

# Consideraciones actuales sobre la presencia de papilomavirus humano en la cavidad oral

## *Current considerations about the presence of the human papilomavirus in the oral cavity*

Medina ML\*, Medina MG\*\*, Merino LA\*\*\*

### RESUMEN

La infección por Papilomavirus Humano (HPV) es una de las infecciones virales más difundidas en la población y es considerada una enfermedad de transmisión sexual. La mayoría de estas infecciones son asintomáticas o subclínicas y pasan desapercibidas salvo se haga una prueba molecular para detección del genoma viral en células infectadas. Casi todas las infecciones son transitorias, controladas por la respuesta inmune, sólo algunas se vuelven crónicas o persistentes y éstas son las que tienen mayor potencial oncogénico. Es importante transmitir la necesidad de identificar precozmente las manifestaciones bucales de HPV y valorar la importancia del tratamiento oportuno, lo cual es crucial para mejorar el pronóstico de cáncer bucal.

**Palabras clave:** Papilomavirus humano, cavidad oral.

### SUMMARY

The infection by Human Papillomavirus (HPV) is considered a sexually transmitted disease and it is one of the most widespread viral diseases among the general population. Most of these infections are asymptomatic or subclinical and they can remain unnoticed unless the virus could be detected in infected cells by molecular methods. Only some infections are chronic or persistent, and these possess the higher oncogenic potential. It is important to spread the need for early identification of oral manifestations of HPV and to highlight the importance of prompt treatment, which is crucial for improving the prognosis of oral cancer.

**Key words:** Human papilloma virus, oral cavity.

**Fecha de recepción:** 12 de noviembre de 2009.

**Aceptado para publicación:** 1 de diciembre de 2009.

\* Docente-Investigador. Facultad de Odontología. Universidad Nacional del Nordeste.

\*\* Docente-Investigador. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.

\*\*\* Docente-Investigador. Facultad de Medicina. Universidad Nacional del Nordeste.

Medina ML, Medina MG, Merino LA. Consideraciones actuales sobre la presencia de papilomavirus humano en la cavidad oral. *Av. Odontoestomatol* 2010; 26 (2): 71-80.

## INTRODUCCIÓN

La infección por Papilomavirus Humano (HPV) es una de las enfermedades virales más difundidas en la población mundial ya que es transmitida por contactos sexuales cercanos y repetidos, por lo que en

la actualidad es reconocida como de transmisión sexual (1). La gran mayoría de éstas infecciones son asintomáticas o subclínicas, no originan ninguna manifestación clínica o morfológica y pasan desapercibidas a no ser que se haga una prueba molecular para detectar fragmentos del genoma en las células

infectadas. Casi todas las infecciones son transitorias, pues son controladas por la respuesta inmune, sólo entre 10% y 20% de las infecciones se vuelven crónicas o persistentes y éstas son las que tienen un mayor potencial oncogénico (2,3). El HPV conforma un grupo grande de virus de los cuales se han identificado más de 100 tipos, de éstos cerca de 40 son transmitidos sexualmente, afectan principalmente a las células epiteliales de la piel y la mucosa y generalmente lo hacen en las capas basales. Los papilomavirus pueden presentar diferentes tropismos, es decir, preferencias por un tipo de epitelio determinado, o por una zona concreta de la piel. Así algunos papilomavirus infectan la mucosa bucal, otros la mucosa laríngea, otros los genitales externos y otros la mucosa cervical (4). Estudios epidemiológicos han demostrado que el 80% de las mujeres que han adquirido el HPV han eliminado la infección a los 18 meses (5). Sólo una pequeña proporción de infecciones se manifiesta clínicamente y resulta en lesiones precancerosas, cáncer o lesiones benignas. El resultado final de una infección por HPV está determinado por el tipo de HPV, por la respuesta inmune del huésped y por otros cofactores (6). Los HPV fueron agrupados de acuerdo a los diferentes tipos en alto, intermedio y bajo grado de incidencia en lesiones intraepiteliales escamosas y así, los considerados de bajo riesgo son el 2,6,11,13,48,43 y 44, los de riesgo intermedio son el 31,33,35,50,51 y 52 y los de alto riesgo son el 16, 18, 45 y 59 (7).

### **Respuesta inmune del huésped**

Los factores genéticos e inmunológicos son importantes para el desarrollo de la enfermedad por HPV, pero su papel no ha sido establecido con claridad. La carga viral es también un determinante importante de las manifestaciones clínicas de la infección (8).

### **Cofactores**

Son aquellos elementos que aumentan la probabilidad de progresión de la infección hacia el cáncer como ser el consumo de tabaco y alcohol, entre otros.

Aunque esta enfermedad puede evitarse en gran medida, los esfuerzos colectivos para prevenirla no

han logrado disminuir su carga en la región de las Américas (9).

Dada la magnitud del presente problema, se decidió exponer los conocimientos actuales respecto del HPV bucal, de manera de transmitir la necesidad de identificar precozmente las manifestaciones bucales de dicha patología y valorar la importancia del tratamiento oportuno.

## **EPIDEMIOLOGÍA**

### **Prevalencia**

La infección por HPV es una de las infecciones de transmisión sexual (más comunes en el mundo. Los estudios coordinados por la International Agency for Research on Cancer (IARC) en más de 18.0000 mujeres mayores de 15 años en 13 países han mostrado tasas de prevalencia de ADN de HPV que van desde 1,6% en España y Hanoi (Vietnam), con tasas de incidencia muy bajas de cáncer cervical, hasta 27% en Nigeria, con una tasa de cáncer cervical muy alta (10). Existe una relación directa entre la prevalencia de la infección por HPV y la incidencia de cáncer cervical (10). En Estados Unidos la prevalencia de HPV en adolescentes y mujeres jóvenes oscila entre 51% y 64% (11). La prevalencia de la infección por HPV en hombres es menos definida fundamentalmente por la dificultad en la obtención de las muestras adecuadas para la detección de ADN. Los estimativos generales de infección por HPV en hombres oscilan entre 16% y 45% y son similares o superiores a los encontrados en mujeres (12). En el varón la infección se produce, como en las mujeres con el inicio de las relaciones sexuales, cada vez en edades más tempranas de la vida (13) y casi todos los hombres son asintomáticos (14). Estudios epidemiológicos han postulado la existencia de un agente transmitido sexualmente de hombre a mujer, por ello se cree que el hombre cumple un papel importante en la transmisión del HPV (15). Se ha encontrado que a mayor diferencia de edades con la pareja sexual masculina, se incrementa el riesgo de infección por HPV (16) y esto probablemente se explique por la experiencia sexual del hombre durante los años transcurridos y por la multiplicidad de compañeras sexuales, a diferencia de las mujeres. La prevalencia es

mayor en mujeres menores de 25 años y disminuye paulatinamente hasta llegar a los niveles más bajos en la cuarta o quinta décadas (17). No obstante, existen autores que han observado un segundo pico después de la quinta década, dando lugar a una curva bimodal, muy común en los países latinoamericanos (18). El primer pico representa la rápida adquisición de las infecciones después del comienzo de la actividad sexual, suele durar de 8-10 meses y en condiciones de inmunidad habituales es eliminada en la mayoría de los casos; solo persisten el 10% de las infecciones a los 35 años (19). El segundo pico se da en mujeres posmenopáusicas, estaría dado por la reactivación de infecciones latentes (pero todavía no se demuestra un estado de latencia para el HPV) o puede representar nuevas infecciones (20).

### **Incidencia**

La adquisición de la infección es muy común, en adolescentes y en personas jóvenes. Se estima que el 75% de la población sexualmente activa puede adquirir la infección durante la vida (21).

### **Factores de riesgo para la adquisición de la infección**

El factor de riesgo más consistente y documentado para la infección por HPV es el número de compañeros sexuales (2). Otros factores de riesgo para adquirir la infección por HPV son la iniciación temprana de relaciones sexuales y el consumo de cigarrillos (1).

### **Influencia geográfica en la distribución de HPV**

Es importante considerar la influencia geográfica en la distribución del tipo de HPV. La OMS recomendó realizar estudios para investigar y adquirir conocimientos sobre prevalencia de los diferentes tipos de HPV, no solamente en el tracto anogenital, también en la piel y en el tracto aerodigestivo. Esta información epidemiológica podría ser considerada para la estrategia de prevención de esta infección mediante la aplicación de vacunas profilácticas que se están autorizando.

En países en vías de desarrollo el 20% de los cánceres en mujeres son causados por HPV, o sea que es la causa más importante de cánceres en mujeres. Mientras que el 10% de los cánceres de la cavidad oral son producidos por el HPV (7). En Argentina, el promedio de muerte por cáncer oral entre 1997 y 2000 fue de 1,15 por 100.000 habitantes. La incidencia estimada a partir de los datos de mortalidad con la aplicación del sistema desarrollado por el IARC esta entre 2,67 y 2,95 nuevos casos por 100.000 habitantes por año.

### **VÍAS DE TRANSMISIÓN DE HPV**

La vía de transmisión del HPV es diversa puede ocurrir por vía perinatal (22), por infección transplacentaria (23), por líquido amniótico (24), por sangre, por contacto sexual (25), por autoinoculación (26) y algunos autores sugieren una posible transmisión por saliva (27). El papiloma bucal es una de las lesiones epiteliales orales más frecuentes y es producida por el HPV (28). Este virus se transmite por contacto directo y la mayoría de las lesiones de la cavidad bucal se deben a contacto directo por autoinoculación y por relaciones orogenitales (29). La saliva ha demostrado tener un papel protector de las infecciones a través de la existencia de un gran número de agentes antimicrobianos orales tales como: lisozima, lactoferrina, IgA y citoquinas (30). Además los tejidos altamente queratinizados que caracterizan la cavidad bucal pueden proveer una barrera contra la infección por HPV, haciendo menos probable que el virus invada y alcance las células de las capas basales a diferencia de la mucosa cervical (31). No obstante, mientras en algunos estudios la carencia de evidencia de asociación entre los tipos de HPV en el cérvix y en cavidad oral, hacen que permanezcan desconocidas las rutas de transmisión y de infectividad del virus; otros han demostrado una pequeña concordancia de infección en estos dos sitios en parejas sexuales (32).

### **ASPECTOS CLÍNICOS DE LESIONES ORALES POR HPV**

El diagnóstico en cavidad oral de las lesiones por HPV se hace por las características clínicas de la lesión como ser: color blanco o morado dependiendo

del grado de queratinización de la mucosa, superficie rugosa, de bordes pronunciados e irregulares, sésiles o pediculadas, únicas o múltiples y generalmente asintomática (33). Las características clínicas de la mayoría de los papilomas bucales es que son pequeños y no superan el centímetro aunque a veces pueden encontrarse lesiones más grandes incluso de 3 centímetros (Fig. 1). Se pueden presentar a cualquier edad entre la tercera y la quinta década de la vida y puede aparecer en cualquier parte de la cavidad bucal siendo el sitio más frecuente de localización la cara interna del labio, paladar duro y blando, úvula y borde lateral de la lengua (33). El carcinoma oral de células escamosas se presenta como una lesión sobreelevada (Fig. 2), sin embargo, cuando son lesiones planas no se pueden identificar por



Fig. 1. Papiloma en borde izquierdo de la úvula (57).

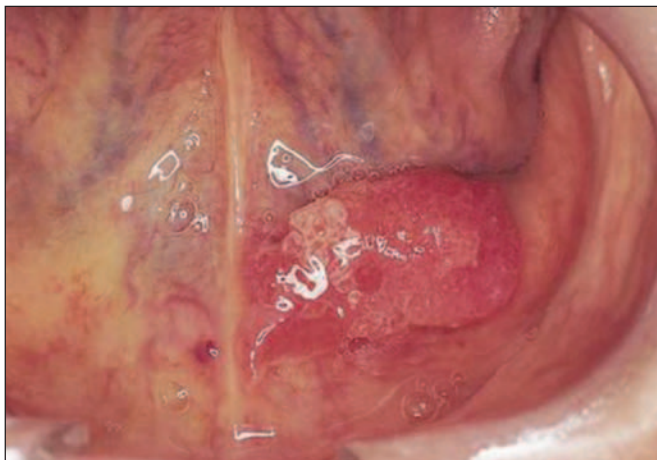


Fig. 2. Carcinoma oral de células escamosas en reborde alveolar (58).

simple observación clínicas motivo por el cual para observarse debe aplicarse ácido acético o azul de toluidina al 2% (34). Sin embargo, estos procesos de identificación de las lesiones orales en cavidad bucal son cuestionados, ya que otras lesiones no relacionadas con HPV también tienden a dar un color blanquecino (Fig. 3). Se ha calculado que entre el contagio y la aparición de alguna lesión, puede existir un período que oscila entre 3 meses y varios años, he incluso se ha reportado casos donde hay presencia del virus y no hay lesión alguna (33).

### ASOCIACIÓN DE LOS TIPOS DE HPV CON LAS LESIONES BUCALES

Se han identificado más de 75 genotipos de HPV y en los tipos que se incluyen en las lesiones orales son: 1,2,3,4,6,7,10,11,13,16,18,31,32,33,35 y 57 (35). El 13 y 32 son exclusivos de cavidad bucal (36). Estos virus poseen marcado epiteliotropismo e inducen lesiones hiperplásicas como: vegetaciones, verrugosidades y papilomas tanto en mucosa oral como en piel (33). La mayoría son de bajo grado de riesgo (no oncogénico) y están asociados con lesiones papilomatosas benignas; 6 y 11 están asociados a papiloma bucal y son considerados los subgrupos más comúnmente hallados en cavidad bucal (37); 6 y 4 asociado a verruga vulgar; 11 asociados a condiloma acuminado (37); 13 y 32 asociado a hiperplasia epitelial focal y tienen bajo potencial de progresión maligna. En contraste, los genotipos de alto riesgo (oncogénicos) como el tipo 16, 18, 31, 33 y 35; se asocian



Fig. 3. Leucoplasia en la lengua (59).

con leucoplasia y carcinoma escamocelular (35) y son considerados desde 1995, carcinogénicos sobre bases epidemiológicas y moleculares por la Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC, Lyon; Francia) perteneciente a la OMS (33).

Recientes estudios detectaron al genoma de HPV en 23,3% de los pacientes de un grupo control, en 45,7% de leucoplasias orales y 39,4% de carcinomas oral de células escamosas. Solamente HPV-16 ( $p=0,0005$ ) fue detectado perceptiblemente con más frecuencia en las leucoplasias (40%) y carcinomas oral de células escamosas (33,3%) comparado con los controles (0%). No se encontró ninguna relación significativa entre la presencia de genoma viral y las variables clinicopatológicas principales. Según estos resultados, la presencia de HPV-16 se asocia perceptiblemente a leucoplasia oral y a las lesiones de carcinoma oral de células escamosas, por lo tanto según este estudio el virus puede ser un elemento carcinógeno en esta patología (38).

Se ha detectado al HPV en lesiones benignas, pre-malignas y malignas de la cavidad bucal. Entre las *lesiones bucales benignas* se incluyen: el papiloma bucal, verruga vulgar bucal, condiloma acuminado bucal e hiperplasia epitelial focal, hiperplasia fibrosa, hiperplasia papilomatosa; entre las *lesiones premalignas o malignas* se incluyen: lesiones producidas por acción del tabaco, queratosis, queratoquiste odontogénico, ameloblastoma, liquen plano oral, leucoplasia vellosa, carcinoma escamocelular (35).

#### **IMPLICACIONES DE LA PRESENCIA DE ADN DE HPV EN MUCOSA ORAL NORMAL**

Existe poca información de la prevalencia de ADN de HPV en la mucosa bucal clínicamente sana (39). Sin embargo se ha podido demostrar en algunos trabajos científicos la presencia de tipos de HPV de alto riesgo oncogénico, en muestras de mucosa bucal normal (40). Los subtipos más frecuentemente hallados fueron: 16 (10%) y 18 (11%). Se desconoce el significado de este hallazgo, pudiendo pensarse que el virus todavía no ha producido lesión o que en muchos casos las lesiones pueden remitirse espontáneamente (41). No obstante, la proporción es muy inferior a la demostrada en los carcinomas

(42). Algunos autores han demostrado que la infección por HPV de alto riesgo puede ser un cofactor en la carcinogénesis oral y que la infección latente por el virus es común. La presencia del virus del papiloma humano no sería suficiente para ocasionar la transgresión maligna, siendo necesarios probablemente cambios genéticos adicionales para la progresión a un estadio neoplásico (43). El hallazgo de ADN de HPV en mucosas normales, señalaría que el virus por sí solo no podría asociarse a malignidad, ya que el curso clínico de una infección puede ser la regresión, la persistencia o la progresión en dependencia de múltiples cofactores tales como compromiso inmune, tabaquismo, carencias nutricionales, acción hormonal, alcoholismo y predisposición genética (44). El ADN de HPV ha sido demostrado en muestras orales de sujetos sanos en numerosos estudios, dejando aclarado que la mucosa oral puede actuar como un reservorio para nuevas infecciones por HPV y/o una fuente de recidiva de lesiones por HPV. Si bien los hallazgos de HPV en mucosa normal varían de 0,1% hasta 60% (45), el conocimiento de la prevalencia de HPV en ella es un importante paso para poder aportar la evidencia epidemiológica necesaria para establecer la asociación entre HPV y carcinoma de células escamosas (46). Además en mucosa oral normal se observó HPV de alto riesgo y con una alta prevalencia del 55% (47).

#### **HPV Y LESIONES BUCALES PREMALIGNAS**

Durante los últimos años se puso en evidencia la implicación del HPV en el desarrollo de lesiones precancerígenas y del carcinoma escamocelular de la cavidad bucal (48). La alta prevalencia de la infección por este virus en el caso de lesiones bucales premalignas indica que la infección podría ser un evento temprano en el proceso de transformación maligna (49). La asociación epidemiológica del HPV con carcinoma de células escamosas, así como la evidencia biológica dada por la transformación de las células epiteliales por oncogenes del virus sugieren que los HPV específicos son importantes para el proceso de malignización, sin que este determine el tamaño ni el estado del tumor (50). Es conveniente aclarar que la detección temprana de las lesiones bucales precancerosas asociadas al HPV resulta primordial para el tratamiento oportuno del paciente

(23). Asimismo, la persistencia de la infección por el HPV en lesiones bucales, es importante, más aún si se encuentra asociada con hábitos tales como los tabáquicos, alcohólicos, uso de anticonceptivos, onicofagia, entre otros. La combinación de factores de riesgo podrían potenciar cambios celulares de lesiones clínicamente benignas con transformación premalignas y/o malignas de la cavidad bucal.

## ROL DE LA INFECCIÓN POR HPV EN LAS LESIONES ORALES MALIGNAS

El HPV es considerado un factor de riesgo en el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, ya que se asocia con el riesgo de desarrollo de la enfermedad (23). Sin embargo, no todos los tipos de HPV se asocian con la producción de cáncer (4). En 1985 fue descrita por primera vez la relación entre HPV y el cáncer de células escamosas de cabeza y cuello. Estudios epidemiológicos y biológicos recientes han relacionado al HPV de alto riesgo (HPV-16 y HPV-18) con algunos cánceres de cabeza y cuello, en concreto con lesiones escamosas de cavidad oral de la cavidad oral (51). La prevalencia de HPV en los cánceres de cavidad oral varía de 31% a 74% (52). A través de las técnicas de biología molecular (PCR), se halló que aproximadamente del 20 al 70% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello tienen HPV tipo 16 o 18 (53). De éstos el más frecuentemente detectado fue el 16 encontrándose en el 75% de los cánceres bucales. Mientras que el tipo 18 fue detectado en un 30% de los carcinomas bucales (54). Algunos estudios sugieren que la carcinogénesis de la mucosa oral procede a través de mecanismos diferentes en aquéllos HPV de alto riesgo y es posible que cuando una combinación de varios tipos de HPV están juntos, actúen sinérgicamente y causando malignidades (47). Los carcinomas orales, como otras malignidades relacionadas al HPV en la zona aerodigestiva superior, parecen tener bajo número de ADN de HPV, produciendo generalmente productos más débiles de PCR que especímenes cervicales positivos de HPV. El papel de la infección por HPV en la carcinogénesis oral se plantea por la posibilidad de inmortalización de los queratinocitos infectados (41). A pesar que la infección por HPV ha sido implicada como un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer oral; sugerido por las similitudes histológicas

entre las lesiones de la mucosa oral y genital y por estudios *in vitro* que demostraron que el HPV puede persistir en los queratinocitos orales, la comprensión del rol del HPV en carcinogénesis oral se ha obstaculizado debido a la amplia variación de la prevalencia de HPV (10-80%) hallada en los diferentes estudios; en lesiones orales preneoplásicas y neoplásicas, incluso empleando los métodos de PCR. No obstante, las razones de estas discrepancias son todavía confusas por las diferencias en los métodos de muestreo, los perfiles de los pacientes y los sistemas de detección los que podrían llevar a conclusiones inexactas. Además la presencia de HPV también ha sido observada en lesiones orales benignas y mucosa normal de pacientes sin verrugas o tumores. La patogénesis de los tumores orales también se ha relacionado con infección viral persistente HPV con interacciones moleculares con HIV que contribuirían a las alteraciones genéticas que desencadenarían el desarrollo de tumor participando como cofactores en el desarrollo del carcinoma epidermoide oral por activación, amplificación y sobre expresión de oncogenes preexistentes dentro de los tejidos neoplásicos (54).

## VALIDEZ DE LAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS DE HPV EMPLEADAS EN CAVIDAD BUCAL

La clarificación de los riesgos asociados con la infección oral por HPV esta obstaculizada por la ausencia de un método gold estándar para la detección oral de HPV. La detección temprana de lesiones asociadas al HPV en la mucosa bucal resulta imprescindible en la prevención del cáncer bucal por lo que hay consenso sobre la necesidad de desarrollar una prueba de laboratorio sensitiva validada para detectar HPV. Muchas investigaciones serían necesarias para determinar el uso del test de HPV con respecto a la prevención, terapia, resultado y vigilancia de la recurrencia de lesiones orales. Existe la posibilidad de encontrar material genético de HPV en mucosa normal o lesionada, ya sea en lesiones benignas o malignas. En mucosa sana y en relación con el método de estudio empleado, es posible el hallazgo de HPV en el 13-40% de las muestras, con material obtenido por biopsias, citología exfoliativa (citobrush, hisopo o espátula) o por enjuague bucal (33). Los métodos citológicos se han usado principalmente para el diag-

nóstico de enfermedad en la mujer, poniendo de manifiesto las alteraciones morfológicas que la infección por HPV podría producir. Existen muchas técnicas con una gran variabilidad en cuanto a su sensibilidad y especificidad para detectar ADN viral. De acuerdo a los datos obtenidos se hallan tres categorías de sensibilidad: métodos inmunológicos ponen de manifiesto la presencia de anticuerpos frente a HPV (51). Esta determinación tiene una limitada sensibilidad produce resultados de difícil interpretación y habitualmente no permite diferenciar los distintos genotipos que producen la infección. Su utilización estaría dirigida fundamentalmente a estudios epidemiológicos y de prevalencia. No se recomiendan para el diagnóstico de la enfermedad. La hibridación del ADN es una técnica que permite determinar la presencia del virus y más específicamente de su ADN (28). La hibridación realizada con dos tipos de sondas múltiple, (una contiene genotipos de bajo riesgo y la otra contiene los de alto riesgo) tiene una limitada sensibilidad y no permite averiguar genotipo exacto, lo que conlleva a determinados problemas de tipo epidemiológicos y social (14); *in situ* puede detectar más de 10 copias del ADN viral por célula; el Southern blot puede detectar de 1 a 10 copias del ADN viral por célula. Las dos primeras técnicas tienen una sensibilidad moderada y el análisis de la longitud de los fragmentos de restricción de la amplificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR-RFLP) puede detectar hasta una copia del ADN viral por célula y permite el genotipado individual de HPV por lo que está considerado el de más alta sensibilidad (55). Algunos reportes han considerado que el uso de exfoliación celular podría subestimar la detección viral, mientras que otros han obtenido resultados similares con análisis de biopsias.

Las biopsias tienen como limitante de que no provee información sobre el genotipo del virus infectante, además de no permitir a veces la detección del virus porque las células aparecen como normales (56). El empleo de microscopio electrónico tiene como limitaciones que sólo puede emplearse en lesiones en las que el número de partículas virales resulta muy alto, además de ser un método muy costoso y laborioso (28). Para resumir los mejores métodos diagnósticos son las pruebas moleculares entre las que se cuentan la hibridación con sondas genéricas o

específicas para cada genotipo, bien sea del genoma completo o de fragmentos amplificados mediante la PCR (21).

## CONCLUSIONES

La detección temprana de lesiones producidas por HPV en la mucosa bucal es de suma importancia para mejorar el pronóstico de cáncer bucal, debido al potencial oncogénico viral.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Schwartz S, Daling J, Doody D, Wipf G, Carter J, Madeleine M, et al. Oral cancer risk in relation to sexual history and evidence of human papillomavirus infection. *J Natl Cancer Inst* 1998;90: 1626-36.
2. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:42-51.
3. Moscicki AB. Impact of HPV infection in adolescent populations. *J Adolesc Health* 2005;37:S3-9.
4. Ha PK, Califano JA. The role of human papillomavirus in oral carcinogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15:188-96.
5. Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003;3: 14-9.
6. Muñoz N, Castellsagué X, de González AB, Gissmann L. Chapter 1: HPV in the etiology of human cancer. *Vaccine* 2006;24 Suppl 3:1-10.
7. Lörincz A. Molecular methods for detection of human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol Clin of North Am* 1996;23:707-15.
8. Snijders PJ, Hogewoning CJ, Hesselink AT, Berkhof J, Voorhorst FJ, Bleeker MC, et al. Determination of viral load thresholds in cervical

- scrapings to rule out CIN 3 in HPV 16, 18, 31 and 33-positive women with normal cytology. *Int J Cancer* 2006; 119:1102-7.
9. Luciani S, Winkler J. Prevención del cáncer cervicouterino en el Perú: lecciones aprendidas del proyecto demostrativo tamizaje y tratamiento inmediato (TATI) de las lesiones cervicouterinas. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2006.
  10. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJ, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *Lancet* 2005;366:991-8.
  11. Tarkowski TA, Koumans EH, Sawyer M, Pierce A, Black CM, Papp JR, et al. Epidemiology of human papillomavirus infection and abnormal cytologic test results in an urban adolescent population. *J Infect Dis* 2004;189:46-50.
  12. Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *Lancet Infect Dis* 2006;6:21-31.
  13. Castellsagué X, Bosch X, Muñoz N, Meijer C, Shah K, de Sanjosé S, et al. Male circumcision, penile human papillomavirus infection and cervical cancer. *N Engl J Med* 2002;346:1105-12.
  14. Gómez García E, Gómez Mampaso S, Conde Somoza E, Manganto Pavón E, Navio Niño S, Allona Almagro A. Infección por Papilomavirus en el hombre. Estado actual. *Actas Urol Esp* 2005; 29:365-72.
  15. Sánchez-Alemán MA, Uribe-Salas F, Conde-González CJ. La infección por el virus del papiloma humano, un posible marcador biológico de comportamiento sexual en estudiantes universitarios. *Salud Pública Mex* 2002;44:442-7.
  16. Valderrama CM, Campos FE, Cazares González E, Cárcamo CP, García PJ. Factores asociados a lesiones cervicales o presencia del Virus del Papiloma Humano en dos poblaciones de estudiantes de Lima. *Rev Peruana Med Experim Salud Pública*. 2007;24:234-9.
  17. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997;102 (5A):3-8.
  18. Ferreccio C, Prado RB, Luzoro AV, Ampuero SL, Snijders PJ, Meijer CJ, et al. Population-based prevalence and age distribution of human papillomavirus among women in Santiago de Chile. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13:2271-6.
  19. Franco EL, Villa LL, Ruiz A, Costa C. Transmission of cervical human papillomavirus infection by sexual activity: Differences between low and high oncogenic risk types. *J Infect Dis* 1995;172:756-63.
  20. Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, Snijders PJ, Arslan A, Anh PT, et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer* 2006;119:2677-84.
  21. Reina JC, Muñoz N, Sánchez GI. El estado del arte en las infecciones producidas por El Virus del Papiloma Humano. *Colomb Méd* 2008; 39:189-95.
  22. Kaye JN, Starkey WG, Kell B, Biswas C, Raju KS, Best JM, et al. Human papillomavirus type 16 in infants use of DNA sequence analyses to determine the source of infection. *J Gen Virol* 1996; 77:1139-43.
  23. Tenti P, Zappatore R, Migliora P, Spinillo A, Belloni C, Carnevali L. Perinatal transmission of human papillomavirus from gravidas with latent infections. *Obstet Gynecol* 1999;93:475-9.
  24. Tseng CJ, Lin CY, Wang RL, Chen LJ, Chang YL, Hsieh TT, et al. Possible transplacental transmission of human papillomavirus. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166: 35-40.
  25. Scully C, Field JK, Tanzawa H. Genetic aberrations in oral or head and neck squamous cell carcinoma 2: Chromosomal aberrations. *Oral Oncol* 2000;36:311-27.



26. Summersgill KF, Smith ME, Levy BT, Allen JM, Haugen TH, Turek LP. Human papillomavirus in the oral cavities of children and adolescents. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92:62-9.
27. Gutman LT, Herman ME, Phelps WC. Transmission of human genital papillomavirus genital disease: comparison of data from adults and children. *Pediatrics* 1993;91:31-8.
28. Syrjänen SM. Basic concepts and practical application of recombinant DNA techniques in detection of human papillomavirus (HPV) infection. *APMIS* 1990; 98:95-110.
29. Perrone M. Infecciones virales de interés odontológico. *Acta Odontol Venezol* 1988;26:33-5.
30. Steele C, Fidel Jr PL. Cytokine and chemokine production by human oral and vaginal epithelial cells in response to *Candida albicans*. *Infect Immun* 2002;70:577-83.
31. Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, Wang D, Turek LP, Haugen TH. HPV prevalence and concordance in the cervix and oral cavity of pregnant women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004;12:45-56.
32. Schneider A, Kirschhoff T, Meinhardt G, Gissmann L. Repeated evaluation of human papillomavirus 16 status in cervical swabs of young women with a history of normal Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 1992;79:683-8.
33. Chang F, Syrjänen S, Kellokoski J, Syrjänen K. Human papillomavirus (HPV) infections and their associations with oral disease. *J Oral Pathol Med* 1991;20:305-17.
34. Adler-Storthz K, Newland JR, Tessin BA, Yeudall WA, Shillitoe EJ. Identification of human papillomavirus types in oral verruca vulgaris. *J Oral Pathol Med* 1986;15:230-5.
35. Miller CS, White DK. Human papillomavirus expression in oral mucosa, premalignant conditions, and squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;82:57-68.
36. Yang YY, Koh LW, Tsai JH, Tsai CH, Wong EF, Lin SJ, Yang CC. Involvement of viral and chemical factors with oral cancer in Taiwan. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:176-83.
37. Taira AV. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis* 2004; 10:1915-23.
38. Llamas-Martínez S, Esparza-Gómez G, Campo-Trapero J, Cancela-Rodríguez P, Bascones-Martínez A, Moreno-López LA, et al. Genotypic determination by PCR-RFLP of Human Papillomavirus in normal oral mucosa, oral leukoplakia and oral squamous cell carcinoma samples in Madrid (Spain). *Anticancer Res* 2008;28:3733-41.
39. de Villiers EM. Heterogeneity of the human papillomavirus group. *J Virol* 1989; 63:4898-903.
40. Jiménez C, Correnti M, Salma N, Cavazza M, Perrone M. Detección del Virus Papiloma Humano en entidades clínicas benignas de la cavidad bucal, mediante la reacción de la polimerasa e hibridación molecular. *Acta Odontol Venez* 2001;39:1-6.
41. Sugerman PB, Shillitoe EJ. The high risk human papillomaviruses and oral cancer: evidence for and against a causal relationship. *Oral Dis* 1997;3:130-47.
42. Gimeno M, Lacruz C, Salmerón JI, Acero J. Detección de papilomavirus humano (HPV) en carcinoma epidermoide de paladar en paciente HIV positive. *Rev Esp Patol* 2002;35:331-6.
43. Li X, Lee NK, Ye YW, Waber PG, Schweitzer C, Cheng QC, et al. Allelic loss at chromosomes 3p, 8p, 13q, and 17p associated with poor prognosis in head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1524-9.
44. Gutiérrez RA, Colacino MC, Picconi MA, Alonio V, Teysié A, Keszler A. Detección y tipificación del HPV en lesiones orales. *Dermatol Arg* 2006;12: 114-9.

45. Lambropoulos AF, Dimitrakopoulus J, Framgoulides E, Katopodi RM, Kotsis A, Karakasis D. Incidence of human papillomavirus 6,11,16,18 and 33 in normal oral mucosa of a Greek population. *Eur J Oral Sci* 1997;105:294-7.
46. González-Losa MR, Manzano-Cabrera L, Rueda Gordillo F, Hernández Solís SE, Puerto Solís M. Low prevalence of high risk Human Papilomavirus in normal mucosa by hybrid capture 2. *Brazilian J Microbiol* 2008;39:32-4.
47. Koyama K, Uobe K, Tanaka A. Highly sensitive detection of HPV-DNA in paraffin sections of human oral carcinomas. *J Oral Pathol Med* 2007;36:18-24.
48. Van Oijen MG, Leppers VD, Straat FG. The origins of multiple squamous cell carcinoma in the aerodigestive tract. *Cancer* 2000;88:884-93.
49. Elamin F, Steingrimsdottir H, Wanakulasuriya S, Johnson N, Tavassoli M. Prevalence of human papillomavirus infection in premalignant and malignant lesion of the oral cavity in UK subjects: a novel method of detection. *Oral Oncol* 1998;34:191-7.
50. Al-Bakkal G, Ficarra G, McNeill K, Eversole LR, Sterrantino G, Birek C. Human papilloma virus type 16 E6 gene expression in oral exophytic epithelial lesions as detected by-in situ rtPCR. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999;87:197-208.
51. Crum CP. Contemporary theories of cervical carcinogenesis: the virus, the host and the stem cell. *Mod Pathol* 2000;13:243-51.
52. Zur Hausen H. Papillomavirus infections - a major cause of human cancers. *Biochim Biophys Acta* 1996;1288:F55-78.
53. Nishioka S, Fukushima K, Nishizaki K, Gunduz M, Tominaga S, Fukazawa M, et al. Human papillomavirus as a risk factor for head and neck cancers: a case control study. *Acta Otolaryngol Suppl* 1999;540:77-80.
54. Flaitz CM, Hicks MJ. Molecular piracy: the viral link to carcinogenesis. *Oral Oncol* 1998;34:448-53.
55. Syrjänen S. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. *J Clin Virol* 2005;32 Suppl 1:S59-66.
56. Zur Hansen H, Gissman L, Schlehofer JR. Viruses in the etiology of human genital cancer. *Prog Med Viral* 1985;30:170-86.
57. Vasallo FJ, López-Pintor R, De Arriba L, Hernández G, López AF. Papiloma oral. *Cient Dent* 2009;6:123-5.
58. Kinast Feliú H. Conviviendo con el cancer. Disponible en [http://www.kinastchile.cl/ccc1\\_archivos/image010.jpg](http://www.kinastchile.cl/ccc1_archivos/image010.jpg).
59. García-Pola Vallejo MJ, García Martín JM. Leucoplasia oral. *Aten Primaria* 2002;29:39-49.

## CORRESPONDENCIA

Myriam Lucrecia Medina  
 San Lorenzo 534. Resistencia (Chaco).  
 Argentina. C.P. 3500  
 Correo electrónico: dramyriammedina@yahoo.com.ar