

Infección por virus del papiloma humano: asociación entre infección genital y bucal

Drs. Carolina Venegas Reyes, Dayan José Hernández Rivero, Mireya González Blanco, Coromoto Jacqueline Lorenzo

RESUMEN

Objetivo: Identificar las características de la infección por VPH en la cavidad bucal asociada a la infección por VPH genital.

Ambiente: Servicio de Ginecología Maternidad "Concepción Palacios". Caracas.

Métodos: Se estudiaron 60 pacientes con diagnóstico histológico de VPH genital a quienes se les realizó oroscopia, citología bucal y determinación viral por reacción en cadena de polimerasa (PCR) en boca y cérvix.

Resultados: Se aisló el genotipo viral en la cavidad bucal en 48,33 % de las pacientes (29 / 60). Hubo concordancia entre la infección genital y bucal en 44,20 % de los casos. Los genotipos aislados más frecuentes fueron el 6 (71,43 %) y el 11 (22,86 %), solos o en combinación; solo hubo un caso con genotipo 16 (2,86 %). La concordancia entre el genotipo genital y bucal fue de 10,45 % ($P=0,1547$), sin embargo, cuando el genotipo aislado fue 6 la concordancia fue de 75,86 %. La citología de la cavidad bucal tuvo una sensibilidad de 3,5 % y una especificidad de 93,6 %. La oroscopia tuvo una sensibilidad de 27,6 % y una especificidad de 74,2 %.

Conclusiones: Es frecuente la asociación entre infección por VPH genital y bucal. Tanto la citología exfoliativa de la boca como la oroscopia, son métodos diagnósticos poco sensibles y específicos.

Palabras clave: Virus papiloma humano, Reacción en cadena de polimerasa, Oroscofia, Cavidad bucal, Citología oral.

SUMMARY

Objective: To describe the characteristics of HPV infection in the oral cavity associated with genital HPV infection.

Setting: Service of Gynecology of the Maternidad "Concepcion Palacios". Caracas.

Methods: 60 patients with histological diagnosis of genital HPV were studied with oroscopy, oral cytology and viral determination with polymerase chain reaction (PCR) in the mouth and in the cervix.

Results: viral genotype was isolated in the oral cavity in 48.33 % of patients (29/60). There was concordance between genital and oral infection in 44.20 % of cases. Frequently isolated genotypes were 6 (71.43 %) and 11 (22.86 %), alone or in combination, there was only one case with genotype 16 (2.86 %). The concordance between genital and oral genotype was 10.45 % ($p = 0.1547$), but when isolated genotype was 6, the agreement was 75.86 %. The cytology of the oral cavity had a sensitivity of 3.5 % and a specificity of 93.6 %. The oroscopy sensitivity was 27.6 % and the specificity was 74.2 %.

Conclusions: It is often an association between genital and oral HPV infection. Both exfoliative cytology of the mouth and the oroscopy have low sensitivity and specificity as diagnostic methods.

Key words: Human papillomavirus, Polymerase chain reaction, Oroscopy, Oral cavity, Oral cytology.

INTRODUCCIÓN

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) se ha asociado con lesiones epiteliales hiperplásicas, papilomatosas y carcinomas verrugosos en la piel y en diferentes mucosas (tracto anogenital, uretra, mucosas traqueobronquial y nasal, laringe y cavidad bucal). En Venezuela, el anuario de mortalidad del año 2008, publicado por el Ministerio del Poder Popular para la Salud, reporta 1 218 muertes de mujeres por cáncer de cuello uterino, lo cual representa el 12,64 % de las 9 636 muertes

ocurridas en el año en mujeres en el país. El cáncer de cuello uterino ocupa así la tercera causa de muerte por cáncer en la mujer en Venezuela. El primer lugar lo ocupa el cáncer de mama 1 510 casos (15,67 %) seguido del cáncer de bronquios y pulmón 1 227 casos (12,73 %) (1). De ello se deduce que al ser la infección por VPH genital el factor etiológico para el desarrollo de cáncer cervical, su prevalencia en las pacientes de sexo femenino en edad reproductiva representa un problema de salud pública.

A través de los años, se han descrito más de 200 tipos de VPH y estos han sido clasificados en 16 grupos. Los VPH de tipo genital se clasifican de acuerdo con el potencial para provocar cambios malignos en el epitelio cervical en 3 tipos: 1. De alto riesgo: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82, 2. De riesgo intermedio: 26, 53 y 66 y 3. De bajo riesgo: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 y CP6108 (2,3).

El ácido desoxirribonucleico (ADN) del VPH ha sido demostrado en algunos carcinomas de células escamosas, sin embargo, hay poca información de la prevalencia en la mucosa bucal clínicamente sana. Con respecto a este tópico, en Venezuela, se ha reportado una incidencia del genoma viral del VPH en un 55 % de lesiones benignas encontradas en la cavidad bucal de una población sintomática en estudio y un 10 % en pacientes asintomáticos. En las lesiones benignas bucales que son positivas, para la presencia del virus, se ha observado una frecuencia de 90,9 % de serotipos de bajo riesgo y un 9,1 % de serotipos de alto riesgo oncogénico. Mientras que en las pacientes asintomáticas se encuentra un 50 % de serotipos de bajo riesgo, y un 50 % de serotipos de alto riesgo oncogénico; el sexo femenino es el más frecuentemente afectado por lesiones benignas por el VPH cuya localización más habitual corresponde a los labios y la lengua (4).

En otros estudios realizados por Gradiloney col. (5) se encontró mayor prevalencia en el sexo femenino con una frecuencia de 57,1 %. La persistencia de la infección por VPH en lesiones bucales, es importante, más aún si se encuentran asociadas con hábitos que pueden afectar la mucosa bucal como fumar cigarrillos y tabaco, alcohol, el uso de anticonceptivos y la onicofagia (6,7). La combinación de factores de riesgo podría potenciar cambios celulares de lesiones clínicamente benignas con transformación premaligna y/o maligna de la cavidad bucal (8).

Existen pocas publicaciones en el mundo, donde se correlacione la infección genital por VPH y la existente en la cavidad bucal. Badaracco y col. (8), obtuvieron una incidencia de 37,9 % de VPH en la cavidad bucal de mujeres en edad reproductiva, con una infección concurrente del área genital y cavidad oral en un 31,25 % y con concordancia del serotipo viral en el 19 % de los casos. Igualmente se encontró que en el 56 % de las pacientes, los serotipos más comúnmente determinados, 6 y 16, se asociaron a la presencia de otros tipos, lo que pone en evidencia la importancia de emplear métodos diagnósticos con una amplia capacidad de tipificación viral.

La cavidad oral se divide en boca propiamente dicha y vestíbulo. Los labios son estructuras móviles que permiten la entrada a la cavidad oral. El vestíbulo es el espacio anterolateral delimitado entre la mucosa bucal y la superficie externa de encías y dientes. La boca propiamente dicha, en la que se encuentran la lengua, los dientes y las encías, constituye la abertura anterior de la orofaringe. El techo de la boca está formado por el arco óseo del paladar duro y por el paladar blando fibroso. La úvula pende del borde posterior del paladar blando (9).

La infección por el VPH se ha asociado con lesiones epiteliales hiperplásicas, papilomatosas y carcinomas verrugosos en la piel y en diferentes tipos de mucosas, incluyendo el tracto anogenital, uretra, mucosas traqueobronquial y nasal, laringe y la cavidad bucal. La presencia del VPH en la cavidad bucal, ha sido clasificada en dos grandes grupos: lesiones benignas y lesiones premalignas y/o malignas. Entre las lesiones bucales benignas más frecuentemente reportadas se incluyen: el papiloma bucal (PB), la verruga vulgar bucal (VVB), el condiloma acuminado bucal (CAB) y la hiperplasia epitelial focal (HEF) o también llamada enfermedad de Heck. Las lesiones premalignas y/o malignas incluyen la leucoplasia y el carcinoma espinocelular (10).

La importancia de la infección por VPH en la carcinogénesis oral está basada en la capacidad del virus de inmortalizar los queratinocitos orales, lo cual incluye la inactivación de las proteínas supresoras de tumores preformados por las oncoproteínas virales o el bloqueo de la transcripción de genes supresores de tumor como resultado de la inserción del oncogén de VPH o también por la estimulación de la transcripción de oncogenes celulares por la inserción de secuencias activadoras de transcripción derivadas de VPH. De esta forma una infección de queratinocitos por VPH de alto riesgo puede estar involucrada con el desarrollo de carcinomas epidermoides en la cavidad bucal.

El VPH tiene la capacidad de codificar 8 proteínas de las cuales las oncoproteínas E6 y E7 se destacan por su participación en el desarrollo de los procesos malignos. La proteína E6 posee la capacidad de formar un complejo con el gen p53, evitando el reparo del defecto genético y la muerte celular programada (apoptosis). La proteína E7 se une a las proteínas ribosomales, regulando igualmente la síntesis del ADN. Estudios recientes sugieren que la proteína E5 también está involucrada en la transformación de las células epiteliales. Igualmente se ha documentado que en pacientes fumadores se han registrado mutaciones en el gen *ras* lo que conlleva a un aumento en el

riesgo de desarrollar carcinomas orales en relación a los pacientes no fumadores (11).

Debido a que es difícil cultivar VPH, casi todas las investigaciones y los diagnósticos ordinarios han confiado en una o más de tres pruebas basadas en ácido nucleico para detectar y tipificar VPH en muestras. Estos estudios son:

Reacción en cadena de polimerasa (PCR): es una prueba en donde el ADN blanco se amplifica selectivamente por medios enzimáticos a través de ciclos repetidos de desnaturalización, hibridación de fragmento precursor y extensión de este. Durante este proceso, la concentración de ADN blanco aumenta de manera exponencial y después de 30 ciclos se producen más de un millón de copias del mismo (12). Su principal ventaja es que permite identificar el tipo específico de VPH.

Captura de híbridos 2 (CH2): se basa en la amplificación de señal, de hibridación en solución, *in vitro*, para detectar blancos de ADN o ARN y producir híbridos de ARN-ADN que son más estables que los de ADN-ADN. Puede detectar 13 diferentes tipos de VPH carcinógenos, que representan virtualmente todos los tipos importantes de VPH causantes de cáncer que se conocen en el mundo (13). Es la única técnica molecular aceptada actualmente por la American Food and Drug Administration (FDA) para uso clínico, con una sensibilidad de 92,5 % y especificidad de 51,1 % (14,15).

Hibridación *in situ* (HIS): es menos sensible que la PCR o CH2 pero es más útil como prueba confirmatoria en biopsias ambiguas de lesiones intraepiteliales de bajo grado (LIE Bg), en las cuales la prueba muestra su sensibilidad más alta y el mayor beneficio (16).

En un grupo de pacientes con infección por VPH cervical evaluadas por el Servicio de Ginecología en la Maternidad “Concepción Palacios” en el período comprendido entre enero a noviembre de 2008 se plantea identificar las características de la infección por virus papiloma humano en la cavidad bucal asociada a la infección por VPH genital.

MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, descriptivo, transversal. Se seleccionó una muestra de 60 pacientes ingresadas en el Servicio de Ginecología de la Maternidad “Concepción Palacios” en el período estudiado, conocidas con infección genital por virus papiloma humano diagnosticado histológicamente, quienes no hubieran recibido tratamiento. Se excluyeron aquellas pacientes con procesos

infecciosos activos en la cavidad bucal (gingivitis, periodontitis) y/o sangrado activo en cavidad bucal secundario a patología local o sistémica.

Las pacientes fueron incluidas en el estudio previo consentimiento informado por escrito y una vez aceptadas las condiciones del mismo. Se les registró en una ficha diseñada para ello, que incluía datos de identificación, edad, antecedentes personales de importancia y el diagnóstico de inclusión a la consulta, así como otros aspectos epidemiológicos de interés. Posteriormente se les citó para la toma de las muestras citológicas y para tipificación viral. Como requisito, las pacientes debían acudir en ayunas y sin cepillarse los dientes ni haberse realizado enjuague bucal. Se procedió a la toma de la muestra para la citología de la cavidad bucal, con el uso de un cepillo citológico que se desplazó sobre la cara interna y externa de los labios superiores e inferiores, de la región gingival, y cara anterior y posterior de la lengua, los cuales fueron extendidos sobre una lámina portaobjetos para proceder inmediatamente a su fijación con aerosol. Dichas muestras fueron enviadas al laboratorio de citología de nuestra institución para su procesamiento. Adicionalmente se tomó una muestra de las mismas características, y fue colocada en un vial individual para su procesamiento mediante PCR, el cual se llevó a cabo en el laboratorio de Genética del Instituto de Oncología y Hematología (IOH), Ministerio del Poder Popular para la Salud - Universidad Central de Venezuela (UCV); cuyo financiamiento estuvo a cargo del Fondo Nacional de Ciencia Tecnología e Investigación (FONACIT), según proyecto G2005000408.

Posteriormente, se realizó la inspección de la cavidad bucal, y su evaluación tras la aplicación de ácido acético al 5 % por 3 minutos, con magnificación aportada por equipos de colposcopia marcas Olympus modelo OCS-3 N° 201028, WelchAllyn 13153 y Leisegang modelo 3x N° 23132.

Al culminar la evaluación de la cavidad bucal, se procedió a la toma de una muestra para PCR de la región genital afectada, cuyo destino fue igualmente al laboratorio de genética del IOH- UCV.

RESULTADOS

Se incluyeron sesenta pacientes que cumplieron con los criterios establecidos, con una edad promedio de $33,47 \pm 11,75$ años (16 – 77 años) y una edad de inicio de las relaciones sexuales de $17,18 \pm 3,3$ años. Otras características epidemiológicas se presentan en el Cuadro 1.

INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Cuadro 1

Características epidemiológicas de la muestra	
Característica	Estadístico
Edad (años) *	33,47 ± 11,75
Edad de primeras relaciones sexuales (años) *	17,18 ± 3,30
Parejas sexuales †	3(1 – 10)
Paridad †	2(0 – 10)
Uso de anticonceptivos orales‡	60
Tabaquismo ‡	40
Coito oral ‡	61,67
Heterosexuales ‡	98,33
Virus inmunodeficiencia humana ‡	5
Virus herpes simple ‡	5

* X ± DE
 † Mediana
 ‡ Porcentaje

Se obtuvieron 29 pacientes positivas en la determinación del ADN de VPH en la cavidad bucal, lo que representa el 48,33 % de la muestra. Hubo 31 casos que resultaron negativos (51,67 %).

En cuanto a la relación entre la infección genital y de la cavidad bucal, donde se observa la presencia del virus en ambas áreas en 28 pacientes (46,7 %), mientras que en 16 pacientes (26,7 %), no se detectó la presencia del virus en la cavidad bucal a pesar de estar presente en la región genital. Un caso con VPH positivo en la cavidad bucal resultó negativo en la región genital. Se obtuvo entonces una concordancia global de 44,20 % (P= 0,001).

En 23 casos (79,31 %) la infección bucal por VPH se debió a un solo genotipo, mientras que en 6 casos (20,69 %) se debió a la combinación de 2 genotipos. En general los genotipos aislados en la cavidad bucal fueron, en orden de frecuencia, 6 (71,43 %), 11 (22,86 %), 16 (2,86 %) y en uno de los casos (2,86 %) no fue posible la tipificación por el método empleado (Cuadro 2). Las combinaciones encontradas fueron 6 y 11 en 5 casos (83,33 %) y 6 y 16 en 1 caso (16,66 %).

En el Cuadro 3 se presenta la relación entre los genotipos virales aislados en el área genital y en la cavidad bucal. Se obtuvo a través del cálculo del

Cuadro 2

Distribución de los genotipos virales presentes en la infección de la cavidad bucal por virus de papiloma humano		
Genotipo	Frecuencia	Porcentaje
6	25	71,43
11	8	22,86
16	1	2,86
No tipificable	1	2,86

Cuadro 3

Relación entre los genotipos virales hallados en el área genital y la cavidad bucal			
Genotipo viral genital	Genotipo viral de cavidad bucal		
	6	11	16
6	22	5	1
11	8	6	0
16	7	3	0
18	6	0	1
33	4	1	0
Negativo	1	0	0

Kappa = 0,1045 (IC-95%: 0,0472-0,2562)
 P = 0,1547

índice Kappa una concordancia global entre genotipos de 10,45 %. De los 29 casos positivos en la cavidad bucal, hubo 22 en los cuales estuvo presente el genotipo 6 tanto en la boca como en la región genital, para una frecuencia de concordancia del 75,86 %. La concordancia para el genotipo 11 fue de 20,68 %.

En cuanto a los resultados de la citología de la cavidad bucal y la relación entre los diagnósticos citológicos y la presencia de ADN viral en la cavidad bucal, se obtuvo que 25 pacientes (41,67 %), no presentaron anomalías al frotis, 32 casos (53,33 %) correspondieron a cambios celulares benignos y en 3 casos (5 %) se hizo el diagnóstico de anomalías de células epiteliales. Se diagnosticó anomalía en las células epiteliales en una paciente en la que se encontró ADN de VPH y en dos pacientes en quienes dicha determinación resultó negativa.

Las medidas de eficacia de la citología en la evaluación de la cavidad bucal fueron entonces: sensibilidad 3,5 %, especificidad 93,6 %, con un valor de predicción positivo (VPP) de 33,3 % y valor de predicción negativo de 50,9 (Cuadro 4).

Cuadro 4
Relación entre los resultados de la citología de la cavidad bucal y la presencia de genotipo viral

Diagnóstico citológico	Casos		Virus papiloma humano +	Virus papiloma humano -
	N	%		
Sin anormalidades	25	41,67	12	13
Cambios celulares benignos	32	53,33	16	16
Anormalidades células epiteliales	3	5	1	2

Sensibilidad: 3,5 % (IC-95%: 0,0 - 11,8)

Especificidad: 93,6 % (IC-95%: 82,3 - 100,0)

VPP: 33,3 % (IC-95%: 0,0 - 100,0)

VPN: 50,9 % (IC-95%: 37,0 - 64,7)

Todas las pacientes positivas para infección bucal por VPH fueron asintomáticas. En 8 casos (27,59 %) se observaron cambios oroscópicos, representados por la presencia de epitelio acetoblancos fino. La ubicación más frecuente de dicho cambio fue en los carrillos (6 casos, 75 %). Hubo 1 caso en la encía y 1 caso en la lengua, 12,5 % cada uno. Los índices de eficacia de la colposcopia en la evaluación de la cavidad bucal fueron: sensibilidad 27,6 %, especificidad 74,2 %, con un valor de predicción positivo (VPP) de 50 % y valor de predicción negativo de 52,3 % (Cuadro 5).

En el Cuadro 6 se comparan las características epidemiológicas de las pacientes positivas y negativas para infección de la cavidad bucal por VPH, entre las cuales no se observan diferencias estadísticas significativas para los parámetros estudiados.

Cuadro 5

Índices de eficacia de la oroscopia de la cavidad bucal para la detección del virus de papiloma humano

Colposcopia	Virus papiloma humano +	Virus papiloma humano -
Positivo	8	8
Negativo	21	23
Total	29	31

Sensibilidad: 27,6 % (IC-95%: 9,6 - 45,6)

Especificidad: 74,2 % (IC-95%: 57,2 - 91,2)

VPP: 50,0 % (IC-95%: 22,4 - 77,6)

VPN: 52,3 % (IC-95%: 36,4 - 61,8)

DISCUSIÓN

La relación causal del virus de papiloma humano en la carcinogénesis del cuello uterino y en otras áreas del tracto anogenital es un hecho bien documentado. Todo esto ha llevado a la identificación de más de 200 genotipos distintos entre los cuales se encuentran los responsables del desarrollo de la neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Ante tal hecho ha sido objeto de estudio la determinación de otras áreas anatómicas susceptibles a esta infección para dilucidar posibles rutas de transmisión viral y definir el rol oncogénico de este virus en otras neoplasias como las de la piel, región anogenital, uretra, laringe, mucosa bronquial, senos paranasales, esófago, conjuntiva y cavidad oral.

En este estudio, se presenta una serie de 60 pacientes con diagnóstico histológico de infección genital por VPH (vulva, vagina, cuello uterino), en quienes se demostró la presencia del genotipo viral en la boca, en 48,33 % (29 / 60). Se han reportado cifras de prevalencia que van de 5 % a 80 % (8,17-20), un amplio rango que depende de la población estudiada en cada serie y el método usado para la detección viral. En 1988, Badaracco y col. (8) encontraron una prevalencia de 37,9 % de VPH en la cavidad bucal de 16 mujeres en edad reproductiva, que acudieron a la realización de su citología de rutina, a quienes se les practicó una evaluación clínica con citología, oroscopia y colposcopia así como la determinación de ADN de VPH a través de la PCR, de zonas con lesiones o sin ellas. Por otro lado, la prevalencia de VPH basada en determinaciones por PCR, en pacientes con carcinomas de la cavidad oral varía según los estudios de un 10 % a 100 % (21-24).

INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Cuadro 6

Características epidemiológicas de las pacientes con infección por virus de papiloma humano

	Pacientes positivas para infección en cavidad bucal n = 29	Pacientes negativas para infección en cavidad bucal n = 31	P
Edad (años) *	34,59 ± 13,15	32,42 ± 10,36	0,480
Edad de primera relaciones sexuales (años) *	16,34 ± 2,61	17,97 ± 3,70	0,056
Parejas sexuales †	3,00(1 - 6)	3,00(1 - 10)	0,637
Paridad †	2,00(0 - 10)	2,00(0 - 7)	0,982
Uso de anticonceptivos orales‡	75,9	74,2	1,00
Tabaquismo ‡	41,38	38,70	1,00
Coito oral ‡	55,2	67,70	0,427
Heterosexuales ‡	100	96,80	1,00
Virus inmunodeficiencia humana ‡	3,45	6,5	0,53
Virus herpes simple ‡	3,45	6,5	0,53

* X ± DE

† Mediana

‡ Porcentaje

La cifra obtenida en la presente serie es un poco más alta que la reportada por Badaracco y col. (8) lo cual puede deberse a que la muestra es de alto riesgo al estar constituida por pacientes que ya tenían un diagnóstico histológico previo de lesiones genitales relacionadas con el VPH, por lo que la posibilidad de contaminación de la cavidad oral, relacionada con la actividad sexual es mayor. Igualmente puede deberse al hecho de que la obtención de la muestra se realizó incluyendo todas las áreas de la cavidad bucal y no una zona específica.

Considerando el elevado porcentaje de pacientes con infección bucal por VPH en este grupo, se justifica plenamente la evaluación rutinaria de la cavidad bucal de las pacientes con infección genital por este virus.

Los genotipos aislados en la cavidad bucal fueron el 6, 11 y el 16, lo que concuerda con lo reportado por Lambropoulos y col. (25) en sus estudios de la mucosa normal de una población griega constituida por pacientes de ambos sexos entre 14 y 85 años que acudieron a una evaluación de rutina de la cavidad oral. De la misma manera Jiménez y col. (26) reportaron en su serie de pacientes con entidades clínicas benignas, la presencia de VPH en 10 % de los pacientes con mucosa oral sana de los cuales 5 % correspondían a genotipos de bajo riesgo y 5 % a genotipos de alto riesgo. Varios autores describen una alta prevalencia de genotipos 16 y 18 en pacientes con cáncer de la cavidad bucal, llegando a establecer esta presencia

en 61,5 % de los casos (27).

Esta distribución de genotipos refleja el orden de frecuencia con que se encuentran los genotipos virales en la región genital (18,28). Si asumimos que la infección de la cavidad bucal es producto de una transmisión sexual del virus, es lógico encontrar los mismos genotipos. Hay que destacar que de las 29 pacientes en quienes detectamos VPH en boca, 17 tenían lesiones genitales de bajo grado y, como se analizará más adelante al evaluar la concordancia, en una gran parte de estos casos se encontró VPH 6 y 11 en dicha región.

En 6 casos se obtuvo infección en la cavidad bucal por la combinación de 2 genotipos (6 y 11; 6 y 16), ello representa el 20,7 % de las pacientes. Kellokoski y col. (7), en un trabajo similar encontraron infección por varios genotipos en 21 de 25 pacientes, es decir el 84 %. Badaracco y col. (8) reportaron en su estudio una frecuencia de infección bucal por varios genotipos de 45,5 %. Este amplio rango puede ser explicado por diferencias en las técnicas de detección, así como en las características propias de las pacientes.

Se obtuvo una concordancia entre la infección genital y de la cavidad bucal por VPH de 44,20 %. Pocas series publicadas analizan esta relación. Kellokoski y col. (7), obtuvieron en 1992 una infección concurrente en 23,1 % de los casos utilizando el método de PCR para la detección viral, con muestras obtenidas mediante biopsia de la mucosa oral

normal de sus pacientes. Esta diferencia puede ser atribuible al método de recolección de la muestra. Cuando la muestra es histológica, se obtiene un mínimo fragmento de mucosa que probablemente no representa lo que ocurre en toda la boca. Al utilizar el cepillo citológico se realiza un raspado de gran parte de la cavidad bucal y según Lawton y col. (29) esto aumenta el número de células recogidas, elevando la sensibilidad de la técnica. En la presente serie no se obtuvieron muestras consideradas insuficientes.

A pesar que la asociación entre infección genital y bucal por VPH es alta, la concordancia global entre los genotipos hallados en la región genital y la cavidad bucal fue solo de 10,45 %. Sin embargo, al evaluar cada genotipo, se puede observar que de las 29 pacientes positivas para VPH en cavidad bucal, en 22 casos se aisló el genotipo 6 en ambas áreas y en 6 casos el genotipo 11, lo cual resulta significativo para estos casos en particular, porque podría sugerir la idea de que la concordancia viral en ambas áreas sea dependiente del genotipo y de su riesgo oncogénico. Algunos autores han señalado la presencia de genotipos no relacionados con la infección genital, sugiriendo de esta forma, otras fuentes de infección (8).

El uso de la citología exfoliativa de la cavidad oral ha declinado en la práctica clínica debido a la subjetividad de su interpretación y a que solo puede identificarse un reducido número de anomalías celulares en el extendido (30,31). En esta serie, de las 29 pacientes positivas para VPH solo 1 presentó cambios en la citología atribuibles a la infección viral. Se encontraron 28 casos en donde la citología de la cavidad bucal fue negativa y la PCR positiva. Esto puede ser explicado por dos aspectos diferentes, en primer lugar, varios autores sostienen que al igual que en la infección cervical, el virus puede existir en forma latente en la mayoría de los casos (7,32,33). Durante este período no se producen cambios citopáticos que puedan ser detectados por la citología. En segundo lugar, pueden ser considerados falsos negativos de la citología, y están en relación con la muy baja sensibilidad de la prueba, para ser considerada un método de pesquisa en la evaluación de la cavidad bucal (porcentaje de falsos negativos de 96,5 %; sensibilidad de 3,5 %, a pesar de su alta especificidad (93,6 %).

Si bien el estudio citológico de un extendido proveniente del cuello uterino es el método de pesquisa por excelencia para la detección del cáncer de cuello uterino y sus lesiones precursoras, es bien conocido por todos que la falla fundamental de la prueba es su baja sensibilidad, señalada por múltiples

autores en un rango que va entre 30 % a 87 %, con un promedio de 50 % (34). Se ha tratado de superar esta falla modificando los instrumentos que se utilizan para la recolección de la muestra, las tomadas con hisopo de dacrón son superiores a las tomadas con algodón, y las tomadas con cepillo proporcionan aún mejores muestras (35-37). En cuanto a la técnica, la recientemente introducida citología de base líquida, parece mejorar la sensibilidad en algunas series (38,39).

Dos de las 3 pacientes que tuvieron anomalías de las células epiteliales en la citología bucal, fueron negativas para la detección de ADN de VPH en la cavidad bucal, lo cual puede explicarse por el hecho de que esta zona es objeto de microtraumas constantes, por lo cual sus procesos reparativos pueden simular micro y macroscópicamente cambios inducidos por VPH (7). Por otro lado de confirmarse que esta anomalía de las células epiteliales es real y no está en relación con la presencia de VPH, hay que considerar que la asociación entre VPH y cáncer o sus precursores difiere según el área afectada. Si bien, en cuello uterino la asociación es prácticamente del 100 %, este porcentaje se reduce a 40 % en vagina (40), 40 % en vulva (41), 85 % en ano y periano (42), y 40 % en región orofaríngea (8).

En la actualidad varios autores han reseñado la importancia de la citología exfoliativa asociada a métodos inmunohistoquímicos en la detección precoz del cáncer oral (31,43,44). De cualquier forma, a pesar que la citología se ha usado para la pesquisa de cáncer de cuello uterino desde mediados del siglo XX (34) no se han podido superar estos obstáculos; estos comentarios pueden ser extrapolados a la citología bucal, técnica que no resulta tan ampliamente conocida. A ello se suman las dificultades inherentes a la toma de la muestra en un área tan compleja como lo es la cavidad bucal. Es posible que al pasar el cepillo por tantas áreas, a saber, encía, lengua, carrillos, paladar, etc., pueda haber pérdida de material arrastrado de otras áreas. Los beneficios de la citología, como su bajo costo, la sencillez en la técnica de procesamiento y la muy baja tasa de falsos positivos, justifica estudios posteriores que evalúen diferentes técnicas para mejorar la sensibilidad de la prueba.

Todas las pacientes en este estudio fueron asintomáticas. Además, en ocho pacientes se detectó un cambio colposcópico representado por el epitelio acetoblanco fino, el cual tuvo su localización más frecuente en los carrillos (6/8). Esto difiere con lo reportado por Jimenez y col. (26) quienes encontraron en pacientes con lesiones benignas sugestivas de

infección por VPH una mayor localización en la mucosa de labios y la lengua.

La sensibilidad de la oroscopia fue de 27,6 % y la especificidad de 74,2 %, las cuales se consideran bajas. Según Kellokoskiy col. (34), el tabaquismo y el coito oral constituyen factores que generan traumas mecánicos e irritación química que pudieran hacer más susceptible a la mucosa oral a la reacción con el ácido acético. Tomando en cuenta el hecho de que el 40 % de las pacientes refirieron hábitos tabáquicos y 61,67 % reconoció la práctica de coito oral, se puede explicar la cifra de falsos positivos (25,8 %) y la baja especificidad del estudio. Respecto a los falsos negativos (72,4 %), deben estar en relación al gran porcentaje de infección latente mencionado previamente.

Finalmente, se analizaron los factores epidemiológicos involucrados en la infección bucal. No existen diferencias estadísticamente significativas cuando se comparan las pacientes con y sin infección por VPH en la boca. Es obvio que ambos grupos comparten los factores de riesgo epidemiológicos relacionados con el cáncer cervical y la infección genital por VPH, sin embargo, se esperaba encontrar diferencias relacionadas con los hábitos sexuales de la pareja, específicamente con la actividad sexual orogenital, así como con el hábito tabáquico, si bien está establecido que este es un factor de riesgo independiente para la enfermedad genital, se esperaba un mayor índice de fumadoras en las pacientes con infección bucal porque, al menos en teoría, al mecanismo oncogénico conocido se le suma el efecto local de trauma de la mucosa, tal y como lo describe Squiry col. (45) en su trabajo sobre la penetración de diferentes sustancias en el epitelio oral.

Es importante evaluar si la infección por VPH en la cavidad bucal se encuentra asociada a otros factores como: tabaco, alcohol, uso de anticonceptivos y otros, los cuales pueden potenciar cambios celulares de lesiones clínicamente benignas y transformación de lesiones premalignas o malignas de la cavidad bucal (7,26). En la presente serie no se encontró esta diferencia, por lo que este análisis sigue siendo teórico.

Considerando los resultados obtenidos se puede concluir que la frecuencia de infección por VPH en la cavidad bucal en este grupo de pacientes fue 48,33 %, los genotipos más frecuentes identificados en el estudio fueron 6 y 11 con una concordancia global entre la infección genital y la cavidad bucal fue de 44,20 %. La concordancia de los genotipos fue alta solo para el VPH 6. Debido a su baja sensibilidad, la citología oral no es un método adecuado para la

detección de lesiones intraepiteliales producidas por VPH en esta zona. La infección por VPH en la cavidad bucal es asintomática y la lesión oroscópica más frecuente fue el epitelio acetoblanco fino ubicado en los carrillos. Finalmente, no hubo características epidemiológicas diferenciales entre las pacientes con y sin infección en la cavidad bucal.

Con base en estas conclusiones se recomienda evaluar la cavidad bucal de forma rutinaria a todas aquellas pacientes que tengan infección genital por VPH, para descartar la presencia de lesiones, y la utilización de métodos moleculares de alta sensibilidad como la PCR, con una elevada capacidad de detección de genotipos virales para la detección del VPH en la cavidad bucal.

Agradecimiento

Los autores desean agradecer a todo el personal del Laboratorio de Genética del Instituto de Oncología y Hematología de la Universidad Central de Venezuela y particularmente a la Dra. María Correnti, por su apoyo para el procesamiento de las muestras para tipificación viral.

REFERENCIAS

1. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Venezuela. Anuario de Mortalidad 2008. Dirección General de Epidemiología y Dirección de Información y Estadísticas de Salud. Caracas, mayo 2010.
2. zurHausen H. Papillomaviruses in human cancers. Proc Assoc Am Physicians. 1999;111:581-587.
3. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003;348:518-527.
4. Premoli G, Galindo I, Ramírez JL, Perrone M, Rivera H. Detection of human papillomavirus-related oral verruca vulgaris among Venezuelans. J Oral Pathol Med. 1993;22:113-116.
5. Gradilone A, Vercillo R, Napolitano M, Cardinali G, Gazzaniga P, Silvestri I, et al. Prevalence of human papillomavirus, cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in the cervix of healthy women. J Med Virology. 1996;50:1-4.
6. Sand L, Jalouili J, Larsson P, Hirsch J. Human papilloma viruses in oral lesions. Anticancer Res. 2000;20:1183-1188.
7. Kellokoski JK, Syrjänen SM, Chang F, Yliskoski M, Syrjänen KJ. Southern blot hybridization and PCR in detection of oral human papillomavirus (HPV) infections in women with genital HPV infections. J Oral Pathol Med. 1992;21:459-464.
8. Badaracco G, Venutti A, Di Lonardo A, Scambia

- G, Mozetti S, Benedetti P, et al. Concurrent HPV infection in oral and genital mucosa. *J Oral Pathol Med*. 1998;27:130-134.
9. Pfister H, Fuchs P. Anatomy, taxonomy and evolution of papillomaviruses. *Intervirol*. 1994;37:143-149.
 10. Costa A. Uso do colposcópico em cavidade oral (oroscopia) como método auxiliar ao diagnóstico das alterações da mucosa oral em 50 pacientes portadoras de infecção pelo HPV na cérvix uterina. [Tesis de Grado]. Universidad Federal de Pernambuco. Recife, 2003.
 11. Volpers C, Schirmacher P, Streeck RE, Sapp M. Assembly of the major and the minor capsid protein of human papillomavirus type 33 into virus-like particles and tubular structures in insect cells. *Virology*. 1994;200:504-512.
 12. Griffin N, Dockey D, Lewis F, Wells M. Demonstration of low frequency of human papillomavirus DNA in cervical adenocarcinoma and adenocarcinoma in situ by the polimerasa chain reaction and in situ hybridization. *Int J Gynecol Pathol*. 1991;10:36-43.
 13. Lorincz A. Hybrid capture method for detection of human papillomavirus DNA in clinical specimens. *Pap Rep*. 1996;7:1-5.
 14. Nazzari O, Suárez E, Larraguibel R, Rojas L, Bronda A. Lesiones preinvasoras de cuello uterino: una visión actual. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2006;71:341-348.
 15. ASCUS-LSIL triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:1383-1392.
 16. Schneider A, Olstersdorf T, Schneider V, Gissmann L. Distribution pattern of human papillomavirus 16 genome in cervical neoplasia by molecular in situ hybridization of tissue sections. *Int J Cancer*. 1987;39:717-721.
 17. Kashima H, Kutcher M, Kessis T, Levin L, De Villiers E, Shah K. Human papillomavirus in squamous cell carcinoma, leukoplakia, lichen planus and clinically normal epithelium of the oral cavity. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 1990;99:55-61.
 18. Maitland N, Cox M, Lynas C, Prime S, Meanwell C, Scully C. Detection of human papillomavirus DNA in biopsies of human oral tissue. *Br J Cancer*. 1987;56:245-250.
 19. Jenison S, Yu X, Valentine J, Koutsky L, Christiansen A, Beckmann A, Galloway A. Evidence of prevalent genital-type human papillomavirus infections in adults and children. *J Infect Dis*. 1990;162:60-69.
 20. Mckain R, Baric R, Olshan A. Human papillomavirus and head and neck cancer: Epidemiology and molecular biology. *Head Neck*. 1998;20:250-265.
 21. Watts S, Brewer E, Fry T. Human papillomavirus DNA types in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1991;71:701-707.
 22. Shroyer KR, Greer RO. Detection of human papillomavirus DNA by in situ DNA hybridization and polymerase chain reaction in premalignant and malignant oral lesions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1991;71:708-713.
 23. Shindoh M, Sawada Y, Kohgo T, Amemiya A, Fujinaga K. Detection of human papillomavirus DNA sequences in tongue squamous-cell carcinoma utilizing the polymerase chain reaction method. *Int J Cancer*. 1992;50:167-171.
 24. Maitland N, Bromidge T, Cox M, Crane I, Prime S, Scully C. Detection of human papillomavirus genes in human oral tissue biopsies and cultures by polymerase chain reaction. *Br J Cancer*. 1989;59:698-703.
 25. Lambropoulos AF, Dimitrakopoulos J, Framgoulides E, Katopodi R, Kotsis A, Karakasis D. Incidence of human papillomavirus 6,11,16,18 and 33 in normal oral mucosa of a Greek population. *Eur J Oral Sci*. 1997;105:294-297.
 26. Jimenez 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. *Act Odontol Venez*. 2001;39(2):10-15.
 27. Ostwald C, Müller P, Barten M, Rutsatz K, Sonnenburg M, Milde-Langosch K, et al. Human papillomavirus DNA in oral squamous cell carcinomas and normal mucosa. *J Oral Pathol Med*. 1994;23:220-225.
 28. Nuovo G, Darfler M, Impraim C, Bromley S. Occurrence of multiple types of human papillomavirus in genital tract lesions. Analysis by in situ hybridization and the polymerase chain reaction. *Am J Pathol*. 1991;138:53-58.
 29. Lawton GM, Thomas S, Schonrock J, Monsour F, Frazer I. Human papillomaviruses in normal oral mucosa: A comparison of methods for sample collection. *J Oral Pathol Med*. 1992;21:265-269.
 30. Sandler H. Veterans Administration cooperative study of oral exfoliative cytology. *Acta Cytol*. 1963;7:180-182.
 31. Chandler JR. The nonvalue of oral cytology. *Arch Otolaryngol*. 1966;84:527-533.
 32. Acha A, Ruesga M, Rodríguez M. Applications of the oral scraped (exfoliative) cytology in oral cancer and precancer. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2005;10(2):95-102.
 33. Chang F, Syrjänen S, Kellokoski J, Syrjänen K. Human papillomavirus (HPV) infections and their associations with oral disease. *J Oral Pathol Med*. 1991;20:305-317.
 34. Kellokoski J, Syrjänen S, Kataja V, Yliskoski M, Syrjänen K. Acetowhite staining and its significance in diagnosis of oral mucosa lesions in women with genital HPV infections. *J Oral Pathol Med*. 1990;19:278-283.
 35. Koonings PP, Dickinson K, d'Ablaing G, Schlaerth J. A randomized clinical trial comparing the Cytobrush and cotton swab for Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol*. 1992;80:241-245.

36. Murata PJ, Johnson RA, Mc Nicoll KE. Controlled evaluation of implementing the Cytobrush technique to improve Papanicolaou smear quality. *Obstet Gynecol.* 1990;75:690-695.
37. Reissman SE. Comparison of two Papanicolaou smear techniques in a family practice setting. *J Fam Pract.* 1988;26:525-529.
38. Cortiñas P, Ríos K, Lander J. Citología cervical como pesquisa: factores para mejorar la sensibilidad. *Gac Med Caracas.* 2008;116:37-40.
39. Davey E, Barrat A, Irwing L, Chan SF, Macaskill P, Mannes P, et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid based versus conventional cervical cytology: A systematic review. *Lancet.* 2006;367:122-132.
40. Saraiya M, Watson M, Wu X, King J, Chen V, Smith J, et al. Incidence of in situ and invasive vulvar cancer in the US, 1998–2003. *Cancer.* 2008;113(Suppl 10):2865-2872.
41. Wu X, Matanoski G, Chen V, Saraiya M, Coughlin S, King J, et al. Descriptive epidemiology of vaginal cancer incidence and survival by race, ethnicity, and age in the United States. *Cancer.* 2008;113(Suppl 10):2873-2882.
42. Joseph D, Miller J, Wu X, Chen V, Morris C, Goodman M, et al. Understanding the burden of human papillomavirus-associated anal cancers in the US. *Cancer* 2008;113(Suppl 10):2892-2900.
43. Ogden G, Coupe J, Wight A. Oral exfoliative cytology: Review of methods of assessment. *Jour Oral Pathol Med.* 1997;26:201-205.
44. Diniz-Freitas M, García-García A, Crespo-Abelleira A, Martins-Carneiro J, Gándara-Rey J. Applications of exfoliative cytology in the diagnosis of oral cancer. *Med Oral.* 2004;9:355-361.
45. Squier C, Lesch C. Penetration pathways of different compounds through epidermis and oral epithelia. *J Oral Pathol.* 1988;17:512-516.

Obstetras, ginecólogos recomiendan la vacunación contra el VPH para las niñas- Adolescentes y mujeres jóvenes también se pueden beneficiar

Washington, DC - Las niñas de 11 a 12 años deben recibir cualquiera de las dos vacunas aprobadas por la FDA para prevenir el cáncer cervical, idealmente antes de que sean sexualmente activas, de acuerdo con el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos. En sus recomendaciones, dadas a conocer hoy, el Colegio hace hincapié en que la prueba de Papanicolaou de rutina sigue siendo necesaria para todas las mujeres a partir de los 21 años, incluidas las que han recibido la vacuna contra el cáncer cervical.

El cáncer cervical es causado por el VPH, una infección viral de transmisión sexual. Más de 100 diferentes cepas de VPH han sido identificadas, de las cuales 15 están asociadas con el cáncer cervical. Aproximadamente el 70 % de los cánceres cervicales son causados por dos cepas de VPH-16 y 18. Alrededor del 90 % de las verrugas genitales, otra consecuencia de la infección por VPH, se asocian con otras dos cepas conocidas como VPH 6 y 11. Ahora hay dos vacunas contra el VPH aprobadas por la FDA. La vacuna Cervarix® protege contra las cepas causantes de cáncer VPH 16 y 18. La vacuna Gardasil® protege contra el VPH 16 y 18, así como el VPH 6 y 11.

“El momento ideal para que las niñas reciban la vacuna contra el VPH es antes de que sean sexualmente activas y quedan expuestas al VPH”, dijo Diane F. Merritt, MD, presidente del Comité del Colegio de Salud del Adolescente. Por esta razón, se recomienda que las niñas se vacunen entre los 11 o 12 años de edad y posiblemente desde los 9 años, dependiendo de los factores de riesgo. Para aquellas que ya son sexualmente activas, también se recomienda la

vacunación contra el VPH a adolescentes y mujeres jóvenes de hasta 26 años. El Dr. Merritt manifestó que es importante decirle a las pacientes que la vacunación puede ser menos eficaz si ya han estado expuestas al VPH. “No sabemos todavía si las vacunas contra el VPH van a ser útiles para las mujeres mayores de 26 años, pero la investigación está en curso.

El Colegio no recomienda la prueba del VPH para adolescentes o mujeres jóvenes antes de la vacunación. No hay pruebas fiables y ampliamente disponibles para identificar cepas de VPH específicos, señaló el Dr. Merritt. “Lo más importante, es poco probable que alguien haya estado expuesto a todas las cepas de VPH que las vacunas protegen, por lo que la realización de las pruebas no tiene sentido.

Adolescentes y mujeres jóvenes que han tenido verrugas genitales o displasia cervical pueden recibir la vacuna contra el VPH, pero los beneficios pueden ser limitados. Vacunación contra el VPH no se recomienda durante el embarazo, y el Dr. Merritt señaló que las pacientes deben ser aconsejadas para utilizar un método anticonceptivo hasta que el período de vacunación esté completo. Si se produce un embarazo durante el período de vacunación, la serie debe ser detenida y reanudada después del nacimiento. Mujeres que están amamantando pueden recibir la vacuna contra el VPH.

ACOG. Committee Opinion #467, "Human Papillomavirus Vaccination," is published in the September 2010 issue of *Obstetrics & Gynecology*.