto riesgo, hay una alta probabilidad de que se desarrollen lesiones premalignas, que posteriormente progresarán a carcinoma invasor.²

Las lesiones por HPV pueden ser clínicas (detectables a la inspección ocular), subclínicas y latentes (demostrables sólo por estudios moleculares en piel sin alteraciones visibles). Las lesiones clínicas pueden ser únicas o múltiples; pueden presentarse en más de un sitio topográfico y pueden adquirir las formas de maculas, pápulas y/o vegetaciones.

Se pueden observar como:

- Lesiones verrucosas.
- Lesiones papilomatosas orales.
- Lesiones epiteliales hiperplásicas multifocales.
- Lesiones papuloides con aspecto vegetante en la superficie.^{3 4}

El diagnóstico de las lesiones papilomatosas, se enfoca en el examen clínico, para observar su localización anatómica; así como las características histopatológicas se determinan por medio de la biopsia. Otro auxiliar en el diagnóstico de estas lesiones son las técnicas de biología molecular, que se utilizan para la tipificación de HPV.

Se pueden utilizar variados tratamientos:

- Físicos: Cirugía, Radiofrecuencia-Leep, Láser, Electrocoagulación, Criocirugía.
- Químicos: Acido Tricloroacético, Podofilino, Podofilotoxina.
- Inmunológicos: Interferón, Imiquimod y 5-fluoruracilo.

Un aspecto a destacar en el tratamiento del HPV, es la prevención por medio de las vacunas.⁵

OBJETIVOS

Generales

- Realizar una revisión bibliográfica actualizada, de lesiones de HPV en mucosa oral.

Específicos

- Analizar las formas de transmisión del virus y la fisiopatogenia.
- Describir la epidemiología, características clínicas y exámenes complementarios de la patología.
- Conocer medidas estratégicas para la prevención de lesiones en mucosa oral por el HPV.
- Actualizar la terapéutica y la eficacia de las mismas.

FISIOPATOGENIA Y TRANSMISION DEL VIRUS

El HPV afecta la mucosa oral, se cree que la mayoría de las personas tiene en algún momento contacto con el virus en la cavidad oral a lo largo de la vida, sin embargo no todos se infectan. La mayoría de las personas eliminan el virus, en el plazo de uno a dos años, pero en algunos la infección persiste, generando lesiones en mucosa oral. De los 200 genotipos de HPV, aproximadamente 40 tipos infectan las mucosas. La evolución natural de la infección oral por HPV ha sido poco estudiada en sujetos inmunocompetentes.^{6 7}

La infección por HPV de la familia Papillomaviridae es la infección viral de transmisión sexual más frecuente, presente en todos los continentes y razas, con impacto en la morbilidad y mortalidad mundial.⁶ Afecta la piel y las mucosas humanas, tanto orales como genitales, conduciendo a diferentes manifestaciones clínicas desde una hiperplasia del epitelio hasta la formación de tumores.⁸ El papillomavirus es un virus de ADN bicatenario que se replica dentro de epitelios escamosos estratificados que requieren de microabrasiones o áreas de epitelio de transición para poder infectar las células epiteliales.² El virus utiliza la maquinaria de replicación del ADN celular para generar fragmentos genéticos virales en la capa suprabasal del epitelio.⁹

La transmisión horizontal es común, tanto el contacto sexual (contacto oro-genital), como la transmisión no sexual (húmeda, uso compartido de toallas, etc.) y la autoinoculación.³ Una revisión sistemática donde se detectaba HPV en la cavidad bucal, mostró que el 4.5% de 4070 individuos fueron positivos, y el HPV 16 representó el 28%. Otro metaanálisis de la relación entre el HPV y el cáncer oral reveló que el 12% del grupo control era positivo para HPV, lo que indica que el HPV puede ser detectado en la mucosa oral normal.¹⁰

En relación a los factores de riesgos más estudiados y que se relacionan con lesiones orales por HPV, son las conductas sexuales de riesgo, el tabaquismo y el consumo de alcohol.

Varios estudios han encontrado que el comportamiento sexual (número de parejas sexuales, sexo oral, o sexo anal), es un factor de riesgo significativo para la infección oral por HPV. Se ha asociado a la infección anogenital por HPV, previa, latente o activa como el principal factor de riesgo para el desarrollo de lesiones en la mucosa oral.¹¹

En una revisión sistemática y en un metaanálisis, realizado por Shigeishi y col., en el año 2016, se llegó a la conclusión que la prevalencia fue mayor en hombres que tuvieron sexo con hombres en comparación con heterosexuales hombres y mujeres. Con respecto al hábito de fumar, se encontró que fumar se asocia significativamente con la infección oral de HPV; siendo ésta significativa en las mujeres. Estos resultados sugieren que la experiencia sexual oral y el tabaquismo están relacionados con la infección oral por HPV.⁷

En 2012, se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, observacional y analítico, que incluyó 102 sujetos de 18 a 26 años de edad, en la Universidad Autónoma de Yucatán (UADY), en Mérida, Yucatán, México. En dicho estudio se incluyeron pacientes de ambos sexos, sin patología de la mucosa oral; los sujetos con antecedentes de lesiones orales por HPV fueron eliminados. Algunas de las conclusiones a resaltar fueron que: el 75,3% fueron heterosexuales, el 20% homosexuales (asociación estadísticamente significativa para la presencia de HPV en cavidad oral), el sexo oral presente en 77,6% de los jóvenes, y 74,2% no utilizó nunca condón. Con respecto a otros factores de riesgo, el 22,5% eran tabaquistas y el 58,4% eran etilistas.⁶

Otro estudio, presentado en 2017, el cual fue realizado en Finlandia, se evaluó la asociación de la positividad del HPV en la leche materna, concluyó que la leche materna es un vehículo potencial para la transmisión del HPV a la mucosa oral del cónyuge pero no de la descendencia.¹²

Durante el 2014 y el 2015, en Córdoba, Argentina, se llevó a cabo un estudio para determinar la prevalencia del HPV en mucosa oral. Se seleccionó al azar

un total de 401 pacientes, de cual un 62% eran mujeres. La edad promedio fue de 40 años (rango 18-87). Los resultados mostraron que el 3% (n = 13) de los pacientes eran HPV positivos, 7 mujeres y 6 hombres con una edad media de 42 años. De los casos positivos para HPV, en 11 (85%), la presencia del virus se asoció con otros factores de riesgo: el 54% eran fumadores y consumían alcohol moderadamente, mientras que el 62% bebía mate habitualmente a altas temperaturas. Con respecto a las dos muestras tomadas de los participantes, la saliva fue positiva en 13 casos y el raspado del borde de la lengua solo en 7 (56%) de ellos. Todos los genotipos detectados fueron de bajo riesgo; el más frecuente fue el HPV 11 (62% de los casos), seguido del tipo 84 (aprox. el 15%) y 6 casos de coinfección con genotipos 11/81 y 11/84. La práctica del sexo oral se informó en un 38% de los pacientes con HPV positivo. En conclusión, la prevalencia general del HPV oral en adultos fue sólo del 3%. Los casos positivos del HPV no exhibieron manifestaciones clínicas de infección. Sin embargo, se observó una asociación con irritación mecánica crónica de la mucosa oral.¹³

Otros factores sobre los cuales hay escasa evidencia científica que lo respalde y que pueden aumentar el riesgo de una persona de desarrollar lesiones en mucosa oral por HPV son: la higiene bucal deficiente, mal estado dentario, inmunodepresión, deficiencias dietarias, promiscuidad.

Se sabe poco sobre la influencia de la salud oral en las infecciones por HPV. En relación a esto, Dalla Torre y col. (2017) realizó un estudio durante el período de enero del 2008 a diciembre del 2012, con el objetivo de determinar una posible asociación entre la calidad de la higiene bucal y la presencia de HPV oral. Demostro que aquellos pacientes que tenían sangrado gingival, índice de placa bacteriana aumentado y mayor cantidad de piezas dentarias deciduas se correlacionaron significativamente con la presencia del HPV HR, se confirmo una relación entre la calidad de la higiene bucal y la presencia del HPV.¹⁴

De los dieciocho géneros que conforman la familia *Papillomaviridae*, son cinco los que pertenecen al HPV: alfa, beta, gamma, mu y nu.^{15 16}

Los alfa-HPV tienen tropismo por las mucosas, se han clasificado históricamente de acuerdo con su potencial oncogénico y su comportamiento clínico en tipos de bajo riesgo (LR), que rara o alguna vez se encontraron en el cáncer, y tipos de alto riesgo (HR) o carcinogénicos, que a menudo se encontraron en el cáncer. Los HPV HR más comunes, son los tipos 16 y 18, causan más del 70% de los carcinomas anogenitales, así como también tumores orofaríngeos¹⁷. HPV 13 y 32 son genotipos asociados con hiperplasia epitelial multifocal (MEH).^{3 17} La clasificación más reciente clasifica los tipos de HPV como cancerígenos (HR tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), probablemente cancerígenos (tipo 68) y posiblemente cancerígenos (tipos 26, 30, 34, 53, 66, 67, 69, 70, 73, 82, 85, 97).¹⁸

A diferencia de los tipos de HPV HR, los tipos de HPV LR, especialmente los tipos 6 y 11, causan casi todas las lesiones benignas clínicamente visibles, como las verrugas, condilomas y papiloma laríngeo.¹⁹ El condiloma acuminado oral y el papiloma oral de células escamosas son causados principalmente por los tipos 6 y 11 de alfa-HPV, mientras que la verruga vulgar oral es generada por los tipos 2 y 4 de beta-HPV.

En un estudio de detección del HPV en mucosa oral sin lesiones en mujeres de Cali, Colombia durante el periodo de 1 año, se obtuvieron en total 76 muestras de ADN que fueron evaluadas para la presencia del HPV, de las cuales cinco fueron positivas, el porcentaje de detección fue del 6.6 %. Los genotipos del HPV identificados fueron: el 11 y 43 en dos muestras con un porcentaje de detección del 2.6 %, y el HPV 72 en una muestra con un porcentaje de detección del 1.3 %. En conclusión, dicho estudio permitió determinar la tasa de detección del HPV en cavidad oral, en una población de mujeres aparentemente sanas no vacunadas, así como los genotipos prevalentes.²⁰

Aproximadamente, el 50% de los cánceres ubicados en el epitelio de Waldeyer de la orofaringe se asocian al HPV. La transformación maligna del HPV se inicia en el momento de la sobreexpresión de sus oncogenes E6 y E7, cuya expresión está regulada por la “upstream regulatory region” (URR). La modificación epigenética del genoma del HPV se ha considerado como un mecanismo alternativo que contribuye a la sobreexpresión de E6/E7 desregulada.²¹

Se realizó una cohorte de 279 de carcinoma de células escamosas orales, por Lawrence y col., para proporcionar un panorama completo de alteraciones genómicas somáticas. El estado del HPV mediante el mapeo de las lecturas de ARN-Seq fue concordante con los datos genómicos, de secuenciación y moleculares, e indicó que 36 tumores eran HPV (+) y 243 eran HPV (-). De 33 tumores orofaríngeos, el 64% fueron positivos para el HPV mientras que dieron positivo el 6% de 246 tumores no orofaríngeos. La identificación de alteraciones en el genoma del HPV extiende el estudio a nuevas opciones terapéuticas.^{18 22}

EPIDEMIOLOGÍA

Las lesiones benignas (verrugas, lesiones papuloides, o MEH) causadas por el HPV se presentan en la cavidad oral de sujetos de todas las edades, de manera que estos microorganismos son importantes agentes etiológicos de patología oral. La presencia del genoma viral en la cavidad oral de sujetos sin patología ha sido analizada por diversos autores con frecuencias muy variables según estudios.

Las lesiones malignas constituyen entre el 2-3% de todas las neoplasias. Durante la última década, la incidencia ha aumentado casi cinco veces en sujetos menores de 40 años. En niños la lesión más frecuente en mucosa oral son las verrugas, siendo la causa más frecuente por autoinoculación, aunque también puede ser por la manipulación de sus cuidadores o por abuso sexual.^{23 24}

La adquisición de la infección es muy común, en adolescentes y en personas jóvenes. Se estima que el 75% de la población sexualmente activa puede adquirir la infección durante la vida. La prevalencia es mayor en mujeres menores de 25 años y disminuye paulatinamente hasta llegar a los niveles más bajos en la cuarta o quinta décadas. No obstante, existen autores que han observado un segundo pico después de la quinta década, dando lugar a una curva bimodal, muy común en los países latinoamericanos. El primer pico representa la rápida adquisición de las infecciones después del comienzo de la actividad sexual, suele durar de 8-10 meses y en condiciones de inmunidad habituales es eliminada en la mayoría de los casos; solo persisten el 10% de las infecciones a los 35 años. El segundo pico se da entre los 40-50 años, y estaría dado por la reactivación de infecciones latentes (aunque todavía no se demuestra un estado de latencia para el HPV) o puede representar nuevas infecciones.²⁵

En el estudios de la Universidad de Sergipe, Brasil, se encontró que en cuanto a las lesiones en mucosa oral, se ubican con mayor frecuencia en mucosa yugal y en superficie dorsal y ventral de la lengua, siguen en frecuencia las lesio-

nes en el paladar duro y en labios, donde menos lesiones se reportaron fueron en piso de la boca . La prevalencia del HPV en las muestras recolectadas fue del 81%. De este total, el 35,3% del HPV no pudo ser genotipado con las técnicas empleadas en el estudio. El tipo del HPV más prevalente fue el HPV 6 de bajo riesgo (58.8%), seguido del HPV 18 de alto riesgo (23.5%) y el HPV 16 (5.9%).²⁶

La tasa de incidencia muestra variaciones geográficas sustanciales. Para las regiones más desarrolladas, se espera que el HPV se relacione con los carcinomas de células escamosas orofaríngeas, excediendo el número de cánceres cervicales en un futuro cercano, ya que la población se concientizo sobre el uso de profiláctico en el sexo genital, pero no así en sexo oral.^{27 28}

Se realizó un estudio transversal, que describe la epidemiología de infecciones orales por HPV, sin lesiones, en un grupo de mujeres atendidas en el Hospital Público Centro Materno Infantil, de Yucatán, México, durante 2009, donde realizaban controles de salud. Se incluyeron en total 390 mujeres y la edad media de la población de estudio fue de 31 años. Durante este estudio, se identificaron siete genotipos de HPV: los genotipos de alto riesgo 16, 18, 58 y 59 y los de bajo riesgo 6, 81 y 13, el último de los cuales solo afectaba la mucosa oral.

El 14% de las mujeres tenían infección oral por HPV, las menores de 20 años tenían mayor prevalencia. Los tipos genitales de HPV estaban presentes en la mucosa oral de las mujeres sin manifestaciones clínicas asociadas; sin embargo, el comportamiento sexual no se asoció con la infección es este estudio. HPV13 fue el genotipo encontrado más frecuente en el población de estudio (59,6% de todas las muestras positivas). HPV13 es un genotipo asociado con MEH.²³

Se comparó la epidemiología de la infección oral por HPV oncogénica entre hombres y mujeres de 14 a 69 años (N = 9,480) dentro de las Encuestas Nacionales de Salud y Examen Nutricional (NHANES) de 2009-2012. La presencia de

HPV se detectó en el ADN oral por PCR. La prevalencia oral de HPV oncogénico fue mayor en hombres que en mujeres (6.6% vs. 1.5%, $P < 0.001$), correspondiente a 7.07 millones de hombres versus 1.54 millones de mujeres con infección previa en cualquier momento en el período 2009-2012. La prevalencia aumentó significativamente con la edad, el tabaquismo actual y el número de parejas sexuales de por vida para ambos sexos (P ajustado < 0.02). Los datos sugieren que la mayor carga de infecciones oncogénicas por el HPV y los OPC positivos al HPV entre los hombres y las mujeres surge, en parte, del mayor número de parejas sexuales de por vida y del tipo de comportamiento sexual entre los hombres.²⁹

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección oral por el HPV puede estar asociada a una variedad de enfermedades orales, como también puede presentarse en mucosa oral asintomática. Dentro del abanico de manifestaciones, las lesiones pueden ser clínicas (detectables a la inspección ocular), subclínicas (reveladas por la aplicación de ácido acético o por histopatología) y latentes (demostrables sólo por estudios moleculares en piel sin alteraciones visibles).³⁰

Dentro de este espectro de manifestaciones clínicas, podemos encontrar:

- LESIONES BENINGAS: lesiones papilomatosas orales, lesiones verrucosas, lesiones papuloides con aspecto vegetante en la superficie e hiperplasia epitelial multifocal (MEH).
- LESIONES POTENCIALMENTE MALINGAS: leucoplasia, eritroplasia, liquen plano oral.
- LESIONES MALIGNAS: carcinoma de células escamosas (CEC)

La forma clínica de las lesiones benignas en cavidad oral por HPV se diagnostica por las características macroscópicas de la lesión como ser: color blanco, rosado, amarronado, dependiendo del grado de queratinización de la mucosa, superficie verrucosa, de bordes pronunciados e irregulares, sésiles o pediculadas, únicas o múltiples y generalmente asintomáticas.

Lesiones papilomatosas orales

Son lesiones benignas que afectan a niños y adultos, pero tienen cierta predilección por personas de 30 a 50 años. Los sitios de localización son: lengua, paladar blando, úvula, frenillo y bermellón. Clínicamente presentan un aspecto verrucoso, con una superficie digitiforme, con crecimiento exofítico y base sésil. Su coloración depende del grado de queratinización y puede ir del blanco al rosado. Por lo general son lesiones solitarias, indoloras, pequeñas y de crecimiento rápido. La forma de contagio más común es por contacto directo. Son ocasionadas principalmente por los subtipos de HPV 6 y 11.^{3 17}

Lesiones verrucosas

Encontramos un primer tipo de lesión benigna, verrucosa y escamosa, que se localiza frecuentemente en lengua, paladar duro, paladar blando, labio y bermellón, común en niños y adolescentes; su prevalencia es igual en hombres y mujeres. Se presenta como lesión asintomática, de consistencia firme, que crece rápidamente hasta alcanzar un tamaño máximo de 5 a 6 mm. Su coloración va del blanco al rosado dependiendo del grado de queratinización. Es un tipo de lesión generalmente solitaria pero puede presentarse de manera múltiple. Se ha sugerido que estas lesiones se contagian por contacto directo entre las personas, pero también pueden surgir mediante la autoinoculación, ya que por lo general se presentan en personas con verrugas en manos y dedos. Clínicamente es un tipo de lesión muy parecida al papiloma oral, por lo que su diagnóstico de verruga oral debe de corresponder al de una verruga cutánea ordinaria, aunque se debe confirmar la presencia de algún tipo de HPV.³¹

El segundo tipo son lesiones verrucosas con superficie de aspecto filiforme. Se presentan como vegetaciones sésiles, de color blanco, grisáceo, rosado o rojo, cuyo tamaño es variable. Es una variedad similar a la descrita anteriormente, se encuentra en semimucosa (comisura labial).³

Ambas clases se encuentran asociadas preferentemente a los subtipos del HPV 2, 4, 6. (Figuras 1, 2, 3 y 4)



Figura 1. Lesión verrucosa, blanca y firme, en mucosa yugal.

Gentileza Dr. J. Gregoris

*Figura 2. Lesión hiperqueratósica,
verrucosa,
blanca, en paladar blando.*



Gentileza Dr. J. Gregoris



Gentileza Dr. J. Gregoris

*Figura 3. Lesión hiperqueratósica,
verrucosa, blanca.
En borde de la lengua.*

*Figura 4. Lesión hiperqueratósica,
verrucosa, blanca-amarronada.
En borde de la lengua.*



Gentileza Dr. J. Gregoris

Lesiones papuloides con aspecto vegetante en la superficie.

Son lesiones que se pueden presentar en la mucosa oral, su apariencia es tumoral, blanda y sésil, con una superficie parecida al coliflor. Su tamaño puede variar y su forma de contagio es venérea o por autoinoculación. Histológicamente son lesiones de epitelio escamoso estratificado con acantosis y escasa paraqueratosis, con prolongaciones epiteliales densas y elongadas. Es frecuente observar células coilocíticas en la capa córnea y espinosa del epitelio. Los subtipos del HPV que las causan son el 6, 11 y 42. (Figura 5)^{31 3}



Figura 5. Lesión tumoral, sobre el dorso de la lengua, sésil, de aspecto vegetante.

Lesiones epiteliales hiperplásicas multifocales

También conocida como enfermedad de Heck.⁴ Es una patología benigna de la mucosa oral que no sufre transformación maligna. Se caracteriza por lesiones múltiples, bien definidas, de un tamaño aproximado de 5 mm. Estas lesiones se presentan a manera de pápulas o placas del mismo color de la mucosa oral. Afectan labios, margen lateral de la lengua, así como también la mucosa. Su crecimiento es lento, y principalmente se presentan en niños de ambos sexos. Es más común entre los esquimales y los indios americanos que en la mayoría de los otros grupos de población del mundo. La MEH se asocia particularmente con los tipos alfa-HPV 13 y 32, y la prevalencia del HPV varía del 7% al 36%. Aunque algunos estudios demostraron la presencia de los subtipos 11 y 16.^{9 32}

Estas lesiones se han asociado a múltiples factores tales como la predisposición genética, la desnutrición y la higiene. Si bien las lesiones permanecen auto-limitadas a largo plazo, se ha propuesto la extirpación quirúrgica sobre todo si interfieren con la masticación.

Se considera que el HPV está asociado con trastornos orales potencialmente malignos (OPMD) como leucoplasia oral, liquen plano oral y eritroplasia.³³

La leucoplasia es la lesión oral premaligna más común con displasia, presente en un 5% a 25% de las biopsias. Los estudios que utilizan la PCR y el genotipado han detectado infecciones por LR, HR de HPV de tipo múltiple en la leucoplasia oral. Las leucoplasias displásicas (26,2%) son más propensas que la mucosa normal (10-13%) a infectarse. Sin embargo, los estudios muestran que las lesiones precancerosas orales tienen una carga viral baja y que rara vez se produce la integración viral, sugiriendo fuertemente, que el virus a menudo está presente como pasajero y no tienen un papel predominante en la transformación maligna de estas lesiones.^{34 35}

En el estudio de Szarka et al., el HPV se detectó con mayor frecuencia en los OPMD, y las tasas de prevalencia del HPV aumentaron progresivamente con la gravedad de las lesiones, de 32.8%, 40.9% a 47.7% en liquen plano oral, leucoplasia oral y OSCC, respectivamente. Los tipos de HPV de LR y HR se pueden encontrar en trastornos orales potencialmente malignos, aunque solo los HPV de HR conducirán a cáncer.³⁶

La eritroplasia es la lesión con mayor potencial de transformación maligna. Nielson y col., encontraron el HPV en el 50% de las eritroplasias solas, mientras que la tasa de detección general del HPV de todas las lesiones premalignas (eritroplasias, leucoplasias homogéneas, leucoplasias nodulares y verrugosas), incluidas las eritroplasias, fue del 40,8%.⁹

Leucoplasia

Es una lesión potencialmente maligna. Se divide por su apariencia clínica en homogénea y no homogénea. El etilismo y el tabaquismo son los factores de riesgo más comúnmente asociados con esta lesión.

Las leucoplasias homogéneas se caracterizan por ser un tipo de lesión blanca, uniforme, firme o queratósica no removible en la mucosa oral, a veces cuarteada, arrugada u ondulada. Su tamaño varía de varios milímetros hasta algunos centímetros de diámetro. Las zonas más afectadas por esta lesión en la cavidad oral son paladar duro y blando, lengua y piso de la boca. Los genotipos del HPV asociados a la leucoplasia oral son los 16 y 18.³²³⁷

Las leucoplasias no homogéneas, son menos frecuentes. Presentan superficie irregular, pueden ser sintomáticas, provocando ardor. Dentro de éstas se incluyen la eritroleucoplasia, la leucoplasia nodular y la leucoplasia exofítica. La eritroleucoplasia es una lesión blanca en la que alternan zonas rojas. La leucoplasia nodular es una lesión blanca con gránulos o nódulos ligeramente elevados, redondeados, blanquecinos y/o rojizos. Estos dos tipos se corresponden con la forma de leucoplasia moteada. Su importancia es por la alta frecuencia en que el estudio histológico revela signos de displasia epitelial. La leucoplasia no homogénea exofítica, se caracteriza por aparecer como una lesión blanca con proyecciones irregulares filiformes.³⁸

Si en el diagnóstico histopatológico de la leucoplasia hay displasia puede progresar a carcinoma. Estudios epidemiológicos estiman que la prevalencia de que la leucoplasia se transforme en carcinoma es de un 0,7% a 2,9%, aunque los datos son distintos en la literatura. (Figura 6)



Figura 6. Placa blanquecina, sobre borde lateral de la lengua. Leucoplasia moteada con presencia de coilocitos. Evoluciono a carcinoma.

Gentileza Dr. J. Gregoris

Eritroplasia

La eritroplasia es una lesión que aparece como una mácula o placa eritematosa, de superficie lisa y aterciopelada. Puede aparecer en cualquier sitio de la mucosa oral, posee bordes bien circunscritos, con una extensión que varía desde milímetros a varios centímetros. Las lesiones aparecen en ambos sexos, pero muestran mayor incidencia en los hombres y entre 40 y 60 años.³⁹

Liquen plano oral

El liquen plano oral, es un desorden crónico mucocutáneo, puede presentarse con lesiones de hiperqueratosis blanca o lesiones erosivas eritematosas. La variante erosiva es considerada como un OPMD, mostrando transformación maligna tras un periodo de 10 años si no se realiza tratamiento.(Figura 7 y 8)⁴⁰



Figura 7. Placa blanquecina con erosiones sobre mucosa yugal y tumoración sobre reborde alveolar. Enfermedad mixta, donde se observa liquen erosivo y lesión vegetante por HPV.

Gentileza Dr. J. Gregoris

Figura 8. Placa blanquecina, erosionada, en labio inferior que se extiende a mucosa. Desarrollo un carcinoma.



Previo a la etapa del desarrollo del carcinomas de células escamosas se agrupan los OPMD que se refieren a determinadas alteraciones morfológicas, dentro de las cuales, algunas pueden tener un potencial aumentado de sufrir transformación maligna. Además, los OPMD pueden indicar un mayor riesgo de desarrollar cáncer en cualquier lugar de la mucosa oral aparentemente normal y no solamente en un sitio específico afectado. Se prefiere el término potencialmente maligno al precancercerizable o premaligno, pues no todas estas alteraciones progresarán necesariamente a carcinoma de células escamosas.⁴¹

Carcinoma de células escamosas

El carcinoma de células escamosas es el más frecuente en la cavidad oral.⁴¹ Existe una variedad poco frecuente que es el carcinoma de células escamosas de Ackerman.

La extensión de la cavidad oral abarca desde la unión de la piel y el bermellón del labio hasta la unión del paladar duro y paladar blando por la parte superior y las papilas caliciformes de la lengua por la parte inferior; incluye diferentes zonas: labios, mucosa yugal, proceso, y reborde alveolar superior e inferior, trígono retromolar, piso de la boca, paladar duro y dos tercios anteriores de la lengua.⁴² La orofaringe es una región usual donde frecuentemente asientan los carcinomas de células escamosas.³²

Recientemente, numerosos grupos han revelado una incidencia creciente de carcinomas de células escamosas, particularmente en hombres blancos.⁴³ Se

estima que más del 90% de todas las neoplasias orales son OSCC.⁴⁴ La incidencia confirmada de OPSCC ha aumentado a nivel mundial, y también se comprobó que hubo una disminución en la incidencia de otros cánceres de la cavidad oral entre los hombres, probablemente debido a la disminución en el abuso de alcohol y tabaco.⁴⁵ Es necesario destacar la importancia de realizar el tratamiento adecuado en los OPMD, porque pueden progresar a carcinomas de células escamosas en su evolución.

Dos artículos de revisión de Dalla Torre y col., indicaron que se observó que el HPV, desempeña un papel fundamental en el desarrollo del cáncer cervical, y actúa por un mecanismo similar en los trastornos orales malignos, por causar lesiones precursoras y mantener el crecimiento maligno. Apareció el primer registro de asociación del HPV con OSCC en 1983, revelando que alrededor de 61,500 OPC asociados con la infección por HPV, que incluían cáncer lingual, cáncer de amígdalas y cáncer de orofaringe, ocurrieron en todo el mundo²³. Estos cánceres fueron mucho más comunes en hombres (48,900 casos) que en mujeres (12,600 casos). Los OPC positivos para HPV se asocian con sexo oral, edad menor de 60 años, mutación infrecuente del gen p53 y un resultado clínico más favorable, mientras los cánceres negativos para HPV se vinculan con tabaquismo, consumo excesivo de alcohol, edad mayor de 60 años, frecuente mutación del gen p53 y mal pronóstico. El subtipo más frecuente fue el HPV 16, que se encontró en los cánceres de orofaringe (90%) y orales (96%).⁹

El genotipo que más frecuentemente se encontró en las OPSCC, fue el HPV 16. Numerosos estudios avalan dicha asociación. Demostrando, además, mejor pronóstico para aquellos carcinomas de células escamosas asociados al HPV, que aquellos que no lo están.^{46 47 48 49 50 51}

Un metaanálisis del 2011 mostró que la prevalencia del HPV en los tumores de cabeza y cuello aumentó significativamente del 41% antes del 2000 al 72%

después del 2004 y que el HPV 16 representaba el 96% del OSCC positivo para el HPV.^{46 47}

Se analizó en un hospital del sur de China a 207 pacientes que constituían el 63.5% de todos los OPSCC recién diagnosticados en Hong Kong durante un período de 5 años entre 2005 y 2009. Se utilizó MRNA E6/7 como marcador de afectación oncogénica, y se encontraron asociaciones con el HPV en el 20.8% (43/207) de OPSCC y el 29% (36/124) de SCC amigdalino. El tipo HPV 16 se identificó en todos los casos excepto uno (HPV18). Los pacientes con OPSCC asociado al HPV fueron significativamente más jóvenes que los negativos. El análisis multivariado mostró que era más probable que el OPSCC asociado al HPV ocurriera en no fumadores, no bebedores, en tumores originados en las amígdalas palatinas, en tumor primario temprano y en diferenciación basaloide. La positividad del HPV fue un predictor independiente para un mejor pronóstico para las supervivencias específicas de la enfermedad a 5 años.⁴⁸

En un estudio retrospectivo, en una cohorte aleatoria de 140 OSCC en el Departamento de Cirugía de Otorrinolaringología, Cirugía de Cabeza y Cuello de la Universidad de Giessen entre 2000 y 2009, se analizó la presencia de células inmunes y HPV por inmunohistoquímica y PCR. Se encontró ADN del HPV 16. En comparación con los OSCC HPV negativo, los cánceres asociados al HPV positivo fueron significativamente más pequeños, con mayor frecuencia de metástasis, y localizados en mayor medida en la amígdala que en otras localizaciones orofaríngeas. En conclusión el carcinoma de células escamosas relacionado con el HPV de la orofaringe es clínico y biológicamente distinto de sus contrapartes no relacionadas con el HPV. Los pacientes con OSCC HPV positivo muestran un mejor pronóstico.⁴⁹

El estado del HPV tumoral se establece ahora como un predictor significativo de supervivencia para pacientes con OSCC avanzado que corresponde con un riesgo 60% menor de muerte, equivalente a una diferencia del 30% en la supervi-

vencia absoluta a cinco años. La diferencia de supervivencia es atribuible a múltiples factores: edad más joven, mayor estado de rendimiento, menos comorbilidades entre los pacientes con HPV positivo, tasas de respuesta aumentadas tanto a la quimioterapia como a la radioterapia basadas en cisplatino y menor riesgo de segundos tumores primarios. Es importante destacar que un historial de ≥ 10 años de fumar cigarrillos reduce la supervivencia de los pacientes con HPV positivo. (Figura 9, 10, 11, y 12)^{46 50 51}

Figura 9. Lesión tumoral, de superficie verrucosa, sobre reborde alveolar. Desarrollo un Carcinoma.



Figura 10. Lesión tumoral, blanco-rosada, en borde lateral de la lengua. Carcinoma.

Figura 11. Lesión tumoral en cara inferior de la lengua. Carcinoma. Condujo al paciente al óbito.





*Figura 12. Lesión tumoral en
reborde alveolar.
Carcinoma.*

Se puede observar en todas las lesiones, en las que fue comprobada la presencia de HPV, que las mucosas orales afectadas presentan estado bucal desfavorable al examen clínico, ya sea por múltiples restauraciones, caries, espacios deciduos o tramos desdentados, uso de prótesis dentales parciales o totales, y/o alteración en el tejido gingivo-dentario. Como se confirmó en el estudio antes citado por Dalla Torre y col., que aumenta la incidencia de infección oral por HPV cuando la calidad de la higiene bucal, es deficiente.⁵²

Carcinoma Verrucoso Oral de Ackerman

Es una variante del carcinoma de células escamosas bien diferenciado, que se caracteriza por ser exofítico con múltiples prominencias y profundas hendiduras. En cavidad bucal se encuentra principalmente en encía, mucosa alveolar y yugal. Presenta mayor predilección por el sexo masculino, en la sexta y séptima década de vida. Considerado como un carcinoma con capacidad limitada de invadir y dar metástasis, en cavidad oral el carcinoma verrucoso representa solamente el 2% al 12% de todas las neoplasias epiteliales. Este tumor es de crecimiento lento, es agresivo localmente, pero bien delimitado. Linfadenopatías cervicales están palpables en muchos casos y metástasis son muy poco frecuentes. De etiología desconocida, el carcinoma verrucoso ha sido asociado al consumo de tabaco

crónico en todas sus variedades y al HPV, 16, 18 y, raramente, 6 y 1. Histológicamente el carcinoma verrucoso se caracteriza por la presencia de un epitelio extremadamente engrosado, con papilas bulbosas que se invaginan hacia el estroma y superficie con marcada hiperparaqueratinización. La lesión es diferenciada, habitualmente no presenta atipias, pudiendo encontrarse displasia leve. La membrana basal se encuentra íntegra y se observan cambios inflamatorios crónicos en el conectivo subyacente. El carcinoma verrucoso tiene un excelente pronóstico, con una tasa de supervivencia a los cinco años, en laringe, de 85%-95%. (Figura 13) ⁵³



*Figura 13. Lesión verrucosa, exofítica, con prominencias.*⁵³

METODOS DIAGNÓSTICOS

En la prevención de lesiones de mucosa bucal malignas es imprescindible la detección temprana de lesiones asociadas al HPV. Por tal razón, es importante el desarrollo de un método gold estándar para detectar HPV en la mucosa oral. Es posible encontrar material genético del HPV tanto en mucosa normal como en lesionada, ya sea en lesiones benignas o malignas. Es posible hallar, en mucosa sana y en relación con el método de estudio utilizado, HPV en un 13 a 40% de las muestras, a través de biopsias, citología exfoliativa (citobrush, hisopo o espátula) o por enjuague bucal.²⁵ La mayor detección de ADN de HPV, es mayor en muestras tomadas en citologías por raspado, que en biopsias; no dependiendo solamente de la técnica de detección (PCR, hibridación in situ, etc).

El diagnóstico de lesiones en mucosa oral, causadas por la infección del HPV, se realiza mediante diferentes técnicas:

- Examen clínico.
- Estudios anatomopatológicos, por biopsia quirúrgica y/o citología.
- Biología molecular:
 - *Técnicas de hibridación (captura híbrida, hibridación in situ, purificación de ADN con reacción de microarrays),
 - *PCR.
- Ensayo de inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA).^{54 55}

Al mismo tiempo, otro de los recursos a tener en cuenta en el diagnóstico del HPV oral es la observación de la presencia de coilocitos en las lesiones, por medio de la histopatología. Según algunos autores, como Premoli de Percoco et al (1993) y Syrjänen et al. (1983), la coilocitosis es un síntoma específico de infección por HPV, que sirve de base para los estudios de biología molecular aunque generalmente no son numerosos en las lesiones orales asociadas con el HPV, excepto en pacientes inmunocomprometidos. Son raros en las verrugas comunes

y se encuentran con mayor frecuencia en el condiloma acuminado. En el papiloma escamoso oral, en general, se ven pocos grupos de coilocitos, normalmente ubicados en la parte superior de las proyecciones digitales; y son altamente sugestivos de la presencia del HPV.⁵⁴

Asimismo, las células coilocíticas se han observado en el epitelio escamoso de la cavidad oral con ADN del HPV positivo y negativo. En un estudio de 50 muestras de amígdalas normales y 34 lesiones displásicas de la cavidad oral y la faringe se observaron células con características coilocíticas en 46 (92%) y 28 (82; 4%) de los casos, respectivamente. Sin embargo, la presencia coilocitos fue independiente de la detección de ADN para el HPV, así como también en muestras displásicas.¹⁸

Krawczy y sus colegas describieron varios informes en los que las células con características coilocíticas también pueden ocurrir en ausencia de HPV, por ejemplo, a causa de la atrofia celular, por tricomonas, o por artefactos que ocurren durante el procesamiento técnico.

Por lo tanto, la detección frecuente de células coilocíticas en el epitelio escamoso de la cavidad oral y las amígdalas orofaríngeas no parece indicar la existencia de una infección productiva por HPV.¹⁸

OBTENCIÓN DE LAS MUESTRAS

Biopsia

Consiste en la extracción escisional o incisional de una muestra directa del tejido del paciente, a fin de establecer un diagnóstico definitivo. La biopsia oral se consigue extrayendo una zona representativa del tejido infectado para someterla, más adelante, a estudios histopatológicos y biomoleculares que refieran diagnósticos específicos y con mínimo margen de error. La eficacia de estos procedimientos para el estudio de afecciones en la cavidad bucal se encuentra debidamente demostrada en los estudios disponibles en la literatura. Las biopsias tienen como

limitante de que no provee información sobre el genotipo del virus infectante, pero poseen la ventaja de informarnos si hay displasia o transformación maligna de las lesiones.^{56 57 25 17}

Toma de muestra con hisopo

Se realiza pasando un hisopo por distintas zonas de la mucosa oral, obteniendo así un exudado del tejido. A partir de un estudio que involucró 85 pacientes, se la considera como una técnica sencilla, fácil, económica y que puede ser empleada en protocolos de estudio.⁶

Citología oral exfoliativa

Consiste en el raspado superficial de la mucosa, en lesiones específicas y se realiza con un cepillo. Este tipo de muestras permite analizar la morfología de las células que se descaman, de la mucosa bucal para la detección de alteraciones, virus y agentes microbiológicos. Se complementa con estudios como la PCR y la hibridación in situ para la identificación del HPV.^{58 59 17}

Toma de muestra con enjuague bucal

Es un medio de recolección de células mínimamente invasivo y muy adecuado para obtener ADN para aplicaciones clínicas y de investigación. Consiste en la realización de enjuagues con reactivos específicos. A través de este procedimiento, se pueden ejecutar estudios de biología molecular efectivos para la determinación de diagnósticos específicos en el epitelio de la cavidad bucal, en mucosa oral sin lesiones.¹⁷

TÉCNICAS PARA EL ANÁLISIS

Estudios anatomopatológicos

Poseen el objetivo específico de identificar alteraciones estructurales y anomalías proteicas y/o genéticas para arribar al diagnóstico. Los estudios anatomopatológicos son considerados una de las herramientas más adecuadas para la detección del HPV en la cavidad bucal. No obstante, no permite la tipifica-

ción precisa del virus, por lo que es necesaria su combinación con otras técnicas para obtener diagnósticos más precisos.¹⁷

Se realizó un estudio de las lesiones orales en el ambulatorio de la Universidad Federal de Sergipe, Brasil siendo el 71.4% en las mujeres. En donde se clasificaron según la histopatología, en displasia epitelial (52.3%), carcinoma de células escamosas (28.6%), papilomas escamosos (14.3%), e hiperplasia (4.8%). Cabe destacar que el 33.3% de las muestras presentaron coilocitos. Según el diagnóstico histopatológico, el HPV se detectó en 2/3 de los casos de papilomas escamosos, en 5/6 de carcinomas, en un caso de hiperplasia y en 9/11 de los casos con displasia. Al realizarse el análisis estadístico, no se encontró asociación entre el genotipo del HPV y el diagnóstico histopatológico ($p > 0.165$)²⁶

Estudios de biología molecular

- Hibridación in situ: es una técnica que involucra el apareamiento de hebras complementarias de ácido nucleico; esta técnica detecta más de 10 copias del ADN viral por célula. Presenta baja sensibilidad y no permite identificación de genotipo exacto.^{60 61 25}

- PCR: Es una técnica biotecnológica que tiene como fin el amplificar o reproducir in Vitro un número de copias de una región específica del ADN, con el objetivo de transcribir una cantidad suficiente de un fragmento para su evaluación. Presenta alta especificidad y sensibilidad.^{56 25}

- ❖ qPCR, o PCR cuantitativa en tiempo real: Este tipo de estudios permite la cuantificación de ADN en 8 órdenes de magnitud. Es utilizado para detectar, caracterizar y cuantificar ácidos nucleicos para numerosas aplicaciones y permite la determinación de las cantidades exactas (relativas o absolutas) de ADN amplificado en las muestras. Tiene una sensibilidad global del 89% y una especificidad del 90%.⁶²¹⁷

❖ nPCR, o nested PCR: realiza la PCR en dos etapas. Este método tiene la ventaja de obtener ADN en concentraciones más altas que los anteriores, lo que lo hace un método muy sensible.¹⁷

- Captura híbrida con tecnología Digene®: es un examen biológico molecular procesado por la técnica de hibridación molecular. En este sentido, la captura híbrida se presenta como un método alternativo eficiente para la detección y tipificación de HPV en lesiones de cavidad bucal. Además, su procedimiento permite que, a través de técnicas sencillas como el cytobrush, se pueda acceder a un diagnóstico efectivo ante posibles infecciones. A pesar de ser un análisis poco empleado, la captura híbrida demuestra ser un método ampliamente efectivo dado que, aún en ausencia de lesiones, permite detectar la presencia viral.¹⁷

Serología

Consiste en el estudio y análisis del suero sanguíneo, especialmente de las reacciones antígeno-anticuerpo in vitro, para detectar la presencia de anticuerpos contra un microorganismo. Las pruebas serológicas para el HPV se ejecutan usando ELISA, o utilizando el modelo de efectos aleatorios binarios para su tipificación. En una revisión sistemática con 1.497 casos y 588 pacientes, utilizándose biopsia y cytobrush para extraer las muestras, se comparó la efectividad para la detección de ADN-HPV entre el examen serológico y el examen histopatológico; encontrándose que, con 1.129 detecciones más que el estudio histopatológico, la serología resultó ser más positiva para la detección de HPV.⁶³¹⁷

PREVENCIÓN PRIMARIA, SECUNDARIA Y TERCIARIA

Las lesiones en mucosas orales ocasionados por el HPV representan una proporción cada vez mayor de los cánceres de cabeza y cuello que podrían convertirse, en las próximas décadas, en un problema de salud pública. Este importante cambio epidemiológico requiere medidas preventivas.

Es destacar que existe evidencia emergente en cuanto a una protección en la infección orofaríngea de HPV en aquellas personas vacunadas previamente.^{64 65}

Prevención primaria

Tiene como objetivo prevenir la aparición de una enfermedad en una población e implica intervenciones que se aplican antes de que haya evidencia de la misma. En este sentido, la vacuna contra HR-HPV cumple un rol fundamental.

Actualmente, los programas profilácticos de vacunación y detección del HPV para la identificación temprana y el tratamiento de lesiones premalignas se están utilizando actualmente para reducir la incidencia de cáncer de cuello uterino, el cual representa el paradigma de la neoplasia maligna provocada por el HPV. Se necesitan con urgencia el desarrollo de estrategias innovadoras y específicas dedicadas a la enfermedad en mucosa oral. Sin embargo el efecto de las vacunas sobre las lesiones en cavidad oral por HPV aún está poco documentado, es probable que estas también sean eficaces contra los OPSCC impulsados por el HPV.⁶⁶

Hasta la fecha la Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA: U.S. Food and Drug Administration) ha aprobado el uso de tres vacunas profilácticas contra el HPV, la vacuna bivalente (Cervarix®) producida por GlaxoSmithKline Biologicals SA® , y las vacunas tetravalente (Gardasil®) y nonavalente (Gardasil9®) producidas por Merck.^{67 68}

Hasta el momento, solo un estudio ha evaluado el potencial preventivo de la vacuna contra el HPV en las infecciones orales por HPV. En este trabajo, Herrero

et al. han observado que la prevalencia de infección oral por HPV 16 / 18 se redujo, 4 años después de la vacunación, en un 93% en las personas vacunadas en comparación con las que no fueron vacunadas.⁶⁹

La vacuna bivalente está dirigida contra los tipos del HPV de alto riesgo 16 y 18; es elaborada en una línea celular de insecto infectada con un vector de baculovirus llamado *Trichoplusia ni* y contiene como adyuvantes, ASO4 (hidróxido de aluminio) y el lípido A monofosforilado (MPL, monophosphoryl lipid A), tiene la propiedad de activar la respuesta inmune inespecífica mediante el receptor 4 tipo Toll <TLR4, Toll like receptor 4>. Esta vacuna bivalente ha demostrado gran eficacia contra las infecciones persistentes y lesiones de alto grado.⁶⁷⁷⁰

Con respecto a la vacuna tetravalente, desde el 2006, la FDA recomienda su uso tanto en hombres como mujeres. Para que sea efectiva, debe ser, como todas las vacunas de su tipo, aplicada antes de la primera relación sexual. Está dirigida contra dos genotipos de HPV HR (16 y 18) y dos HPV LR (6 y 11). Tuvo su origen en un sistema de levadura denominado *Saccharomyces cerevisiae* y tiene como adyuvante AAHS (sulfato de hidroxifosfato aluminio amorfo).^{71 72}

Recientemente, la FDA aprobó en hombres y mujeres el uso de Gardasil9®, vacuna nonavalente dirigida contra los tipos de HPV-BR (6, 11) y HPV-AR (16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58). Esta vacuna es una nueva versión de la vacuna tetravalente producida por Merck y se ha desarrollado bajo sus mismos principios representando un avance importante en la prevención del cáncer, ya que protege adicionalmente contra los tipos de HPV 31, 33, 45, 52 y 58.

Las vacunas bivalentes y cuadrivalentes se autorizaron originalmente con un programa de tres dosis, e inducen fuertes respuestas inmunes. Se cree que el principal efector de la protección es el anticuerpo IgG, que puede llegar al sitio de la infección por transudación del suero y por exudación en sitios de trauma que exponen la membrana basal a la infección, como se ha demostrado en modelos animales. Los títulos de anticuerpos contra L1 alcanzan su pico poco después de

la tercera inyección y luego de una caída inicial y una meseta de la concentración. Fue evaluado durante unos 10 años y se han informado altas concentraciones sostenidas durante este tiempo, lo que sugiere que los anticuerpos contra ambas vacunas probablemente durarán décadas.^{67 70}

Finalmente, debido al hecho de que la infección oral por HPV es causada principalmente por el contacto orogenital con el reservorio natural de estos virus, la disminución en la prevalencia de infección anogenital por HPV debido a la vacunación podría reducir indirectamente la incidencia general de infección oral por HPV.^{73 74}

Los hombres son hasta 4 veces más afectados por lesiones malignas causadas por el HPV (9,31, casi el 80% de todos los casos), por ende es necesario resaltar la importancia de la vacunación en este grupo.

Varios estudios epidemiológicos han enfatizado diferencias significativas entre la infección genital y oral por HPV. La infección genital ocurre generalmente de 2 a 5 años después del inicio de la actividad sexual, mientras que las pruebas orales de HPV alcanzan su punto máximo una década más tarde. Para prevenir eficazmente las lesiones orales por HPV, la inmunidad inducida por la vacuna debe mantenerse durante al menos 2 a 3 décadas, si nos referimos a la edad recomendada (9-12 años). Sin embargo, se desconoce la eficacia de la vacuna durante un período tan largo.⁶⁶

Las vacunas terapéuticas, diseñadas para inducir regresión de las lesiones existentes asociadas al HPV, están en desarrollo pero disponibles clínicamente (vacuna peptídica p16 y vacuna VGX-3-100).^{75 76}

Prevención secundaria

El objetivo de la prevención secundaria es detectar una enfermedad en sus primeras etapas de desarrollo, previas al desarrollo de los síntomas, y detener su progresión con métodos de tratamiento más leves que dirijan a una probabilidad

de recuperación mayor. Ya que su evolución natural se caracteriza por el desarrollo de lesiones precancerosas mucho antes de la aparición del cáncer.⁶⁶ Es importante el seguimiento posterior, por las recurrencias y descartar la presencia de HPV en mucosas sin lesiones.

Prevención terciaria

El objetivo principal de este tipo de prevención es la profilaxis y el control de la morbilidad causada por la terapéutica, así como también por la enfermedad en sí. La tasa de recurrencia de lesiones mucosas malignas relacionadas con el HPV es alrededor del 25% dentro de los 24 meses posteriores al tratamiento.^{77 78}

En un estudio de cohorte prospectivo, efectuado por Rettig et al., con pacientes con HPV-OPC, diagnosticados de 2009 a 2013, en 4 centros académicos de cáncer de nivel terciario en los Estados Unidos, se buscó determinar si la detección de ADN del HPV en los enjuagues orales después del tratamiento para el HPV-OPC se asocia con recurrencia y supervivencia. Se concluyó que los pacientes en quienes después del tratamiento persistía la detección de ADN viral, tuvieron una recurrencia de la enfermedad en el 100% de los casos dentro del año. Otros dos estudios Chuan y col., y Ahn et al., obtuvieron resultados similares. Por lo que el ADN viral, persistente en los enjuagues bucales posteriores al tratamiento, se asocia con un pronóstico desfavorable. Es una herramienta potencial para la vigilancia a largo plazo.^{79 66}

TRATAMIENTOS

La mayoría de los tratamientos demostraron ser eficaces para la eliminación de las lesiones de mucosa oral por infección de HPV en la cavidad bucal y se consiguieron, además, resultados favorables en la evolución clínica. Es preciso el establecimiento de la educación y motivación del paciente, así como también la creación de conciencia acerca del cumplimiento de los controles para la reevaluación, el control de posibles recidivas y el mantenimiento de la salud bucal, haciendo énfasis en la importancia de detectar a tiempo el grado de malignidad.⁸⁰¹⁷

La terapéutica de las lesiones es variable, dependiendo del tipo de lesión, tamaño y compromiso de estructuras adyacentes. Para llegar al diagnóstico definitivo, es necesario realizar la biopsia, o escisión quirúrgica de la lesión, con el objetivo de llevar a cabo los estudios de histopatológicos, hibridación in situ y análisis inmunohistoquímico.⁸⁰ Si nos encontramos ante lesiones benignas como verrugas, MEH, y condilomas en algunos casos, el diagnóstico es clínico y el tratamiento es tópico, en la práctica clínica no se realizan estudios anatomopatológicos, ni serológicos. En cambio en lesiones potencialmente malignas, como la leucoplasia oral, eritroplasia y carcinoma de células escamosas es imperativo la realización de estudios diagnósticos correspondientes, y el tratamiento es principalmente quirúrgico.

QUÍMICOS

Ácido Tricloroacético

Es un agente cáustico que desnaturaliza, precipita y destruye las verrugas por coagulación química de las proteínas y destrucción directa del ADN viral. Al aplicar este producto, el epitelio toma una coloración blanca intensa por la quemadura. En una concentración al 80%, los resultados fueron positivos.⁸¹

En un estudio, se destaca que se puede requerir más de una aplicación para eliminar completamente todas las lesiones. Además de esto se recalcó el bajo costo de este tratamiento, y lo poco traumático que resulta.¹⁷

A partir de la comprobación de la eficacia del TCA, en un estudio, se concluye que este se debe usar al 90%, para que tenga propiedades cáustica, corrosiva y hemostática y que al ser aplicada sobre la piel, mucosas o tejidos patológicos, provoque la destrucción de las células por acción química originando necrosis. Con el correr de los días, se regenera la piel con tejido libre de lesiones.⁸²

Se realizó un estudio de cohorte prospectivo en 20 pacientes con lesiones orales, de los cuales, el 65% fueron diagnosticados con hiperplasia epitelial focal, el 20% tenía verrugas vulgares y el 15% tiene condilomas acuminados. La aplicación de TCA a las lesiones orales asociadas al HPV demostró ser un tratamiento alternativo no quirúrgico útil, ya que la resolución de las lesiones se logró de forma atraumática en un lapso de 45 días con 3 aplicaciones de 30-60 segundos cada una.⁸³

Podofilino

Utilizado al 10-25%. Es un agente antimitótico que destruye las verrugas induciendo su necrosis. Esta puede ser aplicada a verrugas únicas. Por la absorción sistémica se pueden desencadenar una serie de efectos adversos que incluyen supresión de medula ósea, disfunción hepatocelular, compromiso neurológico, alucinaciones y dolor abdominal agudo.⁸⁴

Podofilotoxina

Al igual que la Podofilina, es una droga antimitótica que destruye a las verrugas induciendo su necrosis. Está disponible para uso domiciliarios como solución que se utiliza con un aplicador. Las aplicaciones se realizan dos veces al día por tres días consecutivos seguido por cuatro días sin tratamiento por un total de cuatro ciclos. Aplican las mismas restricciones a la terapia con Podofilina tal como no usarla en un volumen que exceda los 0,5 ml/por día y limitando el área a tratar a 10 cm². El área deberá ser lavada seis a ocho horas después del tratamiento. Puede desarrollarse dolor local moderado o ulceración local. Su seguridad durante

el embarazo no ha sido comprobada y por lo tanto se aconseja el uso de un método anticonceptivo efectivo.⁸⁴

INMUNOMODULADORES

Imiquimod

Es un potenciador de la inmunidad, presente en forma tópica, que actúa como inmunomodulador local, amplificando la respuesta inmune celular e induciendo la liberación de citoquinas, en especial interferón A, interleuquina-2 y factor de necrosis tumoral A.

La droga se aplica a las verrugas una vez al día antes de acostarse en días alternos para un total de tres dosis en un periodo de siete días. El régimen puede ser repetido hasta que las lesiones desaparezcan pero por no más de 16 semanas. El área tratada deberá ser lavada con agua y jabón transcurridas de 6 a 10 horas desde la aplicación del medicamento.^{84 85}

5-fluoracilo

Es un agente antineoplásico, un antimetabolito de pirimidina fluorada que funciona como un inhibidor de la timidilato sintetasa, bloqueando la síntesis de ADN. Una vez administrado, el medicamento se concentra especialmente en el tejido neoplásico. En una revisión sistemática que incluyó ensayos aleatorizados, fueron examinadas variables en cuanto a métodos y calidad pero la evidencia aportada por estos estudios fue débil. Las tasas de curación fueron variables, y aunque con el 5-FU se obtienen resultados terapéuticos, son inferiores a los observados con 5-FU + In α -2a (dosis alta) y 5-FU + láser CO2 + In α -2a (dosis alta). La evidencia de los estudios revisados mostró que el 5-FU tuvo mejores resultados para la curación que el placebo o ningún tratamiento. Sin embargo, se concluyó que los beneficios y los riesgos no se han determinado con claridad y se necesitan más estudios.^{55 86}

Interferón

Son citoquinas o proteínas, que se producen en el cuerpo en respuesta a una noxa y se encargan de modificar la respuesta biológica. Existen tres tipos principales de interferones: el interferón alfa, beta y gamma. Estos agentes impiden la replicación de células infectadas. Además, activan células asesinas naturales, linfocitos T y macrófagos, los cuales se encargan de la destrucción de estas células. Los interferones son agentes que han sido utilizados como complementos en radioterapia y quimioterapia.⁸⁷

Otra alternativa terapéutica para el tratamiento de lesiones por HPV es el interferón humano recombinante alfa 2b (IFN-2b).

En un estudio observacional retrospectivo longitudinal realizado en el período comprendido entre el 01/02/2014 y el 30/09/2015, se evaluaron las historias clínicas de 45 niños y adolescentes que recibieron 300.000 UI de IFN-2b intraleSIONAL o subcutáneo cada dos meses para el tratamiento de lesiones mucosas por HPV recalcitrantes.

El 81,5% de los pacientes presentó mejoría clínica. El 42,1% presentó una respuesta total y el 39,4% una respuesta parcial. El 15,8% de los pacientes no tuvo respuesta. El 2,7 % de los pacientes manifestó recaída y ningún paciente presentó progresión.⁸⁸

Inmunoterapia

Consiste en la manipulación del sistema inmune del huésped en el tratamiento de enfermedades. Incluye la inmunización activa y pasiva. En un caso clínico que se presentó en 2011, se realizó inmunoterapia, que fue aplicada por un ciclo, mostrando resultados no satisfactorios.⁸⁹ Los estudios no son concluyentes sobre la eficacia y la seguridad de estos.

QUIRÚRGICOS/FÍSICOS

Cirugía

Ofrece como ventaja la eliminación rápida de la lesión, con tasas de efectividad de hasta un 90%. La elección de este tratamiento depende del tamaño, número y localización de las lesiones. La escisión quirúrgica tiende a causar menos dolor cuando la comparamos con otras técnicas para la eliminación física de las lesiones. Otros autores plantean que está asociada con altas tasas de recurrencia, así como con la posibilidad de sangrado, cicatrices e infecciones bacterianas. Este tratamiento se pudo observar en un estudio, donde luego de la escisión quirúrgica, se logró eliminar el total de las lesiones en el 80% de los pacientes, mientras que el 20% restante requirió de una segunda cirugía.¹⁷

En la bibliografía existen escasos reportes clínicos donde avalan el tratamiento quirúrgico en lesiones múltiples. Esto puede deberse a la generación de recidivas por el virus latente, adyacente al lecho quirúrgico, y, por ello, deben considerarse otras alternativas de tratamiento.⁹⁰

Electrocoagulación

Este procedimiento permite la división del tejido mediante la energía creada por una corriente alterna de alta frecuencia la cual incrementa la temperatura tisular con la punta del instrumento para lesionar y seccionar la membrana celular.

Ha sido señalado que el daño tisular creado por el cauterio tiene un efecto adverso sobre el proceso normal de cicatrización ya que compromete la fuerza de tensión de los tejidos o retarda el tiempo de cicatrización. El electrocauterio fue utilizado, en un caso clínico, con la escisión quirúrgica en lesiones de paladar y zona papilar a nivel de los dientes 11 y 21 y se realizó toma de biopsia, reevaluación, y mantenimiento. En otro estudio, así mismo, se removió la totalidad de la lesión y se realizaron controles mensuales en el primer semestre y trimestrales en el año siguiente, sin recidivas.¹⁷

En los casos en los que se opta por electrocirugía y cirugía con láser se deben de utilizar mascarillas quirúrgicas y extractores de humo dado la presencia de virus viable en los extractores.^{32 91}

Láseres

Dentro de las ventajas de la cirugía asistida por láser podemos nombrar las siguientes: una excelente hemostasia, una alta precisión en la destrucción del tejido, la ausencia de suturas, la esterilización de heridas y el mínimo dolor y edema postoperatorios.¹⁷

Aunque la efectividad de la ablación quirúrgica con láser de CO2 es también alta, generalmente se la reserva para lesiones extensas y aquellas que han demostrado ser resistentes a otras terapias. En tales casos, el procedimiento es realizado en un quirófano bajo anestesia regional y, a causa de la potencial liberación de partículas de HPV, debe ser realizado utilizando un aspirador de humo adecuado.⁸⁴

En un reporte de un caso de un varón de 61 años que presentaba hiperqueratosis verrucosa oral tratada con cirugía con láser de diodo, el seguimiento durante un período de 2 años demostró la continuación de la remisión clínica.⁹²

En otro caso, de un paciente masculino de 64 años, en el examen intraoral, se observó una lesión papilomatosa blanca, de 3x5 mm localizada en el arco palatofaríngeo izquierdo. Las hipótesis diagnósticas fueron el papiloma escamoso y la verruga común. El tratamiento propuesto fue la escisión quirúrgica con láser de diodo.⁹³

Criocirugía

Es un método que permite la destrucción tisular controlada mediante el frío extremo de los tejidos benignos y malignos. Es una técnica que destruye las lesiones por congelamiento del agua dentro de la mitocondria.⁸⁴

Se hizo un estudio descriptivo y transversal para evaluar los resultados de la criocirugía en el tratamiento de la hiperplasia papilomatosa del paladar. Predominó el sexo femenino (15 para 62,5 %) y el grupo etario de 60 años y más en ambos sexos (42,5%). Teniendo en cuenta la relación existente entre el tiempo de congelación y la respuesta al tratamiento crioterapéutico, se observa que el 95,0 % de los pacientes tratados curaron sin dificultad, 30 recibieron un tiempo de congelación entre 20 y 30 segundos (96,7 %) y 5 entre 31 y 40 (83,3 %).

En los últimos años, la criocirugía ha devenido el método idóneo para tratar las lesiones tumorales de la mucosa bucal. En un estudio que incluyó a 40 pacientes se concluyó que es un método seguro y eficaz para regenerar los tejidos lesionados del epitelio bucal cuando se producen enfriamientos súbitos con deshielos lentos y espontáneos, ya que en la mayoría de los pacientes tratados se consigue la reparación y regeneración del epitelio tisular en el menor tiempo posible (entre 7 y 14 días).⁶⁰

Escisión quirúrgica con bisturí en frío

Es un tratamiento mediante intervención quirúrgica que procura dejar bordes libres en la lesión empleando el bisturí en frío. En un caso clínico, se llegó a la conclusión de que es una solución adecuada para erradicar lesiones de la mucosa oral producidas por HPV sin dejar secuelas.⁵⁵

CONCLUSIONES

Consideramos que hay escasa información disponible sobre lesiones del HPV en mucosa oral. La evidencia estudiada, sobre la etiología de las lesiones en cavidad oral, es clara en la etapa invasiva de la neoplasia, pero no así en las lesiones precancerosas, lo que retrasa el diagnóstico y en consecuencia el tratamiento. Cabe recordar que en lesiones de la mucosa oral se debe utilizar el término potencialmente maligno, pues no todas las alteraciones progresarán a cáncer.

Las lesiones mucosas más frecuentemente encontradas son las verrugas, las lesiones papuloides son aspecto vegetante y las leucoplasias en la práctica cotidiana. Es importante destacar el rol de controlar los factores de riesgo para evitar el desarrollo de lesiones en mucosas sobre todo en aquellos pacientes que ya presentan antecedentes de HPV genital. La incidencia de las lesiones orales es mayor en hombres que en mujeres.

En relación al diagnóstico, los estudios histopatológicos figuran en las investigaciones como el procedimiento más utilizado en el estudio de lesiones orales por HPV. A pesar de que es una técnica invasiva, sigue siendo un estudio efectivo y económico. En cuanto a las técnicas de análisis para la tipificación viral, es la técnica de PCR es la más empleada en la actualidad, según demuestra la evidencia.

Es de suma importancia la sospecha clínica de las lesiones mucosas. En cuanto al tratamiento se observó que la cirugía convencional son las técnicas terapéuticas más utilizadas en los estudios analizados. Tanto su efectividad en la eliminación de lesiones como la disminución de su constante recidiva, las posicionan como técnica adecuada en el abordaje de esta infección en cavidad bucal.

Finalmente, queda por resaltar que es necesario realizar futuros estudios sobre el diagnóstico serológico en la detección del HPV en mucosa oral, a pesar de los altos costos y los inconvenientes técnicos.

Según nuestro punto de vista es primordial realizar estrategias primarias y secundarias de prevención, como ampliar los programas de vacunación y ejecutar programas que faciliten la detección y el tratamiento de lesiones precancerosas.

BIBLIOGRAFIA

1. Hernández Guerrero, J.C.; Jacinto Alemán, L.F.; Jiménez Farfán, M.D.; y col. "Prevalence trends of oral squamous cell carcinoma. Mexico City's general hospital experience". *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18(2):306-311.
2. Crosignani, P.; De Stefani, A.; Fara, G.M.; et al. "Towards the eradication of HPV infection through universal specific vaccination". *BMC Public Health Springer Sci + Business Media*. 2013;13(1):642.
3. Grispan, D. Enfermedades por virus y rickettsias. In: Mundi E, ed. Cap. XXI. "Enfermedades de La Boca". 1° ed. Bs. As.; 1976:913-915/959-971.
4. Strassburg, M. y Knolle, G. Enfermedades víricas con manifestación oral. In: Marban libros SL, ed. *Mucosa Oral. Atlas a Color de Enfermedades*. 3° ed. España; 1996:231-234.
5. Villa, L.L.; Ault, K.A.; Giuliano, A.R.; et al. "Immunologic responses following administration of a vaccine targeting human papillomavirus Types 6, 11, 16, and 18". *Vaccine*. 2006;24:5571-5583.
6. Cab Sánchez, B.G.; Hernández Solís, S.E.; Rueda Gordillo, F.; y col. "Epidemiología de la infección oral por VPH en sujetos jóvenes sanos". *Rev Chil Infectol*. 2017;34(6):557-562.
7. Shigeishi, H. and Sugiyama, M. "Risk Factors for Oral Human Papillomavirus Infection in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis". *J Clin Med Res*. 2016;8(10):721-729.
8. Chen, Q.; Zeng, X.; et al. "Case Based Oral Mucosal Diseases". 1° ed. Springer, ed. Chengdu, Sichuan, China: Springer Singapore; 2018; 9:161-167
9. Knežević, M. "The role of human papillomavirus (HPV) in the development of benign and malignant changes of the oral mucosa". Sveučilište u Zagrebu. Stomatološki fakultet. Zavod za oralnu medicinu. 2016:1-57.
10. Jin, X. and Zeng, X. "Human Papillomavirus Infections of Oral Mucosa". In: *Case Based Oral Mucosal Diseases*. Springer Singapore; 2018:161-167.
11. Deichler, J.; Martínez, R.; Niklander, S.; et al. "Solitary intraosseous neurofibroma of the mandible". *Apropos of a case. Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2011;16(6):704-707.
12. Louvanto, K.; Sarkola, M.; Rintala, M.; et al. "Breast Milk Is a Potential Vehicle for Human Papillomavirus Transmission to Oral Mucosa of the Spouse". *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(7):627-630.

13. Criscuolo, M.; Belardinelli, P.; Morelatto, R.; et al. "Prevalence of oral human papillomavirus (HPV) in the adult population of Córdoba, Argentina". *Transl Res Oral Oncol*. 2018. doi:10.1177/2057178x18757334
14. Dalla Torre, D.; Burtscher, D.; Sölder, E.; et al. "The correlation between the quality of oral hygiene and oral HPV infection in adults: a prospective cross-sectional study". *Clin Oral Investig*. 2019;23(1):179-185.
15. Gutiérrez, R.A.; Colacino, M.; Picconi, M.A.; y col. "Detección y Tipificación de HPV En Lesiones Orales". 2006; 12(2) 114-119.
16. De la Fuente villarreal, D.; Guzmán López, S.; Barboza Quintana, O. y González Ramírez, R.A. "Biología del Virus del Papiloma Humano y técnicas de diagnóstico". *Medicina Universitaria*. Elsevier. 2010; 12(49):231-238.
17. Roca Brito, A.J.; Rojas Ramírez, C.B.; Chacón Narvaéz E.E.; y col. "Diagnósticos y tratamientos de la infección por VPH en cavidad bucal". *Revisión Sistemática. Rev Venez Investig Odontológica la IADR*. 2019;7:150-179.
18. Prigge, E.S.; Von Knebel Doeberitz, M.; Reuschenbach, M. "Clinical relevance and implications of HPV-induced neoplasia in different anatomical locations". *Mutat Res Mutat Res*. 2017;772:51-66.
19. Bouvard, V.; Baan, R.; Straif, K.; et al. "A review of human carcinogens. Part B: biological agents". *Lancet Oncol*. 2009;10(4):321-322.
20. Zambrano Ríos, D.; Fernández, F.; Matta Miramar, A.; et al. "Human papilloma virus detection in oral mucosa of women from Cali, Colombia", *Infectio*. 2019; 23(3):266-270.
21. Reuschenbach, M.; Huebbers, C.U.; Prigge, E.S.; et al. "Methylation status of HPV16 E2-binding sites classifies subtypes of HPV-associated oropharyngeal cancers". *Cancer*. 2015;121(12):1966-1976.
22. Lawrence, M.S.; Sougnez, C.; Lichtenstein, L.; et al. "Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas". *Nature*. 2015;517(7536):576-582.
23. Gonzalez Losa, M. del R.; Barrera, E.S.; Herrera Pech, V.; et al. "Epidemiology of oral HPV in the oral mucosa in women without signs of oral disease from Yucatan, Mexico". *Brazilian J Microbiol*. 2015;46(1):301-306.
24. Plummer, M.; De Martel, C.; Vignat, J.; et al. "Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis". *Lancet Glob Heal*. 2016;4(9):609-616.
25. Medina, M.L.; Medina, M.G. y Medina, L.A. "Consideraciones actuales sobre

la presencia de papilomavirus humano en la cavidad oral". Av Odontoestomatol. 2010;26(2):71-80.

26. Ribeiro, M.G.M.; Marcolino, L.D.; Ramos, B.R. de A; et al. "High prevalence of human papillomavirus (HPV) in oral mucosal lesions of patients at the ambulatory of Oral Diagnosis of the Federal University of Sergipe, Northeastern Brazil", J Appl Oral Sci. 2017; 25(1):69-74.
27. Hartwig, S.; Baldauf, J.J.; et al. "Estimation of the epidemiological burden of HPV-related anogenital cancers, precancerous lesions, and genital warts in women and men in Europe: Potential additional benefit of a nine-valent second generation HPV vaccine compared to first generation HPV vaccines. *Papillomavirus Res.* 2015;1:90-100.
28. Agulló, M.B. "*La epidemiología de la infección del VPH*", Institut Català d'Oncologia, PREC. 2018:1-38
29. Chaturvedi, A.K.; Graubard, B.I.; Broutian, T.; et al. "NHANES 2009-2012 findings: Association of sexual behaviors with higher prevalence of oral oncogenic human papillomavirus infections in U.S. men". Cancer Res. 2015;75(12):2468-2477.
30. Bermejo, A.; Rodriguez, E.; Leiro V. y col. "Consenso Sobre HPV y HSV 1 y 2". Sociedad Argentina de Dermatología. 2016.
31. Jaled, M.M. y Moreno, H.C. "Virus Papiloma Humano (HPV). Parte II - Clínica y Terapéutica". Hospital de Infecciosas "F. J. Muñiz". CABA, Rep. Argentina. 2009.
32. Atienzo, P.C.; Vega Memije, M.E.; et al. "Presencia Del Virus Papiloma Humano En La Cavidad Oral: Revisión y Actualización de La Literatura Presence of Human Papillomavirus in Oral Cavity: Review and Update of Literature". Int. J. Odontostomat. 2015; 9(2):233-238.
33. Gupta, S. y Gupta, S. "Role of human papillomavirus in oral squamous cell carcinoma and oral potentially malignant disorders: A review of the literature". Indian J Dent. 2015;6(2):91.
34. Evans, M.F.; Matthews, A.; Kandil, D.; et al. "Discrimination of "Driver" and "Passenger" HPV in Tonsillar Carcinomas by the Polymerase Chain Reaction, Chromogenic In Situ Hybridization, and p16 INK4a Immunohistochemistry". Head Neck Pathol. 2011;5(4):344-348.
35. Feller, L.; and Lemmer, J. "Oral Leukoplakia as It Relates to HPV Infection: A Review". Int. J. Dent. 2012. Accessed May 9, 2020.<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3299253/>.
36. Szarka, K.; Tar, I.; Feher, E.; et al. "Progressive increase of human

- papillomavirus carriage rates in potentially malignant and malignant oral disorders with increasing malignant potential". *Oral Microbiol Immunol.* 2009;24(4):314-318.
37. Izaguirre Bordelois, M. y Soriano González, B.I. "Características histopatológicas de la leucoplasia bucal homogénea". MEDISAN. Santiago de Cuba. 2011; 15(9)
 38. Martínez Sahuquillo, M. A.; Gallardo Castillo, I. y col. "La leucoplasia oral: Su implicación como lesión precancerosa". *Av Odontoestomatol.* Madrid. 2008; 24(1).
 39. Ornelas Chávez, M.N. y col. Identificación Oportuna de lesiones en cavidad bucal. *Rev Context Odontológico.* 2018;(3461):3-7.
 40. Muñoz Baltar, J. y Abad Hernández, M. "HPV Y LESIONES DE CAVIDAD ORAL". *Odontología.* Universidad de Salamanca. 2016:4-11.
 41. Martínez, C.; Hernández, M.; Martínez, B. y Adorno, D. "Frecuencia de displasia epitelial y carcinoma escamoso en mucosa oral y orofaríngea en Chile, entre los años 1990 y 2009". *Rev Med Chil.* 2016;144(2):169-174.
 42. Bermudo Fuenmayor, M. "Infección por HPV en los resultados de tratamiento del cáncer oral". Univ. de Sevilla. Fac. de odont. España. 2017.
 43. Chaturvedi, A.K.; Anderson, W.F.; Lortet Tieulent, J.; et al. "Worldwide trends in incidence rates for oral cavity and oropharyngeal cancers". *J Clin Oncol.* 2013;31(36):4550-4559.
 44. Khot, K.P.; Deshmane, S. y Choudhari, S. "Human Papilloma Virus in Oral Squamous Cell Carcinoma - The Enigma Unravelled". *Chin J Dent Res.* 2016;19(1):17-23.
 45. Stein, A.P.; Saha, S.; Kraninger, J.L.; et al. "Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal cancer". *Cancer J (United States).* 2015;21(3):138-146.
 46. Arbyn, M.; De Sanjosé, S.; Saraiya, M.; et al. "EUROGIN 2011 roadmap on prevention and treatment of HPV-related disease". *Int J Cancer.* 2012;131(9):1969-1982.
 47. Mehanna, H.; Beech, T.; Nicholson, T.; et al. "Prevalence of human papillomavirus in oropharyngeal and nonoropharyngeal head and neck cancer - Systematic review and meta-analysis of trends by time and region". *Head Neck.* 2013;35(5):747-755.
 48. Lam, E.W.H.; Chan, J.Y.W.; Chan, A.B.W.; et al. "Prevalence, clinicopathological characteristics, and outcome of human papillomavirus-

- associated oropharyngeal cancer in southern Chinese patients". *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(1):165-173.
49. Wagner, S.; Wittekindt, C.; Reuschenbach, M.; et al. "CD56-positive lymphocyte infiltration in relation to human papillomavirus association and prognostic significance in oropharyngeal squamous cell carcinoma". *Int J Cancer.* 2016;138(9):2263-2273.
 50. Halec, G., Schmitt, M.; Egger, S.; et al. "Mucosal alpha-papillomaviruses are not associated with esophageal squamous cell carcinomas: Lack of mechanistic evidence from South Africa, China and Iran and from a world-wide meta-analysis". *Int J Cancer.* 2016;139(1):85-98.
 51. Tinhofer, I.; Jöhrens, K.; Keilholz, U.; et al. "Contribution of human papilloma virus to the incidence of squamous cell carcinoma of the head and neck in a European population with high smoking prevalence". *Eur J Cancer.* 2015;51(4):514-521.
 52. Dalla Torre, D.; Burtscher, D.; Sölder, E.; et al. "The correlation between the quality of oral hygiene and oral HPV infection in adults: a prospective cross-sectional study". *Clin Oral Investig.* 2019;23(1):179-185.
 53. Dorati, P. "Carcinoma Verrugoso de Ackerman: clínica y semiología. Reporte de dos casos". *Fac. de Odontología. La Plata, Argentina. Póster.* 2017
 54. Da Silva, E.J.; Corrêa, M.M.J.; Santos, M.A.T. y Flores, L.D.S. "Considerações relacionadas ao diagnóstico e tratamento do papilomavírus humano (HPV) em cavidade oral". *Rev Odontol da Univ Cid São Paulo.* 2016;28(2):117.
 55. Gleason, A.G.; González Ponce, D.M.S y Gaspar DV. "Diagnóstico y tratamiento de un papiloma solitario de lengua. Reporte de caso y revisión de la literatura". *Rev Odontológica Mex.* 2016;20(1):39-43.
 56. Pennacchiotti, G.; Sáez, R.; Martínez, M.J.; Cárcamo, M. y Montes, R. "Prevalencia del virus papiloma humano en pacientes con diagnóstico de carcinoma escamoso de la cavidad oral", *Rev Chil Cir.* 2016; 68(2):13
 57. Estrada Pereira, G.A.; Marquez Filiu, M.; González Heredia, E.; y col. "Infección por virus del papiloma humano en la cavidad bucal. MEDISAN", 2015. Accessed May 10, 2020. URL. Disponible en: <http://www.medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/205>. Published 2015.
 58. Marques, M. da P.C.; Bussoloti Filho, I.; Rossi, L.M.; Andreoli, M.A.; Cruz, N.O. "Comparative study between biopsy and brushing sampling methods for detection of human papillomavirus in oral and oropharyngeal cavity lesions", *Braz j otorhinolaryngol.* 2015: 598-603.

59. Cavalcanti, É.F.F.; Silva, C.R.; Ferreira, D.C.; et al. "Detecção do papilomavírus humano em biofilme dental e no colo uterino de uma adolescente grávida", *Sao Paulo Med J.* 2016;134(1):88-91.
60. Estrada Pereira, G.A.; Marquez Filiu, M.; Ramón Giménez, R. y col. "Criocirugía en el tratamiento de pacientes con hiperplasia papilomatosa del paladar", *MEDISAN.* 2015;19(10). Accessed May 9, 2020. URL. Disponible en: <http://www.medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/471>.
61. Syrjänen, S.; Lodi, G.; von Bültzingslöwen, I, et al. "Human papillomaviruses in oral carcinoma and oral potentially malignant disorders: A systematic review", *Oral Dis.* 2011;17:58-72.
62. Neidler, S. What are the differences between PCR, RT-PCR, qPCR, and RT-qPCR?. Enzo Life Sciences. Accessed June 10, 2020. Disponible en: <https://www.enzolifesciences.com/science-center/technotes/2017/march/what-are-the-differences-between-pcr-rt-pcr-qpcr-and-rt-qpcr?/>.
63. Chaitanya, N.; Allam, N.; Gandhi Babu, D.; Waghay, S.; Badam, R.; Lavanya, R. "Systematic meta-analysis on association of human papilloma virus and oral cancer", *J Cancer Res Ther.* 2016; 12(2):969-974.
64. Schlecht, N.F.; Masika, M.; et al. "Risk of Oral Human Papillomavirus Infection Among Sexually Active Female Adolescents Receiving the Quadrivalent Vaccine". *JAMA Netw open.* 2019;2(10) doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.14031
65. Chaturvedi, A.K.; Graubard, B.I.; et al. "Prevalence of Oral HPV Infection in Unvaccinated Men and Women in the United States, 2009-2016". *JAMA - J Am Med Assoc.* 2019;322(10):977-979. doi:10.1001/jama.2019.10508
66. Mirghani, H.; Jung, A.C.; Fakhry, C. "Primary, secondary and tertiary prevention of human papillomavirus-driven head and neck cancers", *Eur J Cancer.* 2017; 78:105-115.
67. Morales, L. L.A.; Rincón, R. D.F. y Rincón Orozco, B. "Avances en el desarrollo de nuevas vacunas profilácticas y terapéuticas contra el Virus del Papiloma Humano", *Rev la Univ Ind Santander Salud.* 2016;48(3): 385-391.
68. Handisurya, A.; Schellenbacher, C.; Haitel, A.; et al. "Human papillomavirus vaccination induces neutralising antibodies in oral mucosal fluids". *Br J Cancer.* 2016;114(4):409-416. doi:10.1038/bjc.2015.462
69. Herrero, R.; Quint, W.; Hildesheim, A.; et al. "Reduced Prevalence of Oral Human Papillomavirus (HPV) 4 Years after Bivalent HPV Vaccination in a Randomized Clinical Trial in Costa Rica". Ramqvist T, ed. *PLoS One.*

2013;8(7)

70. Herrero, R.; González, P.; Markowitz, L.E. "Present status of human papillomavirus vaccine development and implementation", *Lancet Oncol.* 2015;16(5):206-216.
71. Bruni, L.; Serrano, B.; Bosch, X. y Castellsagué, X. "Vacuna frente al virus del papiloma humano. Eficacia y seguridad". *Enf Inf Y Microb Clin.* 2015;33(5):342-354.
72. Zhai, L.; Yadav, R.; Kunda, N.K.; et al. "Oral immunization with bacteriophage MS2-L2 VLPs protects against oral and genital infection with multiple HPV types associated with head & neck cancers and cervical cancer". *Antiviral Res.* 2019;166:56-65.
73. Bosch, F.X.; Moreno, D.; Redondo, E.; Torné, A. "Human papillomavirus nonavalent vaccine. Update 2017", *Semergen.* 2017;43(4):265-276.
74. Joura, E.A.; Giuliano, A.R.; Iversen, O-E; et al. "A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women", *N Engl J Med.* 2015;372(8):711-723.
75. Reuschenbach, M.; Pauligk, C.; Karbach, J.; et al. "A phase 1/2a study to test the safety and immunogenicity of a p16INK4a peptide vaccine in patients with advanced human papillomavirus-associated cancers", *Cancer.* 2016; 122(9):1425-1433.
76. Trimble, C.L.; Morrow, M.P.; et al. "Safety, efficacy, and immunogenicity of VGX-3100, a therapeutic synthetic DNA vaccine targeting human papillomavirus 16 and 18 E6 and E7 proteins for cervical intraepithelial neoplasia 2/3: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2b trial". *Lancet.* 2015;386:2078-2088. doi:10.1016/S0140-6736(15)00239-1
77. Lang Kuhs, K.A.; Anantharaman, D.; Waterboer, T.; et al. "Human papillomavirus 16 E6 antibodies in individuals without diagnosed cancer: A pooled analysis", *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24(4):683-689.
78. Kreimer, A.R.; Brennan, P; Lang Kuhs, K.A.; et al. "Human papillomavirus antibodies and future risk of anogenital cancer: A nested case-control study in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study", *J Clin Oncol.* 2015;33(8):877-884.
79. Rettig, E.M.; Wentz, A.; Posner, M.R.; et al. "Prognostic implication of persistent human papillomavirus type 16 DNA detection in oral rinses for human papillomavirus-related oropharyngeal carcinoma", *JAMA Oncol.* 2015;1(7):907-915.
80. Millán Isea, R.E.; Ferrer, M.A. y Pérez L. "Lesión de Virus Papiloma Humano

a nivel del labio en paciente escolar”, *Acta odontol venez.* 2007;45(3).

81. González Peñalver, T.A. y González Trejo, D.J. “Efecto del ácido tricloroacético y cirugía convencional en lesiones mucosas producidas por el VPH”. Univ. de Carabobo. Facultad de Odontología. Venezuela. 2013.
82. Solórzano Vera, A.N.; García Larreta, F.S.; Sorroza Rojas, N.A. y col. “Estudio de la acción del Ácido tricloroacético en el tratamiento de lesiones intraepiteliales causadas por el Virus del Papiloma Humano” Dialnet. Published 2017. Accessed June 2, 2020. URL. disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6325500>.
83. Lorduy, M.C.; Ricardo, J.H.; Arenas, Y.H.; Carmona, W.M. “Use of trichloroacetic acid for management of oral lesions caused by human papillomavirus”. *General dentistry. Oral Medicine, Oral Diagnosis*, 2018; 419(50).
84. Martínez, G.G.; Troconis, J.N. “Tratamiento de las verrugas genitales: Una actualización”, *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2015;80(1):76-83.
85. Scheinfeld N. Update on the Treatment of Genital Warts. Pubmed. Published 2013. Accessed April 9, 2020. URL. disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24011309/>.
86. Batista, C.S.; Atallah, Á.N.; Saconato, H.; Da Silva, E.M. “5-FU for genital warts in non-immunocompromised individuals”, *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(4). doi:10.1002/14651858.cd006562.pub2
87. Valverde Zúñiga, A.; Zamora, M. “EMA 2 Papilomatosis respiratoria: Nuevas terapias adyuvantes. 2016”. Accessed June 11, 2020. URL. Disponible en: www.revistaclinicahsjd.ucr.ac.cr.
88. Rolotti, M.F.; Bello, C.N.; Granillo Fernandez, M.S. y col. “Tratamiento de lesiones cutáneas y mucosas por HPV con interferón humano recombinante alfa 2b (IFN-alfa2b) en pacientes pediátricos”, *Dermatología Argentina.* 2016;22(2).
89. Delgado Quiñones, E.G.; Sandoval Magaña, M.A. y col. “Condiloma viral en lengua: presentación de un caso clínico y revisión bibliográfica”, 2011;13(1):74-76.
90. Soto-R. R.; Pérez-A. J.; Araya-S. C. “Manejo Quirúrgico de Múltiples Condilomas de la Mucosa Oral en Paciente Bajo Terapia Antirretroviral de Gran Actividad”, *Int J Odontostomatol.* 2018;12(1):93-98.
91. Fernandez Sotolongo, J.; Astencio Rodríguez, G.; Suarez Romero, M. y col. “Papilomatosis esofágica. Presentación de un caso. Archivos del Hospital Universitario “General Calixto García.””.2017. Accessed 5/2020. URL.

Disponível <http://www.revcalixto.sld.cu/index.php/ahcg/article/view/225/205>.

92. Bombeccari, G.P.; Garagiola, U.; Candotto, V.; et al. "Diode laser surgery in the treatment of oral proliferative verrucous leukoplakia associated with HPV-16 infection", *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2018;40(1):1-5.
93. Faria, Ê.O.; Kato, C. de N.A. de O.; Costa, S.F. dos S; Lopes, M.F.; Abreu, L.G., Mesquita, R.A. "Uso de laser de diodo no tratamento de papiloma escamoso em palato mole", *Rev Intercâmbio*. 2018;12(0):105.