

# Modelo de regresión logística binaria para el diagnóstico morfológico de lesiones por virus del papiloma humano (VPH) en la boca

JOSUÉ R. BERMEO E.<sup>1,a</sup>, BLANCA S. GONZÁLEZ L.<sup>2,b</sup>,  
EVA RAMÓN G.<sup>3,c</sup>, HUGO MENDIETA Z.<sup>4,d</sup>

## Usefulness of Toki's morphological criteria for the diagnosis of oral lesions caused by human papillomavirus

**Background:** Oral lesions caused by human papillomavirus (HPV), share morphological features which may complicate their diagnosis. **Aim:** To analyze the usefulness of Toki's morphological criteria for the diagnosis of HPV lesions in cervix, in the diagnosis of oral lesions. **Materials and Methods:** Retrospective study of 355 oral lesions by HPV. The pathologic evaluation was carried out three times by the same examiner with a Kappa coefficient of 0.780 ( $p = 0.01$ ). Toki's criteria scored the presence of acanthosis as 1, dyskeratosis as 1, koilocytosis as 4, basilar hyperplasia as 1, bi or multinucleated cells as 2 and papillomatosis as 1. The information was analyzed using  $\chi^2$  and binary logistic regression. **Results:** Fifty eight percent of cases (207) corresponded to Verruca Vulgaris (VV), 23% (80) to Multifocal Epithelial Hyperplasia (MEH), and 19% (68) to Condyloma Acuminatum (CA). According to Toki's criteria, 76/80 MEH lesions, 195/207 of VV and 67/68 of CA, had a score equal or greater than six. A logistic regression showed that dyskeratosis suggests the presence of MEH. The presence of acanthosis and dyskeratosis in HPV oral lesions are not useful criteria for the diagnosis of VV. No significant associations with CA were found. **Conclusions:** The morphological criteria studied do not predict their possible viral etiology and do not allow a differential diagnosis of the lesions. Therefore, polymerase chain reaction studies are required to identify high-risk HPVs or sexually transmitted viral lesions.

(Rev Med Chile 2012; 140: 1028-1034).

**Key words:** Condylomata acuminata; Warts.

<sup>1</sup>Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMex). Toluca, México.

<sup>2</sup>Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Odontología (CIEAO) de la UAEMex. Toluca, México.

<sup>3</sup>Escuela Nacional de Ciencias Biológicas (ENCB) del Instituto Politécnico Nacional (IPN). Distrito Federal, México.

<sup>4</sup>Centro de Investigación en Ciencias Médicas (CICMED) de la UAEMex. Toluca, México.

<sup>a</sup>Alumno del Doctorado en Ciencias de la Salud.

<sup>b</sup>Doctora en Odontología. <sup>c</sup>Doctora en Ciencias Químico-biológicas.

<sup>d</sup>Doctor en Endocrinología.

Fuente de financiamiento de la investigación: Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT).

Recibido el 30 de noviembre de 2011, aceptado el 26 de marzo de 2012.

Correspondencia a:  
C.D. Josué Roberto Bermeo Escalona  
Eulalia Peñaloza #150.  
Colonia Federal. Toluca, Estado de México. C.P. 50120. México.  
Teléfonos: (01) (722) 217 70 42.  
E-mail: josuer84@hotmail.com

Las infecciones por virus del papiloma humano (VPH) en boca comprenden hiperplasia epitelial multifocal (HEM), verruga vulgar (VV) y condiloma acuminado (CA), se trata de lesiones que comparten características clínicas y morfológicas<sup>1</sup>.

El diagnóstico de estas lesiones se establece mediante la correlación de información clínica e histopatológica. La HEM no ofrece problemas diagnósticos por ser una lesión múltiple, frecuente

en niños y de carácter autolimitante<sup>2</sup>, mientras que diferenciar el CA de VV y de lesiones únicas de HEM en adultos que además están sujetas a irritación, puede resultar complicado<sup>2,3</sup>.

La identificación del tipo de lesión es importante considerando la posibilidad de que se trate de lesiones por transmisión sexual en niños y adolescentes<sup>4</sup>, y de VPHs de alto riesgo para el desarrollo de lesiones premalignas y malignas<sup>5-7</sup>.

El VPH se caracteriza por su capacidad para

estimular la proliferación de las células del epitelio de piel y mucosas<sup>6</sup>, se ha sugerido que entre los cambios característicos de infección por VPH en boca se encuentran: hiperplasia epitelial, acantosis, papilomatosis, hiperqueratosis, estrato granular prominente, queratinización de células aisladas, binucleación, células con cambios degenerativos en sus núcleos y coilocitosis como el cambio más relevante<sup>8,9</sup>.

Estos criterios son los mismos utilizados para el diagnóstico de lesiones por VPHs en la región cervicouterina<sup>10</sup>. También suelen utilizarse los criterios de Toki para el diagnóstico de estas lesiones, este sistema asigna un valor a los siguientes criterios: Coloilocitosis 4, bi o multinucleación 2, disqueratosis 1, papilomatosis 1, hiperplasia basilar 1 y acantosis 1. Lesiones que obtienen un valor igual o mayor a 6, se consideran lesiones por VPH<sup>11,12</sup>.

El VPH en cavidad bucal se asocia con la presencia de lesiones benignas, premalignas y malignas<sup>1</sup>, sin embargo, no se cuenta, con una descripción acuciosa de los cambios estructurales y celulares en cada una de las lesiones que comprenden estos grupos de patologías.

El propósito de este trabajo es analizar los cambios morfológicos estructurales y celulares de lesiones benignas por VPH en cavidad bucal (HEM, VV y CA), diagnosticadas en el laboratorio de histopatología del Centro de Investigación y Estudios Avanzados en Odontología (CIEAO) de la Facultad de Odontología de la Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMex), en un período de 20 años.

## Material y Método

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, descriptivo en 355 lesiones diagnosticadas como infecciones causadas por VPH, los datos fueron obtenidos del archivo del laboratorio del CIEAO de la UAEMex. Las muestras fueron procesadas mediante técnicas histológicas de rutina y teñidas con hematoxilina-eosina.

Las laminillas fueron observadas al microscopio óptico Olympus en tres ocasiones por el mismo examinador, Kappa 0,780  $p = 0,01$  Los hallazgos se registraron en una cédula como presentes o ausentes. Los diagnósticos se establecieron utilizando criterios morfológicos descritos en la literatura. Se registró la edad y género de los pacientes.

Se obtuvieron los valores de cada grupo de patologías según los criterios de Toki.

Adicionalmente, las variables morfológicas se dividieron en variables estructurales y celulares y se analizaron mediante regresión logística.

### Variables estructurales

Hiperplasia epitelial, grado de hiperplasia epitelial, papilomatosis, hiperparaqueratosis, hiperortoqueratosis, ambas queratinas, grado de hiperqueratosis, estrato granular prominente, edema intracelular, intensidad del edema intracelular, disposición del edema intracelular, edema extracelular, intensidad del edema extracelular, disposición del edema extracelular, infiltrado inflamatorio, intensidad del infiltrado inflamatorio, hiperplasia pseudoepiteliomatosa, hiperplasia de células basales, disposición de la hiperplasia de las células basales, acantosis y melanina.

### Variables celulares

Coilocitosis, intensidad de la coilocitosis, estrato de la coilocitosis, disposición de la coilocitosis, células con cambios degenerativos en sus núcleos (degeneración mitoide), grado de las células con cambios degenerativos, células binucleadas, grado de células binucleadas, disqueratosis, picnociotosis, perlas de queratina, mitosis, grado de mitosis, pleomorfismo (estrato del pleomorfismo, hiperromatismo, disposición del hiperromatismo, aumento de tamaño nuclear, disposición del aumento, polimorfismo y disposición del polimorfismo).

### Grado de afectación

Se registró como ligero, moderado e intenso; disposición aislada, focal o generalizada. Los cambios celulares y las mitosis se contaron por campo, examinándose todos los campos.

En total se evaluaron 44 variables, 43 de ellas categóricas y sólo 1 numérica (Edad).

### Criterios de Toki<sup>11,12</sup>

Acantosis "1", disqueratosis "1", hiperplasia basilar "1", coilocitosis "4", células bi o multinucleadas "2" y papilomatosis "1".

### Estadística

La información fue tabulada y analizada en el paquete SPSS Vs16 Inc (Chicago USA). Para el análisis de la asociación de variables estructurales

y celulares se utilizó  $\chi^2 p \leq 0,05$ . La predicción de variables se estableció mediante regresión logística binaria,  $p \leq 0,05$ . Las variables categóricas independientes se convirtieron en variables *dummy*, cuando fue posible como variables dicotómicas, las que presentaron más de dos categorías se transformaron utilizando la fórmula (c-1) de variables *dummy*, siendo "c" el número de categorías de cada una de las variables<sup>13</sup>. Las variables dependientes fueron la HEM, la VV y el CA. Se utilizó el método delante condicional para la regresión.

## Resultados

### Criterios de Toki

De la muestra evaluada 76/80 lesiones de HEM, 195/207 de VV y 67/68 de CA tuvieron puntajes  $\geq 6$  pero ninguna presentó asociación estadísticamente significativa ( $\chi^2 p \geq 0,15$ ).

De acuerdo a los resultados de la regresión logística, sólo la disqueratosis presentó una asociación estadística significativa (OR = 2,698; IC 95%, 1,614-4,511;  $p < 0,001$ ) en el caso de la HEM. En la VV, tanto la acantosis (OR = 0,099; IC95%, 0,013-0,765;  $p = 0,027$ ), como la disqueratosis (OR = 0,563; IC 95%, 0,365-0,867;  $p = 0,009$ ), presentaron asociación significativa negativa, es decir, su presencia disminuye la probabilidad de que se trate de una VV.

En el caso del CA, ninguna de las variables presentó asociación significativa. Figura 1.

El análisis de los criterios de Toki considerando la disposición de la hiperplasia de células basales, la intensidad de la hiperplasia, su grado y los estratos involucrados; la disposición de la coilocitosis y el grado de las células binucleadas; arrojó los siguientes resultados:

La presencia de queratinización individual (disqueratosis), aumenta el riesgo de que la lesión sea una HEM (OR = 2,588; IC 95%, 1,537-4,357;  $p < 0,001$ ), el grado de células binucleadas en general mostró una asociación significativa ( $p = 0,014$ ), al analizar las categorías se notó que tanto la ausencia (OR = 0,117; IC 95%, 0,015-0,948;  $p = 0,044$ ), como la presencia de 1 a 5 células binucleadas por campo (OR = 0,470; IC 95%, 0,260-0,853;  $p = 0,013$ ), disminuyen el riesgo de que se trate de una HEM, en el modelo las muestras que presentaban más de 5 células binucleadas por campo se consideraron como referencia. Por lo que la presencia de más de 5 células binucleadas por campo se puede considerar como un hallazgo característico de la HEM.

La VV presentó las mismas variables significativas observadas en el segundo análisis, acantosis (OR = 0,099; IC 95%, 0,013-0,765;  $p = 0,027$ ) y disqueratosis (OR = 0,563; IC 95%, 0,365-0,867;  $p = 0,009$ ), disminuyendo la probabilidad de una VV.

Para el análisis de los casos de CA se incluyeron la VV y la HEM, asignándoles un valor de 0 al dicotomizar las variables. En general se observó una asociación significativa con coilocitosis

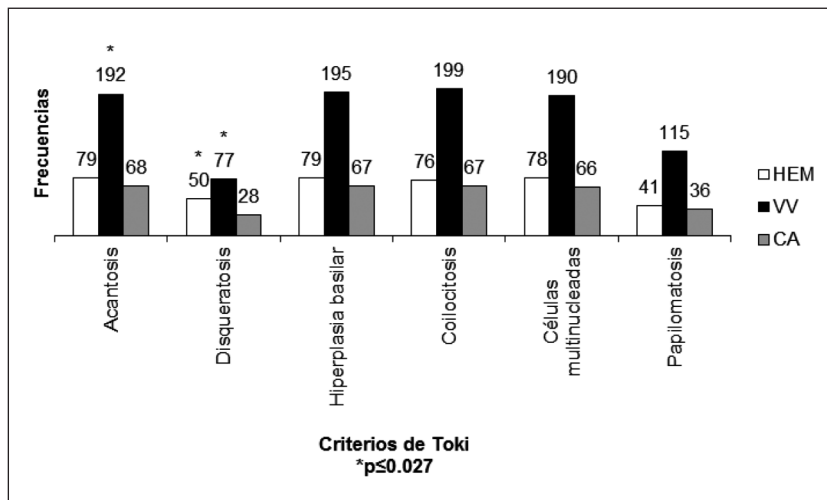


Figura 1. Análisis de regresión logística de los criterios de Toki.

( $p = 0,010$ ). Las muestras en las que no se observó coilocitosis (OR = 0,033; IC 95%, 0,002-0,457;  $p = 0,011$ ), las que mostraron coilocitosis leve (OR = 0,081; IC 95%, 0,015-0,430;  $p = 0,003$ ) y coilocitosis moderada (OR = 0,131; IC 95%, 0,023-0,734;  $p = 0,021$ ), disminuía la posibilidad de que se trate de un CA, mientras que la coilocitosis severa es un hallazgo que sugiere esta lesión.

#### ***Criterios que se proponen para el diagnóstico diferencial de HEM, VV y CA***

Para evaluar los criterios morfológicos observados en las muestras estudiadas, se realizaron 3 análisis de regresión logística multivariante, uno para cada lesión, con el objeto de identificar variables útiles para establecer el diagnóstico diferencial entre ellas. La edad, el género, las variables estructurales y celulares se analizaron juntas en cada modelo, por lo que cada uno incluyó las 44 variables predictoras, para acercarnos a la regla de "10" mencionada por Aguayo y Lora en 2007<sup>14</sup> que dice que "no se debe seleccionar más de una variable por cada diez casos estudiados".

Las variables independientes explican el 81,7% de la HEM, el 65,4% de la VV y el 82,5% del CA, de acuerdo a los modelos elaborados.

En el caso de la HEM, conforme aumenta la edad, disminuye el riesgo de presentar la lesión.

Mientras que los hallazgos de hiperparaqueratosis, hiperparaqueratosis e hiperortoqueratosis, disqueratosis y mitosis aumentan la probabilidad de que se trate de HEM. Los datos estadísticos se muestran en la Tabla 1.

En el caso de la VV sucede lo contrario, conforme aumenta la edad se incrementa la probabilidad de sufrir la lesión.

Mientras que la presencia de hiperparaqueratosis, disqueratosis y acantosis disminuyen el riesgo de que sea una VV. Tabla 2.

Al evaluar el CA se notó que al aumentar la edad, se incrementa el riesgo de presentar la lesión. Sin embargo, en el género femenino el riesgo disminuye con respecto al masculino.

El estrato granular en general muestra una asociación estadística significativa ( $p = 0,005$ ), al comparar las categorías, en las lesiones con estrato granular ligero y moderado disminuye el riesgo de que la lesión sea un CA. Mientras que el estrato granular prominente es un hallazgo sugestivo de CA. Los resultados obtenidos al evaluar la intensidad de la coilocitosis fueron similares a los detectados en el análisis de los criterios de Toki, notándose una asociación estadística significativa ( $p = 0,002$ ). No obstante, al comparar las categorías, en las lesiones sin coilocitosis y las que presentan coilocitosis leve y moderada disminuye

**Tabla 1. Variables útiles para hacer el diagnóstico de HEM**

| Variables                                 | OR    | IC 95%         | p       | Interpretación |
|---|-------|----------------|---------|----------------|
| Edad                                      | 0,955 | 0,939 - 0,971  | < 0,001 | a              |
| Hiperparaqueratosis                       | 9,277 | 2,055 - 41,844 | 0,004   | b              |
| Hiperparaqueratosis e hiperortoqueratosis | 5,218 | 1,042 - 26,138 | 0,044   | b              |
| Disqueratosis                             | 2,915 | 1,639 - 5,183  | 0,001   | b              |
| Mitosis                                   | 2,255 | 1,256 - 4,051  | 0,006   | b              |

a. Disminuye la probabilidad de presentar la lesión; b. Aumenta la probabilidad de presentar la lesión.

**Tabla 2. Variables útiles para hacer el diagnóstico de VV**

| Variables           | OR    | IC 95%        | p     | Interpretación |
|---------------------|-------|---------------|-------|----------------|
| Edad                | 1,021 | 1,008 - 1,033 | 0,001 | b              |
| Hiperparaqueratosis | 0,479 | 0,285 - 0,805 | 0,005 | a              |
| Disqueratosis       | 0,527 | 0,334 - 0,829 | 0,006 | a              |
| Acantosis           | 0,105 | 0,013 - 0,825 | 0,032 | a              |

a. Disminuye la probabilidad de presentar la lesión; b. Aumenta la probabilidad de presentar la lesión.

**Tabla 3. Variables útiles para hacer el diagnóstico de CA**

| Variables   |                  | OR  | IC 95%        | p       | Interpretación |
|---|------------------|---|---------------|---------|----------------|
| Edad  |                  | 1,024   | 1,007 - 1,041 | 0,005   | b              |
| Género  | Femenino         | 0,212   | 0,105 - 0,428 | < 0,001 | a              |
|   | Masculino        | Categoría de referencia                                   |               |         | b              |
| Estrato granular  | Ligero           | 0,358   | 0,147 - 0,873 | 0,024   | a              |
|   | Moderado         | 0,228   | 0,077 - 0,678 | 0,008   | a              |
|   | Prominente       | Categoría de referencia                                   |               | b       |                |
| Severidad de la coilocitosis                              | Sin coilocitosis | 0,015   | 0,001 - 0,328 | 0,007   | a              |
|   | Leve             | 0,035   | 0,004 - 0,303 | 0,002   | a              |
|   | Moderada         | 0,095   | 0,011 - 0,813 | 0,032   | a              |
|   | Severa           | Categoría de referencia                                   |               | b       |                |
| Grado de células con cambios degenerativos en sus núcleos |                  | Significancia general sin considerar categorías p = 0,045 |               |         |                |

a. Disminuye la probabilidad de presentar la lesión; b. Aumenta la probabilidad de presentar la lesión.

la posibilidad de que se trate de un CA, mientras que la coilocitosis severa incrementa el riesgo de presentarla.

El grado de células con cambios degenerativos en sus núcleos presenta una asociación estadística significativa ( $p = 0,045$ ) con el CA, sin embargo, al evaluar las diferencias entre las categorías no se encontraron datos relevantes. Tabla 3.

El resto de las variables estructurales y celulares evaluadas en este estudio no mostraron asociaciones estadísticas significativas con las lesiones estudiadas.

## Discusión

El diagnóstico de infección por VPH frecuentemente se basa en una combinación de características clínicas e histopatológicas, tanto en las lesiones cervicales como bucales<sup>15</sup>.

Para el diagnóstico de lesiones por VPH en región cervicouterina no existe un acuerdo universalmente aceptado, sin embargo, en la mayoría de los reportes se utilizan los criterios de Toki con algunas modificaciones, considerando como criterios mayores: coilocitosis, papilomatosis, acantosis, multinucleación, disqueratosis e hiperplasia basal<sup>11</sup>. Los criterios de Toki, fueron originalmente definidos por Reid en 1982<sup>16</sup> y más tarde retomados por Toki en 1987<sup>12</sup> para proponer la asignación de valores a cada criterio, la suma con un valor mayor de 6 sugiere una lesión por

VPH, el objetivo era simplificar la estrategia de Reid. Se postula que los criterios de Toki pueden ser aplicados para identificar lesiones virales en cavidad bucal, ya que diversos autores han descrito la acantosis, papilomatosis, estrato granular prominente e hiperqueratosis como cambios sugestivos de infección por VPH en boca<sup>17</sup>. No obstante, los resultados obtenidos en nuestro estudio sugieren que estos criterios, no explican la posible naturaleza viral de las lesiones. De hecho Toki en su artículo de 1987<sup>12</sup> admite haber encontrado discrepancias al utilizar sus criterios y refiere una probabilidad de 36,2% de caer en falsos positivos (error tipo I) y una probabilidad de 1,7% de cometer falsos negativos (error tipo II)<sup>12</sup>.

Los efectos citopáticos inducidos por el VPH son consistentes en la VV, la HEM y en el CA<sup>3</sup>, su presencia fue confirmada en este estudio. Estos cambios según la literatura incluyen la llamada "degeneración mitosoide" por su parecido con mitosis o mitosis atípicas, que ilustran cambios nucleares degenerativos, caracterizados al microscopio electrónico por alteraciones en la forma del núcleo, perforación de la membrana nuclear con marginación y condensación de la cromatina<sup>18</sup>. Se ha mencionado que estas células se localizan frecuentemente en el estrato espinoso, sin embargo, en este estudio estas células se observaron tanto en los estratos espinosos, como en los basales y parabasales, además el análisis estadístico no demostró su presencia en algún estrato en particular<sup>19</sup>.

El VPH se caracteriza por su capacidad de

inducir proliferación celular<sup>20</sup>, la hiperplasia epitelial, la hiperplasia pseudoepiteliomatosa, la hiperplasia basal y la papilomatosis, aunque predominan en alguno de los tres tipos de patologías no son criterios útiles por sí mismos para diferenciar estas lesiones.

La coilocitosis es uno de los criterios más relevantes en el diagnóstico de las lesiones por VPH<sup>21</sup>. En la VV y en la HEM la coilocitosis no fue un hallazgo constante, mientras que las formas leves y moderadas estuvieron presentes en las tres lesiones, sólo la coilocitosis severa fue un hallazgo consistente en la mayoría de los casos de CA.

La búsqueda intencionada de coilocitosis, en lesiones con características clínicas sugestivas de lesiones por VPH debe ser considerada durante el diagnóstico de estas lesiones. La presencia de CA en niños, no necesariamente se relaciona con abuso sexual<sup>22</sup>, pero siempre es conveniente confirmar el diagnóstico, ya que los criterios clínicos tampoco son suficientes para discriminar entre VV, CA y lesiones únicas de HEM<sup>3,23</sup>.

Los cambios estructurales considerando la hiperqueratosis en sus dos formas paraqueratosis y ortoqueratosis, el edema intra y extracelular fueron hallazgos constantes en las tres lesiones, estas manifestaciones han sido descritas previamente<sup>24</sup>.

El edema en sus dos formas es común en las lesiones bucales independientemente de su naturaleza. No obstante, McLeod<sup>21</sup> sugiere que las células con edema intracelular con núcleos picnóticos, pueden ser considerados como coilocitos tipo B, en un estado diferente de infección ya sea más temprana y menos desarrollada. Sin embargo, aunque la presencia de coilocitosis severa es una guía diagnóstica, los resultados obtenidos demuestran que estos criterios morfológicos tampoco son suficientes para establecer el diagnóstico definitivo.

Al valorar los criterios de Toki pudimos demostrar que no son suficientes para establecer un diagnóstico diferencial entre lesiones por VPH y lesiones reactivas de la mucosa oral<sup>15</sup>.

El estudio de estas lesiones mediante PCR, permite establecer su asociación con alguno de los virus de la familia papovaviridae, pero esta prueba no permite establecer un diagnóstico y sólo debe indicarse en el caso de sospecha de abuso sexual en niños y en lesiones con datos que sugieran malignidad. Las inconsistencias notadas en la literatura con respecto al tipo de virus relacionado con alguna de estas lesiones, y aun con las localizadas en el

cérvix<sup>10</sup> pueden deberse a errores en el diagnóstico presuntivo y a una inadecuada asociación con los resultados de la prueba de PCR<sup>9,25,26</sup>.

## Conclusiones

Se estudiaron criterios morfológicos con la hipótesis de que a través de ellos se podría establecer el diagnóstico diferencial entre HEM, VV y CA. Considerando que los criterios morfológicos descritos en la literatura no están claramente definidos para cada una de las lesiones y en consecuencia a la falta de un acuerdo universalmente aceptado.

Sin embargo, de acuerdo a los resultados de este estudio, los criterios de Toki, no explican la posible naturaleza viral de las lesiones, ni permiten establecer el diagnóstico diferencial entre ellas. Aunque proponemos una estrategia para el diagnóstico diferencial de la HEM, la VV y el CA, recomendamos tomar con discreción los criterios con niveles de significancia altos ya que pueden conducir a cometer falsos negativos, se debe dar un mayor valor diagnóstico a las variables que presentan significancias más cercanas a 0,05. Las variables propuestas pueden resultar en algunos casos insuficientes por lo que recomendamos realizar estudios de inmunohistoquímica, hibridación *in situ* y preferiblemente de PCR, cuando se sospeche la presencia de VPHs de alto riesgo en las lesiones.

## Referencias

1. Syrjänen S. Human papillomavirus infections and oral tumors. *Med Microbiol Immunol* 2003; 192: 123-8.
2. Flaitz MC. Focal epithelial hyperplasia: a multifocal oral human papillomavirus infection. *Ped Dent* 2000; 22: 153-4.
3. Anderson KM, Pérez MD, Miles L, Allen CM, Nuovo GJ. The histologic differentiation of oral condylooma acuminatum from its mimics. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 96: 420-8.
4. García PCA, Loredó AA, Sam SS. Infección por virus del papiloma humano en niños y su relación con abuso sexual. *Acta Pediatr Mex* 2008; 29: 102-8.
5. Syrjänen S, Mirja P. Human papillomavirus infections in children: The potential role of maternal transmission. *Crit Rev Oral Biol Med* 2000; 11: 259-74.
6. Medina ML, Medina MG, Merino LA. Consideraciones actuales sobre la presencia de papilomavirus humano en

- la cavidad oral. *Av Odontostomatol* 2010; 26: 71-80.
7. Jiménez C, Pérez C. Estudio Clínico-Patológico Retrospectivo de Papiloma de la Mucosa Bucal en una población venezolana. *Acta Odontol Venez* 2002; 40: 31-5.
  8. Limongi L, Pérez C, Jiménez C. Prevalencia de la infección por virus papiloma humano en la cavidad bucal en pacientes pediátricos. *Acta Odontol Venez* 2006; 44: 277-83.
  9. Peixoto T, Galvão CP, Bussoloti FI. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in oral cavity and oropharynx. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2006; 72: 272-82.
  10. Rivera R, Aguilera J, Larrain A. Epidemiología del virus papiloma humano (HPV). *Rev Chil Obstet Ginecol* 2002; 67: 501-6.
  11. Erazo DJV. Manual de patología cervical. Facultad de Ciencias de la Salud. Departamento de Obstetricia y Ginecología. Unidad de patología cervical. Universidad del Cauca. 2007. Pp. 38. Disponible en: <http://facultadsalud.unicauca.edu.co/documentos2010/DptoGin/ManualPatologiaCervical.pdf> [Consultado el 15 de noviembre de 2011].
  12. Toki T, Yajima A. "HPV Score", a scoring system for histological diagnosis of human papillomavirus infection in dysplasia of the uterine cervix. *Pathology international* 1987; 37: 449-55.
  13. Aguayo CM. Cómo hacer una Regresión Logística con SPSS "paso a paso"(I). En: DocuWeb-fabis. Huelva: Fundación Andaluza Beturia para la Investigación en Salud. Sevilla, España; 2007. Disponible en: [http://www.fabis.org/html/?page\\_name=DocuWeb](http://www.fabis.org/html/?page_name=DocuWeb) [Consultado el 20 de noviembre de 2011].
  14. Aguayo CM, Lora ME. Cómo hacer una Regresión Logística binaria "paso a paso" (II): análisis multivariante. En: DocuWeb-fabis. Huelva: Fundación Andaluza Beturia para la Investigación en Salud. Sevilla, España; 2007. Disponible en: [http://www.fabis.org/html/?page\\_name=DocuWeb](http://www.fabis.org/html/?page_name=DocuWeb) [Consultado el 20 de noviembre de 2011].
  15. Oliveira CM, Andrade MC, Soares RC, Costa LAL. Aspectos morfológicos que sugerem presença do papiloma vírus humano (HPV) em lesões do epitélio de revestimiento da mucosa oral. *Rev Brás Patol Oral* 2003; 2: 34-43.
  16. Reid R, Stanhope R, Herschman BR, Booth E, Phibbs GD, Smith JP. Genital warts and Cervical Cancer. I. Evidence of an association between subclinical papillomavirus infection and cervical malignancy. *Cancer* 1982; 50: 377-87.
  17. Scully C. Papillomaviruses their possible role in oral disease. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985; 60: 166-74.
  18. González LB. Hallazgos histológicos de inmunohistoquímica y ultraestructura en hiperplasia epitelial focal. *Ciencia Ergo Sum* 2000; 7: 121-5.
  19. Sapp JP, Eversole LR, Wysocki GP. Infecciones orales. En: *Patología oral y maxilofacial contemporánea*. Diorki Servicios Integrales de Edición. Elsevier. 2ª Edición Madrid; 2005. p. 223-6.
  20. Feller LK, Khammissa RAG, Wood NH, Lemmer J. Epithelial maturation and molecular biology of oral HPV. *Infectious Agents and Cancer* 2009; 4: 1-16. Disponible en: <http://www.infectagentscancer.com/content/4/1/16> [Consultado el 25 de noviembre de 2011].
  21. McLeod K. Prediction of human papilloma virus antigen in cervical squamous epithelium by koilocyte nuclear morphology and "wart scores": confirmation by immunoperoxidase. *J Clin Pathol* 1987; 40: 323-8.
  22. Kui LL, Xiu HZ, Ning LY. Condyloma Acuminatum and Human Papilloma Virus Infection in the Oral Mucosa of Children. *Pediatr Dent* 2003; 25: 149-53.
  23. González LB. Hiperplasia Epitelial Focal en la Cavidad Bucal. Reporte de casos en 2 comunidades del Estado de México. *Ciencia Ergo Sum* 2000; 6: 253-6.
  24. González JV, Gutiérrez RA, Keszler A, Colacino MA, Alonio LV, Teyssie AR et al. Human Papillomavirus in Oral Lesions. *MEDICINA (Buenos Aires)* 2007; 67: 363-8.
  25. 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 en cadena de la polimerasa e hibridación molecular. *Acta Odontol Venez* 2001; 39: 10-5.
  26. Terai M, Takagi M. Human papillomavirus in the oral cavity. *Oral Med Pathol* 2001; 6: 1-12.