

INFECCIONES ORALES POR VPH EN PERSONAS HIV POSITIVAS DE CORRIENTES, ARGENTINA

AILIN A. SOTELO¹, GERARDO D. DELUCA²

¹Instituto de Medicina Regional, Universidad Nacional del Nordeste, Resistencia, Chaco,

²Cátedra de Microbiología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina

Dirección postal: Ailin A. Sotelo, Campus Universidad Nacional del Nordeste, Av. Las Heras 727, 3500 Resistencia, Chaco, Argentina

E-mail: ailin.angelina.sotelo@gmail.com

Recibido: 17-IV-2023

Aceptado: 17-VII-2023

Resumen

Introducción: Las infecciones por virus del papiloma humano (VPH) en cavidad oral se asocian a un subgrupo de cánceres cuya prevalencia está en incremento en todo el mundo. Las personas portadoras HIV (PHIV) tienen un mayor riesgo de contraer una infección por VPH y eventualmente desarrollar cáncer. El presente estudio trata de relevar la frecuencia y variabilidad genotípica de dicho virus en cavidad oral y su asociación con probables factores de riesgo en una población HIV+ de la provincia de Corrientes.

Métodos: Se tomaron enjuagados bucales de 133 participantes. Luego de la extracción de ADN se detectó por PCR anidada la presencia de VPH. Los casos positivos se tipificaron por *Reverse Line Blot* y por secuenciación.

Resultados: En la serie analizada se detectó una frecuencia global de VPH del 22% (29/133) en los enjuagados bucales. El 62% (18/29) de los casos positivos presentó al menos un genotipo de alto riesgo. Los participantes con más de 36 años ($p = 0.03$, aOR = 3.2, IC = 1.1-9.4) y una carga viral de más de 40 copias/mL ($p = 0.04$, aOR = 3.3, IC = 1.1-10.3) reflejaron mayor riesgo de infección por VPH. La edad de inicio de relaciones sexuales también resultó un indicador útil en los casos que presentaron infecciones por genotipos de alto riesgo ($p = 0.04$, aOR = 7.2, IC = 1.6-32.3). Además, se observaron genotipos de bajo riesgo no reportados con anterioridad en cavidad oral de habitantes de la región (VPH-13 y VPH-114). **Discusión:** Relevar datos epidemiológicos basales en pobla-

ciones vulnerables y altamente expuestas a VPH ayuda a clarificar la historia natural del virus en localizaciones extragenitales y a focalizarnos en particularidades regionales que permitan elaborar políticas de salud acordes a la magnitud del problema local.

Palabras clave: cavidad oral, infecciones por VPH, virus de la inmunodeficiencia humana

Abstract

Oral HPV infection in HIV-positive persons from Corrientes, Argentina

Introduction: Oral cavity HPV infections are associated with a subgroup of cancers whose prevalence is increasing worldwide. HIV infected people are in an increased risk of contracting HPV infection and developing cancer. The present study reveals the frequency and genotypic variability of this virus in the oral cavity and its association with probable risk factors in an HIV+ population of the province of Corrientes.

Methods: Mouthwashes were taken from 133 participants. After DNA extraction, the presence of HPV was detected by nested PCR. Positive cases were typed by reverse line blot or by sequencing.

Results: HPV was detected in 22% (29/133) of the mouthwashes. In 62% (18/29) of the positive samples, at

least one high-risk genotype was detected. Participants older than 36 years ($p = 0.03$, aOR = 3.2, CI = 1.1-9.4) and a viral load of more than 40 copies ($p = 0.04$, aOR = 3.3, CI = 1.1-10.3) had higher risk of infection by any HPV genotype. In relation to the age of initiation of sexual intercourse, it was a significant parameter in the case of patients with infections by high-risk genotypes ($p = 0.04$, aOR = 7.2, IC = 1.6-32.3). In addition, previously unreported low-risk genotypes were observed in the oral cavity of inhabitants of the region like HPV-13 and HPV-114.

Discussion: Collecting baseline epidemiological data in this type of vulnerable population helps to clarify the natural history of the virus in extragenital locations and focus on regional particularities that allow the development of health policies in accordance with the magnitude of the regional problem.

Key words: oral cavity, papillomavirus infections, human immunodeficiency virus

PUNTOS CLAVE

- Se registra un marcado aumento de la incidencia de cáncer oral con vinculación etiológica del VPH, siendo los inmunosuprimidos los que acumulan un mayor riesgo asociado.
- Nuestro trabajo releva la frecuencia y variabilidad genotípica de VPH en cavidad oral y su asociación con factores de riesgo en una población HIV+ de Corrientes, Argentina. Aquí se revela que los pacientes con más de 36 años y con alta carga viral de HIV presentan un mayor riesgo de infección por VPH. Además de esto, la edad temprana de inicio de relaciones sexuales resultó ser un factor de riesgo. El estudio, reveló además dos nuevos genotipos virales de VPH no descriptos antes en cavidad oral, con lo que destacamos la importancia de estos estudios regionales.

Las infecciones por virus papiloma humano (VPH) han sido ampliamente estudiadas en localizaciones genitales, adjudicándose a los genotipos denominados de alto riesgo (VPH-AR) la casi totalidad de los casos de cáncer cervical en mujeres. Sin embargo, aún es llamativa la falta de claridad en cuanto a la historia natural y la relevancia que podría tener la detección del virus en localizaciones extra genitales^{1, 2}.

Actualmente, el cáncer orofaríngeo (CO) asociado a VPH es reconocido como un problema de salud pública de suma importancia a nivel mundial, dado el notable incremento de estos casos en varios países³. También se ha demostrado que los CO vinculados a VPH son de mejor pronóstico, teniendo una evolución más favorable comparado con los de otra etiología^{4, 5}.

Se sabe que las personas portadoras HIV (PHIV) presentan una mayor prevalencia de infecciones por VPH y mayor riesgo de aparición de cánceres relacionados⁶. Además de la inmunosupresión, existen otros factores socio conductuales, como el consumo de tabaco y alcohol, que han sido relacionados como posibles cofactores.

Este trabajo centra su objetivo en aportar al esclarecimiento de la relación entre la presencia de VPH en PHIV y posibles factores de riesgo asociados, generando nueva información epidemiológica local y regional.

Materiales y métodos

Población en estudio y colección de datos

Se accedió a PHIV pertenecientes al Programa de HIV y Hepatitis Virales del Ministerio de Salud Pública de la provincia de Corrientes. Se incluyeron sólo portadores de HIV, sin historia de infección por virus causantes de hepatitis y con más de 18 años. El muestreo se realizó entre marzo y septiembre 2019. Todos los participantes firmaron un consentimiento informado previo a ser incluidos en el estudio.

La información socio conductual fue colectada a través de un autocuestionario. Las variables recabadas fueron: edad, identidad de género, orientación sexual, edad de inicio de relaciones sexuales, número de parejas sexuales en el último año, uso de anticonceptivos, práctica de sexo oral, vacunación contra VPH, antecedentes de infección genital, consumo de alcohol y tabaquismo. Otros datos, como carga viral y porcentaje de CD4+, fueron obtenidos de las historias clínicas de los pacientes.

Esta investigación cuenta con la aprobación del Comité de Ética e Investigación del Instituto de Medicina Regional de la Universidad Nacional del Nordeste, Resistencia, Chaco, Argentina (RENIS CE000326).

Material de muestra

Para cada participante se procedió con un enjuague bucal realizado con 10 ml de solución fisiológica estéril, realizado de manera enérgica por un lapso de 30 segundos. El líquido de enjuague se recolectó en un vaso colector estéril. Las muestras fueron conservadas a -20 °C hasta su procesamiento.

Tamizaje y genotipificación de VPH

Luego de una centrifugación a 1120 G y 4 °C durante 10 minutos, se descartó el sobrenadante dejando un volumen final de 3 ml que se utilizó para la extracción de ácidos nucleicos con el kit *High Pure PCR Template Preparation Kit* (Roche). La calidad de la extracción de ADN se verificó mediante la amplificación de un fragmento del gen de beta-globina humana utilizando los cebadores GH20/PC04.

Para la detección de VPH se utilizó una PCR anidada. Para el primer round se utilizaron los cebadores PGM1 y para el segundo round los cebadores GP5+ y GP6+ según lo descripto por trabajos previos⁷. Las bandas de amplificación de 140-150 pb fueron detectadas por corrida electroforética en gel de agarosa al 2% teñido con GelRed (Biotium). Las muestras positivas para VPH fueron posteriormente procesadas por Reverse Line Blot[®] (RLB) para tipificar los genotipos virales presentes. Las muestras que no pudieron resolverse por RLB fueron secuenciadas mediante técnica de Sanger (Macrogen Inc.).

Análisis estadístico

Para determinar el grado de asociación entre variables se utilizó el Chi cuadrado ($p \leq 0.05$) y para la estimación de riesgo se calculó el Odds Ratio (OR). Las correlaciones simples entre variables se ajustaron mediante regresión logística binaria. En primera instancia se evaluó las asociaciones entre variables incluyendo los casos con resultado para VPH negativo, positivo de alto riesgo (AR) y positivos de bajo riesgo (BR) incluyendo infecciones múltiples. Posteriormente, se realizó el mismo análisis sólo teniendo en cuenta los casos negativos y positivos de AR con el fin de

evaluar si existen diferencias en cuanto a la manera que se comportan las variables

Todos los datos se analizaron mediante el programa PAWS statistics versión 18^º.

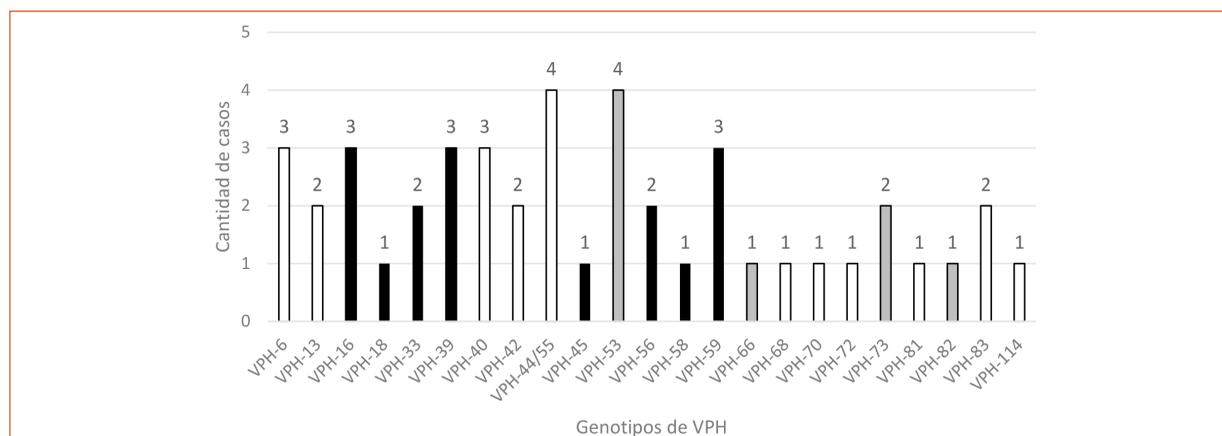
Resultados

Se procesó un total de 141 muestras, de las cuales 133 fueron aptas para su estudio y análisis. La edad promedio de la población estudiada fue de 37 años (18-66 años). Se observaron 29 casos positivos para VPH (21.8%; 29/133) de los cuales 12 (9.0%; 12/133) presentaron VPH-AR, 6 (4.5%; 6/133) presentaron coinfecciones de genotipos de alto y bajo riesgo y 11 (8.3%; 11/133) solo genotipos de bajo riesgo (VPH-BR). Se detectaron en total 18 casos (62.1%; 18/29) con al menos un genotipo de AR. Entre los casos positivos, 20 correspondieron a infecciones de un solo tipo viral (69%; 20/29) y 9 a infecciones concomitantes con 2 o más genotipos (31%; 9/29). La variedad de tipos virales hallados se encuentra ilustrada en la Figura 1. También se destaca que el 72.4% (21/29) de los casos positivos se asocian con participantes autoidentificados como hombres, 17.2% (5/29) como mujeres y el restante 10.3% (3/29) como mujeres transgénero.

Del total de casos positivos, 3 (10.3%; 3/29) no pudieron ser genotipificados por RLB, por lo que fueron secuenciados por método Sanger. En 2 casos se detectó VPH13 y un caso VPH-114.

Los resultados de las asociaciones estadísticas analizadas se pueden observar en la Tabla 1.

Figura 1 | Frecuencia de diferentes genotipos encontrados en 29 casos incluyendo co-infecciones



Aclaraciones: Genotipos de bajo riesgo (barra blanca), genotipos de probable alto riesgo (barra gris), genotipos de alto riesgo (barra negra)

Tabla 1 | Análisis de factores de riesgo asociados a VPH y VPH-AR

	% VPH+	VPH aOR	IC	% HPV+	VPH-AR aOR	IC
Rango etario						
<36 años	14.5	3.2	1.1-9.4	12.3	2.7	0.7-10.4
≥36 años	28.6			19.6		
Identidad de Género						
Hombre	22.1	Ref.	15.1	Ref.		
Mujer	17.2	1.3	0.3-6.2	17.2	3.1	0.5-18.6
Otros	33.3	1.5	0.3-8.8	14.2	0.4	0.02-6.2
Orientación sexual						
Heterosexual	14.7	2.2	0.6-7.4	11.8	3.5	0.7-16.4
Otras orientaciones	27.7			19		
Edad de inicio de relaciones sexuales						
Menor de 15 años	27.7	3.1	0.9-10.3	23.5	7.2	1.6-32.3
Mayor de 15 años	19.6			12.5		
Nº de parejas el último año						
Menos de 2 parejas	22.3	0.4	0.09-1.7	17.3	0.1	0.01-1.7
Más de 2 parejas	19			5.5		
Uso anticonceptivos hormonales						
Si	38.8	1.5	0.4-5.7	31.2	3.3	0.7-15.4
No	19			13.2		
Uso preservativos						
Siempre	24	0.7	0.2-2	16.6	0.5	0.1-2
A veces o nunca	18.5			14		
Sexo oral						
Si	24	1.4	0.3-6.1	16.3	1.1	0.2-6.2
No	16.2			13.8		
Vacuna VPH						
Si	25.8	0.6	0.2-2.1	17.8	1	0.2-4.7
No	20.6			14.9		
Antecedentes VPH genital						
Si	28.6	1.5	0.4-5	20.8	1.7	0.4-7.8
No	20			14.3		
Consumo alcohol						
Si	21.2	0.5	0.2-1.5	16.2	0.7	0.2-2.9
No	22.6			14.6		
Consumo tabaco						
Si	33.3	2.7	0.9-8	23.5	1.6	0.4-6.5
No	16.5			12.8		
	% VPH+	VPH aOR	IC	% VPH+	VPH-AR aOR	IC
Consumo alcohol						
Si	21.2	0.5	0.2-1.5	16.2	0.7	0.2-2.9
No	22.6			14.6		
Consumo Tabaco						
Si	33.3	2.7	0.9-8	23.5	1.6	0.4-6.5
No	16.5			12.8		
Carga viral HIV						
<40 copias	17.5	3.3	1-10.2	10.8	3.9	1-15.2
>40 copias	28.3			22.9		
%CD4+						
< 29%	20.4	0.9	0.3-2.7	13.3	1.3	0.3-4.9
≥29%	25			18.8		

VPH: virus papiloma humano; VPH-AR: virus papiloma humano de alto riesgo

Uno de los resultados del análisis multivariante evidenció que existe una frecuencia significativamente más alta en participantes mayores de 36 años. Asimismo, se puede observar que la carga viral significativa (> 40 copias/mL) influye en el riesgo de tener VPH. Sin embargo, al analizar teniendo en cuenta solo los casos con VPH-AR, cobró significancia la edad temprana de inicio de relaciones sexuales, haciendo de este otro factor de riesgo.

Discusión

En base a los resultados obtenidos en nuestra serie, se observa una mayor frecuencia de VPH en cavidad oral de PHIV que en poblaciones HIV negativas reportadas para Argentina¹⁰; pudiendo existir, consecuentemente, un riesgo superior a desarrollar cánceres asociados en el primer grupo^{2,11}. Sin embargo, el rol específico del VPH en el desarrollo de los CO y también en las lesiones pre-malignas orofaríngeas aún es ampliamente debatido, a pesar de su asociación etiológica indiscutible en el cáncer cervical^{12,13}. En el presente estudio se encontró una frecuencia global de VPH del 21.8%, valor similar al hallado en otros estudios^{2,14,15}. Si bien esta media es la reportada en la mayoría de los estudios revisados en la bibliografía, hay referencias aisladas de frecuencias en torno al 50% de positividad para VPH en hombres que mantienen relaciones sexuales con hombres, particularmente en grupos donde existe concomitancia con otras infecciones anogenitales¹⁶.

En relación a la edad, si bien los datos crudos no mostraron asociación con la infección por VPH en el análisis bivalente, luego de ajustar esta variable a la población de referencia, se pudo observar un riesgo aumentado en los participantes mayores de 36 años. Este dato se correlaciona con otros estudios realizados en población no inmunosuprimida¹⁷. Para nuestro trabajo, los valores obtenidos podrían asociarse con cierta dificultad para un rápido *clearance* del virus en pacientes HIV+, dada su situación de inmunosupresión². Otro factor que pudiera estar influyendo sobre el posible riesgo aumentado de infección sería la exposición de los sujetos a un tratamiento antirretroviral durante muchos años¹⁰. La importancia del sistema inmune en relación a la infección por VPH también quedó

reflejada en la asociación significativa de la misma con la carga viral. Claramente los pacientes HIV+ con alto número de copias virales fueron más susceptibles a infección por VPH.

Haciendo un vínculo con posibles factores de riesgo asociados, el consumo activo de tabaco ha sido previamente relacionado con infecciones orales por VPH en PHIV^{17,18}; no obstante, en nuestra serie no observamos ninguna tendencia en este sentido. Por otro lado, el sexo podría estar marcando alguna diferencia en cuanto a mayor o menor disposición a la infección. Nuestro estudio evidencia una mayor frecuencia de VPH oral en hombres que en mujeres^{17,20} aunque no se aprecia una significación estadística.

En cuanto a la presencia de VPH-AR, el análisis multivariante arrojó que una edad temprana para el primer contacto sexual/genital aumentaría el riesgo. En este sentido, hay investigaciones que asocian la presencia de VPH en cavidad oral al contacto boca-boca entre personas, sugiriendo que esta sería la ruta de entrada primaria^{17,21-23}. A pesar de que algunos estudios reflejan que los VPH-16/18 son los más prevalentes en cánceres de la cavidad oral^{10,15}, en nuestro estudio encontramos una amplia variedad de genotipos, sin que alguno predomine de forma particular. Seguramente si analizáramos solamente población con CO los resultados pudieran mostrar una tendencia similar, sabiendo que en estudios sobre muestras genitales también es frecuente observar una gran variedad de genotipos virales en lesiones no oncológicas, sin embargo, predominan VPH-16/18 en los precánceres y cánceres. También, debemos tener en cuenta las diferencias en cuanto a metodologías de detección y particularmente el efecto que tendría la vacunación frente a algunos genotipos. Si bien no existe evidencia que la vacuna actualmente aplicada genere protección a nivel de cabeza y cuello, sí se ha demostrado una detección aumentada de anticuerpos específicos para VPH en saliva²⁴.

En relación con los genotipos identificados por secuenciación, el VPH-13 es un tipo viral asociado a la enfermedad de Heck o hiperplasia oral multifocal, fuertemente vinculado a inmunosupresión, a condiciones socioeconómicas desfavorables y a poblaciones originarias²⁵. Se lo ha reportado específicamente causando lesiones en cavidad oral en comunidades de las provin-

cias de Jujuy²⁵ y Buenos Aires²⁷. Por otro lado, el VPH-114 es un tipo de VPH muy poco frecuente, descrito por primera vez en lesiones cervicales²⁸. Ha sido reportado previamente en cavidad oral de PHIV en el norte de Italia¹⁵, siendo éste el primer reporte en Argentina.

Si bien nuestra serie analiza un número limitado de participantes (133 casos), representa el primer análisis exploratorio de infecciones por VPH en cavidad oral en el contexto social propio de la población analizada del norte argentino. También resaltamos que el enfoque metodológico utilizado ha intentado relevar la mayor diversidad posible de genotipos, buscando una alta sensibilidad analítica en la combinación de técnicas de tipificación utilizadas. Esto, con el objeto de profundizar el valor del estudio y enmarcar mejor el camino para otros estudios posteriores en la misma línea.

Bibliografía

1. Ablanedo-Terrazas Y, Romero-Mora K, Gómez Palacio M, et al. Prevalence and risk factors for oral human papillomavirus infection in Mexican HIV-infected men. *Salud Publica Mex* 2018; 60: 653-7.
2. Riddell J, Brouwer AF, Walline HM, et al. Oral human papillomavirus prevalence, persistence, and risk-factors in HIV-positive and HIV-negative adults. *Tumour Virus Res* 2022; 13: 200-37.
3. Perdomo S, Martin Roa G, Brennan P, Forman D, Sierra MS. Head and neck cancer burden and preventive measures in Central and South America. *Cancer Epidemiol* 2016; 44: S43-S52.
4. Swiecicki PL, Malloy KM, Worden FP. Advanced oropharyngeal squamous cell carcinoma: pathogenesis, treatment, and novel therapeutic approaches. *World J Clin Oncol* 2016; 7: 15-26.
5. Westra WH, Lewis JS. Update from the 4th edition of the world health organization classification of head and neck tumours: oropharynx. *Head Neck Pathol* 2017; 11: 41-7.
6. Looker KJ, Ronn MM, Brock PM, et al. Evidence of synergistic relationships between HIV and human papillomavirus (HPV): systematic reviews and meta-analyses of longitudinal studies of HPV acquisition and clearance by HIV status, and of HIV acquisition by HPV status. *J Int AIDS Soc* 2018; 21: e25110.
7. Fuessel Haws AL, Qin H, Rady PL, et al. Nested PCR with the PGM09/11 and GP5 +/6 + primer sets improves detection of HPV DNA in cervical samples. *J Virol Methods* 2004; 122: 87-93.
8. van den Brule AJC, Pol R, Franssen-Daalmeijer N, Schouls LM, Meijer CJ, Snijders PJ. GP5+/6+ PCR followed by reverse line blot analysis enables rapid and high-throughput identification of human papillomavirus genotypes. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 779-87.
9. SPSS Inc. PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc.
10. Criscuolo M, Belardinelli P, Morelato R, et al. Prevalence of oral human papillomavirus (HPV) in the adult population of Córdoba, Argentina. *Translational Research in Oral Oncology* 2018; 3: 1-8.
11. Méndez-Martínez R, Maldonado-Frías S, Vazquez-Vega S, et al. High prevalent human papillomavirus infections of the oral cavity of asymptomatic HIV-positive men. *BMC Infect Dis* 2020; 20: 20-7.
12. Syrjänen, S. Oral manifestations of human papillomavirus infections. *Eur J Oral Sci* 2018; 126: 49-66.
13. Vani NV, Madhanagopal R, Swaminathan R, Ganesan TS. Dynamics of oral human papillomavirus infection in healthy population and head and neck cancer. *Cancer Med* 2023; 10: 11731-45.
14. Kahn JA, Rudy B, Xu J, Kapogiannis B, Secord E, Gillison M. Prevalence and risk factors for oral DNA tumor viruses in HIV-infected youth. *J Med Virol* 2016; 88: 1944-52.
15. Martinelli M, Mazza F, Frati ER, et al. HPV genotypes detected in the oropharyngeal mucosa of HIV-in-

Agradecimientos: Agradecemos al equipo del laboratorio de Virus Oncogénicos del INEI-ANLIS Dr. Malbrán por facilitarnos el uso de las instalaciones para realizar el genotipado de las muestras por RLB. También agradecemos a la Fundación A. J. Roemmers por financiar este proyecto como parte de su programa de apoyo a la investigación epidemiológica para investigadores noveles 2019-2021, titulado "Presencia de virus oncogénicos y potencialmente oncogénicos en cavidad oral en personas viviendo con HIV".

Conflictos de intereses: Ninguno por declarar

- fected men who have sex with men in Northern Italy. *Epidemiol Infect* 2016; 144: 2641-7.
16. Ucciferri C, Tamburro M, Falasca K, Sammarco ML, Ripabelli G, Vecchiet J. Prevalence of anal, oral, penile and urethral human papillomavirus in HIV infected and HIV uninfected men who have sex with men. *J Med Virol* 2018; 90: 358-66.
 17. Brouwer AF, Eisenberg MC, Carey TE, Meza R. Multisite HPV infections in the United States (NHANES 2003–2014): an overview and synthesis. *Prev Med (Baltim)* 2019; 123: 288-98.
 18. Alli BY, Burk RD, Fatahzadeh M, et al. HIV modifies the effect of tobacco smoking on oral human papillomavirus infection. *J Infect Dis* 2020; 222: 646-54.
 19. Beachler DC, Sugar EA, Marlolick JB, et al. Risk factors for acquisition and clearance of oral human papillomavirus infection among HIV-infected and HIV-uninfected adults. *Am J Epidemiol* 2015; 181: 40-53.
 20. D'Souza G, Westra WH, Wang SJ, et al. Differences in the prevalence of human papillomavirus (HPV) in head and neck squamous cell cancers by sex, race, anatomic tumor site, and HPV detection method. *JAMA Oncol* 2017; 3: 169-77.
 21. D'Souza G, Wentz A, Kluz N, et al. Sex differences in risk factors and natural history of oral human papillomavirus infection. *J Infect Dis* 2016; 213: 1893-6.
 22. Kedarisetty S, Orosco RK, Hecht AS, Chang DC, Weissbrod PA, Coffey CS. Concordant oral and vaginal human papillomavirus infection in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 142: 457-65.
 23. Patel EU, Rositch AF, Gravitt PE, Tobian AA. Concordance of penile and oral human papillomavirus infections among men in the United States. *J Infect Dis* 2017; 215: 1207-11.
 24. Pinto LA, Kemp T, Torres BN, et al. Quadrivalent human papillomavirus (HPV) vaccine induces HPV-specific antibodies in the oral cavity: results from the mid-adult male vaccine trial. *J Infect Dis* 2016; 214: 1276-83.
 25. González-Losa MR, Suarez-Allén RE, Canul-Canche J, Conde-Ferrández L, Eljure-Lopez N. Multifocal epithelial hyperplasia in a community in the Mayan area of Mexico. *Int J Dermatol* 2011; 50: 304-9.
 26. Para MB, Cosigli JE, Maldonado SM, et al. Hiperplasia epitelial focal. *Rev Argent Dermatol* 1998; 79: 155-7.
 27. González JV, Gutierrez RA, Keszler A, et al. Virus papiloma humano en lesiones orales. *Medicina (B Aires)* 2007; 67, 363-8.
 28. Ekström J, Forslund O, Dillner J. Three novel papillomaviruses (HPV109, HPV112 and HPV114) and their presence in cutaneous and mucosal samples. *Virology* 2010; 397: 331-6.