



FACULTAD DE
ODONTOLOGÍA

ESPECIALIZACIÓN EN ODONTOLOGÍA PARA NIÑOS Y
ADOLESCENTES

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CUYO

TRABAJO FINAL PARA OPTAR AL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
ODONTOLOGÍA PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES

Título:

*VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO
EN NIÑOS Y ADOLESCENTES*

ALUMNA: GINA MERCHAN
DIRECTOR: MGTER, MARÍA EUGENIA INGRASSIA

ABRIL DE 2020

INDICE GENERAL

	Pág.
Indice General	I
Indice de tablas, figuras e imágenes	II
Abreviaturas y Siglas	III
Resumen	1
Abstract	1
Introducción	2
CAPÍTULO 1: Generalidades del virus del Papiloma Humano	5
1.1 Morfología del Virus del papiloma humano	5
1.1.1 Clasificación de los papilomavirus	8
1.2 Vías de transmisión	9
1.3 Epidemiología	12
1.3.1 Prevalencia y variación en mujeres	13
1.3.2 Prevalencia de infección por VPH en hombres	15
1.4 Ciclo replicativo	16
1.5 Fisiopatología del VPH	18
1.6 Métodos de diagnóstico para VPH	19
1.6.1 Examen Clínico	20
1.6.2 Biopsia	21
1.6.3 Citología exfoliativa	21
1.6.4 Hibridación in situ	21
1.6.5 Reacción en cadena de polimerasa (PCR)	22
1.6.6 Reacción inmunohistoquímica	
CAPITULO 2: Manifestaciones bucales del virus del papiloma humano en niños y adolescentes	23
2.1 Papilomas orales	23
2.2 Verruga vulgar	27
2.3 Hiperplasia epitelial focal	31
2.4 Condiloma acuminado	35
2.5 Virus del papiloma humano y cáncer	38
CAPITULO 3: Inmunización para VPH	41
4.1 Vacunas	42
Conclusiones	49
Bibliografía	52

INDICE DE TABLAS, FIGURAS E IMÁGENES

	Página
Tabla 1 Proteínas del virus del papiloma humano y funciones asociadas	6
Tabla 2 Lesiones causadas por subtipos del VPH	38
Tabla 3 Lesiones potencialmente cancerizables o malignas	39
Tabla 4 Características de las vacunas VLP del VPH	42
Tabla 5 Implementación de la vacuna contra el VPH en países de América Latina a diciembre del 2016	47
Figura 1 Representación del genoma del VPH, Genoma de ADN	7
Figura 2 Tejido posterior a la infección	17
Imagen 1 Examen clínico, papiloma en punta de lengua	20
Imagen 2 Papiloma en la mucosa labial, encía marginal y papilar	24
Imagen 3 Papiloma oral en la parte lateral de la lengua	24
Imagen 4 Papiloma oral en el labio	24
Imagen 5 Histopatología papiloma oral	25
Imagen 6 Verruga vulgar en encía	27
Imagen 7 Verruga vulgar en lengua	28
Imagen 8 Verruga vulgar en paladar blando	29
Imagen 9 Verruga vulgar en labio	29
Imagen 10 Histopatología verruga vulgar	30
Imagen 11 Hiperplasia epitelial focal en lengua	32
Imagen 12 Hiperplasia epitelial focal en labio	32
Imagen 13 Terapia con tricloacético	34
Imagen 14 Resolución Terapia con ácido tricloroacético	35
Imagen 15 Condiloma acuminado	37

SIGLAS

ACIP: Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización

ADN: ácido desoxirribonucleico

ARN: ácido ribonucleico

ATA: ácido tricloroacético

CE: Celular enhacer

CO2: dióxido de carbono

FDA: Food and Drug Administration – Administración de comida y drogas de Estados Unidos

IQH: técnica inmunohistoquímica

LCR: Región larga de control

OMS: Organización Mundial de Salud

PCR: reacción en cadena de polimerasa

PE - PL: elemento del VPH16 que regulan expresión de genes tempranos y tardíos

SIDA: síndrome de inmunodeficiencia adquirida

TARGA: terapia antiretroviral

VAG: verruga ano genital

VIH: virus de inmunodeficiencia humana

VLP: virus like particles – partículas semejantes al virus

VPH: virus del papiloma humano

RESUMEN

El virus del papiloma humano, es un grupo de pequeños virus epiteliotrópicos de doble cadena de ADN, al alcanzar las células basales, puede permanecer en forma episomal en estado latente o bien abandonar esa latencia y aprovechar la diferenciación celular, para comenzar su replicación.

Las especies que infectan las mucosas orales y anogenitales pueden ser de alto y bajo riesgo. En la actualidad al tener conocimiento de que su vía de transmisión no es solo sexual, si no que se puede dar por transmisión horizontal y vertical, ha llevado a que el VPH tome gran interés en la población de niños y adolescentes. Se destaca en los últimos años el aumento de su prevalencia y la asociación entre las lesiones que desarrolla y el cáncer.

La prevalencia de esta patología en niños y adolescentes es cada vez mayor y a edades mas tempranas. Gran cantidad de manifestaciones clínicas, tanto en boca como en genitales, se presentan en esta etapa, el inicio de las relaciones sexuales se dan durante este período y la inmunización se debe realizar en este momento de la vida de los individuos.

ABSTRACT

The human papilloma is a group of small double-stranded DNA epitheliotropic viruses. When reaching the basal cells, they can remain in an episomal state, in a latent state, or leave that latency and take advantage of cell differentiation.

From a clinical point of view, the species that infect the oral and anogenital mucosa can be both high and low risk. Currently, it is known that its transmission route is not only sexual, but that it can also be transmitted through horizontal and vertical transmission. This has led to a great interest in HPV in recent years due to the prevalence and association between the lesions it develops and cancer.

The prevalence in children and adolescents is increasing and at younger ages

Age is an important element in this infection, the prevalence in children and adolescents is increasing and at younger ages. Thus, studies of the adolescent population is of special interest because many of the clinical manifestations are present at this period and the onset of sexual activity occurs during this period. Therefore, immunization should be performed during the adolescent stage of life.

INTRODUCCIÓN

De la investigación realizada, como objeto del presente trabajo se ha podido establecer, que existe una íntima relación entre edad y prevalencia de la infección por virus del papiloma humano (VPH). Cada vez es mayor la prevalencia en pacientes niños y adolescentes. Gran cantidad de manifestaciones clínicas, tanto en boca como en genitales, se presentan en esta etapa. El inicio de las relaciones sexuales, se da cada vez en edades más tempranas, por tanto la inmunización se debe realizar antes de este momento, en la vida de los individuos. Este trabajo de revisión bibliográfica, tiene por objetivo describir conceptos generales, basados en la evidencia científica disponible y actualizada del VPH, con el fin de proporcionar conocimiento y herramientas al profesional de la salud, para la evaluación de niños y adolescentes, que posiblemente se encuentren afectados por este tipo de infección.

Este tema fue seleccionado, por su alta prevalencia en niños y adolescentes, y asimismo considerando que el virus del papiloma humano ha tomado gran interés en el transcurso de estos últimos años, debido a su injerencia en el desarrollo de lesiones capaces de sufrir transformación maligna.

Se reconocen más de 150 tipos de VPH, de los cuales más de 40 infectan el área de las mucosas bucal, genital y anal. De todos estos, 15 son oncogénicos o de alto riesgo (Rebolledo, Arango y Brujes, 2016).

Este virus fue documentado desde inicios del siglo XX, cuando el italiano G. Ciuffo, reportó que a partir de un filtrado libre de células, se podía reproducir la presentación de verrugas. Fue hasta principios de la década de 1970, que H. Zur Hausen, propuso que un virus podría ser el agente etiológico del cáncer cervical en humanos. Desde ese entonces y durante el tiempo que

ha transcurrido, muchos trabajos han logrado definir la importancia del virus del papiloma humano (VPH) (Benuto Aguilar y Berrumen Campos, 2009).

El virus del papiloma humano (VPH, es un grupo de pequeños virus de doble cadena de ADN, con cápside proteica y al igual que otros virus, necesitan de la maquinaria celular para replicarse, son epiteliotrópicos y una vez que alcanzan las células basales, pueden permanecer en forma episomal en estado latente o bien abandonar esa latencia y aprovechar la diferenciación celular (Silva *et al.*, 2013).

El VPH, es responsable de una gran variedad de lesiones verrugosas en piel y mucosas (laringe, tráquea, cavidad bucal, órganos genitales, etc.). Además, ha sido asociado a varias lesiones potencialmente malignas, en pacientes sin otros factores asociados como tabaco y alcohol (Sendagorta *et al.*, 2019).

La relación entre cáncer y el VPH, ha estimulado el desarrollo de vacunas cada vez más efectivas, con el objetivo de reducir los casos, por tanto, la vacunación para algunos subtipos de alto riesgo, del virus del papiloma humano, es un tema que requiere inmediata acción, por parte de la población que toma decisiones en el niño y en el adolescente.

Con este fin, este trabajo se distribuyó en tres capítulos. El primer capítulo, abarca las generalidades del VPH, los tipos de VPH, como su modo transmisión, que afectan en edades tempranas a niños y adolescentes (García-Piña *et al.*, 2008). En el segundo capítulo, se describen las diversas manifestaciones del VPH a nivel bucal, sus características clínicas, diagnóstico diferencial y tratamiento. VPH y cáncer. Y finalmente, en el tercer capítulo se detallan las diferentes formas de inmunización y esquemas de vacunación, para algunos subtipos de alto riesgo.

CAPÍTULO 1

GENERALIDADES DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

1.1 MORFOLOGÍA DEL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO

Los virus del Papiloma Humano, pertenecen a la familia Papovaviridae, son virus de doble cadena de ADN. Se encuentran constituidos por 8 genes y una región regulatoria no codificante, la misma que contiene sitios de unión para factores proteicos y hormonales del huésped, necesarios para que se dé su replicación. No presenta envoltura y su diámetro aproximado de 52- 55 nm (Sanabria Negrin, 2009).

Estas partículas, están compuestas por una cápside protéica, conformada en un 95% por la proteína L1 y solo 5% por la proteína L2, que se ensamblan para formar capsómeros heicasaédricos. El genoma del virus del papiloma humano (VPH), lo conforman dos tipos de genes en las etapas tempranas de la infección, conocidos como genes E (del inglés Early / temprano) y aquellos que son codificados, en las etapas tardías del ciclo de replicación del mismo, conocidos como L (del inglés Late/ tardío). Dentro de los genes de expresión temprana, están el E1, E2, E4, E5, E6, E7, mientras que en los genes de expresión tardía, se encuentran los L1, L2. En algunos papilomavirus, se pueden identificar, dos tipos genes adicionales, denominados E3 y E8. Las únicas proteínas que son codificadas en el genoma, que forman parte de la estructura del virión son L1 y L2. Las demás proteínas virales, cumplen diferentes funciones durante el ciclo replicativo. (García *et al.*, 2009).

La cápside, está constituida por 72 capsómeros pentaméricos de la proteína L1, que es la más abundante y la proteína L2, se asocia internamente

a un subgrupo de capsómeros formados por la proteína L1 (Esquenazi *et al.*, 2010).

En la siguiente tabla se resumen las funciones generales de las proteínas del virus del papiloma humano: (Tabla 1) (Sanabria Negrin, 2009)

Tabla 1: Proteínas del virus del papiloma humano y funciones asociadas (Sanabria Negrin, 2009)

TIPO DE PROTEÍNA	NOMBRE	FUNCIONES O ACTIVIDADES ASOCIADAS
NO ESTRUCTURALES	E1	Tiene funciones de helicasa. Es esencial para la replicación y la transcripción
	E2	Esencial para replicación y transcripción viral, segregación genómica y encapsidación
	E4	Regula la expresión de genes tardíos, controla la maduración viral y la salida de los viriones.
	E5	Estimula la actividad transformante de E6 y E7, promueve la fusión celular, generando aneuploidia e inestabilidad cromosómica, contribuye a la evasión de la respuesta inmunitaria y a la persistencia del virus, activa la expresión de la telomerasa
	E6	Se une e induce la degradación de la proteína supresora de tumores p53, inhibiendo la apoptosis, interactúa con proteínas del sistema inmunitario innato, contribuye a la evasión de la respuesta inmunitaria y a la persistencia del virus, activa la expresión de la telomerasas
	E7	Se une e induce la degradación de la proteína supresora de tumor pRB, incrementa la actividad de cinasas dependientes de ciclinas, afecta la expresión de genes de fase S, por interacción directa con factores de transcripción E2F y con histona desacetilasa, contribuye a la evasión de la respuesta inmunitaria.
	ESTRUCTURALES	L1
L2		Proteína secundaria de la cápside. Participa en la unión del virión a la célula en su entrada a la célula y su transporte al núcleo la liberación del genoma y el ensamble de viriones

La denominación de E o L se refiere a temprana (early) o tardía (late) de acuerdo con síntesis o funciones durante el ciclo replicativo. Algunos papiloma virus tienen marcos de lectura para las proteínas E3 y E8, aunque aún se desconocen sus funciones

El genoma ha sido dividido en 3 regiones principales: (Santos-López, *et al.*, 2015) (Figura 1):

- Primera región, REGULADORA, no codificante, la cual se denomina Región larga de control (LCR)
- Segunda región, que incluye genes de expresión temprana, que dan origen a proteínas no estructurales
- Tercera región, con los genes de expresión tardía, que dan origen a las proteínas estructurales.

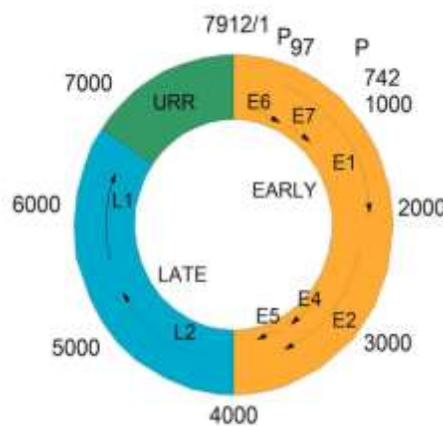


Figura 1. Representación de genoma del VPH. Genoma de ADN bicatenario circular de 8 Kb, con 3 regiones principales (Sanabria Negrin, 2009):

- Región (E) temprana codifica genes que son necesarios para el ciclo viral y con un papel importante en la transformación celular E1, E2, E4, E5, E6 Y E7
- Región tardía (L) codifica las proteínas de la cápside L1 y L2,
- LCR no codificante que contiene el origen de la replicación y los sitios de unión al factor de transcripción, contribuye a regular la replicación del ADN controlando el gen viral.

LCR, contiene elementos de respuesta, para factores de transcripción celulares, así como, para proteínas virales E1, E2, que controlan la replicación y expresión genética del virus (Santos-López, *et al.*, 2015)

Funcionalmente, se encuentra dividida en dos dominios principales: El RE2, regulado por la presencia de la proteína viral E2 y donde se localiza tanto

el origen la replicación del ADN viral, como el promotor temprano, y el dominio CE (celular enhancer), que es un fuerte potenciador de la transcripción, cuya activación depende de factores transcripcionales celulares exclusivamente (Bocanegra y López Roldan, 2011).

El VPH16, posee elementos conocidos como PE y PL, que son promotores que regulan la expresión de genes tempranos y tardíos, además la presencia de ARN modificado en el momento de el empalme y cohorte durante la diferenciación de células epiteliales (Bocanegra y López Roldan, 2011).

1.1.1. CLASIFICACIÓN DE LOS PAPILOMAVIRUS

La clasificación inicial se basa en dos aspectos básicos (Santos-López, *et al.*, 2015):

- a) El huésped, ya que se trata de virus que son específicos de especie.
- b) Las secuencias genéticas, que permiten distinguirlos entre diferentes aislamientos de manera detallada.

La secuencia más utilizada para la clasificación de los papilomavirus, es la del gen L1 aunque también se puede hacer en base a los genes E6- E7.

Se establece un nuevo tipo papilomavirus, cuando la secuencia del L1 varía en más del 10% respecto a tipos virales ya conocidos. Si la diferencia es de 2 a 10 %, se les clasifica como subtipos virales y si la diferencia es menor al 2%, se definen como variantes virales básicos (Santos-López, *et col.*, 2015).

En los primeros hallazgos del virus, se empezó a designar los diferentes virus, detallando tipo y un número, de tal manera que se puede pensar, que un tipo es equivalente a una especie de papiloma virus. (García *et col.*, 2009)

El Comité Internacional de Taxonomía Viral, publicó el 24 de mayo del 2013, la clasificación del VPH. Dentro de estos géneros se encuentran más de 170 miembros. Varios de estos géneros han sido encontrados en especies animales. Las especies que encontramos dentro del género Alphapapiloma, son aquellas que infectan mucosas orales y anogenitales (Comité Internacional Taxonomía, 2013).

De acuerdo al grado de riesgo, el virus del papiloma humano se clasifica en alto y bajo riesgo (Asociación Española de Pediatría, 2018) :

Existen 15 especies de alto riesgo: VPH 16- VPH18 - VPH31 - VPH33- VPH35 - VPH39 - VPH45 - VPH51 - VPH52 - VPH56 - VPH58 – VPH59 - VPH68 - VPH73 - VPH82. Probable alto riesgo: VPH26 – VPH53 y VPH66

Las de Bajo riesgo son 12: VPH 6 – VPH11 – VPH40 – VPH42 – VPH43 – VPH44 –VPH56 – VPH61 – VPH70 – VPH72 – VPH81

1. 2 VIAS DE TRANSMISIÓN

La infección por VPH, puede adquirirse en diferentes etapas de la vida y se ha demostrado su presencia en la población infantil y adolescentes en gran porcentaje.

Dentro de las vías de transmisión, se describen la sexual, horizontal y vertical (Martínón, *et al.*,2006):

TRANSMISION SEXUAL: durante el contacto genital con penetración (relaciones sexuales vaginales o anales). En adolescentes, el virus se introduce en la piel y mucosas solo por contacto con ausencia de penetración (contacto oral – genital, manual - genital y genital – genital) (Cárdenas T., 2009). La persona fuente del contagio, padece por lo general de una infección subclínica (Rivera y Zuñiga, 2009).

La conducta sexual, es un factor que determina un mayor o menor riesgo de infección. La edad precoz en el inicio de relaciones sexuales, se asocia a mayor riesgo de prevalencia en adolescentes. Datos epidemiológicos en España en el año 2012, determinaron como edad promedio de inicio de actividad sexual en adolescentes entre 12 a 16 años (Barrios *et al.*, 2012).

El contagio de los niños, por contacto sexual abusivo esta demostrado, pero no es el mecanismo de contagio más frecuente. La evaluación por abuso sexual infantil es compleja. En los niños abusados, la existencia de lesiones por VPH se da en un 0.3- 2% (Mouescar, Indari De Arza y Stabilito, 2012).

El condón no previene totalmente la infección por VPH, ya que la infección puede estar en el perineo en el escroto o en la región perianal. (Martinón *et al.*, 2006)

TRANSMISION VERTICAL: es la forma más frecuente, en menores de tres años, puede iniciarse en el útero o al momento del parto y se explica por dos mecanismos (García-Piña *et al.*, 2008) :

- a) Vía ascendente. Ocurre por contaminación dentro del útero, a través de las membranas o por transmisión transplacentaria.
Se ha detectado el ADN de VPH en líquido amniótico, las membranas fetales, la sangre del cordón umbilical y la placenta, lo que nos indica que los recién nacidos pueden estar expuestos a infección por VPH proveniente de la madre intrauterinamente.
- b) Vía descendente, es producida en el momento del nacimiento, por contagio a través del canal de parto.

Smith y colaboradores en el año 2010, evaluaron la transmisión vertical del VPH, de la madre al niño, detectando ADN del VPH en recién nacidos con madres VPH positivos, esta transmisión pudo darse durante el embarazo o el parto. Además, en este estudio se deja en claro, que la principal preocupación,

es que la transmisión vertical afecte principalmente a la mucosa oral. (Smith *et al.*, 2010)

Esta vía, es la causante de papilomatosis respiratoria recurrente (PRR), que se caracteriza por múltiples excrescencias verrugosas, en la superficie de la mucosa del aparato respiratorio. Tiene una presentación bimodal según la edad, el tipo infantil tienen un pico de incidencia entre los 2- 4 años y el tipo adulto entre los 20 y 40 años. Se ha estimado, que la incidencia de PRR en la población pediátrica de los Estados Unidos es de 4.3 por 100.000 niños y 1.8 por cada 100.000 adultos. El ADN de VPH, se descubre entre 70% y 80% de los casos de PRR. Los tipos VPH 6 y 11 son los agentes etiológicos más comunes. (Reina *et al.*, 2008)

El período de latencia, entre la infección perinatal y la expresión clínica de la enfermedad, no está bien definido, puede ser 24 meses, otros autores señalan tres años e incluso existe un grupo de pacientes, que no desarrollarán la infección (García-Piña *et al.*, 2008).

TRANSMISION HORIZONTAL, es originada por dos mecanismos (García-Piña *et al.*, 2008) :

- a) Auto inoculación. Cuando el paciente tiene verrugas cutáneas y se contagia, al tocarse la cavidad bucal a través de sus manos.
- b) Heteroinoculación. Ocurre cuando el menor, es tocado en las áreas genitales, anales, bucales, durante el cambio de pañales o baño, por un adulto con lesiones del VPH en las manos (García-Piña *et al.*, 2008). Por fómites. Algunos objetos personales como toallas, batas o trajes de baño, intercambio de ropa íntima, lavado de ropa íntima, sábanas y producto de higiene íntima (Mora Perdomo *et al.*, 2013). Algunos autores, sugieren una posible transmisión por saliva (Medina y Merino, 2010).

En la cavidad bucal, las vías de transmisión más frecuentes, son por contacto directo y por relaciones orogenitales. La saliva, ha demostrado tener un papel protector de las infecciones, a través de la existencia de un gran número de agentes antimicrobianos orales como: lisozima, lactoferina, IgA y citoquinas. Además, los tejidos altamente queratinizados que caracterizan la cavidad bucal, pueden proveer una barrera contra la infección por VPH, haciendo menos probable, que el virus invada y alcance las células de las capas basales, a diferencia de la mucosa cervical, estudios han demostrado, una pequeña concordancia de infección, en estos dos sitios en parejas sexuales (Medina y Merino, 2010)

El Departamento de Anatomía, Instituto de Biomedicina de la Facultad de Medicina, de la Universidad de Heinsinki, Finlandia, en el año 2005, realizó un estudio del periodonto marginal, como reservorio potencial del VPH, en este estudio, se observó que el VPH, podría infectar tejidos gingivales. La inflamación crónica, junto con la proliferación epitelial continua, en la unión del epitelio del surco gingiva, en la periodontitis, podría favorecer la replicación del VPH y ser importante depósito de VPH, en la mucosa oral. La expresión ocurre, tras la diferenciación de células infectadas, se induce la replicación productiva y la expresión de genes (L1 y L2), lo que resulta en la producción y ensamblaje de partículas virales maduras (Hormia *et al.*, 2005).

Como conclusión, de los hallazgos del estudio mencionado, se observó que el ADN de los VPH 6, 11 y 16, puede detectarse en muestras gingivales de pacientes con enfermedad periodontal, siendo la bolsa periodontal reservorio del mismo y por tanto pudiendo tener un papel en la transmisión del VPH. De igual manera, no se descarta la posibilidad de que VPH, tenga rol en el inicio de la enfermedad periodontal (Hormia *et al.*, 2005)

1.3 EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología del VPH no es conocida con exactitud, debido a que las técnicas que se utilizan para la investigación sero-epidemiológica, son insuficientes y los diagnósticos de las infecciones que no son genitales, son realizados en base a exámenes físicos y hallazgos clínicos. Posteriormente, se realiza el examen histológico y esto bajo la condición de ser una infección latente, sin evidencias sintomatológicas o histológicas. Ello no favorece a la obtención de un dato real de la infección por este virus, ya que solo puede ser diagnosticada por técnicas moleculares que no son rutinarias. Pero esto no quiere decir, que no se encuentre ampliamente distribuída por toda la población y sea el causante de procesos malignos, por ejemplo del tracto genital, carcinoma escamoso bucal, carcinoma de laringe, de amígdalas, incluso se han reportado casos de carcinoma de pulmón, lo que demuestra, el verdadero interés y preocupación del potencial rol que tiene el VPH en patogénesis de tumores malignos (Premoli *et al.*, 2005).

VPH genital, es considerado una de las enfermedades de transmisión sexual más común en la población mundial. Se calcula que el 60 – 75% de la población sexualmente activa, está infectada por algún tipo de VPH genital, la prevalencia en hombres es similar al de mujeres (Premoli *et al.*, 2005).

Anualmente, se detectan 500 mil nuevos casos de cáncer cervical y el 80% de estos casos se encuentran en países en vías de desarrollo (Premoli *et al.*, 2005).

En un estudio realizado, en niños comprendidos entre una edad de cuatro y quince años, se observó, que en la cavidad bucal, la incidencia del virus del papiloma, es ligeramente mayor en el sexo femenino, siendo su ubicación frecuente, en la porción posterior de la cavidad bucal, paladar blando, lengua, paladar duro, encía y labio, en orden decreciente (Limongi, Pere y Jiménez, 2006).

La epidemiología a nivel general y de la población infantil y adolescentes, será detallada de manera individual, en prevalencia de mujeres y hombres a continuación.

1.3.1 PREVALENCIA Y VARIACIÓN EN MUJERES

La infección por el virus del papiloma humano, es la enfermedad de transmisión sexual más común entre las mujeres, este virus infecta las mucosas del cuello del útero, vagina, vulva, ano y en el hombre el pene, como todas las mucosas orales (Trujillo *et al.*, 2017).

Según un estudio descriptivo transversal, realizado en el área de Ginecología del Hospital Universitario de Carabobo – Venezuela, en el cual se incluyeron todas las mujeres diagnosticadas con VPH, durante el año 2012, que tuvieran niñas menores de 8 años y que convivan con ellas. Mediante la revisión documental de las fichas clínicas de las madres, el diagnóstico para VPH, mediante reacción en cadena de polimerasa (RCP) en sus hijas, dejó como resultado, que la prevalencia del virus del papiloma humano en las niñas fue 71,4%. Aún cuando este porcentaje de niñas, presentó infección por VPH de bajo riesgo, es evidente que la vía de transmisión vertical, podría involucrar tipos de alto riesgo oncogénico (Perdomo *et al.*, 2013).

Estudios realizados en mujeres adolescentes, que inicialmente eran negativas para el VPH, se observó que aproximadamente del 30 al 55% se positivizaron en un periodo de 1-3 años (Hidalgo y Castellano 2007).

La prevalencia de estas infecciones, es más frecuente y más elevada entre aquellas mujeres sexualmente activas, que se encuentran en su segunda década de vida, ya que a medida que las mujeres incrementan su edad, tienden a reducir el número de nuevas parejas sexuales, disminuyendo en consecuencia la prevalencia. La incidencia de infección por VPH, concluye que un comportamiento sexual arriesgado, conduce a mayor número de infecciones por VPH, aún en mujeres de edad avanzada (Castelisagué Piqué *et al.*, 2007).

Las mujeres que presentan infecciones transitorias, a menudo desarrollan anormalidades citológicas, mientras se dé una replicación activa del virus, provocando anormalidades citológicas en células epiteliales infectadas, estas células son encontradas en un tercio de las mujeres infectadas con el virus del papiloma humano, presentando un diagnóstico bien sea de lesión intraepitelial de bajo grado o células escamosas atípicas de significado indeterminado (González y Nunez, 2014).

Gran parte de las infecciones por el virus del papiloma humano, son autolimitadas y remiten espontáneamente en pocos años, como resultado de una inmunidad mediada por células, sin embargo, muchas mujeres que remiten espontáneamente un genotipo específico, vuelven a infectarse con otro genotipo, siendo esta la razón, por la que las adolescentes y mujeres jóvenes, son infectadas con múltiples genotipos (Castelisagué Piqué *et al.*, 2007).

I.3.2. PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR VPH EN HOMBRES

Por muchos años, la infección de este virus en el hombre, fue considerada como un problema menor y de escasa relevancia, catalogándola como el vector silencioso de este microorganismo. Se ha asociado la infección por virus del papiloma humano en hombres, con condilomas genitales, papilomatosis respiratoria recurrente, neoplasia intrapelitelial del pene, neoplasia intrapelitelial anal, cáncer perianal, cáncer de pene, cáncer oral, cáncer orofaríngeo, cáncer de próstata y cáncer de uretra (Giuliano *et al.*, 2008).

La prevalencia de la infección por VPH en el hombre, puede variar de un estudio a otro, lo cual se debe a las técnicas de detección realizada, la zona anatómica de toma de muestra, tipo de muestra y población estudiada (Silva *et al.*, 2013).

La revisión de Dunne (2006), indica prevalencia entre 1,3 y 72,9 %,

concluyendo que, mientras más sitios anatómicos sean muestreados en un mismo estudio, la prevalencia será de 20% (Dunne *et al.*, 2006).

Mataix *et al.* en el año 2007 en España, demostraron la presencia de VPH en niños, con verrugas anogenitales (VAG) donde en el 75%, la tipificación del VPH reportó la presencia de VPH tipo 6 y en el 12,5% el VPH tipo 11. La presencia de VAG en niños, es un hecho cada vez mas frecuente. (Matiax *et al.*, 2008).

Para el año 2001, se realizó un estudio en Canadá, en él se determinó, que el grupo etario comprendido entre los 0 y los 10 años de edad, el 86% de la muestras eran positivas al VPH, en relación con otros grupos de edad. De los virus aislados, el 86% eran de origen genital, observándose con mas frecuencia el tipo 6 y 11 (LImongi *et al.*, 2006).

1.4 CICLO REPLICATIVO

El ciclo vital del virus del papiloma humano, se encuentra estrechamente ligado con el crecimiento y diferenciación de las células epiteliales del huésped (Santos-López *et al.*, 2015).

Las partículas infecciosas virales, ingresan a las células poco diferenciadas de las capas basales o germinales, a través de una pequeña abertura donde la piel o las mucosas, tengan una pequeña lesión o un microtrauma, por donde tienen acceso dichas partículas virales. El virus se une a células blanco, a través de un receptor de membrana, el complejo integrina $\alpha 6 - \beta 4$, que induce señales que inhiben la apoptosis celular. La internalización del virus, ocurre por endocitosis de vesículas cubiertas de clatrina (Santos-López *et al.*, 2015)

Después de haber infectado y desensamblado el virión en las células basales, se comienzan a expresar las proteínas E1 y E2. Estas proteínas se

encargarán de mantener el genoma viral en forma episomal, es decir fuera de los cromosomas del huésped, con un número de copias bajo, entre 10 a 200 por célula, replicándose a niveles muy bajos, en coordinación con la división celular (Louise T Chow, Broker y Steinberg, 2010).

Durante la fase proliferativa, un ARN mensajero, se encuentra bajo el control del promotor temprano LCR y promueve la expresión de E6 y E7. Estas proteínas, retardan la diferenciación celular, además de promover la proliferación de las mismas (Beltrán y Félix, 2014).

Para que se produzcan viriones infecciosos, se debe amplificar el genoma y empaquetarlo en una partícula proteica, esto ocurre en las capas superiores del epitelio en el estrato espinoso, aquí aumenta la actividad transcripcional del promotor tardío dependiente de diferenciación, este promotor se halla en el gen E7 y promueve la transcripción de proteínas involucradas en la replicación del ADN viral, como E1, E2, E4 y E5 además del L1 y L2 (Figura 2) (Bocanegra y López, 2011).

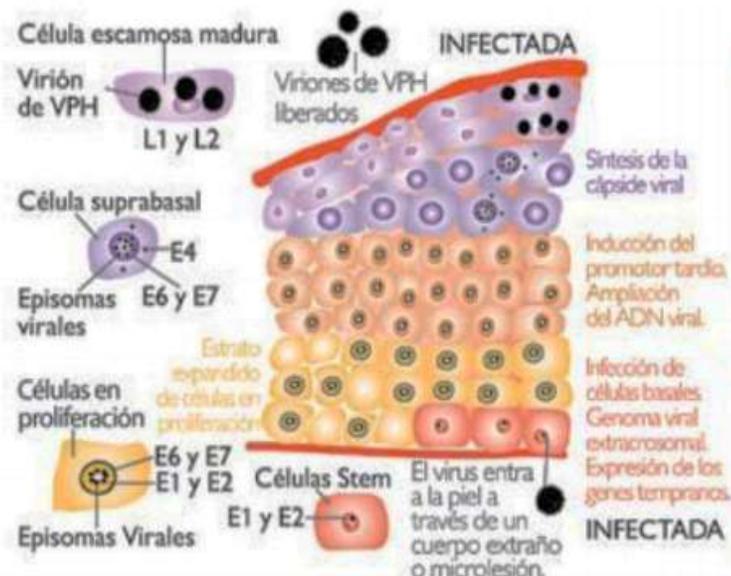


Figura 2 Ciclo replicativo VPH (Bocanegra y López, 2011)

Una vez infectadas las células, se diferencian y migran, provocando la acumulación de viriones dentro del núcleo (Beltrán y Félix, 2014).

Los análisis del ARN, durante las diferentes etapas de diferenciación de las células infectadas, demuestra que la expresión de los genes tempranos, ocurre a lo largo de todos los estratos epiteliales, pero a pesar de esto, los genes tardíos, se observan únicamente en los queratinocitos totalmente diferenciados, de los estratos córneos más superficiales, en donde se da el ensamblado de las cápsides virales, dando lugar a la formación de viriones. Los mismos que siguen fases bien definidas, pero son variables, dependiendo del desarrollo de lesiones si son transitorias, premalignas o malignas (Santos López *et al.*, 2015).

Los VPH, se valen de las características propias de las células huéspedes, para propagar su progenie, ya que no tienen una fase lítica. Esta es liberada, cuando las células terminales del estrato córneo, sufren un proceso de descamación (Premoli *et al.*, 2005).

1.5 FISIOPATOLOGÍA DEL VPH

Los virus del papiloma humano, son epiteliotrópicos y como indica su nombre, inducen a la formación de lesiones papilomatosas, siendo la manifestación morfológica más común, la verruga, la cual es esencialmente una hiperplasia epitelial benigna con acantosis y papilomatosis considerables (Premoli *et al.*, 2005)

Los procesos neoplásicos que están relacionados con el VPH, no se encuentran limitados al epitelio escamoso. Las infecciones por VPH, producen cambios importantes en la morfología celular. Se da la formación de una amplia vacuola perinuclear, el núcleo agrandado, irregular hipercrómico, en ocasiones binucleaciones. Las células que sufren estos cambios morfológicos, son conocidas como coilocitos. (Lizano, Carrillo y Paredes, 2009)

El VPH, no siempre produce la formación de la lesión papilar típica, en ocasiones produce lesiones de condiloma plano (características similares al condiloma acuminado), pero no se alzan sobre la superficie adyacente. (Rocha Zavaleta, 2018)

Las lesiones por el virus del papiloma de bajo grado tienden a remitir. Sin embargo, también puede progresar hacia lesiones de alto grado, con un riesgo del 15– 25% entre 2 a 4 años. En tanto que las lesiones de alto grado, tienen una probabilidad del 50%, de progresar a lesiones malignas. En la mayoría de los casos, la progresión no se da de manera inmediata, si no de forma mediata, a través del desarrollo de lesiones potencialmente malignas y pre invasivas (Premoli *et al.*, 2005).

La infección por VPH, no siempre produce la formación de la lesión papilar típica, también puede producir lesiones conocidas como condiloma plano, que comparten las mismas características citológicas del condiloma acuminado, pero no se alzan sobre la superficie adyacente, por lo que no son visibles a simple vista (Premoli *et al.*, 2005).

Las infecciones por VPH son frecuentes en la cavidad oral. Se asoció a un 35% de los casos de cáncer de cavidad oral, de los cuales el 70% de ellos son de alto riesgo (Gallegos *et al.*, 2007).

Se ha demostrado, que el virus que infecta el área genital, puede también infectar la cavidad oral. Estas lesiones producidas por el virus, se pueden clasificar en dos grupos, lesiones benignas y lesiones potencialmente malignas, que mas adelante serán descritas (Sánchez, Díaz y Martínez, 2010).

1.6 MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO PARA VPH

Las técnicas utilizadas, para el diagnóstico del virus del papiloma humano son (Premoli *et al.*, 2005)

1. Examen clínico
2. Biopsia
3. La citología exfoliativa (prueba de Papanicolaou)
4. La hibridación in situ, usando sondas Biotiniladas (HIS)
5. Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR)
6. Análisis de inmunohistoquímica.

1.6.1 EXAMEN CLÍNICO

La exploración habitual, que incluye un correcto examen estomatológico, es el primer método diagnóstico y complemento del resto de las pruebas (Premoli *et al.*, 2005) (Imagen 1)



Imagen 1: Paciente de 12 años con lengua escrotal y geográfica, que presenta papiloma en punta de lengua. Cortesía Dra. María Eugenia Ingrassia

1.6.2 BIOPSIA

La biopsia confirma la naturaleza de las lesiones. Histopatológicamente, la infección por el virus del papiloma humano, tiene como rasgo característico, la coilocitosis, siendo un excelente indicador de la enfermedad (Bocanegra y López, 2011).

En las lesiones muy pequeñas (< 1cm), están indicadas biopsias escisionales, con el fin de obtener material suficiente para el patólogo. Las mayores, propiciarían biopsias incisionales, que incluyan tejido lesional representativo, tejido transicional con márgenes sanos. En las lesiones malignas o con alta sospecha clínica de malignidad, es obligatoria efectuar

biopsias incisionales. Se deben seguir los siguientes pasos (Seoane, González y Velo, 2008) :

- Preparar el área con colutorios de clorhexidina al 0,12 – 0,20%
- Anestesia en cruz, cercana a la zona (1cm) que se va incidir, o troncular de preferencia, evitando anestesia infiltrativas.
- Incisión: se inmoviliza el tejido con una pinza de Allis sin dientes y se efectúa una incisión elíptica, que incluya tejido representativo y tejido sano.
- Manipulación de los tejidos: tratar la muestra cuidadosamente, se utiliza agente fijador, se utiliza formol al 10%, dado que induce pocas alteraciones y ocasionalmente el etanol al 70%, el fijador debe exceder de 10 a 20 veces el volumen de la muestra.
- Sutura: debe lograr hemostasia adecuada, se utiliza no reabsorbible que debe eliminarse después de 6 a 8 días.

1.6.3 CITOLOGÍA EXFOLIATIVA

Es una técnica simple, no invasiva, relativamente económica y bien aceptada por los pacientes. Es muy utilizada para el diagnóstico temprano de neoplasia cervical (Estrada, *et al.*, 2015).

La toma de muestra, se realiza con cytobrush para extracción de ADN y detección de VPH. En la cavidad bucal, el cytobrush se pasa sobre las caras interna y externa de los labios superiores e inferiores, de la región gingival y las caras anterior y posterior de la lengua, para ser extendidos sobre una lámina portaobjetos, que inmediatamente son fijados con aerosol (Estrada *et al.*, 2015).

La utilización del cytobrush, para la toma de muestra aumenta el número de células recogidas por muestra, y permite una mejor distribución de estas en el portaobjetos, aumentando la sensibilidad de la técnica (Estrada *et al.*, 2015).

1.6.4 HIBRIDACIÓN IN SITU

Es menos sensible que la reacción en cadena de polimerasa (PCR), pero es más útil como prueba confirmatoria, en biopsias ambiguas de lesiones intraepiteliales de bajo grado, en las cuales la prueba muestra su sensibilidad más alta y el mayor beneficio. Se puede aplicar a células y tejidos frescos o congelados a -20°C y en tejidos desparafinados. (Odaly, Piña y Santana, 2012)

1.6.5 REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR)

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR), es una técnica de biología molecular, permite la detección de ADN del virus papiloma humano (VPH), con una elevada sensibilidad y especificidad. Sirve para amplificar un fragmento de ADN. Su utilidad se debe, a que tras la amplificación, resulta mucho más fácil identificar el virus del papiloma humano (Sanoja Luz María, 2013).

La PCR, permite el análisis de la variabilidad genética del virus, a través de diferentes patrones moleculares de su ADN. Uno de los marcadores moleculares, más ampliamente utilizados para el estudio y tipificación de virus del papiloma humano, corresponde a E6 – E7, que pueden ser amplificados. Establece un criterio para el diagnóstico precoz y la efectividad del tratamiento (Rebolledo et al., 2016).

1.6.6 REACCIÓN INMUNOHISTOQUÍMICA (IHQ)

La técnica de inmunohistoquímica IHQ, es una técnica de inmunotinción, que se caracteriza, por demostrar antígenos presentes en células y tejidos. Utilizando biomarcadores moleculares, capaces de detectar procesos, tanto benignos como malignos, en las diversas muestras histológicas. Esta, es una técnica esencial, para el diagnóstico anatomopatológico de las enfermedades neoplásicas. (Zertuche-Zuani *et al.*, 2013)

CAPÍTULO 2

MANIFESTACIONES BUCALES DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

2.1 PAPILOMAS ORALES

Los papilomas orales, son los tumores benignos más comunes del epitelio oral, y es producida por el VPH (Regezi, Jsciubba y Jordan, 2012). Esta lesión, puede adquirirse en diferentes etapas de la vida, ya que se ha demostrado supresencia en la población infantil y adolescentes (Harris, Rebolledo y Fortich, 2012).

Es una proliferación benigna, del epitelio estratificado plano, que da como consecuencia, una lesión tumoral exofítica de aspecto papilar o verrugoso, es benigna y contiene pequeñas cantidades de tejido conectivo de soporte ((Regezi, Jsciubba y Jordan, 2012).

ETIOLOGIA

El agente etiológico de los papilomas de origen viral, del tracto aerodigestivo superior es del grupo papovavirus. El VPH, infecta específicamente las células epiteliales basales y establece una infección productiva, solo en el epitelio escamoso estratificado de la piel y la mucosa (Regezi, Jsciubba y Jordan, 2012).

Los tipos de VPH, que ocasionan estas lesiones generalmente son, VPH1, VPH2, VPH4, VPH6, VPH11, VPH7, VPH26, VPH27 y VPH57 (Regezi, Jsciubba y Jordan, 2012).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Los papilomas escamosos orales, se pueden encontrar en la porción del bermellón de los labios, al igual que en cualquier sitio de la mucosa intraoral, con predilección por el paladar duro, blando y la úvula, siendo estos últimos, aproximadamente un tercio de todas las lesiones. En las Imágenes 2 a 4, se observan estas lesiones en diferentes localizaciones en niños.

Las lesiones, generalmente miden menos de 1 cm en su mayor dimensión y se manifiestan, como alteraciones de la superficie exofítica, de color rosa a blanco, algunos de igual color que la mucosa normal donde asienta. (Regezi, Jsciubba, Jordan, 2012) (Imagen 3)



Imagen 2: paciente de 8 años, con dos lesiones, en la mucosa labial y en encía marginal y papilar (en Harris, Rebolledo y Mesa, 2012)



Imagen 3 Paciente femenina, 7 años de edad con papiloma oral en la parte lateral de la lengua (en Harris, Rebolledo y Mesa, 2012).



Imagen 4: Papiloma oral en labio, paciente de 12 años con lesión de 10 meses de evolución cortesía Dra. María Eugenia Ingrassia.

Generalmente, son asintomáticos y se manifiestan de forma regular, como lesiones solitarias, aunque pueden manifestarse como lesiones múltiples (González y Vera 2016).

La incidencia de papilomas orales, se ve aumentada en pacientes con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), junto con otras manifestaciones orales de la enfermedad. De igual manera, se ha asociado con el uso de terapias antirretrovirales, particularmente, en pacientes que se encuentran bajo la terapia antiretroviral, TARGA, que es altamente activa. Las lesiones en estos pacientes, varían desde placas, hasta papilomas en forma de coliflor, dichas lesiones, tienden a ser múltiples (Regezi, Jsciubba y Jordan, 2012).

HISTOPATOLOGÍA

Los papilomas orales, se presentan como un crecimiento exagerado del epitelio escamoso normal. Estas lesiones exofíticas, están compuestas de extensiones de epitelio, apoyadas, por un núcleo de tejido conectivo bien vascularizado. Histológicamente, puede imitar el patrón de la verruga cutánea (Estrada *et al.*, 2015).

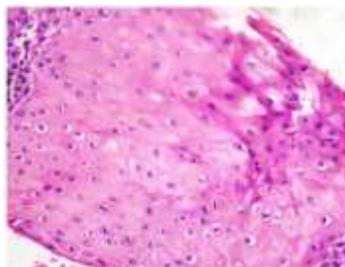


Imagen 5: Vista a mayor de aumento de coilocitos (en Harris, Rebolledo y Fortich, 2012)

Las células epiteliales de nivel superior, muestran núcleos picnóticos. Se encuentran rodeadas, por una zona edematosa, ópticamente transparente, formando, lo que se conoce como célula coilocítica (Estrada *et al.*, 2015) (Imagen 5).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Cuando es una lesión unitaria, el diagnóstico diferencial, incluye en primera instancia, el papiloma de origen traumático, pero también el xantoma verruciforme, hiperplasia papilar y condiloma acuminado. Muchas veces, hasta no tener el resultado histopatológico, no se puede diferenciar el papiloma traumático o diaprúxico con el papiloma de origen viral (VPH). La historia clínica, tiempo de evolución, inicio de la lesión y una inspección detallada de la cavidad bucal, nos pueden acercar al diagnóstico de certeza. El xantoma verruciforme, puede parecerse mucho al papiloma. Este xantoma, tiene predilección por la cresta alveolar y la encía. Además, contiene células xantomatosas (espumosas), en las papilas del tejido conectivo. La hiperplasia papilar inflamatoria, ocurre de manera regular, en el paladar duro, de pacientes con prótesis con adaptación deficiente (Regezi, Jsciubba y Jordan, 2012).

Otro diagnóstico diferencial, se debe hacer con el condiloma, pero éste presenta, una base más amplia de color rosa a rojo, como resultado de una queratinización comparativamente menor (Harris, Rebolledo y Fortich, 2012).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

La transmisión del virus, se ve favorecida por el contacto directo, en un área de trauma local (González y Vera 2016).

La recesión quirúrgica, es el tratamiento de elección. Se puede realizar, la ablación con láser, el problema, es que no se podría realizar un examen microscópico de la lesión para confirmar el diagnóstico (Cháires et al., 2015)

La recurrencia es poco frecuente, excepto por lesiones en pacientes infectados con VIH (Regezi, Jsciubba y Jordan, 2012).

2.2 VERRUGA VULGAR

La verruga vulgar, es una lesión benigna, exofítica, de aspecto vegetante, generalmente pediculada y muchas veces queratinizada en superficie (Ural et al., 2014).

Son comunes en niños, pero ocasionalmente aparecen en la adolescencia (Duarte Morales L., 2017)

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Los subtipos VPH2, VPH4, VPH6 y VPH40, están presentes en estas lesiones (Chairez et al., 2015).

Una vez que aparece una verruga, el crecimiento de otras en cualquier parte del cuerpo es muy común (Nilton Nasser, 2012)

Su localización más frecuente, se dá en los labios (Imagen 8), paladar duro, dorso de la lengua y en un 10-20% en las encías (Arteaga et al., 2008).



Imagen 6: verruga vulgar encía, paciente femenino 13 años con 12 meses de evolución.
Cortesía Dra. María Eugenia Ingrassia

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Tanto en los labios, como en otras localizaciones intraorales, se encuentran lesiones con las misma histomorfología. Estas lesiones, frecuentemente son asintomáticas y pasan inadvertidas o se suelen confundir

con las papilas linguales, cuando se asientan en dorso o borde lateral de la lengua (Imagen 7) (Duarte Morales, 2017).

Su principal característica clínica, es la de ser una lesión, a manera de pápulas o nódulos exofíticos, queratinizados. La superficie de la verruga vulgar, posee rugosidades características. Las excrescencias miden pocos milímetros de diámetro. Las lesiones orales, por la humedad de la mucosa, suelen aparecer de color blanquecino y en pocos casos, causa molestias principalmente influye en el factor estético (Imagen 8) (Duarte Morales, 2017).

La verruga vulgar, es de lento crecimiento y generalmente mide menos de un centímetro. Las lesiones bucales, pueden ser el resultado del contacto directo con las lesiones en mano (Imagen 9) (Arteaga *et al.*, 2008).



Imagen 7: verruga vulgar, lengua, paciente 17 años, tiempo de evolución 16 meses aproximadamente. Cortesía Dra. María Eugenia Ingrassia



Imagen 8: paciente 20 años, femenino, tiempo de evolución desconocido. Cortesía Dra. María Eugenia Ingrassia



Imagen 9: paciente masculino, 10 años, tiempo de evolución 6 meses. Cortesía Dra. Maria Eugenia Ingrassia.

HISTOPATOLOGÍA

Representa un crecimiento excesivo de epitelio escamoso normal. Se encuentran prolongaciones del epitelio superficial, con un estroma de tejido conectivo bien vascularizado. Cerca de 80% de los casos, presentan ramificaciones secundarias y terciarias, cubiertas por ortoqueratina, paraqueratina o ambas (Duarte, 2017).

Se presenta una capa de células granulosas, así como hiperplasia basal, en donde las crestas epiteliales, se orientan hacia el centro de la lesión. Se puede observar células epiteliales superficiales, de núcleos retraídos y aclaramiento perinuclear (coilocitos). El tejido conjuntivo, presenta espacios vasculares dilatados y cantidades de células de inflamación crónica (Imagen 10) (Lizárraga y Rodríguez, 2009).

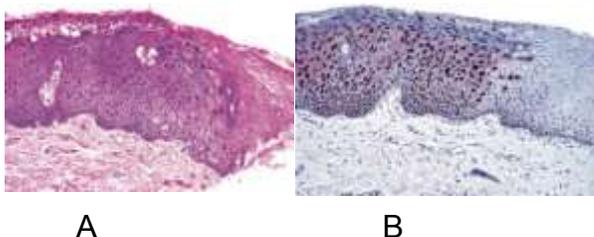


Imagen 10: Verruga oral displásica. A, epitelio normal B, tinción nuclear positiva (roja) en la mayoría de los queratinocitos (Lizárraga y Rodríguez, 2009).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Para realizar el diagnóstico diferencial de la lesión, se debe basar, en la distribución de características, entre la verruga vulgar y el papiloma escamoso (Harris, Rebolledo y Fortich, 2012).

Las verrugas múltiples de labio, pueden sugerir la posibilidad de condiloma acuminado o hiperplasia epitelial focal, siendo estas lesiones multifocales, se presentan de manera típica en las mucosas húmedas (Harris, Rebolledo y Fortich, 2012).

TRATAMIENTO

En algunos casos, se resuelven de manera espontánea, al cabo de pocos meses, y en otros casos persisten durante un año y más. Eventualmente, tienden a la regresión espontánea pero es rara. (Gertero y Hernández, 2016)

El tratamiento de elección, es la escisión de las lesiones intrabucales mediante bisturí, electrodesecación o ablación con láser (Ahmer Urall, *et al.*, 2014).

La recurrencia es infrecuente, excepto. en aquellos que presentan el virus de inmunodeficiencia humana (Duarte, 2017).

2.3. HIPERPLASIA EPITELIAL FOCAL

Es también conocida como enfermedad de Heck. El término de hiperplasia epitelial focal, fue introducido por Archad, Heck y sus colaboradores, en 1965 y describe, múltiples elevaciones nodulares en la mucosa oral, observada en indios americanos de los Estados Unidos, Brasil y en los Inuits de Groenlandia. Estudios más recientes, han identificado lesiones en otras poblaciones y grupos étnicos de Sudáfrica, México y América, y la experiencia

clínica ha demostrado una amplia incidencia étnica (Pérez, Del Pino y López, 2010).

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Se describen factores, que van desde irritación local de bajo grado, hasta deficiencias de vitaminas. Sin embargo, hay evidencia convincente, de que los subtipos de VPH 13 y VPH 32, se han asociado de manera consistente, con hiperplasia epitelial focal. Los factores genéticos, están involucrados, pero no se encuentran justificados (Cháirez *et al.*, 2015).

Predomina en niños y adolescentes y la prevalencia de esta lesión, varía de 7 a 13 % de la población susceptible y más del 25 % de las pacientes, pueden tener otro miembro de la familia afectado. Su incidencia en niños es común (Flores y Silva, 2020).

Se postula a la mala higiene, desnutrición, avitaminosis, inmunosupresión, estrato socioeconómico bajo o extrema pobreza, como situaciones que favorecen la aparición de lesiones de hiperplasia epitelial focal, de igual manera, no se descarta, el estímulo irritativo repetido de la fricción o roce de la mucosa labial, carrillos o lengua con los dientes o el hábito de masticar gomas o chicles con mínimos traumatismos (Pérez, Del Pino y López, 2010).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Son lesiones benignas. Se caracterizan por la presencia de numerosos nódulos o pápulas, por lo que, las masas de tejido, se distribuyen sobre las superficies mucosas, con su ubicación más frecuente la mucosa labial inferior, mucosa yugal y carrillos (Imagen 12). Con menor frecuencia, se observa en el dorso y bordes laterales de la lengua (Imagene 11), labio superior, paladar, y muy raramente en orofaringe. (NallanchaKrava, *et al.*, 2018).

Las lesiones, pueden aparecer como pápulas discretas o agrupadas, que miden entre 1 – 5 mm, de un color semejante a la mucosa adyacente,

superficie lisa o anfractuosa irregular, con tendencia a la agrupación y confluencia, en aquellos donde se encuentre en zonas con trauma oclusal, pueden manifestarse de coloración blanquecina por la queratinización. Las lesiones son asintomáticas, razón por la cual se descubren accidentalmente (De la Teja-Angeles *et al.*,2008).



Imagen 11 : A

B

C

Hiperplasia epitelial focal en lengua. Paciente de 14 años de edad, desconoce desde cuando presenta las lesiones en boca, relata que su hermano y su tía paterna presenta las mismas lesiones. Cortesía Dra. María Eugenia Ingrassia.



Imagen 12: Hiperplasia epitelial focal. Paciente de 11 años de edad. Cortesía Dra. María Eugenia Ingrassia

HISTOPATOLOGÍA

Las células epiteliales del estrato espinoso superior, presentan núcleos aumentados de tamaño, con acantosis y paraqueratosis (Brehem, Firan y Rady, 2016).

Elementos superficiales, demuestran cambios granulares citoplasmáticos

y fragmentación nuclear. Las células inmediatamente debajo de la superficie, muestran núcleos picnóticos, con una zona clara circundante (coilocitios). Ultraestructuralmente, se pueden observar disposiciones cristalinas, de partículas similares a la disposición del virus (Villanueva *et al.*, 2010).

Dichas partículas, se encuentran dentro de las células espinosas superficiales, miden aproximadamente 50 nm de diámetro. Los virus, se pueden encontrar dentro del núcleo, así como, en el citoplasma de las células de la capa espinosa (Pérez, Del Pino y López, 2010).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial, incluiría verruga vulgar, condiloma acuminado y papilomas múltiples. Las lesiones de la mucosa oral del síndrome de Cowden, (Hamartoma múltiple), síndrome de hipoplasia dérmica focal (Síndrome de Goltz- Gorlin), pueden presentarse de manera similar y deben descartarse. En la actualidad, se considera prudente incluir dentro de los diagnósticos diferenciales, a los nevos hamartomatosos congénitos, como el epidérmico verrugoso y el sebáceo u organoide de localización atípica en la cavidad oral (Pérez, Del Pino y López, 2010).

TRATAMIENTO

No se encuentra indicado ningún tratamiento en particular. En general, son lesiones autoresolutivas, de curso benigno, tienen tendencia a regresión y pueden persistir por varios años, lo cual implica, que los pacientes deben convivir gran parte de la niñez o juventud con lesiones, generando problemas psicosociales, como el rechazo por parte de los compañeros, amigos o familiares (Fortich y Harris Ricardo, 2012).

Es recomendable, siempre explicar a los familiares del paciente, respecto a la naturaleza y curso del padecimiento. Se ha intentado, el uso de polivitamínicos, agentes inmunomoduladores, sustancias exfoliantes o

cáusticas, intervenciones histodestructivas invasivas, como electrocoagulación, curetaje y crioterapia con nitrógeno líquido o laserterapia CO2. Este último, es promovido como alternativa terapéutica, ya que la luz del rayo, es absorbida por el contenido hídrico tisular y transformado en calor, eliminando las lesiones por evaporación, sin daño colateral, con buena hemostasia y cicatrización. Es una tecnología costosa y debería aconsejarse en pacientes de mayor edad, con lesiones solitarias de gran dimensión (Pérez, Del Pino y López, 2010).

En muy pocos casos, es posible efectuar la electrocauterización de las lesiones (Cháirez, 2015).

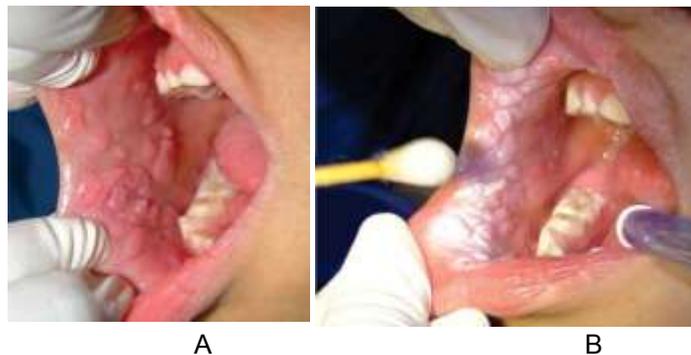


Imagen 13 : A) lavaje y secado de la superficie B) Aplicación de ácido tricloroacético al 80% sobre las lesiones (Carmona Lorduy y Díaz, 2016).



Imagen 14: Resolución de las lesiones después de la aplicación de ácido tricloroacético (Carmona Lorduy y Díaz, 2016). (Carmona Lorduy y Díaz, 2016).

Se realizó un estudio en la Universidad de México, en el año 2016, acerca de la efectividad de la terapia, con ácido tricloroacético en estas lesiones. El ácido tricloroacético (ATA), es una opción terapéutica favorable poco traumática. La forma en que se aplicó ATA fue, luego de lavarles con abundante

agua, se secó la superficie de la lesión. Seguidamente, aplicó ATA en las lesiones con un hisopo, pasados 90 segundos de la aplicación, la lesión adquiere una coloración blanca intensa, por quemaduras química que produce el ácido. Posteriormente, se aplica en la cavidad bucal, una sustancia amortiguadora, creada por una mezcla de agua y bicarbonato de sodio en polvo, para neutralizar el pH de ácido, y eliminar residuos que puedan afectar tejidos adyacentes, se repitió el proceso, en cada una de las lesiones, durante 15 días, hasta que desaparecieron (Imagen 13-14) (Carmona Lorduy y Díaz, 2016). En el resultado de este estudio, la aplicación como método terapéutico en la hiperplasia epitelial foka, fue una técnica efectiva, consiguiendo la resolución de las lesiones en forma rápida, poco traumática, sin generar ansiedad ni temor. Las aplicaciones, en lesiones de mayor diámetro y altura, necesitaron mayores aplicaciones que aquellas de tamaño menor (Carmona Lorduy y Díaz, 2016).

2.4 CONDILOMA ACUMINADO

El condiloma acuminado, es una lesión infecciosa, cuya localización típica, es la región anogenital, pero también puede afectar la mucosa oral. Se ha observado, una frecuencia cada vez mayor en pacientes VIH, siendo esto, un indicativo de que es una infección oportunista (Regezi, Jsciubba y Jordan, 2012).

Los informes de condiloma acuminado en niños, son raros, en la población pediátrica es de 1 1/2 a dos veces, más prevalente en las niñas, que en los niños, principalmente con antecedentes de abuso sexual (López, Basurto y Salazar, 2019).

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Es un crecimiento verrugoso o papilar, de la piel o la mucosa. Más del

90% de los casos, son causados por los subtipos de VPH6, VPH11, VPH42 (Tabla 2). El virus es transmitido, a través del contacto directo de piel a piel o de mucosa, en el momento de relaciones sexuales con una pareja infectada (Perla, Vega y Zambrano, 2015).

Es una lesión asintomática, que involucra mucosa labial (Imagen 17), lengua y piso de boca. Las células queratinizadas, actúan como huéspedes para el virus, cuya replicación se vincula, con el proceso de queratinización (Perla, Vega y Zambrano, 2015).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La característica de la formación temprana, es que se encuentra formado por lesiones solitarias o en grupo, de numerosos nódulos rosados que crecen y confluyen entre sí (Regezi, Jsciubba y Jordan, 2012).

El resultado, es un crecimiento exofítico de base amplia, que puede ser queratinizado o no queratinizado. A diferencia del papiloma, el condiloma acuminado, tiene una base más ancha (López, Basurto y Salazar, 2019).

Entre 1 y 3 meses después de la implantación viral, la enfermedad se hace evidente (Henley, Summerlin, y Tomic, 2004).



A) Imagen 15: Condiloma acuminado en mucosa labial inferior. B) En mucosa yugal.
Cortesía de la: Dra. María Eugenia Ingrassia

Las lesiones, a veces pueden ser bastante extensas, pero, generalmente son autolimitadas. La autoinoculación, es un posible riesgo, por lo que ofrece

una justificación, para la eliminación completa de las lesiones (Henley, Summerlin, y Tomic, 2004) (Imagen 15)

HISTOPATOLOGÍA

Las proyecciones papilares, que se extienden desde la base de cada lesión, están cubiertas por un epitelio escamoso estratificado, que está paraqueratinizado, pero que a veces puede o no estar queratinizado (López, Basurto y Salazar, 2019).

Se observa coilocitosis, (que confirman la causa viral) de las células epiteliales. La capa epitelial en sí misma, es hiperplásica, sin evidencia de alteraciones displásicas. El estroma subyacente está bien vascularizado y puede contener células inflamatorias, de tipo crónico en cantidad variable (Philip Sapp, Eversole, y Wysocky, 1998).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial, se realiza con la hiperplasia epitelial focal en algunos casos. Verrugas intraorales múltiples. Los condilomas, tienden a mostrar más paraqueratosis y acantosis que la verruga vulgar, no se pueden utilizar características microscópicas, para separar los dos diagnósticos y en ocasiones, puede ser necesario separarlas, mediante estudios de hibridación de ADN, para clasificar estas lesiones con precisión (Regezi, Jsciubba y Jordan, 2012).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

El tratamiento para estas lesiones, generalmente es la escisión quirúrgica, que puede consistir en criocirugía, escisión de bisturí, electrodesecación o ablación con láser (Henley, Summerlin, y Tomic, 2004)

Entre los tratamientos convencionales, se encuentra resina de podofilina, podofilotoxina, ácido tricloroacético, e imiquimod (Trujillo *et al.*, 2009)

Las recurrencias son comunes y pueden estar relacionadas, con el tejido circundante de apariencia normal, pero que se encuentre albergando el agente infeccioso (López, Basurto y Salazar, 2019).

El tratamiento para el condiloma acuminado, debe ser elegido acorde con las dimensiones de la lesión. (Huijuan Shi *et al.*, 2013).

Cada lesión descrita anteriormente, tiene como etiología, subtipos de VPH, siendo de importancia recalcar los mismos, ya que varias de estas especies son de alto o posible alto riesgo (Tabla 2) (Asociación Española de Pediatría, 2018).

Tabla 2: Lesiones causadas por subtipos del VPH-(Regezi, Jsciubba, Jordan, 2012).

LESIONES CAUSADAS POR SUBTIPOS DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO	
LESIONES	HPV SUBTIPOS
Papiloma oral / verruga	2,6,11,57
Hiperplasia epitelial focal	13,32
Verruga Displásica (HIV)	16, 18, otros
Verruga vulgar, piel	2,4, 40 otros
Verruga plana	3, 10
Condiloma acuminado	6, 11 otros

2.5 VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y CÁNCER

El virus del papiloma humano (VPH), se ha asociado a ciertos tipos de cánceres dentro de la cavidad oral. A pesar de que, el 90% de los casos, de niños con VPH, pueden desaparecer gracias al sistema auto inmune del cuerpo, un 10% de las infecciones oncogénicas, evolucionará a cáncer y esta cifra asciende, si se encuentra favorecida por deficiencia del sistema autoinmune. (Melo *et al.*, 2009).

Las diferencias genotípicas, de los tipos de papilomavirus, vienen marcadas por los diferentes aminoácidos que constituyen la proteína L1

(proteína estructural del virus). Son las características que tiene esta proteína, las que hacen que el virus pueda ser tratado como de “bajo o alto riesgo”. Dentro de los tipos de VPH, considerados de alto riesgo (riesgo oncológico), han sido asociados con leucoplasia y carcinoma escamocelular (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59), con varios tipos adicionales clasificados, como carcinógenicos probables o posibles, el VPH 16, es responsable de al menos el 90% de de cánceres de la cavidad bucal, mientras que VPH 16, combinado con el tipo 18, causa más del 70% de los casos de cáncer cervical. (Rebolledo *et al.*, 2016)

El cáncer oral (CO), incluye lesiones de los labios, lengua, encías, piso de boca, paladar duro y blando, senos paranasales y faringe (García y Bascones, 2009). La mayor parte de los cánceres bucales, son cánceres de células epiteliales, sobre todo carcinomas de células escamosas (Tabla 3) (Ronell *et al.*, 2006).

Tabla 3: Lesiones potencialmente cancerizables o malignas (Cuevas *et al.*, 2018).

LESIONES POTENCIALMENTE CANCERIZABLES O MALIGNAS	
Leucoplasia	6, 16, 18
Carcinoma bucal y bucofaríngeo	16 y 18
Papilomatosis respiratoria recurrente	6 y 11

Existe, un aumento significativo en la última década de CO y faríngeo, asociado al VPH, más en pacientes jóvenes que no fuman, reflejándose una creciente prevalencia, de la infección oral por VPH, como un factor causal de tumores, posiblemente debido a los comportamientos sexuales modificados (Rebolledo *et al.* 2016).

Las personas, con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) positivas,

tienen una mayor probabilidad, de desarrollar una infección oral, causada por el VPH, de infectarse por más de un tipo de VPH y de que el VPH, tenga un alto riesgo oncogénico (Rodríguez y Medina, 2006).

Por tanto, la participación que tiene el odontólogo – odontopediatra, como primera línea de atención de la cavidad bucal, es de gran relevancia para la identificación temprana de las lesiones mencionadas (Cuevas *et al.*, 2018)

CAPÍTULO 3

INMUNIZACION PARA VPH

Los componentes de superficie, únicos a los VPH, pueden crear una respuesta de anticuerpos, capaz de proteger al cuerpo contra la infección y que estos componentes de superficie, pueden actuar entre sí, para formar partículas semejantes a virus VLP (virus-like particles), que no son infecciosas y que estimulan el sistema inmunitario, para que produzca anticuerpos, que puedan impedir que los papilomavirus completos infecten (Gill Angel, 2009).

En los últimos 12 años, se ha producido un avance significativo, en la prevención de las infecciones más frecuentes relacionadas con el VPH (prevención primaria) (Moraga Llop, 2017).

En octubre del 2007, salieron al mercado español, dos vacunas contra el VPH, primero la cuadrivalente, (VPH 6,11, 16 y 18), que había sido aprobada, por la Administración de Comida y Drogas de los Estados Unidos (Food and Drug Administration FDA) en 2006, y luego la bivalente (VPH 16 y 18), en enero del 2008. Los resultados de un ensayo clínico, de una vacuna monovalente anterior (VPH16), había sido publicada en el 2002, mostrando una eficacia del 100% .Una cuarta vacuna, fue licenciada en mayo de 2017, la vacuna novalente, que tiene un espectro de prevención, con la inclusión de 5 tipos adicionales de VPH (31, 33, 45, 52 Y 58), fue aprobada por la FDA, lo aprobó en diciembre del 2014 (Moraga Llop, 2017).

4.1 VACUNAS

Hasta la fecha, se han producido tres tipos de vacunas profilácticas (Tabla 4) (Cabezas Cruz, 2008):

- Gardasil
- Cervarix,
- Gardasil G

Tabla 4: Características de las vacunas VLP del VPH (Bruni, Serrano y Castelisagué, 2015)

	Gardasil	Cervarix Tm	Gardasil 9
FABRICANTE	Merck&Co. Inc	GloxoSmithKline	Merck&Co. Inc
TIPOS DE VLP	6/11/16/18	16/18	6/11/16/18/31/33/45/52/58
DOSIS DE PROTEINA L1	20/40/4020 µg	20/20µg	30/40/60/40/20/20/20/20µg
CÉLULAS PRODUCTORAS	Saccharomyces cerevisiae(levadura del pan) que expresa L1	línea celular del insecto Trichoplusia ni (HI-5) infectada con baculovirus recombinante que expresa L1	Saccharomyces cerevisiae (Levadura del pan) que expresa L1
ADYUVANTE	225µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio	AS04(500µg de hidróxido de aluminio 50µg de 3-0 desacil-4monofosforil lipidos A	500µg de hidroxifosfato sulfato de aluminio
PAUTA DE ADMINISTRACIÓN	0, 2, 6 meses intramuscular en deltoides	0, 1, 6 meses intramuscular en deltoides	0,2, 6 meses intramuscular en deltoides

VLP: partícula similar a virus.

Pauta alternativa de 2 dosis en niñas de 9-13 años (0, 6 meses)

Pauta alternativa de 2 dosis en niñas de 9 – 14 años (separadas entre 5 y 13 meses) (Poljak y Prophylactic, 2012).

Gardasil: es una vacuna cuativalente, contra los VPH 16, 18, 6 y 11 desarrollada por Merck and Co. Inc. Debe señalarse que los tipos 6 y 11, no están ligados al cáncer y sí, a la aparición de las verrugas genitales y condiloma

acuminado. Se administra por inyección intramuscular, en dosis de 0,5ml con una administración de tres dosis a los 0, 2 y 6 meses.

Cervarix: es una vacuna, con partículas semejantes al virus VLP-L1 bivalente, contra los VPH tipo 16 y 18, causantes de alrededor de 70%, de los casos de cáncer y fue desarrollada por los laboratorios Glaxo Smith Kline.

Se administra mediante inyección intramuscular, en tres dosis de 0,5 ml aplicadas a los 0, 1 y 6 meses.

Gardasil9 En febrero del 2015, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP), recomendó la vacuna contra el virus del Papiloma humano 9vVPH, desarrollada por Gardasil 9 Merck and Co., Inc. (Bosh, Moreno y Redondo, 2017)

Se administra, en régimen de dos dosis, con separación de 5-13 meses, vía intramuscular (Bruni, Serrano y Castelisagué, 2015).

La Organización Mundial de la Salud, en el año 2014, recomendó un esquema de dos dosis para mujeres, con al menos seis meses de interval, entre dosis, para mujeres de hasta 15 años de edad y de una de tres dosis, para mujeres mayores (Robles *et al.*, 2018).

La primo-vacunación para el virus del papiloma humano, tiene como edad recomendada, entre los 9 y 13 años, ya que la efectividad de la vacuna es mayor, cuando no se han encontrada expuestas a los tipos del VPH, incluidas en las mismas, es decir, antes del inicio de las relaciones sexuales (Barrio, 2012).

El siguiente, es el esquema de vacunación contra el VPH, según la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization 2014):

- Está indicada en niñas de 9-13 años. Las niñas que reciben una primera dosis de la vacunas contra el VPH, antes de la edad de 15 años pueden

utilizar dos dosis.

- El intervalo entre las dos dosis debe ser de seis meses. No existe un intervalo máximo entre ambas dosis, sin embargo, se sugiere un intervalo no mayor de 12 a 15 meses. Si el intervalo entre las dosis, es inferior a cinco meses, se debe administrar una tercera dosis al menos seis meses después de la primera dosis
- Los individuos inmunocomprometidos, incluidos aquellos que cursan con infección por VIH, así como las mujeres de 15 años y mayores, también deben recibir la vacuna y necesitan tres dosis (0, 1-2 y 6 meses) para la seguridad.
- La vacuna contra el VPH, funciona mejor si se administra antes de iniciar la vida sexual
- Todas las niñas, en el grupo de edad o en la clase de la escuela/grado / año, identificadas como población objetivo, por el programa nacional deben recibir la vacuna.
- Las niñas que ya son sexualmente activas, también deben recibir la vacuna, a pesar que la vacuna puede no tener tanta eficacia.
- No se recomienda la aplicación de la vacuna en mujeres embarazadas. En caso de embarazo, durante el lapso de aplicación, hasta el término del embarazo.
- En el caso de que la vacuna se aplique en una mujer embarazada, de manera inadvertida, no se requiere intervención alguna, ya que la vacuna no tiene virus vivos y no se han observado problemas de salud.

En Argentina, la vacuna contra el virus del papiloma humano, fue incorporada al calendario Nacional de vacunación, en el año 2011, destinada a las niñas de 11 años, nacidas a partir del año 2000, con el propósito de disminuir la mortalidad por cáncer cérvico- uterino. En el año 2014, se define la transición de vacuna bivalente, a la cuadrivalente, por el beneficio adicional de prevención de verrugas genitales. En el año 2015, considerando la evidencia científica disponible, con respecto a inmunogenicidad y eficacia del esquema de

dos dosis, se decide simplificar el esquema a dos, con intervalo mínimo de 6 meses entre la primera y segunda dosis (0 – 6 meses) por tanto el Ministerio de Salud recomienda (Ministerio de Salud Presidencia de la Nación, 2017):

Esquema de dos dosis: completar con la misma vacuna

En el caso de niñas que recibieron una única dosis de vacuna contra VPH, siendo menores de 14 años, deberán completar el esquema de dos dosis, (intervalo mínimo de 6 meses), con la misma vacuna cuadrivalente o bivalente. De esta forma, si la vacuna de la primera dosis, no estuviera disponible (bivalente), se deberá utilizar un esquema de dos dosis con la otra vacuna, (cuadrivalente), respetando el intervalo mínimo de 6 meses.

Esquema de tres dosis: completar esquemas

- Niñas que inicien esquema siendo mayores de 14 años
- Niñas que hayan recibido dos dosis separadas, por intervalo menor a 6 meses

Se recomienda, completar esquemas con la misma vacuna con la que se inició. No obstante, en caso de desconocer que vacuna fue aplicada anteriormente o la correspondiente no estuviera disponible, podrá aplicarse cualquier vacuna para completar el esquema.

Intervalos mínimos en esquemas atrasados de 3 dosis: 4 semanas entre 1º y 2ª dosis, 12 semanas entre 2º y 3º dosis.

En el caso de niños, serán niños de 11 años de edad, nacidos a partir de 2006, en esquema de dos dosis (0, 6 meses) la segunda dosis se aplicará a los seis meses de la primera dosis.

Varones y mujeres de 11 y 26 años, que sean pacientes que vivan con VIH y quienes hayan sido trasplantados, (órganos sólidos o células hematopoyéticas), con esquema de 3 dosis (0, 2 y 6 meses).

La vacuna nonavalente, se encuentra comercializada en Estados Unidos, Austria, Australia, Canadá, Alemania y 26 países de Europa. En Estado Unidos, desde noviembre del 2016, es la única vacuna disponible. Esta vacuna, se administra en 2 dosis en mujeres y varones entre 9 – 14 años la primera dosis, la segunda dosis se administra entre 5-13 meses después de la primera, si es antes de los 5 meses, se debe administrar una tercera dosis en un año. En mujeres y varones de 15 años en adelante, se administra en tres dosis, la segunda 1 mes después de la primera y la tercera, al menos 3 meses después de la segunda dosis. La tercera dosis, debe administrarse en el plazo máximo de un año. Este calendario fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA por sus siglas en inglés) en febrero del 2016 (Bosh, Moreno y Redondo, 2017)

No cabe dudas, que la aparición de la vacuna contra determinados tipos de VPH, presentan perspectivas prometedoras, para su introducción se tuvieron en cuenta varios aspectos (Cabezas Cruz, 2008):

- Hasta el momento, los estudios de la vacuna realizados contra los subtipos 16 y 18, sugieren que suponiendo que sea efectiva, en prevenir la infección en el 98 % y que se administre a todas las adolescentes, antes de que empiecen a tener relaciones sexuales, reduciría la enfermedad en 51%, en un período de 40 a 50 años.
- La vacuna es efectiva en mujeres no infectadas con el VPH, no así en las pacientes que ya están infectadas.
- No existe protección contra otros genotipos virales de VPH.
- Las vacunas para VPH, son generalmente bien toleradas y los efectos adversos encontrados son leves. No hay estudios que avalen la seguridad de la vacunación en el embarazo, ni durante el período de lactancia.

- Los beneficios de la vacuna, se verán a largo plazo, con la reducción de la incidencia de lesiones malignas e invasivas.

Tabla 5: implementación de la vacuna contra el VPH en países de América Latina a diciembre del 2016. (Lciani, Bruni y Ruiz, 2018).

Pais/ Territorio	Año de introducción	Estrategia	Edad específica y sexo	Entrega y estrategia	Calendario
Argentina	2011	médico principal	niñas de 11 años (varones desde 2017)	centros de salud	2 dosis
	2014	grupos especiales	VIH positivos o receptor de transplantes (ambos sexos)	centros de salud	3 dosis
Bolivia	2017	médico principal	niñas de 10 años	escuelas	2 dosis
Brasil	2014	médico principal	niñas de 9 - 13 años	escuelas y centros de salud	2 dosis
		grupos especiales	VIH positivos de 14-26 años		
	2017	introducción planificada en 2017: primario organizada para varones de 9 a 13 años , VIH de 9 a 26 años positivos (varones) y actualización a los 14 años de las niñas no vacunadas o que no completen el programa de dos dosis			
Chile	2014	médico principal	niñas de 9 años	escuelas (4 grado)	2 dosis
	2015-2016	actualización organizada	niñas de 11- 13 años	escuelas (6-8 grado)	
Colombia	2012	médico principal	niñas de 9 años	escuela (4 grado)	3 dosis (0, 6 ,60m)
		mujeres de 9 - 17 años	Escuelas (4 - 11) campañas especiales no escolarizados en areas remotas		
Ecuador	2015	Medico principal	niñas de 9 - 11 años	escuelas y centros de salud	2 dosis

En todos los países de América Latina, las vacunas contra el VPH, están disponibles públicamente y entregados a través de programas nacionales de inmunización, que esperan que alcance una población objetivo. En la Tabla 5, se describen según los países de América Latina, los esquemas vacunatorios para VPH, el año de introducción de la vacuna, la estrategia adoptada y la edad específica y sexo (Lciani *et al.*, 2018).

CONCLUSIONES

La infección por el virus del papiloma humano (VPH), es una enfermedad universal, que afecta hombres y mujeres de cualquier edad, incluidos niños y adolescentes, ocasionando un problema de salud pública, en muchas partes del mundo, principalmente en países en desarrollo. Históricamente, se ha reconocido el papel de la actividad sexual, como principal vía de transmisión, pero ya desde hace algunos años, se han manifestado otras vías de transmisión horizontal y vertical, conllevando a la presentación de manifestaciones clínicas variadas y en edades tempranas. Si bien, la presencia del VPH en niños pequeños, sigue obligando a excluir la posibilidad de abuso sexual, la evidencia científica orienta hacia la importancia de la transmisión vertical y horizontal.

De la misma manera, es primordial la información acerca de la prevención e inmunización de la misma.

La vacuna para hacer frente al VPH, abre nuevas perspectivas en la prevención durante la edad pediátrica, de patologías de presencia habitual en niños, así como en personas de edad adulta, que pudieron iniciarse durante la infancia. Por este motivo, la Organización Mundial de la Salud desde el año 2014, recomendó la instauración de la vacuna del VPH, en el esquema de vacunación de niños, cuya edad fluctúa entre los 9 y 14 años. En todos los países de América Latina, la vacuna se encuentra disponible públicamente y en algunos, son entregados a través de programas nacionales de inmunización, con el objetivo de llegar a inmunizar a toda la población, antes de su primer contacto sexual. El papel del Odontopediatría es fundamental, como formador e informador de los padres y pacientes, para vencer resistencias a las vacunas, que desde ciertos sectores sociales, se han desarrollado en los últimos tiempos.

Por lo anteriormente expuesto, el Odontólogo – Odontopediatra, como especialista en el área bucal, se convierte en el primer profesional, en identificar y diagnosticar, respecto a cualquier alteración que se presente, a este nivel. Razón por la cual, debe tener pleno conocimiento, acerca de este tema de vital importancia, debiendo estar capacitado, para identificar de forma oportuna, cualquier cambio en la mucosa oral o cualquier otro factor de riesgo, que conlleve al desarrollo de estas lesiones.

BIBLIOGRAFIA

1. Ahmet Urall, Selcuk Arslan, Safak Ersoz, Betul Deger, Verruca vulgaris of the tongue; a case report with literatura review, Bosn J Basic Med Sci. 2014; 4(3): 136-138.
2. Asociación Española de Pediatría, Comité Asesor de Vacunas. Disponible en: <https://vacunasaep.org/printpdf/profesionales/enfermedades/virus-del-papiloma-humano>. Acceso en febrero 2020. Virus del Papiloma Humano.
3. Arteaga F, Velazco N, Quñónez B y Corredor A. Verrugas vulgares bucales múltiples. Reporte de un caso. Acta odontol. Venez vol.46 N°1,2008;92-93.
4. Barrio F, González J, Mares J. Manejo y actualización de vacunas frente al virus del papiloma humano en Pediatría. Rev. Española de Pediatría Vol.68 N°1, 2012; 68(1):9-28.
5. Benuto E y Berumen J. Virus oncogénicos, el paradigma del virus del papiloma humano, Revista de Dermatología México 2009, 53(5):234-42.
6. Beltran L, Félix J. Aspectos generales sobre la estructura y función de las proteínas codificadas por el virus del Papiloma Humano. Rev. CENIC. Ciencias Biológicas, vol 45, N° 2, 2014,108-118.
7. Bocanegra C y López S. El Virus de Papiloma Humano, la Epidemia de la nueva era, Revista Internacional de Ciencias de la Salud,2011 Vol.8, 90-101.
8. Bosh, F.X, Moreno, D, Redondo, E. Vacuna nonavalente frente al virus del papiloma humano. Actualización, SEMERGEN –Medicina de familia, 2017 43(4) 265-276
9. Bruni, L., Serrano B, Bosch, X y Castellsagué. Vacuna frente al virus del papiloma humano, Eficacia y seguridad. Enfermedades infecciosas y microbiología clínica 2015 33(5) 342-354.
10. Cabezas Cruz. Aspectos relacionados con la vacuna contra el virus del papiloma humano. Rev Cubana Ginecol Vol. 34 N°3, 2008.
11. Carmona Lorduy M, Díaz Caballero A. Efectividad de la terapia con ácido tricloroacético en el tratamiento de lesiones en la hiperplasia epitelial focal, Rev. Odontológica mexicana vol.20 N°4 México, 2016, 243-247.

12. Cardenas T. El virus del papiloma humano y su importancia en pediatría, Paediatr. México 2009;2(2):85-110.
13. Castellsagué Piqué, S. de Sanjosé Llongueras y F.X .Bosch José. Libro del Papiloma Humano y cáncer de cuello de útero. Primer capítulo Epidemiología de infección por VPH y del cáncer de cuello de útero. Nuevas opciones preventivas, Médica Panamericana 2007; 2 -22.
14. Comité Internacional de Taxonomía Virus del Papiloma Humano. Disponible en :<https://talk.ictvonline.org/taxonomy/>. Consultado marzo 2020.
15. Cuevas G, Vega– Memije ME, Zambrano Galván G, García Calderón AG. Escalante-Macías, Villanueva-Sánchez. Virus del papiloma humano, sus implicaciones en cavidad bucal: una revisión de la literatura. Rev. Nacional de Odontología México Vol.14, N°27, 2018;14-27
16. Cháirez P, Vega,M.M.E, Zambran, G.G, García,C.A.G, MayaG.I.A&Cuevas, G.J.C. Presencia del virus pailoma en la cavidad oral: Revisión y actualización de la literatua Int.J Odontostomat. 2015 9(2)2333-238.
17. Chárlez A, Vega, Zambrano Galván. Presenica del Virus Papiloma Humano en la Cavidad Oral: Revisión y Actualización de la literatura, Int. J. Odontosotomat, 2015 9(2):233-238.
18. Chunhi Wang, Thomas C. Wright. Lyntte Denny and Louis Kuhn, Rapid Rise in Detection of Human Papillomavirus (HPV) Infection Soon After Incident HIV infection Among South AFrican Women, The Journal of Infectious Diseases 2011; 203(4): 479-486.
19. De la Teja-Angeles, Martínez, Téllez, Ramírez-Paredes, Durán. Hiperplasia epitelial multifocal. Manifestaciones bucales en niños, Acta Pediátrica de México, Vol.29, N°1, 2008;31-35.
20. Duarte Morales L. Verruga vulgar bucal, en comisura labial, Universidad del Valle de México, Hermosillo, Sonora, México, Odontología Vital N°27 San Pedro, 2017; 27: 23-28.
21. Dunne E F, Nielson C M, Stone K M, Markowitz L E, Giuliano A R. Prevalence of HPV infection among men: A systematic review of the literature. J Infect Dis 2006; 194(8): 1044-57.

22. Esquenazi, Bussoloti Filho. The frequency of human papillomavirus findings in normal oral mucosa of healthy people by PCR, Brazilian Journal of Otorhinolaryngology vol 76, February 2010; 76(1):78-84.
23. Estrada G, Márquez F, González E, Nápoles M. Infección por virus del papiloma humano, MEDISAN Vol. 19, N°3 Santiago de Cuba mar 2015, 19(3): 300.
24. Flores L, Silva S, D" Alessandro C. Hiperplasia epitelial focal. Odous científica Universidad de Carabobo Venezuela. Actualizada 24 marzo 2020.
25. Gallegos J, Minauro G, Apresa T. et al. Cáncer de lengua y virus del papiloma humano, departamento de investigaciones del hospital de Oncología de los Angeles, vol. 5 N°3, 2007;21:129-133.
26. García – García V, Bascones Martínez A. Cáncer oral: Puesta al día, Odontoestomatología 2009, 25(5). 239-248.
27. García C, Gonzçalez Ramírez y Granados M. VPH y los Carcinomas de Cavidad Bucal y Bucofaringe, Instituto Nacional de Cancerología México 2009;181-191.
28. Garcia –Piña, Corina A., Loredó A, Sam Soto. Infección por virus del papiloma humano en niños y su relación con abuso sexual, Acta Pediátrica de México, Vol.29, N°.2, 2008; 102-108
29. Gerlero, P, Hernández-Martín. Actualización sobre el tratamiento de las verrugas vulgares en los niños, Actas Dermo Sifiliográficas 2016; 107(7), 551-558.
30. Gil Angel, Vacunación frente a VPH en adultos. Revista Seq española de Oncología, Vol.22, 2009; (1): 1-34.
31. Giuliano A R, Lazcano-Ponce E, Villa L L, Flores R, Salmeron J, Lee J-H, et al. The human papillomavirus infection in men study: human papillomavirus prevalence and type distribution among men residing in Brazil, Mexico, and the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008; 17(8): 2036-43.
32. González G. y Núñez T. Historia natural de la infección por el virus del papiloma humano: una actualización, Investigación Clínica Vol.55 N°1 Maracaibo 2014; 55(1): 82-91.

33. González A, Gonzalez D. y Vera. Diagnóstico y tratamiento de un papiloma solitario de la lengua. Reporte de caso y Revisión de bibliografía. Rev. Odonto. Mex. 2016;20:39-39-4310.1016.
34. Harris J, Fortich M. Caso severo de manifestaciones bucales de la hiperplasia epitelial focal, Salud Uninorte, Barranquilla Colombia 2012; 28(3):445-450.
35. Harris J, Rebolledo M y Fortich N. Papiloma Bucal en pacientes Pediátricos: potencial transmisión Materna. Revista clínica de Medicina de Familia vol.5Nº1 febrero 2012; 5(1):46-50.
36. Henley, DJ Summerlin, CE Tomich. Condiloma Acuminatum y lesiones de condiloma de la Cavidad Oral: un estudio de 11 casos con un componente intraductal, 2004; 44 (3):216-21.
37. Hidalgo M y Castellano G. Virus del papiloma humano y adolescencia. Bol. Pediatr 2007;47:213-218
38. Hormia M, Willberg , Ruokonen H. Y Syrjanen S. Periodonto marginal como reservorio potencial del virus del papiloma humano en la mucosa oral, Journal of Periodontology,2005;76(3).
39. Huijuan Shi, Xiaoming Zhang, Chunmei Ma, Nan Yu, Jingxia Wang, Li Xia, Xinhong Ge, Min Liu, Aixia Duan, Análisis clínico de cinco métodos utilizados para tratar los condilomas acumulados, Dermatología 2013; 227(4): 338-4.
40. Lciani S, Bruni L, Agurto Ruiz – Matus C. VPH vaccine implementation and monitoring in Latin America, Salud Publica Mexico 2018;60(6):683-692.
41. Limongi M, Pérez C. y Jiménez C. Prevalencia de la infección por virus del papiloma humano en la cavidad bucal en pacientes pediátricos, Acta Odontológica Venezolana Vol.44, Nº2, 2006; 277-283.
42. Lizano M, Carrillo A, Contreras A. Infección por virus del Papiloma humano, Epidemiología, Historia Natural y Carcinogénesis, Revista Investiga Instituto Nacional de Cancerología 2009; 205-216.
43. Lizárraga G, Rodríguez A. Impacto de la adherencia en la efectividad de candidina intralesional vs ácido salicílico tópico tratamiento de las verrugas vulgares. Rev.Cent Dermatologico Pascua, Vol.18, Nº1,2009;81:5-18

44. López A, Basurto, Salazar R. VPH en cavidad oral:condiloma, Revista Tamé 2019; 7(21):838-841.
45. Martín, E. Bernaola Iturbe, F. Giménez Sánchez, M. Baca Cots, F. De Juan Martín, J. Vacuna frente al virus del papiloma humano: un nuevo reto para el pediatra, Comité Asesor de Vacunas, Asociación Española de Pediatría Vol. 65 N°5, 2008;189-195.
46. Medina M.L, Medina M.G, Merino L.A. Consideraciones actuales sobre la presencia de papilomavirus humano en cavidad oral, Av Odontoestomatología Vol.26 N°2 Madrid 2010;71-80.
47. Mataix J. Betlloch I, Pastor N. Verrugas anogenitales; estudio clínico patológico y virológico. Rev. Asociación española de pediatría Vol.69 N°6, 2008;572-576.
48. Ministerio de Salud Presidencia de la Nación, Dirección de Control de enfermedades Inmunoprevenibles. Disponible en http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000926cnt-2016-12_lineamientos-VPH.pdf Vacunación contra el virus del papiloma humano, lineamientos técnicos Manual del vacunador_2017. Acceso marzo 2020
49. Mora P, Perdomo S, Muñoz M, Guevara R, Cardozo R, Ortunio. Infección por VPH en niñas sin contacto sexual, Revista Obstetricia y Ginecología, Venezuela 2013;73(2). 108-115.
50. Moraga-LLop F.A. Diez años de vacunación frente al virus del papiloma humano, de la Dermatología a la oncología a través de la infectología, Anales de Pediatría 2017; 88(5) 12.13.
51. Mouesca, Indari de Arz y Stabilito. Verrugas anogenitales y sospecha de abuso sexual infantojuvenil. Arch Argent Pediatr. 2012;110(5):438-444
52. Nilton Nasser, Tratamiento de las verrugas comunes con el estimulante inmunitario Propionium Bacterium parvum, Un. Bras. Dermatol Vol.87 N°.4 Rio de Janeiro, 2012;585-589.
53. Odaly D, Piña CM J, Santana. Cáncer de esófago y virus del papiloma humano, Revista Archivo Médico de Camagüey Vol. 16 N°5, 2012;644-650 .

54. Pérez E, Del Pino, López Salgado M. Hiperplasia epitelial focal: Actualidades y tratamiento, Asociación Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial Vol.6 N°3. 2010; 111-115
55. Philip Sapp, Eversole, G., Wysocky, Patología Oral y Maxilofacial Contemporánea, Harcourt Brace de España S.A. Juan Alvarez Mendizabal 3, 2, 1998 Edición en Español, 214.
56. Poljak. Prophylactic human papillomavirus vaccination and primary prevention of cervical cancer: issues and Challenges, 2012;5:64-9.
57. Premoli G, González J, Percoco T virus del papiloma humano vision actual en biomedicina noviembre-diciembre VOL.62 N°6, 2005;213-224.
58. Rebolledo M. Arango H, Rebolledo R, Brujes A. Rol del virus del papiloma humano en el desarrollo de carcinoma oral: Una revisión, Avances en Odontología, vol.32 N° 3, 2016;32(3):135-144.
59. Regezi J, Jsciubba, CK Jordan, Oral Pathology, Clinical Pathologic Correlations, Sixth Edition, Elsevier Saunders 3251 Riverport Lane, St. Louis, Missouri 63043, 2012; 149 – 150
60. Reina J, Muñoz N, Sánchez G. El estado del arte en las infecciones producidas por el virus del papiloma humano, Colombia Médica vol. 39 N°2, 2008;39:189-95.
61. Robles C, Hernández M, Almonte M. Alternative HPV vaccination schedules in Latin America, Salud Pública México. 2018; 60,693-702
62. Rodríguez-Wong, Medina Murillo. Virus del papiloma humano y carcinoma epidermoid. Rev. Hosp. Juan Méx. 2006;73(2):51-55.
63. Rocha Zavaleta. Departamenteo de Biología molecular y Biotecnología, UNAM. Virus del papiloma humano. Disponible en : http://microypara.facmed.unam.mx/?page_id=754 2018. Acceso febrero 2020.
64. Ronell E. Bolgna-Molina, Castañeda-Castaneira, Molina- Frechero, Pérez-Rodríguez. Virus del papiloma humano y su asociación con cáncer bucal, Rev. Médica del instituto Mexicano del seguro social, Vol. 44 N°2 2006; 147-154.

65. Rivera P y Zuñiga D. Infección por VPH, vacunas y nuevas tendencias, Acta Médica Grupo Angeles, Vol. 7, N° 2 2009;89-95.
66. Sanabria Negrin. Virus del Papiloma Humano (HPV), Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río, Vol. 13 N°4 .2009;1561-3194.
67. Santos López G, Márquez L , Reyes J, Vallejo V. Aspectos generales de la estructura, la clasificación y la replicación del virus del papiloma humano, Rev. Médica Inst. México Seguro Soc. 2015;53- 2:S166-71.
68. Sánchez V, Díaz H, y Martínez. Detection of human Papilloma Virus in oral mucosa of women with cervical lesions and their relation to oral sex practices. Infectious Agents and Cancer, ArT. N°25, 2010;5-25.
69. Sanoja L. Detección y Tipificación del virus del papiloma humano mediante reacción en cadena de polimerasa en muestras cervicales de estudiantes. Universidad de Carabobo Venezuela, Comunidad y Salud Vol. 11 N° 2, 2013;1-10.
70. Santiesteban M, Carvajar Z, Rodriguez D, Aguirre G, Moreno A, Trigueros M. Virus del papiloma Humano en pediatría, Revista de investigación en ciencias de la salud, Vol. 4, 2009;17-25
71. Sendagorta-Cudós, Burgos-Cibrián e Iglesias, Infecciones genitales por el virus del papiloma humano, Rev. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, Vol. 37 N°5, , 2019;324-334
72. Seoane J.M, González Mosquera A, Velo Noya J., La biopsia oral en el contexto del pre cáncer y del cáncer oral, Av Odontostomatología vol.24 N°1 Madrid 2008; 24 (1):89-96.
73. Silva R., León D., Brebi P. y Sánchez. Diagnóstico de la infección por virus papiloma humano en el hombre, Revista chilena de infectología, vol.30 N°2, 2013;186-192.
74. Smith M. , Parker A, Rubenstein H. Haugen, Hamsikova, and Lubomir P. Turek,. Evidence for Vertical Transmission of HPV from Mothers to Infants, Hindawi Publishing Corporation, Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology 2010;258-265.

75. Srinivas N, Naga S, Farheena S. Laser Excision of Focal Epithelial Hyperplasia (Heck's Disease); A Rare Case Report, *Int J Clin Pediatric Dent*, 2018; 11 (6): 526-528.
76. Trujillo P, Dominguez S, Ríos M, Hernández M. Prevalencia del virus del papiloma humano en mujeres con citología negativa. *Rev. Cubana Obstet Ginecol* vol.43 N°1, 2017;43(1).
77. Trujillo I., Acosta D., Labrada M., Quesada M., Rodriguez M. Condiloma acumiano: eficacia terapéutica comparativa entre la podofilina sola y combinada con levamisol. *Piel*, 2009;24(7),354-359.
78. Ural, Arslan, Ersoz y Deger. Verruca vulgaris of the tongue; a case report with literature review. *Departamento of Otorhinolaryngology, Karadeniz Technical University School of Medicine Turkey*, 2014;14(3):136-138
79. Villanueva S, Hernández-Núñez A, Castaño A, Miñano M, Guijarro, S, y Borbujo J. Hiperplasia epitelial focal, *Anales de Pediatría*, 2010, 73(6), 357-360.
80. World Health Organization. Disponible en :
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/144785/9789241548953_eng.pdf;jsessionid=F68AF3E329319D1DACAA54E066F242B4?sequence=1.
Comprehensive Cervical Cancer Control, second edition, 2014; 113-118.
Acceso marzo 2020
81. Zertuche-Zuani, M.C. Salazar M, Peña- Jimenes M, Drusso G. Marcadores inmunohistoquímicos para virus del papiloma humano, *Rev. Sanid Milit Mex* 2013; 67-69.