



UADY

CIENCIAS DE LA SALUD

FACULTAD DE
ODONTOLOGÍA

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL ÁCIDO TRICLOROACÉTICO COMO
TRATAMIENTO PARA LA HIPERPLASIA EPITELIAL MULTIFOCAL

Tesis presentado por:
JESSICA SALAZAR MORALES

En opción al Diploma de Especialización en:
PERIODONCIA

Directores de Tesis:
M. EN INV. S. VÍCTOR MANUEL MARTÍNEZ AGUILAR
DRA. MARÍA DEL REFUGIO GONZÁLEZ LOSA

Mérida, Yucatán, Julio 2018



UADY

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE YUCATÁN

UNIDAD DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

Mérida, Yucatán, 1 de Julio de 2018

C. JESSICA SALAZAR MORALES

Con base en el dictamen emitido por sus Directores y revisoras, le informo que la Tesis titulada **"EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL ÁCIDO TRICLOROACÉTICO COMO TRATAMIENTO PARA LA HIPERPLASIA EPITELIAL MULTIFOCAL"**, presentada como cumplimiento a uno de los requisitos establecidos para optar al Diploma de la Especialización en Periodoncia, ha sido aprobada en su contenido científico, por lo tanto, se le otorga la autorización para que una vez concluidos los trámites administrativos necesarios, se le asigne la fecha y hora en la que deberá realizar su presentación y defensa.



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
M. C. O. José Rubén Herrera Atoche
Jefe de la Unidad de Posgrado e Investigación

M. en Inv. en S. Víctor Manuel Martínez Aguilar
Director de Tesis

Dra. María del Refugio González Losa
Directora de Tesis

M. I. N. E. Bertha Arellly Carrillo Ávila
Revisora

M. en O. Esperanza Mercedes Lama González
Revisora

Artículo 78 del reglamento interno de
la facultad de Odontología de la
Universidad Autónoma de Yucatán.

Aunque una tesis hubiera servido para
el examen profesional y hubiera sido
aprobada por el sínodo, solo su autor o
autores son responsables de las
doctrinas en ella emitidas

Este trabajo se realizó en el laboratorio de virología del centro de investigaciones regionales “Dr. Hideyo Noguchi” de la universidad Autónoma de Yucatán, haciendo uso de las instalaciones y equipos. Bajo las direcciones de los doctores Dra. María del Refugio González Losa y Dr. Víctor Manuel Martínez Aguilar. Los resultados presentados son parte del proyecto de investigación con número de registro FODO-2017-0001 a través del PAIFO.

ÍNDICE

Definición del problema.....	1
Revisión bibliográfica.....	2-19
Hipótesis.....	20
Justificación.....	21
Objetivos	22
Material y métodos.....	23
Aspectos éticos.....	26
Resultados	27-42
Discusión	43-45
Conclusiones	46
Referencias bibliográficas.....	47-50
Anexos.....	51-53

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La hiperplasia epitelial multifocal (HEM), también conocida como enfermedad de Heck, es una enfermedad exclusiva de la mucosa bucal. Se caracteriza por la presencia de nódulos sésiles y circulares del mismo color de la mucosa de pocos milímetros de diámetro, son benignas y asintomáticas y predominan en niños, se considera una patología de etiología multifactorial, siendo la infección por virus del papiloma humano (VPH) genotipos 13 y 32 una constante en las lesiones. Afectando mayormente a grupos étnicos diversos. Las evidencias actuales no han puesto de manifiesto al genotipo 32 en población mexicana, pero dada la gran diversidad de los grupos indígenas del país es importante continuar con la búsqueda intencionada en diversas etnias para poder afirmar esta premisa.

Aunque se trata de una patología de origen viral asociada al VPH 13 y 32 de comportamiento benigno y en ocasiones reversible, los pacientes afectados tienen problemas a la masticación, estéticos y de índole psicosocial al enfrentarse al rechazo de compañeros e inclusive de sus familiares.

El tratamiento de las lesiones múltiples es complicado, diversos productos químicos o físicos e incluso quirúrgicos, son utilizados, con eficacia y resultados diversos, sin embargo no hay estudios previos en los que se valore la presencia o ausencia del virus después del tratamiento clínico. El ácido tricloroacético se ha usado para el tratamiento de las lesiones en la mucosa bucal y se ha observado una buena respuesta, es un método muy económico poco doloroso y de muy fácil colocación; siendo este el tratamiento de elección para los pacientes que acuden al Centro Dermatológico de Yucatán.

Ante esta situación este proyecto pretende resolver la siguiente pregunta de investigación: ¿Es el ácido tricloroacético un tratamiento efectivo clínica y virológicamente para tratar la Hiperplasia Epitelial Multifocal?

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

LA CAVIDAD BUCAL

La cavidad bucal se denomina habitualmente boca. Está delimitada en la parte superior por el paladar (o bóveda palatina), en la parte inferior por la lengua, en los lados de las mejillas, delante por los labios y en la parte trasera por la faringe. La cavidad bucal es el punto de partida del sistema digestivo, y está recubierta por un epitelio plano estratificado que de acuerdo a su localización puede ser queratinizado o paraqueratinizado (1).

El epitelio bucal queratinizado tiene cuatro capas o estratos celulares: basal, espinoso, granuloso y corneo. Las células de la capa basal se dividen para mantener el repositorio de células basales y una inicia un proceso de diferenciación que la llevara hasta la diferenciación total en un queratinocito (1). En el caso de los epitelios no queratinizados se diferencian primordialmente porque no producen la capa superficial cornea (2).

De acuerdo con criterios funcionales la mucosa bucal se divide en tres tipos principales:

1. mucosa masticatoria que se encuentra adherida o insertada en las encías y paladar duro. Llamada así por ser la que recibe las fuerzas de la masticación.
2. mucosa de revestimiento de labios, mejillas, fornix vestibular, mucosa alveolar, piso de la boca y paladar blando.
3. mucosa especializada localizada en el dorso de la lengua y botones gustativos (1,2).

La estructura de la cavidad bucal está compuesta por un epitelio plano estratificado y tejido conectivo, denominado lamina propia. Aunque algunos nervios atraviesan el epitelio este es avascular y a su vez es formado en rebordes que se proyectan hacia la lámina propia, estos rebordes son conocidos como prolongaciones epiteliales (1).

El epitelio y la lámina propia están conectados íntimamente, en su unión existen dos estructuras distintas con nombres muy similares, la lámina basal y la membrana basal. La

lamina basal se hace evidente a nivel del microscopio electrónico y es de origen epitelial. La membrana basal se observa a nivel del microscopio óptico y se encuentra en la interfase del tejido epitelial y conectivo dentro de este último. Es relativamente avascular y contiene mucopolisacáridos neutros (1).

La lámina propia puede ser descrita como un tejido conectivo de espesor variable que sostiene el epitelio. Está dividida con fines descriptivos en dos partes: papilar y reticular. La porción papilar se denomina así por las papilas y la porción reticular por las fibras reticulares. Las dos porciones están unidas solo se dividen para describirlas (1).

Al describir cualquier membrana mucosa se deben considerar las siguientes características:

Tipo de epitelio de revestimiento

Estructura de la lámina propia, su densidad, su espesor y la presencia o falta de elasticidad.

La forma de unión entre el epitelio y la lámina propia

La fijación de la membrana a las zonas subyacentes (fijada a submucosa o periostio) (1).

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH)

El VPH, pertenece a la familia de *papillomaviridae*, son virus pequeños sin envoltura, con una cápside icosaédrica formada por 72 capsómeros, su genoma está constituido por ADN de doble cadena de 8,000pb, organizado en tres regiones funcionales. Las regiones denominadas “temprana” (E por siglas en inglés), y “tardía” (L por siglas en inglés) son regiones codificadoras de proteínas. La primera codifica para proteínas no estructurales y son las primeras en sintetizarse durante el ciclo viral, (E1, E2, E3, E4, E5, E6, E7, E8), sus funciones son regular el ciclo viral e inducir transformación maligna celular. La región tardía codifica para las proteínas que conforman la cápside viral L1 y L2 (3, 4). La tercera región es llamada región larga de control, contiene secuencias reguladoras a las que se unen factores de transcripción tanto de tipo positivo como negativo, para regular el ciclo viral, es en este segmento genómico que algunas proteínas tempranas desempeñan su función (5).

Los virus de papiloma (VP) se clasifican en géneros, especies, tipos, y variantes, de acuerdo al grado de identidad nucleotídica del gen más conservado, el L1. A la fecha se han identificado más de 30 géneros. Los que infectan a humanos se han clasificado en 5 denominados: *Alphapapillomavirus*, *Betapapillomavirus*, *Gammapapillomavirus*, *Mupapillomavirus* y *Unpapillomavirus*. (Figura 1)

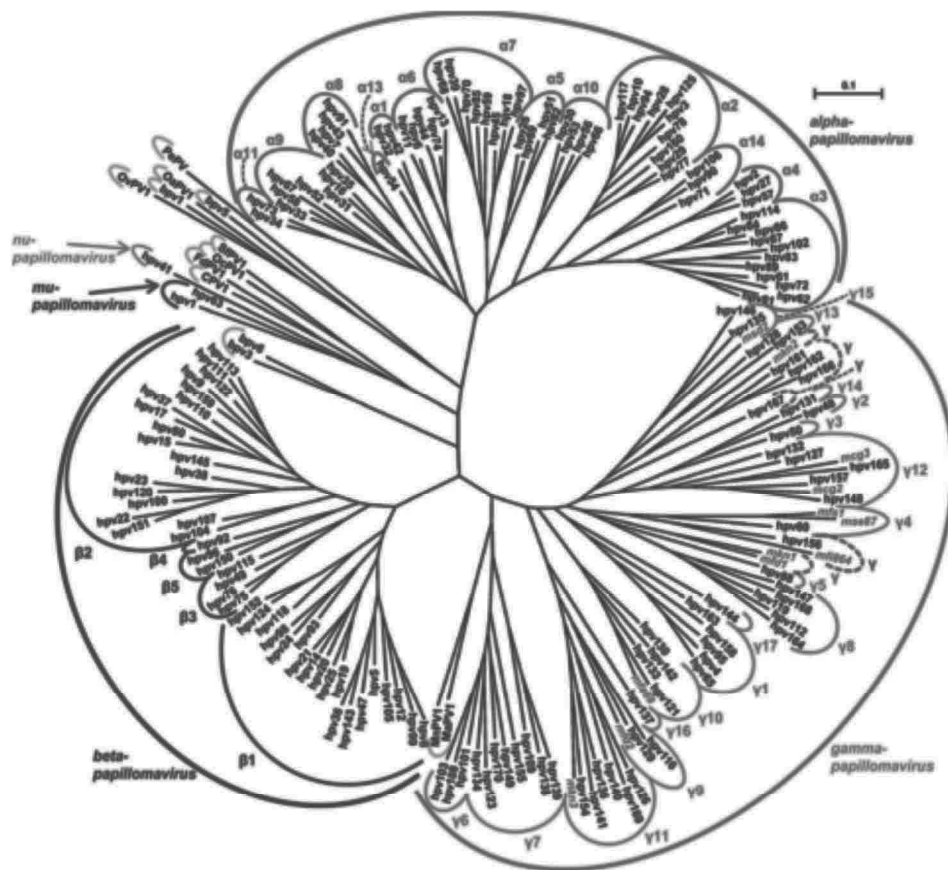


Fig. 1. Grupos en los que se encuentran los papillomavirus humanos.

Fuente: De Villiers E-M, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, Zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004; 324(1):17–27.

El 90% de los VPH identificados hasta el momento se encuentran en los géneros *Alphapapillomavirus* y *Betapapillomavirus*. Actualmente se han identificado más de 200 diferentes genotipos en los humanos; 100 han sido secuenciados completamente (6-8).

El órgano blanco de los VP es el epitelio plano estratificado de piel y mucosas, y la célula en donde se inicia la infección es la basal; de manera que para que el virus se ponga en contacto con los receptores celulares de su célula blanco tiene que existir algún tipo de microtrauma que permita a los virus llegar a la capa basal del epitelio en donde se realiza el proceso de reconocimiento viral (9). El reconocimiento del receptor celular se lleva a cabo por la proteína L1, la penetración se realiza por medio de vesículas endocíticas mediadas por clatrina, en donde ocurren cambios en el pH que dan como resultado que el desensamble parcial de la cápside viral para que el genoma sea liberado al citoplasma y transportado a núcleo en donde se lleva a cabo el proceso de replicación (10,11).

El ciclo viral depende del proceso de diferenciación celular del epitelio, en un epitelio que no se diferencia no se pueden formar virus maduros, motivo por lo que no se han podido cultivar virus en líneas celulares convencionales. En las primeras capas celulares se produce la síntesis de proteínas no estructurales, E1 y E2 responsables de la regulación del ciclo viral. Posteriormente en estratos superiores se sintetizan las proteínas, E5, E6 y E7, que inducen la proliferación de las células basales y parabasales dando lugar a una hiperplasia, y se lleva a cabo la síntesis del genoma viral. Finalmente, en las capas más superficiales y mejor diferenciadas se sintetizan las proteínas estructurales L1 y L2, y se ensamblan los virus maduros e infectivos (12).

Los virus son liberados al exterior junto con los restos de queratinocitos que continuamente se descaman en la superficie del epitelio infectan a un huésped susceptible; llegan a la célula blanco en tejidos normales o a través de pequeñas lesiones en la piel o mucosas. Es así como se contagia el virus de persona a persona (13). La presencia de una infección activa da como resultado la presencia de una célula llamada coilocito que se caracteriza por un halo perinuclear. (Figura 2).

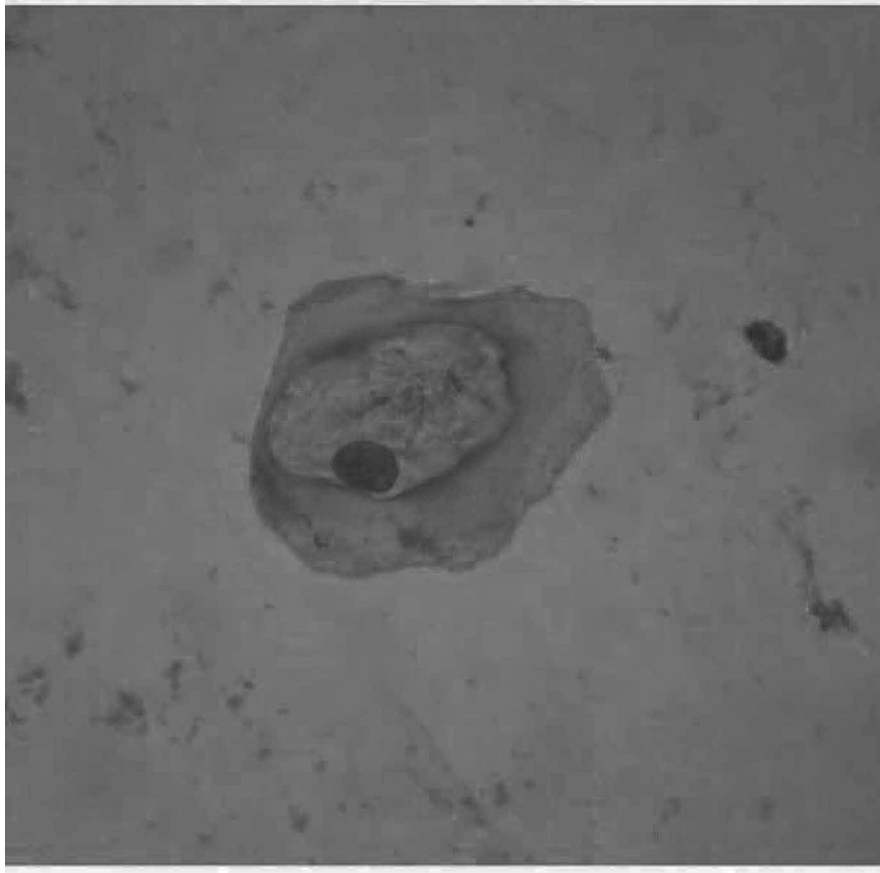


Figura 2. Coilocito célula típica del VPH. Célula anormal. Se observa núcleo agrandado, contorno nuclear irregular y halo perinuclear.

MANIFESTACIONES BUCALES DEL VPH.

Existen diversas patologías orales asociadas al VPH, una de las más comunes es el papiloma oral, lesión benigna que afecta a niños y adultos, con predilección por personas de 30 a 50 años, los sitios de localización son: lengua, paladar blando, úvula, frenillo y bermellón. Clínicamente presentan es una lesión sésil, con aspecto parecido a la coliflor y crecimiento exofítico, el color depende del grado de queratinización y puede ir del blanco a rosado. Generalmente son lesiones únicas, indoloras, de un tamaño aproximado de 1 cm de diámetro y de crecimiento rápido, son ocasionadas principalmente por los subtipos de VPH 6 y 11 (14). (Figura 3)



Fig. 3

Fig. 4

Figura 3: El corte histológico teñido con hematoxilina y eosina, muestra proliferación de epitelio escamoso estratificado queratinizado dispuesto en proyecciones en forma digitiforme con un tallo de tejido conjuntivo fibrovascular. Dr.Pulp's Blog, BrownMed. Figura 4: fotografía clínica de una verruga vulgar en labio. Mapa Odontológico.

Los condilomas son lesiones benignas muy comunes en la cavidad oral, y están asociados a prácticas sexuales sin protección asociados a los VPH 6 y 11 principalmente. Esta lesión aparece inicialmente como una agrupación de nódulos simple, de color rosado que posteriormente crecen y coalescen, desarrollando una masa papilar exofítica blanda que puede ser pediculada o sésil. Su tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica, sin embargo, las recidivas son frecuentes como consecuencia de la naturaleza infecciosa de la lesión (15). (Figura 4)



Figura 5: Condiloma acuminado de la mucosa yugal. Fotografía tomada de internet propiedad del Dr. Sebastián Ordenes T.

El término leucoplasia significa placa blanca. Se emplea como termino clínico solamente para describir una variedad de lesiones blancas de la mucosa. En 1978 la OMS lo definió como una placa blanca situada sobre la mucosa oral que no puede ser eliminada mediante raspado ni clasificada como ninguna otra enfermedad diagnosticable. Se divide por su apariencia clínica en homogénea y no homogénea; el alcohol y el tabaco, son los factores de riesgo más comúnmente asociados con esta lesión.(18) Puede tener una regresión espontánea, o progresar a carcinoma, desconociéndose las causas de esto. Se caracteriza por ser una lesión blanca, firme o queratósica no removible en la mucosa oral, su tamaño varía de varios milímetros hasta algunos centímetros de diámetro, las zonas más afectadas por esta lesión en la cavidad oral son paladar duro y blando, lengua y piso. Los subtipos de VPH asociados a la leucoplasia son los 16 y 18 (15).

(Figura 6)

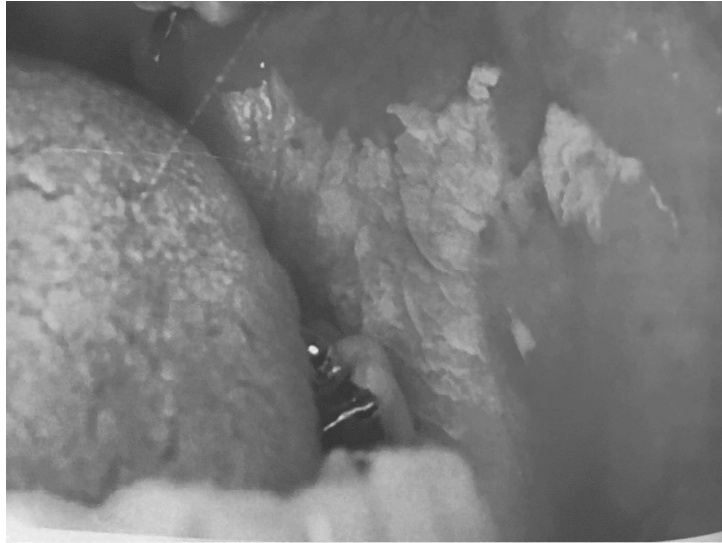


Figura 6: Placa blanca visible, de origen desconocido, en la mucosa yugal. J. Phillip Sapp. *Patología Oral y Maxilofacial*. Ed. Harcourt Braco 38:47. 1998.

HIPERPLASIA EPITELIAL MULTIFOCAL (HEM)

De acuerdo a lo publicado por Saint- Gerons la primera descripción de esta patología data de 1881 por March, quien publicó lesiones papilares de la mucosa oral en una niña de 9 años; posteriormente en 1894 Helms, reporta lesiones semejantes en un grupo de esquimales de Groenlandia. En 1922 Stern publica un caso en paciente caucásico (16).

De acuerdo a lo reportado por Carlos y Sedano, Estrada describe la presencia de verrugas intraorales y lesiones papulomatosas en indios Caramantas en y en indios Katios, Colombia en 1856 y 1960 respectivamente. En 1962 Reyes reportó lesiones a las que denominó “verrugas de la cavidad oral” en una población guatemalteca. Es en 1961 que se acuña el término “enfermedad de Heck” debido a la colaboración del Dr. Heck, que reportó esta misma condición en una paciente de Nuevo México. En el año de 1965 Archard y cols., publicaron diferentes casos en d etnias americanas y es a partir de este momento que se empieza a denominar Hiperplasia epitelial focal. En 1996 Carlos y Sedano propusieron el nombre de Hiperplasia Epitelial Multifocal por papilomavirus, denominación que actualmente se considera la más adecuada (17).

Según lo reportado por Soneira y Fonseca en 1964 hacen una revisión clínica a 160 niños venezolanos, 54 (33.75%) tenían clínicamente HEM adicionalmente hacen la descripción microscópica de las lesiones (18).

La HEM es una enfermedad proliferativa benigna de la mucosa oral de curso crónico, que se presenta principalmente en las primeras dos décadas de vida, el curso es impredecible y puede remitir de manera espontánea. Se presenta por igual en ambos sexos. Inicialmente la enfermedad se atribuyó a factores locales como irritación constante o factores sistémicos como deficiencias vitamínicas, mala higiene y deficientes condiciones sociales. (19, 20).

La HEM se caracteriza por lesiones papulo-nodulares sésiles, ovoides o redondeada, con superficie plana y a veces rugosa, generalmente del mismo color de la mucosa que las rodean, tienen un diámetro de 0.1 y 0.5 cm. Pueden ser lesiones únicas o múltiples, en este último caso llegan a coalescer dando grandes lesiones con aspecto de “empedrado” (21).

Las lesiones de la HEM siguen un patrón a través de la línea de oclusión, apareciendo principalmente en labios, carrillos y rebordes laterales de la lengua. Es significativo que los rebordes laterales de la lengua se vean más afectados que otras áreas, al igual que los labios, particularmente en el inferior y muy rara vez pueden verse lesiones en encía, las lesiones del labio inferior se caracterizan por una característica llamada resiliencia, lo que significa que, al estirar las lesiones, éstas tienden a desaparecer, haciéndose evidentes nuevamente al retirar la tensión (21).

Generalmente las lesiones son asintomáticas, y solamente en casos de lesiones múltiples hay molestias durante la masticación o problemas estéticos.

Histológicamente las lesiones se caracterizan hiperplasia epitelial con acantosis, lo que da como resultado que los clavos epiteliales se vean alargados, bulbosos y engrosados. Con frecuencia estos clavos epiteliales se observan anastomosados, dando un aspecto reticular. La acantosis puede ser leve, moderada o severa y depende del grado de hiperplasia epitelial: la mayor parte de las ocasiones se observa paraqueratosis que suele ser mínima ya

que es frecuente la presencia de hiperqueratosis. No se observan cuerpos de inclusión y raras veces hay licuefacción del estrato basal con presencia de infiltración linfocitaria. En las capas superficiales se pueden encontrar células del citoplasma claro que contienen un núcleo picnótico o pequeñas partículas basófilas. En la lámina propia suele existir una discreta banda de linfocitos y células plasmáticas, que se encuentran en las puntas de los clavos epiteliales. En ocasiones se menciona vasodilatación (21). (Figura 6-7)

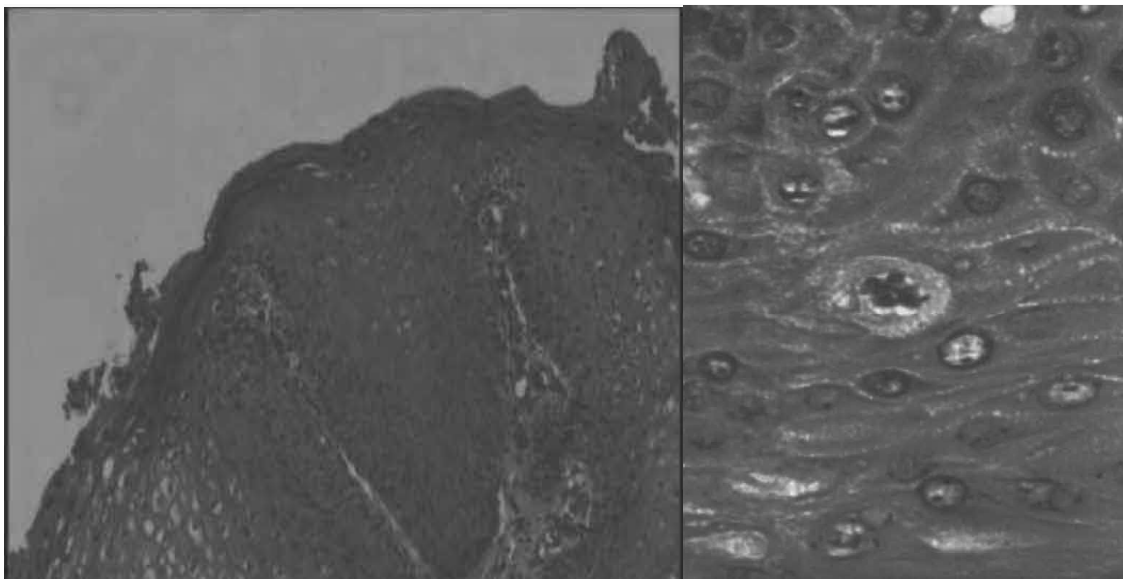


Fig. 6

Fig. 7

Figura 6 y 7. Vista panorámica de la acantosis del epitelio superficial, ensanchamiento y anastomosis de las crestas epiteliales y coilocitosis. Figura 7 vista clásica de "mitosis". González L. Clinical, histopathological and virological findings in patients with focal epithelial hyperplasia from Colombia. *Int J Dermatol.* 2005;44(4):274-9.

De acuerdo con Carlos y Sedano (1994) la infección viral depende de los receptores presentes en la superficie celular, y una predisposición genética puede reflejar en una diferencia en el número de esos receptores celulares. Es decir, un aumento en el número de receptores celulares puede significar una mayor probabilidad de ser infectado. Sin embargo, la simple transmisión entre individuos de una misma familia no debe ser descartada (22).

El origen virósico de la HEM producido por los subtipos 13 y 32 han sido ampliamente descritos en diversos estudios inmunohistoquímicos y de hibridación in situ, demostrando así la presencia de estos dos subtipos. Otros factores asociados que se han publicado son: la presencia de un gen recesivo, irritación por corrientes galvánicas asociadas a amalgamas dentales, costumbre de masticar tabaco y la falta de vitamina K (23).

HIPERPLASIA EPITELIAL EN MÉXICO.

En México, los reportes de la HEM son escasos, de acuerdo a lo reportado por González, el primer autor en describir esta patología fue Rojas en 1971, quien presentó un caso en una sesión clínica; posteriormente en 1987 Luengas describió la presencia de la enfermedad de grupos familiares en Tláhuac. Uno de los estudios más grandes lo realizó Sedano, quien estudió a 32,022 niños de comunidades pobres de diversos estados de la República Mexicana describiendo diferentes anomalías orales entre ellas HEM, detectando 19 (0.05%) casos, de los cuales fueron 4 niños y 15 niñas (21).

De acuerdo a lo reportado por Morales, quien realizó un estudio en 1989 en una población de Puebla en la cual reportó el 0.53% de prevalencia y posteriormente realizó otro estudio en 1995 en el estado de México reportando una prevalencia de 0.73%, en esta investigación expuso lesiones en poblaciones mayores de 50 años (18).

Ledesma y colaboradores., realizaron una investigación retrospectiva durante la cual revisaron 1000 expedientes del Servicio de Dermatología del Hospital Manuel Gea González de la ciudad de México, encontrando 9 (0.09%) casos de HEM, reportando mayor frecuencia en mujeres (78%) y 22% en varones. La edad de los pacientes varió desde los 6 a los 36 años (22). En 2001, se reporta el caso de un paciente masculino de 18 años de edad, originario de Yucatán, que acude al Servicio de Cirugía Maxilofacial del Hospital Central Militar del Distrito Federal, para valoración y tratamiento. Las lesiones tenían 11 años de evolución, y había recibido tratamiento en dos ocasiones con electrocauterio, siempre con recurrencias posteriores, finalmente fue tratado con láser de CO₂ (24).

Como se ha descrito la HEM es una patología que afecta casi exclusivamente a grupos étnicos, y en la del sureste de México se encuentra el grupo étnico más grande de la república mexicana: los Mayas.

Diversos estudios se han publicado de la presencia de HEM en comunidades rurales del estado de Yucatán. Un análisis retrospectivo que incluyó 60,000 expedientes de pacientes atendidos en el Centro Dermatológico de Yucatán en el periodo 2003-2009. Del total de expedientes revisados 71 (0.11%) tenían diagnóstico de HEM, siendo mayor la prevalencia en mujeres (66.3%) que en hombres (36.6%) (25).

Gonzales-Losa y cols., (2011) realizaron un estudio que consto de 57 individuos que fueron diagnosticados con HEM, de los cuales solo se tomaron en cuenta en el estudio 44 por motivos de metodología, el rango de edad fue de 12.9 años de los cuales el 38.6% fueron hombres y el 61.3% mujeres. Solo 11 individuos reportaron no tener antecedentes familiares con las lesiones. Se confirmaron mediante inmunohistoquímica como positivos de virus VPH 13 utilizando métodos moleculares PCR punto final, sin detectar el subtipo 32. En este estudio realizado en Chemax municipio de Yucatán se confirma que hasta ahorita solo ha sido reportado el subtipo VPH 13 en poblaciones mexicanas (26).

En un estudio realizado por Chacón-Pacho RE (2010) se revisaron a 330 infantes entre 6 y 14 años de la comunidad de Yaxhachén, Oxkutzcab, Yucatán, se demostró una prevalencia del 10% de HEM confirmado bajo diagnóstico clínico e inmunohistoquímico, esta es hasta hoy en día la prevalencia más alta documentada en México (27).

También en un estudio realizado por López-Villanueva y cols. (2011) que consistió en describir la epidemiología y las características clínicas de pacientes con HEM de una comunidad rural de Yucatán, teniendo 53 casos y 54 controles. El 56% de los individuos eran < 12 años de edad, el 25% fueron hombres y el 75% mujeres. El 96% de los pacientes presentaban lesiones múltiples. Se tomaron muestras de células orales con un cytobrush y los sujetos recolectaron su saliva en un contenedor estéril. Todas las pruebas fueron puestas a prueba para detectar VPH 13 o 32 por medio de PCR usando oligonucleótidos específicos

obteniendo como resultado de los 53 casos, el subtipo 13 fue encontrado en el 100% de las muestras tomadas con el cytobrush y también en las muestras salivales. Teniendo como conclusión que la transmisión del virus VPH 13 podría darse a través de la saliva y el uso de objetos contaminados con esta. Este es el primer estudio a nivel mundial que presenta a la saliva como medio de transmisión del VPH 13 (28).

El estudio más reciente realizado por el mismo grupo se realizó en 3 comunidades de Maxcanú: Kochol, Chunchucmil y Coahuila. Este estudio se realizó en tres escuelas de nivel preescolar y en 3 de nivel primaria. Se incluyó a todos los infantes de 3 a 13 años que cursaron estos niveles durante el ciclo escolar 2013/2014 dando un total de 525 individuos. Se realizó una búsqueda intencionada buscando lesiones que se asociaran a HEM, posteriormente a los individuos con lesiones clínicas se les tomó una muestra de células de la mucosa oral con un hisopo de dacron para ser examinadas. Encontraron una prevalencia de HEM de 11.8% (62/525) y del total de casos detectados el 53% se detectó en niñas y el 47% en varones. El grupo más afectado fue el de los 13 años, de los cuales el 30% manifestó lesiones clínicas. De los 62 sujetos identificados con lesiones clínicas 2 salieron negativas a β -globina humana, las 60 restantes todas amplificaron la banda de 240 pb correspondiente al VPH 13. Al interrogatorio más del 50% de los afectados refirió tener familiares con la presencia de las lesiones (29).

La historia natural de la patología en muchos casos es hacia la resolución espontánea en la medida que los niños van entrando a la pubertad, por lo cual no en todos los casos se requiere de un tratamiento (15,19). Sin embargo, aquellos pacientes con lesiones que persisten o múltiples lesiones requieren ser tratados. Desafortunadamente no existe un tratamiento único que pueda ser aplicado en todos los casos y se han utilizado productos químicos, físicos y ablación quirúrgica.

Entre los productos químicos se han utilizado: podofilina, interferón- β , imiquimod y ácido tricloroacético, los tratamientos físicos están representados por la crioterapia y el láser

de dióxido de carbono, sin embargo son tratamientos muy dolorosos y el costo es elevado, la cirugía es la terapéutica de elección cuando se trata de una o dos lesiones (19).

Si son tumoraciones pequeñas y/o escasas, la solución de podofilina al 25% o solución acuosa de ácido tricloroacético al 35-80% en toques, hasta obtener un blanqueamiento coagulante de las lesiones por precipitación proteica y devitalización tisular, aplicación efectuada a intervalos quincenales o mensuales completando 4-5 sesiones, prescribiendo o no levamisol o isoprinosine vía oral como adyuvante para estimulación de la inmunidad del huésped (19).

El ácido tricloroacético (ATA) es un sólido incoloro y cristalino (como la arena) que se utiliza en solución líquida., está compuesto por carbono, cloro, oxígeno e hidrógeno, entre las propiedades químicas presenta un peso molecular de 163,39, temperatura de fusión 58°C, temperatura de ebullición 198°C. (Fig. 7). El ácido desnaturaliza, precipita y destruye las verrugas por coagulación química del tejido afectado, clínicamente se observa un aplanamiento de las lesiones (30,31).

El porcentaje de concentración del ATA para su aplicación en la mucosa oral en la HEF es importante, Little et al, recomiendan que para obtener buenos resultados se deben tener concentraciones entre 80 y 90% (19).

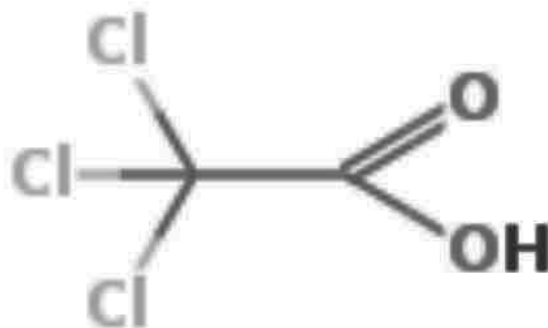


Figura 7: Fórmula química del ATA. Imagen tomada de internet.

El ATA no está exento de complicaciones durante su utilización y deben observarse los siguientes cuidados durante su utilización

1. INDICACIONES Y PRECAUCIONES DE USO.

1.1 No respirar el polvo/el humo/el gas/la niebla/los vapores/el aerosol.

1.2 Lavarse...concienzudamente tras la manipulación. Evitar su liberación al medio ambiente.

1.3 Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.

1.4 En caso de ingestión: Enjuagarse la boca. NO provocar el vómito.

2. INDICACIONES GENERALES:

2.1 En caso de pérdida del conocimiento nunca dar a beber líquido, ni provocar el vómito.

2.2 En caso de Inhalación: Trasladar a la persona al aire libre. En caso de que persista el malestar, pedir atención médica.

2.3 Contacto con la piel: Lavar abundantemente con agua. Quitarse las ropas contaminadas. Extraer el producto con un algodón impregnado en polietilenglicol 400. En caso de irritación, pedir atención médica.

2.4 Ojos: Lavar con agua abundante (mínimo durante 15 minutos), manteniendo los párpados abiertos. Pedir inmediatamente atención médica.

2.5 Ingestión: Beber agua abundante. Evitar el vómito (existe riesgo de perforación). Pedir inmediatamente atención médica. Esto es en caso de beber el líquido de manera directa de la botella. La aplicación sobre lesiones bucales no causa peligro, ya que al tocar la saliva el ácido se inactiva.

2.6 Almacenamiento: Recipientes bien cerrados y de color ámbar. Ambiente seco. Temperatura ambiente (30).

Una pequeña cantidad debe ser aplicada sólo en las verrugas y dejada secar, pasados unos segundos la zona aplicada se torna de un color blanco. Se puede neutralizar la acidez con una mezcla de agua con bicarbonato de sodio.

El ATA debe ser aplicado con cuidado y dejado a secar a antes que el paciente sitúe la zona aplicada en contacto con otras zonas no afectadas por HEM, el ácido puede ser neutralizado. El tratamiento puede repetirse semanalmente si es necesario (32).

HIPOTESIS

H_0 : El ácido tricloroacético no es un tratamiento efectivo para eliminar las lesiones de HEM.

H_1 : El ácido tricloroacético es un tratamiento efectivo para eliminar las lesiones de HEM.

JUSTIFICACIÓN

Mucho se ha escrito sobre la relación de la HEM a grupos étnicos específicos, y en el estado de Yucatán, se encuentra el mayor grupo indígena de México: los Mayas. (17,18,20)

Según resultados expuestos en investigaciones la HEM en la zona maya del sureste mexicano tiene una de las prevalencias más altas reportadas a nivel mundial. (18,20)

Se han descrito varias técnicas para el tratamiento de HEM como: la escisión quirúrgica, crioterapia con nitrógeno líquido, uso de cremas como levamisol Isoprinosine, rasurado con curetas y electrodesecación, resina de podolina, ácido salicílico y ácido tricloroacético (19).

El ácido tricloroacético ha sido ampliamente usado en el centro dermatológico del estado de Yucatán para tratar a pacientes con esta patología, siendo su bajo costo (razón muy importante ya que afecta a zonas rurales con bajos recursos económicos), además de su fácil y rápida aplicación, y los pacientes refieren poco ardor y molestias a comparación de otras técnicas y su fácil traslado de un lugar a otro ya que solo necesita resguardarse en un frasco color ámbar para evitar los rayos solares, lo que convierten al ácido tricloroacético como un tratamiento de primera elección

Es por esto que se intenta realizar un estudio sistematizado para tratar la HEM con ácido tricloroacético, realizando las aplicaciones in situ de manera regulada a todos los pacientes que presenten HEM y que tengan una prueba virológica de VPH 13 positiva.

Con este trabajo se persigue demostrar la eficacia del ATA como un protocolo de tratamiento para la HEM regulado, en el cual podamos verificar si al desaparecer las lesiones clínicas también desaparece la carga virológica del VPH en los pacientes que sean tratados. Con el objetivo de lograr que esta patología sea tratada en todos los centros de salud de manera rutinaria según la población lo requiera.

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia clínica y virológica del ácido tricloroacético en la hiperplasia epitelial multifocal en un grupo de pacientes de comisarías de Maxcanú, Yucatán.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Evaluar el efecto clínico de la aplicación tópica del ATA durante 10 aplicaciones en pacientes pediátricos de comisarías de la comunidad de Maxcanú.
2. Evaluar la presencia del virus VPH 13 en los pacientes pediátricos con HEM antes y después del tratamiento tópico con ATA.

MATERIAL Y MÉTODOS.

DISEÑO

Ensayo clínico, longitudinal.

UNIVERSO

Todos los estudiantes de kínder y primaria de las comisarías de Kochol y Chunchucmil con un rango de edad de 3-13 años que presentaran lesiones clínicas intraorales asociadas a HEM y diagnostico inmunohistoquímico a VPH 13 positivo.

MUESTRA

Consistió en un total de 32 niños con lesiones clínicas intraorales asociadas a HEM y diagnostico inmunohistoquímico a VPH 13 positivo.

VARIABLES.

Independiente: Hiperplasia epitelial multifocal.

Dependientes: Efectividad clínica del ATA, Efectividad virológica de ATA.

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR	ESCALA DE MEDICION	OBJETIVO A CUMPLIR
HEM	Cualitativa nominal dicotómica	Ausencia/presencia	nominal	General
CURACION CLINICA	Cualitativa nominal dicotómica	Ausencia/presencia	nominal	Específico
CURACION VIROLOGICA	Cualitativa nominal	Ausencia/presencia	nominal	Específico

	Dicotómica			
--	------------	--	--	--

METODOLOGÍA

Como se cita anteriormente en el artículo realizado por Montiel (2015) (32) ya se conocía sobre la presencia de lesiones asociadas a HEM en la comunidad donde se realizó este estudio. Es por esto que se decidió continuar realizando investigaciones y darles tratamiento a la población identificada con lesiones clínicas asociadas a HEM con diagnóstico inmunohistoquímico de VPH 13 positivo bajo PCR punto final con primer específicos.

Todos los pacientes (en este caso el tutor) firmaron un consentimiento informado en el cual se les explicaba la naturaleza del estudio, donde sus datos no serían revelados bajo ningún motivo y que podían retirarse del estudio cuando así lo desearan (anexo 2). Se le realizó una detallada historia clínica la cual comprendía de una descripción de la historia de la enfermedad, tiempo de evolución, antecedentes familiares, etc. (Anexo 1). También se tomaron fotografías iniciales intraorales con el uso de una cámara Cannon T6 con lente macro 100mm y Ring flash.

Comprendiendo un total de 10 aplicaciones de ATA al 90% in situ se empezaron las aplicaciones el día 22 de abril del 2017 con autorización del Centro de Salud de la comunidad de Kochol para el uso de las instalaciones.

Las aplicaciones se programaron para realizarse una vez a la semana. En este caso cada sábado empezando el 22 de abril 2017 y terminando 10 sábados posteriores. Esto tomando en cuenta que los pacientes asistieran puntuales a las citas, en caso de no asistir, la cita se corría a la semana siguiente, siempre cumpliendo todos con 10 aplicaciones o en caso de remitir las lesiones antes se daba de alta al paciente.

La aplicación se realizó de la siguiente manera: secando la zona afectada verificando que no hubiera saliva, ya que debido a la viscosidad del ácido se podría extender a zonas no afectadas, con un hisopo humedecido en la solución de ATA se aplicó tópicamente sobre las lesiones, casi al instante se puede notar como cambia la mucosa y se torna de color blanco,

transcurrido 59 seg, el paciente podía escupir ya que la acidez de la sustancia genera la producción de saliva y en conjunto con el sabor del ácido se vuelve desagradable para el niño y se les dejaba enjuagar con agua si así lo deseaban . Se les daba instrucciones de no cepillarse los dientes, ni ingerir alimentos posteriores a los 30 minutos de la aplicación. Esta acción se repitió las 10 sesiones programadas.

Terminadas las 10 aplicaciones establecidas, se volvieron a tomar muestras intraorales de los pacientes, sin importar si remitieron las lesiones o persistían para comprobar la presencia/ausencia del VPH 13. Las muestras se tomaron de la siguiente manera: con un cytobrush se cepilló la mucosa oral enérgicamente y posteriormente se depositaron en un tubo con una solución de etanol al 50% y se almacenaron a temperatura ambiente para su transportación al centro de investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi.

Todas las muestras fueron examinadas de la siguiente manera: se realizó un centrifugado para separar las células del etanol (lavado). Posteriormente se realiza el proceso de extracción de ADN de las células recabadas de la muestra y se realiza la prueba de PCR punto final con oligonucleótidos específicos de VPH 13.

ASPECTOS ÉTICOS

Todos los participantes fueron debidamente informados sobre el estudio que se iba a realizar, en este caso debido a que el tratamiento fue realizado en una poblacion infantil, los tutores firmaron la carta consentimiento en donde ellos acudian al tratamiento de manera voluntaria y podian retirarse en cualquier momento si asi lo quisiesen. Tambien se informo la confidencialidad de sus datos. Se anexa la carta consentimiento (Anexo 2).

El protocolo de investigación debe presentarse a un comité de ética en la investigación para que dicho comité lo considere, comente, asesore y apruebe antes de que comience el ensayo. El comité debe ser independiente del investigador, el patrocinador y cualquier otra influencia indebida. Debe tener en cuenta las leyes y normas del país o los países en los que se realizará la investigación al igual que las normas y estándares internacionales pertinentes, pero no se debe permitir que estos reduzcan o eliminen ninguna de las protecciones para los participantes en la investigación establecidas en la presente Declaración."

RESULTADOS

De las 12 muestras tomadas de la mucosa oral posterior al tratamiento con ATA el 100% (12) dio positivo a VPH 13 por PCR punto final.

ID paciente	Edad	Sexo	Curación clínica	Curación virológica
P1MC	5	F	NO	NO
P2CS	7	F	NO	NO
P3PC	9	M	SI	NO
P4ME	10	F	NO	NO
P5CS	7	M	NO	NO
P6SM	8	F	NO	NO
P7MC	11	M	SI	NO
P8ME	10	F	NO	NO
P9BC	5	F	NO	NO
P10YM	5	M	NO	NO
P11MM	5	M	SI	NO
P12BC	5	M	SI	NO

Caso #1 P1MC

Edad: 5 años. Sexo: F

Tiempo de evolución: 2 meses aprox

Asintomático

Lesiones: Labio inferior y carrillos del mismo color de la mucosa, presentando de dos a tres lesiones, con superficie rugosa, irregular, no resilente. Sin antecedentes familiares de lesiones, 10 aplicaciones de Ácido Tricloroacético

Inicio Tx: 29 de abril 2017- Fin de Tx: 26 de agosto 2017.

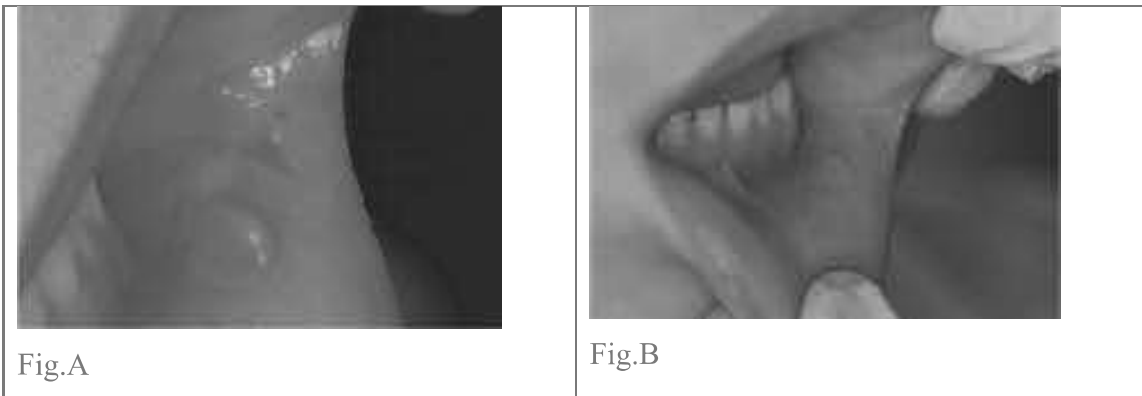


Figura No. A. Aspecto clínico del paciente al inicio del tratamiento. Fig. B. Aspecto clínico al final del tratamiento.

Caso #2 P2CS

Edad: 7 años de edad Sexo: Femenino.

Tiempo de evolución: 4 años aprox,

Asintomática

Lesiones en carrillos, labio inferior y superior y borde de la lengua de diferente color de la mucosa, presenta más de tres lesiones, con superficie rugosa e irregular, no resilente. Con antecedentes familiares de lesiones, se le realizaron 10 aplicaciones de Ácido Tricloroacético iniciando 20 de mayo y finalizando 2 de septiembre.

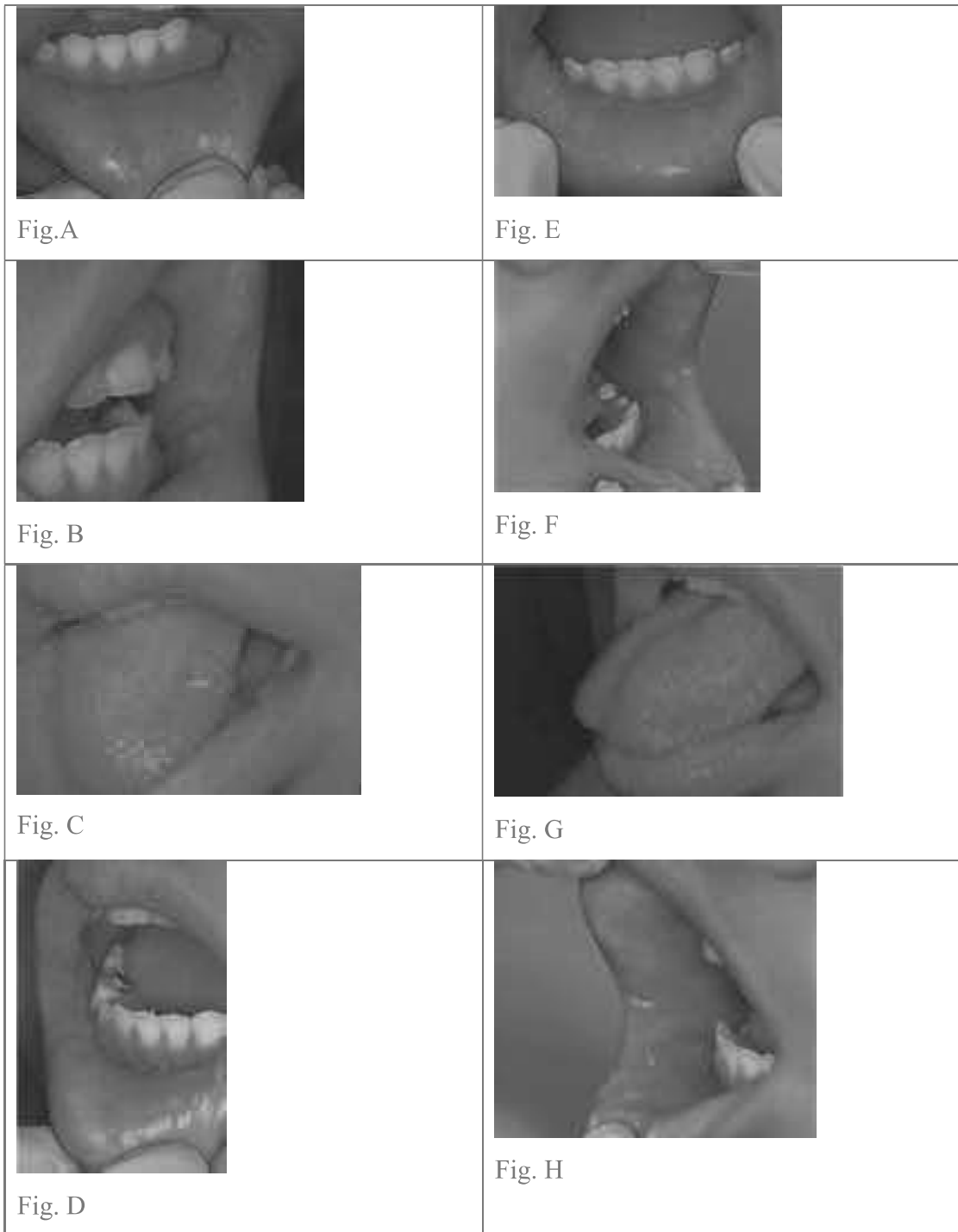


Fig. A,B,C,D. Aspecto clínico inicial de la paciente. Fig. E,F,G,H. Fotografías clínicas finales, después del tratamiento.

Caso #3 P3PC

Edad: 9 años Sexo: Masculino

Tiempo de evolución: 1 año aprox

Asintomático.

Lesiones en labio inferior, con el mismo color de la mucosa, con superficie lisa, circular, resilente. Con antecedentes familiares de lesiones. se le realizaron 4 aplicaciones iniciando 29 de abril 2017 y finalizando 3 de junio 2017.



Fig. A



Fig.C



Fig. B

Figura A y B: aspecto clínico de la lesion antes del tx. Figura C: aspecto clínico posterior al tx se observa total desaparicion de la lesión.

Caso #4 P4ME

Edad: 10 años Sexo: Femenino

Tiempo de evolución: 7 años aproximadamente.

Asintomática.

Lesiones en labio inferior y superior, en bordes, lado ventral y dorsal de la lengua de diferente color de la mucosa, con superficie rugosa, irregular no resiliente. Sin antecedentes familiares de lesiones. Se le realizaron 10 aplicaciones de Ácido Tricloroacético iniciando el 29 de abril 2017 y finalizando 2 de septiembre 2017.



Fig. A



Fig. F

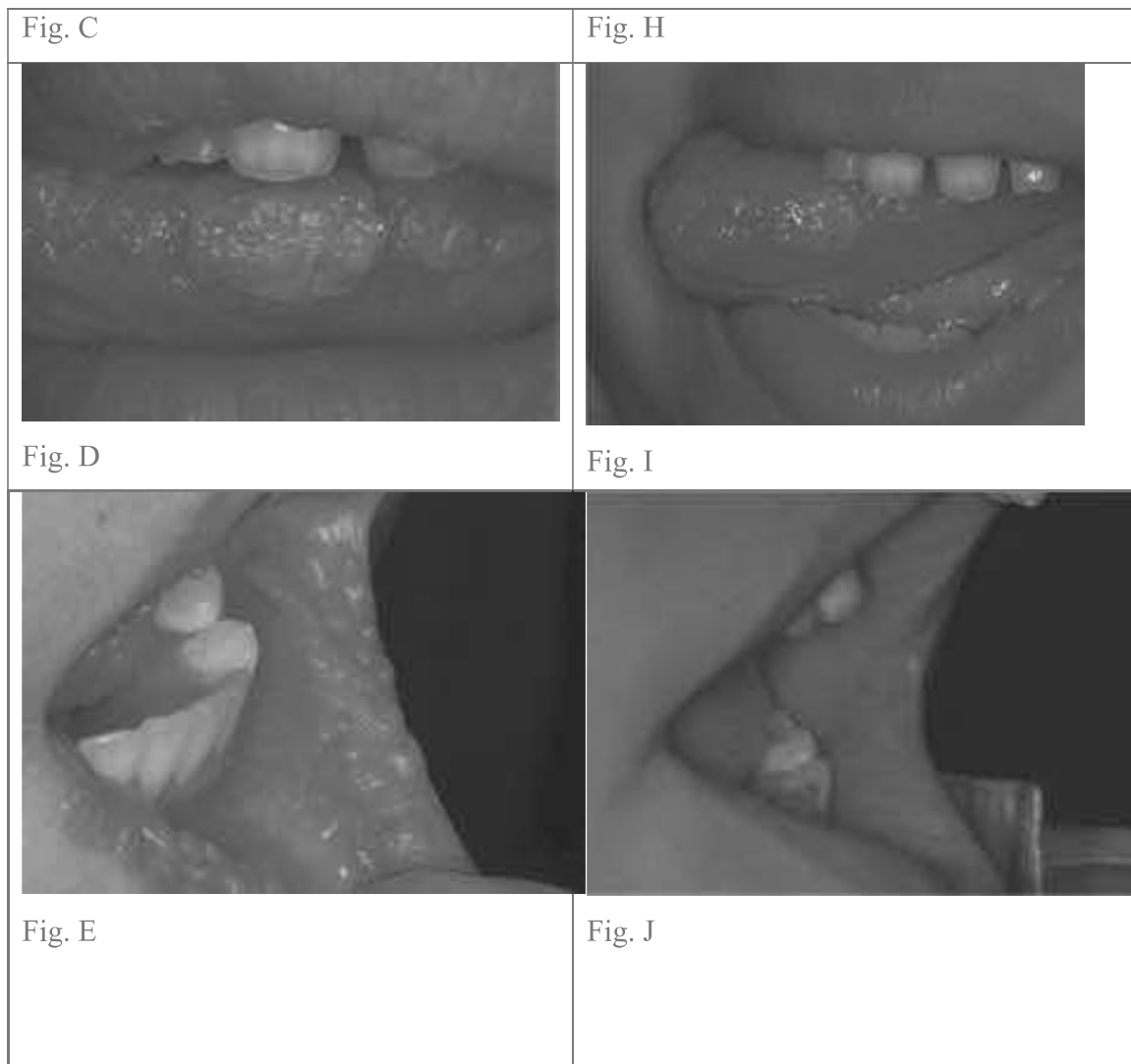


Fig B.



Fig. G





Figuras A, B, C, D y E: fotografías clínicas intraorales antes del tratamiento. Figuras F, G, H, I y J: fotografías clínicas después del tratamiento con ATA, se observa reducción en tamaño y número, más no la total desaparición.

Caso #5 P5CS

Edad: 7 años

Sexo: Masculino

Tiempo de evolución: 1 año aproximadamente

Sintomático

Lesiones: en labio superior, carrillos del mismo color de la mucosa, con superficie lisa y rugosa, irregular y circular no resilente. Sin antecedentes familiares de lesiones. se le realizaron 10 aplicaciones de Ácido Tricloroacético iniciando el 29 de abril 2017 y finalizando 4 de agosto 2017.



Fig. A



Fig. C



Fig. B



Fig. D

Figura A y B. Fotografías clínicas intraorales previas al tratamiento. Figura C y D: fotografías clínicas después del tratamiento.

Caso #6 P6SM

Edad: 8 años

Sexo: Femenino

Tiempo de evolución: 2 meses aproximadamente

Asintomática.

Lesiones: en labio superior e inferior, carrillos, dorso y bordes de la lengua de diferente color de la mucosa, con superficie rugosa, forma irregular, no resilente. Sin antecedentes familiares de lesiones. se le realizaron 10 aplicaciones de Ácido Tricloroacético iniciando el 29 de abril 2017 y finalizando el 2 de septiembre 2017.



Fig. A



Fig. C



Fig. B



Fig. D

Figura A y B: fotografías clínicas iniciales, previas al tx. Figura C y D: fotografías clínicas finales.

Caso #7 P7MC

Edad: 11 años Sexo: Masculino

Tiempo de evolución: 9 años aprox.

Asintomático.

Lesiones: Se observa una lesión en labio inferior del mismo color de la mucosa, con superficie lisa, forma circular e irregular no resiliente. Con antecedente familiares de lesiones. se le realizan 5 aplicaciones de Ácido Tricloroacético iniciando 29 de abril 2017 y finalizando 27 de mayo 2017.

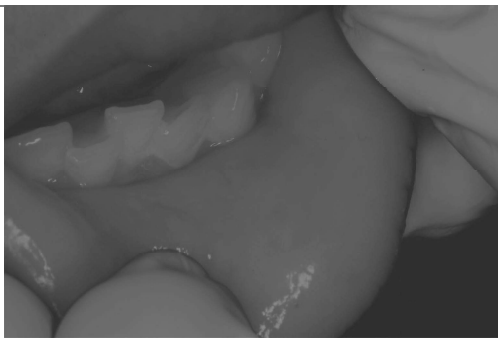


Fig. A



Fig. C



Fig. B



Fig. D.

Figura A: aspecto clínico inicial de la lesión. Figura B: aspecto de la mucosa posterior a la aplicación con ATA. Figura C y D: fotografías clínicas después del tx, se observa desaparición total de las lesiones.

Caso #8 P8ME

Edad: 10 años Sexo: Femenino

Tiempo de evolución de 2 años aproximadamente.

Asintomática.

Lesiones: Se observa más de tres lesiones en labio inferior, carrillos y borde de la lengua, del mismo color de la mucosa, con superficie rugosa, forma circular con y sin resiliencia. Con antecedentes familiares de lesiones. se le realizan 10 aplicaciones de Ácido Tricloroacético iniciando el 6 de mayo de 2017 y finalizando 4 de agosto 2017.



Fig. A



Fig D



Fig. B



Fig. E



Fig. C



Fig. F

Figuras A, B y C: fotografías clínicas iniciales de la paciente. Figuras D, E y F: Aspecto clínico después de la última aplicación se observa desaparición de las lesiones en labio y carrillos y persistencia en lengua.

Caso #9 P9BC

Edad: 5 años Sexo: Femenino

Tiempo de evolución: 1 año aproximadamente

Sintomática.

Lesiones: se observa más de tres lesiones, en labio inferior, carrillos y dorso de la lengua del mismo color de la mucosa, con superficie lisa, forma circular y resilente. Con antecedentes familiares de lesiones. se le realizan 10 aplicaciones de Ácido Tricloroacético iniciando el 29 de abril 2017 y finalizando 7 de julio 2017.



Fig. A



Fig. D

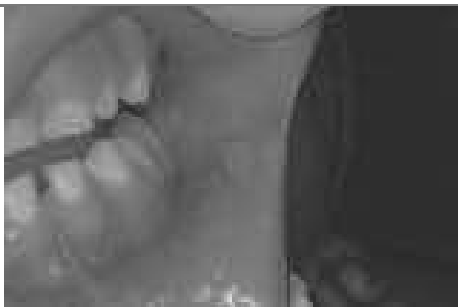


Fig. B



Fig. E

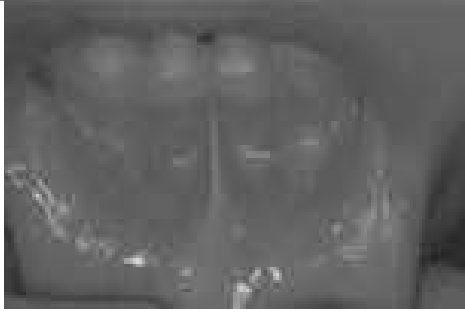


Fig. C



Fig. F

Figuras A, B y C: aspecto clínico de las lesiones antes del tratamiento. Figuras D, E y F: fotografías finales .

Caso #10 P10YM

Edad: 5 años Sexo: Masculino

Tiempo de evolucion: 6 meses de aproximadamente.

Asintomático

Lesiones: Se observan más de tres lesiones, en labio inferior y carrillos del mismo color de la mucosa, con superficie rugosa, forma lisa, no resilente. Sin antecedentes familiares de lesiones. se le realizan 10 aplicaciones de Ácido Tricloroacético iniciando el 29 de abril 2017 y finalizando 26 de agosto 2017.

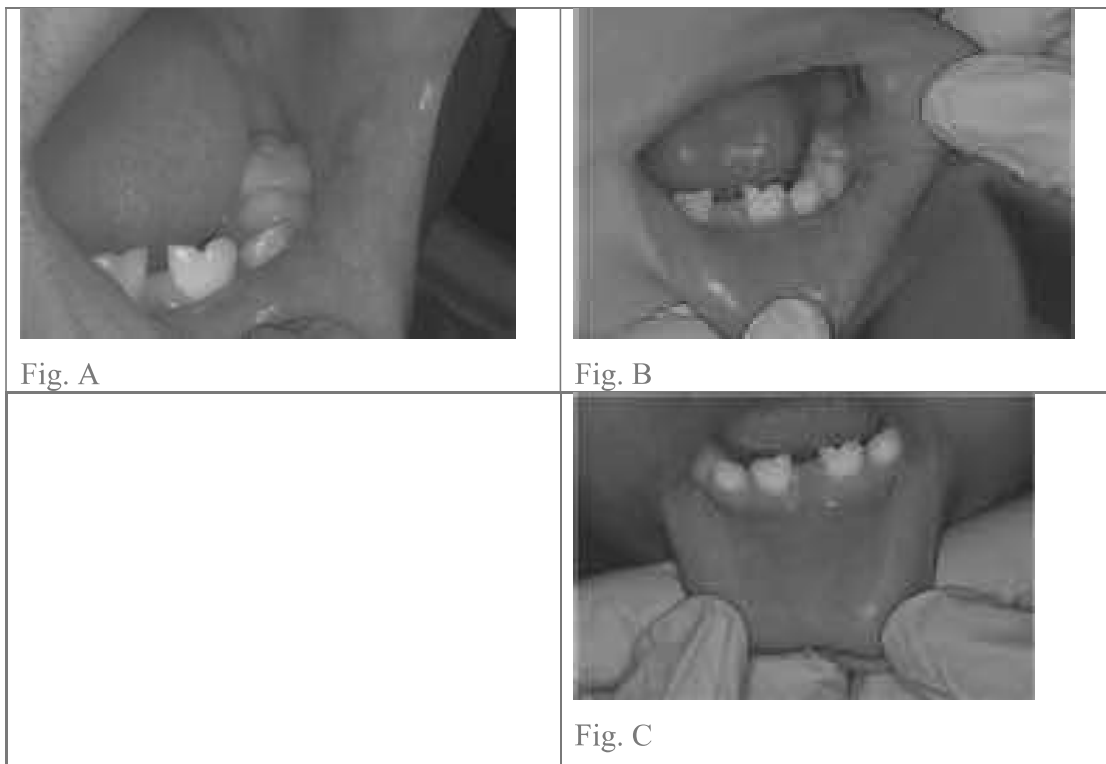


Figura A: Aspecto inicial de la lesión. Figura B y C: fotografía final de la lesión después del tratamiento.

Caso #11 P11MM

Edad: 5 años Sexo: Masculino

Tiempo de evolución de 6 meses aproximadamente

Asintomático

Lesiones: Se observa de 2 a 3 lesiones en labio inferior y carrillos del mismo color de la mucosa, con superficie rugosa, forma irregular, no resilente. Sin antecedentes familiares de lesiones. se le realizan 7 aplicaciones de Ácido Tricloroacético iniciando el 6 de mayo de 2017 y finalizando 1 de julio de 2017


	Me falta la final
	

Fig. A

Fig. B

Figuras A y B: fotografías clínicas iniciales.

Caso #12 P12BC

Edad: 5 años Sexo: Masculino

Tiempo de evolución aproximadamente

Asintomático

Lesiones: Se observa más de tres lesiones en labio inferior y carrillos del mismo color de la mucosa, con superficie rugosa, forma irregular y resilente. Con antecedentes familiares de lesión. Se le realizan 10 aplicaciones de Ácido Tricloroacético iniciando el 29 de abril de 2017 y finalizando el 4 de agosto de 2017.


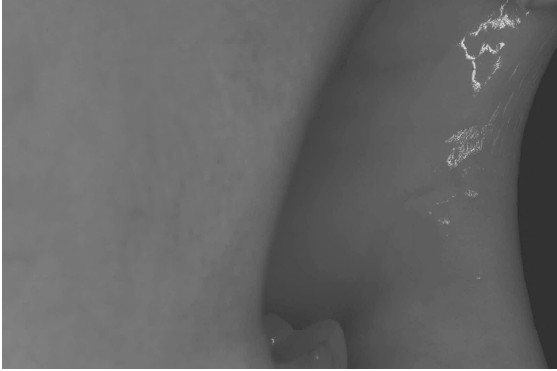
	Me falta la final
	

Figura A y B: fotografías clínicas intraorales iniciales.

DISCUSIÓN.

En este estudio se evaluó la eficacia clínica y virológica del ATA saturado en un grupo de 12 pacientes con HEM causada por VPH 13, de una zona endémica del área maya de la península de Yucatán, México. A todos los pacientes se les aplicó 10 sesiones, al final de las cuales solo 4 (33.3%) curaron clínicamente, en 8 (66.6%) las lesiones persistieron, aunque con menor volumen, en todos los casos el virus permaneció después de concluido el tratamiento.

La HEM es una patología de curso benigno y no siempre está indicado el tratamiento, ya que en muchas ocasiones revierte espontáneamente. En la comunidad estudiada los pacientes referían problemas con la masticación, estéticos y de índole psicosocial al enfrentarse al rechazo de compañeros e inclusive de sus familiares, por lo que buscaron tratamiento.

A la fecha no existe una sola arma terapéutica para tratar las lesiones de la HEM, y la elección dependerá del número de lesiones esencialmente. En los casos de este estudio 70% tenían lesiones múltiples, por lo que la eliminación quirúrgica no era una opción. La decisión de optar por el ATA saturado fue como mencionamos anteriormente su costo, facilidad y el reporte de buena eficacia (33,34,35) adicionalmente es importante comentar que es el tratamiento de elección en el Centro Dermatológico de Yucatán.

En este trabajo el ATA no fue un tratamiento efectivo, ni clínica ni virológicamente, ya que como se mencionó al principio de esta discusión solo en 4 casos hubo curación clínica, y fueron los pacientes que tenían una o dos lesiones; en el caso de los pacientes con lesiones múltiples que fue la mayoría hubo mejoría desde la primera aplicación, ya que los pacientes referían sentir menos voluminosas las lesiones, y objetivamente se presentó un aplanamiento de las lesiones aunque nunca desaparecieron.

La literatura respecto a la eficacia del ATA es escasa, y son casos aislados, máximo 5, todos los autores reportan eficacia del tratamiento. Carmona Lorduy et al. (2017), describen que utilizaron ATA al 80% para tratar diversas lesiones ocasionadas por VPH

(condiloma acuminado, verruga vulgar y HEM) con éxito en todas las lesiones, un dato importante es que las lesiones de HEM requirieron más sesiones del tratamiento que las otras lesiones (33), lo que ilustra la resistencia de estas lesiones a tratamiento si se comparan con otras lesiones producidas por el mismo agente etiológico.

Harris Ricardo y cols., (2011) evaluaron la eficacia del al 80% con aplicaciones quincenales en un paciente de 7 años con HEM., los resultados fueron satisfactorios con 6 aplicaciones con total desaparición de las lesiones, sin recidivas en un seguimiento de 12 meses (20). El mismo investigador reportó en 2012, 4 casos de HEM con diagnóstico histopatológico y clínico, se realizaron entre 2 y 6 aplicaciones para la total desaparición de lesiones múltiples. En este artículo se afirma que el ATA es un método eficiente y efectivo con la resolución rápida de las lesiones de una manera no traumática (34). Otro artículo reportado por el mismo grupo refiere un caso clínico de una paciente femenina de 10 años con lesiones múltiples tratada con ATA (concentración no especificada) con una sola aplicación que a las 4 semanas mostro resolución casi en su totalidad requiriendo de una segunda aplicación en zonas específicas (35).

La no respuesta en el 66% de los casos de este estudio puede deberse a diversos factores. Los factores que se refieren al tratamiento como la periodicidad de la aplicación, se determinó que fuera semanal para seguir el esquema que realizan en el Centro Dermatológico de Yucatán, pero en los estudios la aplicación del ATA era quincenal, adicionalmente en todos los estudios el tratamiento se aplicó en una unidad dental con la aplicación del medicamento posterior a secar la mucosa con aire. En nuestro estudio la aplicación fue en campo y no se contaba con la posibilidad de secar con aire la mucosa oral, lo que podría ser un factor relevante al aplicar el tratamiento. De igual manera se podría mencionar que por ser cuadros con múltiples lesiones y que presentaron cierta mejoría, el aplicar más sesiones podría incrementar la eficacia, en contra de este planteamiento hay un artículo en el cual lesiones múltiples desaparecieron con dos aplicaciones (35).

La aplicación del ATA cada 15 días permite la acción del medicamento por tiempo más prolongado, es necesario realizar un estudio en el que se aplicación sea con aplicación quincenal y ampliando a 15 aplicaciones en caso de ser necesario.

Toda patología es resultado de la relación entre el huésped y el agente patógeno, de manera que la falta de respuesta podría deberse a características propias del virus y/o la carga viral. Ninguno de estos elementos está estudiado, pero es relevante hacer un estudio para medir estas dos variables virales, lo cual es factible en el laboratorio de virología del CIR/UADY.

La aplicación del ATA saturado es inocua si se aplica solo en mucosas, aunque no exenta de molestias, principalmente en menores que refirieron ardor durante la aplicación, por lo que es importante incorporar al protocolo la neutralización con bicarbonato al concluir la aplicación, lo cual disminuye el dolor al momento de ponerlo.

Este es el primer artículo a nivel mundial que evalúa la eficacia virológica del ATA, por medio de métodos moleculares, demostrando que aunque las lesiones desaparezcan el virus sigue latente en los individuos, lo que los convierte en portadores asintomáticos. Lo anterior es de suma importancia para empezar a delinear la dinámica de transmisión del virus en las familias. Es probable que los padres hayan cursado con la enfermedad de pequeños con una recuperación clínica espontánea, pero con la persistencia viral, lo que los convierte en fuente de contagio para sus hijos o cualquier niño que conviva estrechamente con ellos.

En el estado de Yucatán, la prevalencia de HEM es muy elevada, cada vez aumenta el número de casos reportados, habiendo cientos de casos no reportados aun. Trabajar con una población pediátrica es complicado, es importante difundir la presencia de esta patología a todo el personal de salud que se encuentran en los diferentes centros de salud distribuidos en nuestro estado así como informar sobre su etiología y evolución; y un futuro lograr capacitar al personal para poder ofrecer tratamiento a las comunidades que así lo requieran.

CONCLUSIÓN

La aplicación de ácido tricloroacético saturado durante 10 aplicaciones en la población de estudio tuvo un porcentaje de 33% de curación clínica, y 0% de curación virológica. Los casos que no se curaron clínicamente tuvieron una mejoría en cuanto al tamaño y volumen de las lesiones. El único efecto adverso fue el dolor durante la aplicación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bhaskar S, Espinoza García C. Histología y embriología, bucal, de Orban. México: Prado; 2000.
2. Gómez de Ferraris M, Campos Muñoz A. Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental. México: Medica Panamericana; 2009.
3. Zhi Z, Baker C. Papillomavirus genome structure, expression, and post-transcriptional regulation. *Front biosci* 2006;11(1):22862302.
4. Rivera Z, Delgado J, Painel V, Barrero R, Larrain A. Mecanismos de infección y transformación neoplásica producido por virus papiloma humano en el epitelio cervical. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71(2):135-140.
5. Garcia A, Gariglio PV. Aspectos moleculares de los papilomavirus humanos y su relación con el cáncer cervico-uterino. *Rev Inv Clin* 1993;45(1): 85-92.
6. Doobar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Clin Sci* 2006;110(5):525-54.
7. Michele E, Fauquet C, Broker RT, Hans B, Zur H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004;324(1):17-27.
8. Frattini MG, Lim HB, Laimins LA. In vitro synthesis of oncogenic human papillomaviruses requires episomal genomes for differentiation-dependent late expression. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(7):3062-7.
9. Bosh FX. Epidemiología de las infecciones por el papilomavirus humano: Nuevas opciones para la prevención del cáncer cervical. *Salud Pública Méx* 2003;45(1):S326-S339.
10. Mendoza A, Muñoz M, Tellez L, Vielma S. Virus y cáncer: ejemplo de los papilomavirus humano. *Rev Med Ext* 2007; 1(3):133-144.
11. Garcia J. Que hay en el horizonte sobre el virus del papiloma humano, vacunas y del cáncer cervical. *Rev Peru Med Exp* 2007;24(3):272-279.
12. Godinez M. Detección de papilomavirus humano y expresión de genes supresores tumorales p16 y p56 en carcinomas de región externa(tesis). Universidad de Murcia;2008.

13. Massing AM, Epstein WL. Natural history of warts. A two-year study. Arch Dermatol 1963;87:306-10.
14. Neville & Bussoloti Filho, 2002; Castro & Bussoloti Filho, 2006; Jiménez & Pérez, 2002
15. Cháirez Atienzo Perla, Vega Memije María Elisa, Zambrano Galván Graciela, García Calderón Alma Graciela, Maya García Ixchel Araceli, Cuevas González Juan Carlos. Presencia del Virus Papiloma Humano en la Cavidad Oral: Revisión y Actualización de la Literatura. Int. J. Odontostomat. [Internet]. 2015 Ago [citado 2018 Mar 07] ; 9(2): 233-238.
16. Saint-Gerons R, Tor-rojas M, Ceballos-Salobreña A, Aparicio-Soria JL, Fuetes-Vaamonde H. Focal epitelial hiperplasia. A rare disease in our área. Med oral Patol Oral Cir Bucal 2005; 10: 128-131.
17. Carlos BR, Sedano HO. Multifocal papiloma virus epitelial hyperplasia. Oral surg Oral Med Oral pathol 1994;77:631-635.
18. Lama E. Topografía de hiperplasia epitelial multifocal en cavidad bucal de pacientes de consulta odontológica y dermatológica en Mérida, Yucatán. Tesis de maestría 2003. Universidad Autónoma de Nayarit.
19. Elizondo, A. D. P., del Pino, G. T., & Salgado, M. L. L. Hiperplasia epitelial focal: Actualidades y tratamiento. Revista Mexicana de Cirugía Bucal y Maxilofacial 2010; 6(3): 111-115.18
20. Ricardo, J. H., Sanjuán, K. V., & Mesa, N. F. (2011). Hiperplasia epitelial focal. Tratamiento conservador con ácido tricloroacético. *Odont*, 24(2), 367-70.
21. Gonzáles B. Hiperplasia epitelial focal en la cavidad bucal. Reporte de casos en dos comunidades de México. Ciencia Ergosum 1999;6(3):253-56.
22. Lesdema Monte C, Vega Memije E, Garcés Ortíz M, Cardiel Nieves M, Juárez Luna C. Hiperplasia multifocal del epitelio. Reporte de nueve casos. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2005; 10: 394-401.
23. Rosa LN, Gedoz L, Hildebrand LC, Carvalho A, Chevarria MG. Hiperplasia epitelial focal: ¿Por qué enfermedad de Heck?. Av odotoestomatol 2003;19:239-247.

24. Romero, C. y J. Reyes, (2001) "Hiperplasia epitelial focal (enfermedad de Heck) Presentación de un caso" en *Med Oral*. Vol 3, número 3. Julio- Septiembre 2001, pp 118-121.
25. Cerón García IA, Cerón Espinosa J, González Losa MR. Hiperplasia epitelial multifocal: revisión de 71 casos. *DermatologíaCM*. 2011;9(3):176-180.
26. González-Losa MR, Suárez-Allén RE, Canul-Canché J, Conde- Ferráez L, Eljure-López N. Multifocal epithelial hyperplasia in a community in the Mayan area of Mexico. *Int J Dermatol* 2011;50(3):304-9.
27. Chacón-Pacho RE. Prevalencia e identificación de factores de riesgo de la enfermedad de Heck en escolares de primaria Justo Sierra Méndez en la comisaría de Yaxhachén Oxkutzcab Yucatán. [tesis] [Mérida(YUC)]: Universidad Autónoma de Yucatán, Facultad de Medicina. 2010.
28. María Eugenia Lopez-Villanueva, Laura Conde-Ferráez, Guadalupe Ayora Talavera, Jose D. Cerón-Espinosa, María del Refugio González-Losa. Human papillomavirus 13 in a Mexican Mayan community with multifocal epithelial hyperplasia: could saliva be involved in household transmission?. *Eur J Dermatol* 2011; 21(3): 396-400.
29. Carrillo J, Conde L, Ayora G, Puerto M, González M. Estudio de la hiperplasia epitelial multifocal en tres comunidades rurales del Estado de Yucatán, México. *Rev Biomed* 2015; 26(3): 133-137
30. «Ácido Tricloroacético. Ficha de Datos de Seguridad» Panreac. Consultado el 18 de junio de 2017.
31. Workowski K y Levine W. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. *MMWR* 2002; 51 (Nº RR-6).
32. Squiquera L. Human papillomavirus: Review of the different therapeutic modalities. *Rev. argent. dermatol.* [Internet]. 2006 Mar [citado 2018 Mar 21]; 87(1): 28-41
33. Carmona Lorduy M, Harris R, Hernandez Arenas Y, Medina Carmona W. Use of trichloroacetic acid for management of oral lesions caused by human papillomavirus. - PubMed - NCBI [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2018 [cited 28 June 2018]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29513235>

34. Harris R, Carmona L, Díaz C. Treatment of focal epithelial hyperplasia with trichloroacetic acid. *Revista Clínica de Periodoncia, Implantología y Rehabilitación Oral*. 2012;5(3):139-141.
35. Harris J, Rebolledo M, Camacho C, Carmona L, Díaz A. Ácido Tricloroacético, una opción terapéutica en la hiperplasia epitelial focal. Presentación de un caso. *Av Odontoestomatol* 2010; 26(6): 323-328.