



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE BIOPATOLOGÍA

**EXISTENCIA CITOLÓGICA DEL VIRUS DEL PAPILOMA
HUMANO EN CAVIDAD BUCAL DE PACIENTES
PORTADORAS A NIVEL CERVICO-UTERINO**

Trabajo Especial de Grado para optar al título de Odontólogo

www.bdigital.ula.ve

Autores: Dayana Quintero
Irene Rondón
Tutor: Rosalba Florido

Mérida – Venezuela, octubre 2019

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	iv
INTRODUCCIÓN	5
CAPÍTULO I	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
1.1	¡Error! Marcador no definido.
1.2	¡Error! Marcador no definido.
1.2.1	¡Error! Marcador no definido.
1.2.2	¡Error! Marcador no definido.
1.3	¡Error! Marcador no definido.
CAPÍTULO II	9
MARCO TEÓRICO	9
2.1	¡Error! Marcador no definido.
2.2	¡Error! Marcador no definido.
2.2.1	¡Error! Marcador no definido.
2.2.2	16
2.2.3	¡Error! Marcador no definido.
2.2.4	Métodos de diagnóstico y análisis 25
2.2.4	23
CAPÍTULO III	29
MARCO METODOLÓGICO	29
3.1	¡Error! Marcador no definido.
3.2	¡Error! Marcador no definido.
3.2.1	¡Error! Marcador no definido.
3.2.2	¡Error! Marcador no definido.
3.3	¡Error! Marcador no definido.
3.4	¡Error! Marcador no definido.
3.5	¡Error! Marcador no definido.
3.6	¡Error! Marcador no definido.

3.7	¡Error! Marcador no definido.	
3.8	¡Error! Marcador no definido.	
	CAPÍTULO IV	34
	RESULTADOS	34
	CAPÍTULO V	41
	DISCUSIÓN	41
	CAPÍTULO VI	44
	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	44
	ANEXO 1	51

www.bdigital.ula.ve



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE BIOPATOLOGÍA

EXISTENCIA CITOLÓGICA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN CAVIDAD BUCAL DE PACIENTES PORTADORAS A NIVEL CERVICO-UTERINO

Trabajo Especial de Grado para optar al título de Odontólogo

Autores: Dayana Quintero
Irene Rondón

Tutor: Rosalba Florido

Mérida – Venezuela, octubre 2019

RESUMEN

El virus del Papiloma Humano (VPH) se considera una de las principales enfermedades de transmisión sexual. Su diagnóstico requiere de diferentes pruebas siendo la citología exfoliativa oral una de ellas, donde se observa la caracterización de las células. El objetivo principal de esta investigación fue determinar la presencia del Virus del Papiloma Humano en cavidad oral en pacientes portadoras de la infección a nivel cervicouterino sin lesión clínica evidente en la mucosa oral. La muestra estuvo conformada por 40 pacientes diagnosticadas con VPH cervicouterino positivo, se les realizó llenado de ficha clínica, toma de muestra a nivel del carrillo para su procesamiento citológico mediante la tinción de Papanicolau. Los resultados arrojaron que 4 de las pacientes presentaban coilocitos signo patognomónico de VPH, mientras que, los signos indirectos estuvieron presentes en 24 pacientes con binucleación y 4 con disqueratocitos, así mismo se evidenció que el 75% de las pacientes practican el sexo oral. Al relacionar la edad de inicio de actividad sexual con la presencia de los cambios citológicos se encontró que el 35% de las pacientes que iniciaron su vida sexual antes de los 18 años presentaron estos signos. Al contrastar la relación entre la presencia de coilocitos con los otros signos se encontró que, de 3 pacientes con binucleación también presentaban coilocitos. Se concluye que, los factores de riesgos como, la edad de inicio de actividad sexual, número de parejas sexuales y práctica de sexo oral podrían incrementar el riesgo de infección por VPH.

Palabras Clave: VPH, signos sugestivos, cervicouterino, oral.

INTRODUCCIÓN

El Virus del Papiloma Humano (VPH) comprende a un grupo de virus que se caracterizan por presentar tropismo por las células epiteliales y mucosas. Actualmente las cifras de infección por VPH son sumamente altas a nivel mundial, debido a la práctica de relaciones sexuales sin protección, así como del sexo bucogenital.

Una de las lesiones bucales más frecuentes producidas por el VPH es el papiloma bucal, también existen otras lesiones asociadas a este virus en cavidad bucal como hiperplasia epitelial multifocal, verruga vulgar y condiloma acuminado, sin embargo en algunos casos esta infección puede pasar desapercibida puesto que no origina ninguna manifestación clínica, morfológica o sintomática.

Para su diagnóstico uno de los métodos más utilizados es la citología exfoliativa oral la cual se basa en el estudio e interpretación de las características morfológicas de las células que se descaman, natural o artificialmente de la mucosa oral. Los cambios celulares que se van a analizar tras su extendido a través del microscopio serán los coilocíticos. Estos cambios se consideran un hallazgo citomorfológico clásico de la infección por VPH. Sin embargo, este virus podría inducir la aparición de signos indirectos o no clásicos de la infección. Entre estos signos se incluyen la binucleación, megalocariosis, cromatina ligeramente irregular, células de hiperqueratosis y paraqueratosis, hipercromasia nuclear y megalocitosis.

El Odontólogo juega un papel importante en el diagnóstico temprano de VPH, por lo tanto es necesario que conozca acerca de los diversos cambios citológicos que se presentan en la infección y así aplicar un tratamiento que evite la aparición de lesiones clínicas de mayor severidad como el cáncer de bucal asociado al virus del papiloma humano, es por ello que en esta investigación se planteó como objetivo determinar la presencia del Virus del Papiloma Humano en cavidad oral en pacientes portadoras de la infección a nivel cervicouterino sin lesión clínica evidente en la mucosa oral.

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Definición y contextualización del problema.

El Virus Papiloma Humano (VPH) pertenece a la familia *Papillomaviridae*, con tropismo exclusivo por las células epiteliales de las mucosas y de la piel^{1,2}, tiene alta capacidad de inducir la formación de numerosas lesiones de distinto grado de severidad que conducen al desarrollo de tumores benignos (verrugas y condilomas) y también a lesiones precancerosas y cáncer³⁻⁵. Los papilomavirus son un grupo de virus que poseen una sola molécula de ADN de doble cadena, que hasta el momento se han evidenciado más de 120 genotipos diferentes de VPH^{6,7}, siendo el genotipo 16 y 18 el más frecuente en lesiones premalignas en boca⁸⁻¹⁰. En cuanto a la vía de transmisión es usual que sea por el contacto directo con la piel o mucosa, sin embargo debe existir una ruptura previa del epitelio para la inoculación exitosa del virus¹¹.

Se manifiesta clínicamente en varias formas aunque, una de las lesiones bucales más frecuentes producidas por el VPH es el papiloma bucal, el cual se observa clínicamente como una lesión de color blanco o morado dependiendo del grado de queratinización del epitelio mucoso, superficie rugosa, de bordes pronunciados e irregulares, sésiles o pediculadas, únicas o múltiples y generalmente asintomáticos, son pequeñas y no superan el centímetro, aunque a veces pueden presentarse lesiones más grandes, incluso de 3 centímetros, en cualquier parte de la cavidad bucal¹², también existen otras lesiones asociadas al VPH en cavidad bucal como hiperplasia epitelial multifocal, verruga vulgar y condiloma acuminado^{13,14}, sin embargo en algunos casos una infección por VPH puede pasar desapercibida puesto que no origina ninguna manifestación clínica, morfológica o sintomática.

Actualmente, la infección por el VPH tiene una alta prevalencia a nivel mundial, debido al incremento de las enfermedades infectocontagiosas inducidas por las

relaciones sexuales sin protección, así como la práctica del sexo bucogenital^{9, 12}, muchos estudios transversales han demostrado que el hecho de haber practicado sexo oral en un mayor número de parejas recientes o de por vida se asocia con mayores probabilidades de prevalencia de VPH oral¹⁵.

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; el sexo femenino es el más frecuentemente afectado por lesiones benignas por el VPH cuya localización más habitual corresponde a los labios y la lengua¹⁶.

Para el diagnóstico del VPH en cavidad bucal, uno de los métodos más utilizados es la citología exfoliativa oral la cual se basa en el estudio e interpretación de las características de las células que se descaman, natural o artificialmente de la mucosa oral. Esta técnica consiste en observar al microscopio óptico la morfología de las células epiteliales superficiales después de su recolección, fijación y tinción; es sencilla, no invasiva relativamente indolora y bien aceptada por los pacientes, por lo que podría ser útil en el diagnóstico precoz del cáncer bucal. La recolección de la muestra se realiza mediante el uso de “*cytobrush*” lo cual aumenta el número de células recogidas por muestra y permite una mejor distribución de las mismas en el portaobjetos¹⁷.

Los cambios celulares que se van a analizar tras su extendido a través del microscopio serán los coilocíticos, los cuales se observan de forma ovoide con citoplasma aumentado y núcleos desplazados, en los mismos se puede presentar infiltrado inflamatorio¹⁸, estos cambios se consideran hallazgos citomorfológicos clásicos de la infección por VPH o lesión intraepitelial escamosa de bajo grado. Sin embargo, este virus podría inducir la aparición de signos indirectos o no clásicos de la infección. Entre estos signos se incluyen la binucleación, megalocariosis, cromatina ligeramente irregular, células de hiperqueratosis y paraqueratosis, hiper cromasia nuclear y megalocitosis¹⁹.

Del mismo modo, estudios recientes han demostrado que el VPH puede estar asociado al desarrollo del Carcinoma de Células Escamosas (CCE) en cavidad bucal y

orofarínge, algunas de estas investigaciones han tenido como objetivo identificar la presencia del virus con múltiples técnicas diagnósticas y se ha detectado que a similitud del cuello uterino, uno de los principales riesgos es el VPH, el cual puede estar relacionado con la carcinogénesis en este tejido que comparte las mismas características histológicas que las de la mucosa del cuello del útero^{6,20}. No obstante, es hasta el 2010 que el panel de expertos de la Asociación Dental Americana (ADA) reconoce al VPH como un factor de riesgo en el desarrollo de cáncer orofaríngeo^{6,21}.

Se ha puesto de manifiesto que el conocimiento sobre el VPH es bajo. Un adecuado conocimiento sobre este virus, tanto en la población general como en los profesionales de la salud, es necesario para la implementación exitosa de las estrategias de prevención primaria y secundaria de las enfermedades relacionadas con el VPH²².

El cribado clínico para el cáncer bucal es una forma de prevención secundaria y constituye una parte importante de la exploración de la cavidad bucal, para el diagnóstico precoz de lesiones pre malignas aumenta la probabilidad de curación^{23,24}. Sin embargo, más del 60% de los cánceres bucales son diagnosticados tarde y muchos estudiantes de medicina reportan una falta de confianza en la detección de cáncer en la zona de cabeza y el cuello^{23,25}, como el número de pacientes tratados por VPH relacionados con cáncer bucal aumenta, es probable que se hagan preguntas a los Odontólogos que anteriormente se consideraban tabú y potencialmente vergonzosas esto debido a que existe en algunos países poco reconocimiento público para el profesional de la salud bucal, mientras que, en países europeos y Estados Unidos aceptan al Odontólogo como un precursor de diagnóstico precoz para el cáncer bucal relacionado con el VPH, el posible impacto psicosocial del diagnóstico del cáncer bucal relacionado con el VPH no debe pasarse por alto, es por ello que los Odontólogos necesitan desarrollar habilidades avanzadas de conocimiento para abordar este tipo de lesiones²³.

Se han hallado estudios que han sido orientados a la detección de cambios tempranos del virus a nivel cervicouterino mediante análisis citológicos^{19, 26}, también se han encontrado diferentes investigaciones donde se determina la prevalencia de

lesiones clínicas bucales relacionadas al VPH^{3,12-14}, sin embargo, no se hallaron estudios que determinen la prevalencia de cambios sugestivos o tempranos del virus en mucosa bucal clínicamente sana de pacientes con VPH cervicouterino. Por tal motivo, nació la siguiente interrogante: ¿Existirán cambios citológicos indirectos que evidencien la presencia de VPH en mucosa bucal clínicamente sana?

1.2 Objetivos de la investigación

1.2.1 Objetivo general

Determinar la presencia del Virus del Papiloma Humano en cavidad bucal en pacientes portadoras de la infección a nivel cervicouterino sin lesión clínica evidente en la mucosa bucal.

1.2.2 Objetivos específicos

1. Identificar la presencia del cambio colocítico en pacientes portadoras del virus a nivel cervicouterino sin lesión clínica evidente en la mucosa bucal.
2. Describir los cambios citológicos indirectos de infección por virus del papiloma humano de la cavidad bucal en pacientes infectadas por VPH.

1.3 Justificación

La infección por VPH se ha convertido en una de las enfermedades epidemiológicas más importantes de la actualidad. Su prevalencia en diversas latitudes alcanza valores extremadamente elevados. Este tipo de infección ha sido relacionada de manera evidente con diversos tipos de carcinomas epiteliales^{27,28}, entre ellos Carcinoma de Células Escamosas (CCE) cervicouterino²⁹, así como también de cabeza y cuello, el cual ocupa el 90% de todas las neoplasias malignas en la cavidad bucal y la orofarínge. En el año 2000 se registraron 389.650 casos de CCE, de los cuales 266.672 estaban localizados en lesiones de cavidad bucal y 122.978 en la orofarínge y en el año 2008 hubo 263.900 casos nuevos y 128.000 muertes debido a éste cáncer⁶. La gran mayoría de estas infecciones son asintomáticas o subclínicas, es decir no originan ninguna manifestación clínica o morfológica y pueden resultar en lesiones precancerosas o cáncer. Existe poca información de la prevalencia de ADN

de VPH en la mucosa bucal clínicamente sana; sin embargo, se ha podido demostrar en algunos trabajos científicos la presencia de genotipos de VPH de alto riesgo oncogénico, en muestras de mucosa bucal normal³⁰⁻³².

Es así que, el Odontólogo juega un papel muy importante en el diagnóstico de VPH, el profesional debe poseer conocimiento acerca de los diversos cambios citológicos que se presentan en la infección, no simplemente en aquellos signos patognomónicos que se encuentran como los cambios coilocíticos, ya que de estar ausente este signo no es indicativo de que la infección esté ausente existen distintos signos sugestivos citológicos relacionados íntimamente con la presencia del virus en la persona, es por esto que esta investigación se planteó determinar la presencia de VPH en pacientes con mucosa bucal clínicamente sana mediante el análisis citológico de signos indirectos o no clásicos de infección por VPH y de esta manera proporcionar información que permita el reconocimiento e identificación temprana de la enfermedad por parte del odontólogo en el diagnóstico precoz y tratamiento de la lesión, con lo cual se evita el desencadenamiento de un proceso maligno como el cáncer en boca al igual que realizar gastos innecesarios en el plan terapéutico de esta afección¹².

Por consiguiente, en la presente investigación nos propusimos brindar una herramienta al Odontólogo con sustento en investigación clínica para que la citología sea aplicada como un método de diagnóstico rutinario dentro de las consultas clínicas del profesional.

Además, es conveniente que el profesional esté en capacidad de responder las interrogantes que probablemente se realicen las pacientes, el propósito de informar acerca de su condición viral, como evitar diseminar el virus hacia otras partes del cuerpo y hacia otros seres humanos, crear conciencia y que con esto se logre a mediano plazo una disminución significativa de la incidencia de VPH.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

Antecedentes

A continuación se presentan diversas investigaciones relacionadas a la presencia del VPH en cavidad bucal y sus características clínicas y citológicas los cuales estarán establecidos en orden temático y cronológico de manera ascendente.

En primer lugar se presentan los estudios que demuestran la evidencia del VPH oral y su relación con la infección en la zona cervicouterina.

Sánchez y Díaz²⁰, investigaron en el año 2010, sobre la detección del VPH en la mucosa bucal de mujeres con lesiones cervicales y su relación con las prácticas de sexo oral. Recolectaron muestras de 46 pacientes no fumadoras y no alcohólicas las cuales asistieron a la Clínica de Displasia ubicada en ciudad Juárez, México. Los resultados demostraron que el 72% de las pacientes que manifestaron tener prácticas orales regularmente resultaron ser positivas al VPH tanto a nivel de la mucosa oral, como a nivel cervicouterino, el 35% tenían VPH-16. Por otro lado, encontraron una relación entre el VPH-16 oral y la progresión a las lesiones cervicales avanzadas. La frecuencia de VPH-16 fue mayor en la mucosa bucal (23%) mientras que en paladar (16%). Concluyendo que las lesiones del VPH-16 se asocian con la progresión de las lesiones a nivel cervical.

Méndez *et al*¹⁹., realizaron una investigación en el año 2011, donde se plantearon identificar aquellos signos citológicos no clásicos que permitieran predecir la infección por virus papiloma humano, en este estudio revisaron los informes de las citologías de cuello uterino de las pacientes que acudieron a diferentes consultas ginecológicas, públicas y privadas, en donde seleccionaban aquellos resultados con interpretación citológica de lesión intraepitelial escamosa de bajo grado, así como también revisaron tanto los informes citológicos como las láminas para confirmar la presencia de características citológicas clásicas y los signos no clásicos asociados a

VPH. Los resultados más importantes de este estudio arrojaron que el 69,1% de los casos mostraron la presencia de coilocitos, seguido del 44,7% en los que se observó la combinación de coilocitos y disqueratocitos, por otra parte, en cuanto a los signos no clásicos los más resaltantes fueron los megalocariosis 44%, megalocitosis 38.5%, seguidos de binucleación y cromatina ligeramente irregular, en igual proporción 33.7%. En general, las pacientes jóvenes sexualmente activas y menores de 30 años de edad presentan una mayor prevalencia de infección por VPH los resultados de este estudio apoyan esta información el 55,1% de las pacientes con infección por VPH se encontraban por debajo de los 30 años y casi el 20% eran jóvenes menores de 20 años, lo cual las convierte en un subgrupo clínico particularmente importante que debe ser vigilado para evitar que la infección por un VPH oncogénico evolucione a una lesión clínicamente significativa. Los hallazgos de este estudio permiten suponer que la combinación de cambios morfológicos no clásicos asociados a la infección por VPH permitiría predecir su presencia y por ende, la identificación de una elevada proporción de pacientes con esta infección.

De Guglielmo *et al*²⁶, evaluaron en el 2012, la presencia de VPH en la cavidad bucal y su relación con la infección genital en mujeres con diagnóstico citológico sugestivo de infección por VPH, todo esto mediante oroscopia y citología oral exfoliativa, siendo este un estudio de tipo transversal, donde seleccionaron un grupo de 60 pacientes que cumplían con sus criterios de inclusión, les aplicaron una encuesta que constaba de preguntas abiertas, para la toma de muestra realizaron la evaluación citológica de las pacientes mediante citología de la región cervical y otra para la zona de la cavidad bucal, al igual que oroscopia, citología y determinación viral en boca y cérvix por PCR obteniéndose un porcentaje de positividad de 48,3% y 73,3 %, respectivamente. De las 60 pacientes, solo en 28 se detectó ADN de VPH tanto en boca como en cérvix, lo que representa una concordancia de 44,2%, el tipo viral más frecuente fue el 6 (82.6%), seguido del 11. Los resultados muestran que la presencia de VPH fue mayor en la mucosa cervical (73,3%) que en la mucosa oral (48,3%). La citología de la cavidad bucal tuvo una sensibilidad de 3,5% y especificidad de 93,6%, para la oroscopia, la sensibilidad fue de 27,6% y la

especificidad de 74,2% lo cual concuerda con los resultados obtenidos en otras investigaciones. Los autores sugieren que esta diferencia entre ambas regiones anatómicas pueda deberse a características de la mucosa bucal que no comparte la mucosa cervical.

Rocha *et al*³³., se plantearon en el 2014 estimar la prevalencia del VPH en la cavidad oral y examinar su asociación con el VPH genital, al igual que los factores como la práctica sexual oral, el tabaco y consumo de alcohol. Siendo un estudio transversal no intervencionista, su muestra estuvo constituida por 105 mujeres con lesiones compatibles con la infección por VPH tratados en la clínica de ginecología del centro de investigación clínica, hospital universitario UFMA en Sao Luis Brasil. Aplicaron un cuestionario para recoger información social, el historial médico, práctica sexual bucal, tabaco y consumo de alcohol, así mismo, recolectaron muestras de las cavidades bucales y genitales de todos los pacientes para el análisis del ADN del VPH por PCR técnica, aislando las pruebas citológicas de las diferentes cavidades, para las muestras cervicales tomaron citología en genitales externos, vagina y cuello del útero; mientras que en cavidad oral las partes analizadas fueron paladar duro, mucosa oral, piso de boca, lengua, espacio retromolar y carrillos. Las muestras recolectadas de las regiones orales y genitales fueron colocadas en tubos previamente marcados. Obteniendo como resultados de las 105 mujeres estudiadas, 61 eran portadoras de VPH genital ADN, mientras que, 44 fueron no portadoras, de las 61 portadoras de VPH genital 25 presentaban infección por VPH bucal, se observó una asociación significativa entre el VPH oral y VPH genital ($P < 0,0001$) aunque no hallaron diferencias estadísticamente significativas en relación con otros grupos clínicos y sociales. Los autores concluyeron que la infección bucal por VPH fue mayor en mujeres con infección genital, sin embargo insta a investigar más las vías de infección bucal por VPH.

Shonia *et al*³⁴., se plantearon en el 2015 analizar citológicamente el frotis de la cavidad bucal en las mujeres con cambios displásicos del cuello uterino con pruebas posteriores del VPH. Se realizó un estudio observacional, de corte transversal y enfoque cuantitativo, en el que participaron 53 pacientes con patología cervical y 46

pacientes del grupo control. Las muestras citológicas se recolectaron de la mucosa del fondo de la cavidad oral mediante el uso de “*citobrush*”, se tiñeron usando la técnica de Papanicolaou y se diagnosticaron por un método doble ciego. Las células escamosas afectadas se evaluaron de acuerdo con la ampliación celular, el polimorfismo, la Irregularidad de la membrana nuclear, el índice citoplasmático nuclear, número de núcleos, binucleación, queratinización, hipercromatismo y la distribución de la cromatina. Después del diagnóstico citológico, se detectó y se identificó el VPH de alto y bajo riesgo mediante hibridación cromogénica in situ, para utilizar un control positivo y negativo. En total, se detectó 27 (61,7%) citologías de la cavidad bucal con cambios atípicos. No se detectó en absoluto Carcinoma de células escamosas. La detección de VPH de bajo y alto riesgo mediante la tecnología de hibridación cromogénica in situ demostró que el VPH de bajo riesgo no se detectó ni en un grupo con patología cervical ni en el grupo control. El VPH de alto riesgo, en el grupo de estudio, se reveló en 5 (10,6%) de Negativo para lesión intraepitelial y malignidad, 11 (23,4%) con Atipias en células escamosas de significado incierto y Lesión intraepitelial escamosa en 6 (12,8%) en el frotis bucal. Se observó que incluso en caso de cavidad bucal intacta los cambios displásicos y la existencia del VPH están marcados. En conclusión las pacientes con patología cervical serán consideradas como un grupo de riesgo para desarrollar cáncer orofaríngeo.

De Angelis y Superlano³⁵ se trazaron en el 2015 como objetivo correlacionar la presencia de VPH en cavidad bucal de pacientes con citología cervical positiva de VPH. Le dieron a la investigación un enfoque direccionado hacia medir el grado existente de relación entre las variables, relacionar los resultados desde un enfoque cuantitativo. La muestra estuvo constituida por 24 pacientes que acudieron a la consulta durante un periodo establecido y cumplieron con los criterios de inclusión. Realizaron la técnica de observación, donde fueron seleccionadas aquellas pacientes que en su historia médica tenían una citología cervical positiva de VPH, realizaron el llenado de una ficha clínica la cual estaba dividida en tres secciones, para la recolección de sus datos personales y hallazgos clínicos encontrados en cavidad bucal, posteriormente se les realizó la toma de muestra que consistía en un raspado

bucal y cervical utilizando cito-brush estéril, si existían pacientes que presentaban alguna lesión se les realizaba la recolección de la misma de manera delicada, en caso contrario se tomaba la muestra directamente de la mucosa de ambos carrillos, luego de tener las muestras recolectadas procedieron a realizar extracción y purificación del ADN, seguidamente la amplificación del ADN humano y viral. Una vez obtenidos los datos y analizadas las variables, obtuvieron como resultados el 46% de las mujeres se encontraban en un rango de edad comprendido entre 26-35 años, seguido de un 42% 36-55 años y 12% en un rango de 19-25 años. Según el reporte de la citología, 87,5% presentaron Lesión intraepitelial de bajo grado (LIEBG), mientras que 12,5% presentaron Lesión intraepitelial de alto grado (LIEAG). Para la presencia del virus mediante el análisis molecular utilizaron tres tipos de PCR, donde al aplicarlos obtuvieron resultados negativos al no detectar productos de amplificación de VPH, con ninguna de las tres PCR realizadas, en total las 24 muestras dieron negativo al ADN viral del VPH. Por tanto, los autores concluyeron que los casos con citología cervical positiva de infección por VPH ninguno presentó lesión clínica sugestiva de VPH bucal, ni se evidenció la presencia del ADN del virus; por lo que, no existe correlación entre el diagnóstico citológico cervical positivo de infección por VPH y la presencia del genoma viral en células descamadas del epitelio bucal clínicamente sano.

Seguidamente se presentan los estudios enfocados en la existencia de la infección por VPH a nivel bucal.

Jerez *et al.*, se plantearon en el 2013 determinar el uso de la citología bucal como medio de diagnóstico en la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes en Mérida Venezuela. Se realizó una investigación de tipo descriptiva y de diseño transeccional de campo con enfoque cuantitativo, la muestra estuvo conformada por los profesores que laboran en la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes que reunieron los criterios de inclusión; se utilizó una encuesta para la recolección de los datos con preguntas de respuestas cerradas dirigida a los profesores tomados como muestra, donde se abordó el uso de la citología bucal por parte de ellos y sus estudiantes como medio de diagnóstico de lesiones bucales. Se observó que la

citología bucal es utilizada con muy baja frecuencia como técnica diagnóstica, al igual que es poco fomentada por parte de los docentes y en algunos casos no es conocida. La bibliografía indica que la citología bucal es un importante medio de diagnóstico precoz de lesiones orales premalignas, debido a esto es importante que se aplique como medio de diagnóstico en la Facultad de Odontología de la Universidad de Los Andes. A fin de identificar tempranamente las manifestaciones clínicas bucales asociadas con la infección por VPH, para prevenir la presencia de coilocitos en las células, establecer la localización anatómica del virus, los factores de riesgo que permitan su aparición y la intensidad de la displasia epitelial debido a la infección de los tejidos epiteliales bucales

Estrada *et al*³⁷., realizaron en el 2013 una investigación en la que se efectuó un estudio descriptivo y transversal de 85 pacientes con liquen plano bucal asociado al virus del papiloma humano, con vistas a evaluar los resultados del diagnóstico histopatológico de esta afección mediante el examen exhaustivo de la cavidad bucal y la biopsia realizada a los portadores del virus. Las muestras de tejido se obtuvieron con un punch de Martín de 5 milímetros, se depositaron en un frasco de cristal con formol a 10 %, fueron fijadas en formalina a 5 % y procesadas por medio de la técnica clásica de inclusión en parafina; se colorearon con hematoxilina-eosina y se procedió a observar las láminas con un microscopio de luz convencional para conocer los cambios y el grado de afección de las células. En los resultados se evidenció que las relaciones sexuales múltiples y sexo bucogenital, fue el factor que tuvo mayor preponderancia (62,3 %), que el sitio anatómico más susceptible en la instalación de la infección fue la mucosa de carrillo con 63,6 %; respecto a la relación entre los tipos de alteraciones hísticas y las formas clínicas del liquen plano bucal asociado al virus del papiloma humano, los hallazgos microscópicos más sobresalientes en el informe histopatológico fueron la hiperqueratosis, aumento del infiltrado inflamatorio en banda, la degeneración licuefactiva de la capa basal y la aparición de coilocitos, los cuales estuvieron presentes en la totalidad de los enfermos biopsiados (100,0 %). Los resultados alcanzados en este estudio demostraron que las relaciones sexuales sin

protección a edad temprana y la práctica del sexo bucogenital, respectivamente, son agentes causales de la aparición de dicha infección en la boca.

Por último se presentan las investigaciones basadas en la relación del VPH y el cáncer en cabeza y cuello.

Adamopoulou *et al*³⁸., en 2013, el Virus del Papiloma Humano está fuertemente asociado con el cáncer de cuello uterino y algunos cánceres orofaríngeos; Sin embargo, la relación entre la infección por VPH bucal y cervical no se entiende completamente. Este estudio evaluó la tasa de prevalencia y la concordancia de tipo de VPH en estas áreas. La tipificación del ADN del VPH lo aplicaron en muestras de saliva y de cuello uterino de 43 mujeres sexualmente activas, se dividieron en dos grupos, el grupo A en 14 mujeres sin hallazgos citológicos mientras que 29 mujeres si presentaban; el PCR general arrojó en frotis cervicales la presencia de ADN del VPH en 22 mujeres (51,2%), dos mujeres en el grupo A y 20 mujeres en el grupo B, los genotipos de alto riesgo cancerígeno HR-VPH 16, 31 y 58 representan el 62,5% de todos los VPH encontrados. En cuanto al PCR general en la saliva reveló la presencia de ADN del VPH en sólo 5 pacientes que pertenecían al grupo B 11,6%, los tipos que se encontraron el saliva fueron HR-VPH 16 y 31 representando el 40% y el 20% de todos los VPH detectados. Todos los tipos de VPH detectados en la saliva en cada paciente era el mismo tipo de VPH que en el cuello uterino. La presencia de ADN viral en la cavidad bucal de las mujeres con infección cervical por VPH y la concordancia de tipos entre estos sitios anatómicos parecen ser más frecuentes de lo esperado.

Martel *et al*³⁹., realizaron en el 2015 un trabajo con el objetivo de evaluar la incidencia de infección por VPH en los carcinomas de orofaringe diagnosticados y tratados, así como evaluar las diferencias entre las características y el pronóstico de los pacientes con infección por VPH y sin infección del mismo, se realizó un estudio retrospectivo de 391 pacientes con carcinomas escamosos localizados en la orofaringe diagnosticados y tratados durante el periodo 1991-2012. Se determinó la presencia de ADN-VPH mediante PCR. Se analizó la relación entre la positividad VPH y la extensión de la enfermedad, el pronóstico y la existencia de diferencias en

la incidencia de aparición de segundas neoplasias. Un 12% de los pacientes con carcinomas de orofaringe fueron tumores VPH positivo. Este porcentaje fue significativamente superior para los pacientes con tumores localizados en la región amigdalina (16. 7%) y la base de la lengua (11. 2%). El genotipo mayoritario fue VPH-16, en un 87. 2%. El porcentaje de pacientes con tumores VPH positivo fue significativamente superior entre las pacientes del sexo femenino y entre los pacientes que no contaron con antecedentes para el consumo de tabaco y alcohol. La incidencia de carcinomas de orofaringe VPH positivo en nuestro medio es bajo, similar a la comunicada en otras series analizada en el resto de España. Las características epidemiológicas de los pacientes VPH son diferentes a las de los VPH-, contando los pacientes VPH un mejor pronóstico.

2.1 Bases conceptuales

2.1.1 Cavidad Bucal

La cavidad bucal representa el canal inicial del aparato digestivo se sitúa en la parte inferior de la cara entre el macizo óseo facial y la mandíbula, se extiende desde los labios hasta el istmo de las fauces. Está limitada en su parte anterior por los labios, a los lados por las mejillas, inferiormente por la región suprahioidea y en su parte superior por el paladar duro (óseo) y el velo del paladar. Hacia atrás la cavidad bucal se continúa con la región ventral de la faringe. En esta región están situados los arcos palatinos (bóveda palatina), que incluyen las amígdalas palatinas^{40, 41}

2.1.1.1 Mucosa Bucal

La mucosa de la cavidad bucal puede clasificarse de acuerdo a su localización y función en:

- **Mucosa de Revestimiento:** es la que tapiza las mejillas, el paladar blando, las porciones lateral y ventral de la lengua e interna de los labios. Rara vez percibe el impacto directo del acto masticatorio. Por lo tanto, el epitelio que lo forma es plano, estratificado y “no queratinizado” y un corion laxo. Además, por debajo del corion se encuentra otra capa conectiva denominada submucosa, que le brinda gran movilidad^{35, 40, 42,43}. La mucosa de revestimiento cumple la función de protección⁴⁴

- **Mucosa Masticatoria:** corresponde a la zona de la encía y paladar duro. Esta mucosa es la que recibe todos los roces y fuerzas que se realizan durante la masticación. El epitelio que la constituye es plano, estratificado “queratinizado” y el corion puede ser más o menos fibroso. La submucosa está ausente y, por lo tanto, se fija fuertemente al hueso y carece de movilidad^{35,40,42,43}.
- **Mucosa Especializada o Sensitiva:** se denomina así a la superficie dorsal de la lengua porque la mayoría de las papilas linguales poseen intra-epitelialmente corpúsculos o botones gustativos. Estas estructuras son las encargadas de recibir estímulos para captar las diferentes sensaciones gustativas^{35,40,42,43}.

2.1.1.2 Manifestaciones clínicas en boca

La presencia del VPH en la cavidad bucal, ha sido clasificada en dos grandes grupos: lesiones benignas, lesiones premalignas y/o malignas. Entre las lesiones bucales benignas se incluyen: el papiloma bucal (PB), la verruga vulgar bucal (VPB), el condiloma acuminado bucal (CAB) y la hiperplasia epitelial focal. Las lesiones premalignas incluyen la leucoplasia y malignas el carcinoma espinocelular^{45,46}.

- **Papiloma oral.** Lesión benigna que afecta a niños y adultos, los sitios de localización son: lengua, paladar blando, úvula, frenillo y bermellón. Clínicamente presentan un aspecto parecido a la coliflor, una superficie digitiforme, con crecimiento exofítico y base sésil. Su coloración depende del grado de queratinización y puede ir del blanco al rosado, son lesiones solitarias, indoloras, de un tamaño aproximado de 1 cm de diámetro y de crecimiento rápido.
- **Verruga vulgar.** Es una lesión benigna, papilomatosa escamosa, que se localiza frecuentemente en lengua, paladar duro, paladar blando, labio y bermellón, se presenta como lesión asintomática, de consistencia firme, crecen rápidamente hasta alcanzar un tamaño máximo de 5 a 6 mm, su coloración va del blanco al rosa dependiendo del grado de queratinización, son lesiones generalmente solitarias pero pueden presentarse de manera múltiple. Clínicamente son lesiones muy parecidas al papiloma bucal, por lo que su diagnóstico de verruga bucal debe de corresponder al de una verruga cutánea ordinaria, pero se debe confirmar la presencia de algún tipo de VPH.

- **Condiloma acuminado.** Son lesiones que se pueden presentar en la mucosa bucal, su apariencia es nodular blanda y sésil, con una apariencia parecida al coliflor, su tamaño puede variar. Histológicamente, son lesiones de epitelio escamoso estratificado con acantosis y escasa paraqueratosis, con prolongaciones epiteliales densas y elongadas, es frecuente observar células coilocíticas en la capa córnea y espinosa del epitelio. Los subtipos de VPH que causan el condiloma acuminado son el 6, 11 y 42.
- **Hiperplasia epitelial multifocal.** También conocida como enfermedad de Heck, es una patología benigna de la mucosa oral, caracterizada por lesiones múltiples, bien definidas, de un tamaño aproximado de 5 mm, estas lesiones se presentan a manera de pápulas o placas del mismo color de la mucosa oral. Afecta labios, margen lateral de la lengua, así como la mucosa, su crecimiento es lento, y principalmente se presentan en niños de ambos sexos.

2.1.2 Cuello Uterino

El tracto genital inferior femenino está formado por el cuello uterino, la vagina y la vulva⁴⁷.

- El cuello uterino, es la porción inferior del útero, delimitado por arriba por el istmo y protruye en la vagina. Se divide en la porción vaginal o exocérvix y el canal o endocérvix. El exocérvix presenta dos labios –el anterior y el posterior– delimitados por el orificio cervical externo⁴⁷. Histológicamente, el endocérvix está revestido por un epitelio cilíndrico simple, con células epiteliales mucosas y algunas ciliadas interpuestas en la parte superior del cérvix. Este epitelio cubre la superficie de la mucosa y reviste sus pliegues, hendiduras y túbulos. El exocérvix se continúa desde el orificio cervical externo y asoma hacia la vagina. Está revestido por un epitelio plano estratificado no queratinizado que se continúa con el de la vagina. La zona de transición entre el epitelio mucoso endocervical y el escamoso exocervical es brusca. El epitelio exocervical está sometido a influencias hormonales. Debido a la falta de estímulo hormonal, antes de la menarquia y después de la menopausia el epitelio es más fino, con menos capas de células menores y poco diferenciadas y sin glucógeno en su citoplasma. Durante la edad reproductiva el epitelio es más grueso y está bien

diferenciado. Las células situadas en la región intermedia del epitelio contienen abundante glucógeno citoplasmático⁴⁸.

- La vagina, es una estructura tubular, generalmente colapsada que se extiende desde el vestíbulo vulvar hasta el cuello uterino, está revestida por un epitelio escamoso estratificado no queratinizado⁴⁷.
- La vulva o genitales externos, es la porción de los genitales externos que se extiende por delante del himen e incluye el monte pubiano, por detrás llega al ano y lateralmente a ambos surcos inguinales. Por lo tanto, está formada por el monte de Venus o pubiano, los labios mayores, los labios menores, el prepucio, el frenillo, el clítoris, el vestíbulo, el meato uretral, las glándulas de Bartolino y Skene, el himen y el introito vaginal, histológicamente está compuesta por epitelio simple plano, estratificado no queratinizado⁴⁷.

2.1.3 Virus del Papiloma Humano

El virus es el agente causal de la infección de transmisión sexual más común. Por lo general, el VPH es inofensivo y desaparece espontáneamente, pero algunos genotipos pueden provocar verrugas genitales o cáncer. Es un virus que se transmite por contacto genital (como el contacto sexual vaginal y anal). También se transmite por contacto cutáneo (piel)⁴⁹.

Este virus pertenece a la Familia *Papillomaviridae*, los cuales son virus pequeños, de 55 nm de diámetro, cubiertos por una cápside que contiene una doble hebra de ADN circular cerrado y cuyo tamaño oscila alrededor de los 8000 pb. El genoma de los VPH se divide, para su estudio, en tres segmentos de tamaños diferentes. La región de control la cual representa 10 % del genoma. Los genes tempranos y tardíos son codificados aproximadamente por 50 y 40 % del genoma, respectivamente⁵⁰.

2.1.3.1 Clasificación del Virus del Papiloma Humano

En la actualidad, se conocen más de 150 genotipos diferentes de VPH, de los cuales, 40 infectan el tracto anogenital de ambos sexos. La clasificación de estos virus como de alto y bajo riesgo de desarrollar cáncer se basa en la capacidad transformante de sus oncoproteínas E6 y E7. Entre los genotipos de alto riesgo se agrupan los VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82. Los VPH

16 y 18 son los más frecuentes, responsables del 70 % de los tumores epiteliales del cérvix uterino. Ellos se relacionan también con tumores de vulva, vagina, ano, pene, cavidad oral, orofaringe, conjuntiva y piel, entre otros. Los de bajo riesgo cursan predominantemente, como una infección clínicamente visible denominada condiloma acuminado. Los más representativos de este grupo son los VPH 6 y 11, y rara vez, se encuentran asociados a lesiones neoplásicas⁵⁰.

2.1.3.2 Mecanismos de acción del VPH

El VPH penetra la membrana basal del epitelio escamoso estratificado que poseen todas las mucosas; esta lámina se compone de estas células en constante actividad mitótica, el ciclo de vida del VPH y su expresión proteica se relaciona directamente con la diferenciación de la célula infectada. Esto ocurre mediante la unión entre receptores celulares y el virus, principalmente heparán sulfato para VPH 16 y $\alpha 6$ -integrina para VPH 6. El heparán sulfato actúa como mediador inicial del virus en la célula, permitiendo a las partículas virales entrar a través de endocitosis, una vez dentro de la célula hospedera, el ADN viral se replica a medida que la capa basal se diferencia y migra a la superficie del epitelio. Mientras el virus se encuentra en la capa basal se mantiene en estado episomal con pocas copias de ADN utilizando la maquinaria celular para la replicación de su genoma. Cuando la célula se va diferenciando el virus aumenta su tasa de replicación⁵¹. En la etapa productiva, el genoma viral se amplifica de modo que aumenta el número de copias presentes en la célula y se expresan los genes tardíos que codifican las proteínas de la cápside. Las funciones virales tardías como la síntesis de ADN viral, síntesis de proteínas de la cápside y ensamblaje de los viriones ocurre exclusivamente en las células diferenciadas. La proteína E4 se expresa como un gen tardío, y su función principal consiste en inducir la ruptura de las redes de citoqueratina, lo que permite la liberación de los viriones sintetizados durante la fase productiva de la replicación viral. Además E4 detiene el ciclo celular en la fase G2/M, lo que permite la síntesis de ADN y la división nuclear en ausencia de división celular⁵².

2.1.3.3 Factores de riesgo

Las infecciones bucales por algunos tipos de VPH se transmiten durante el acto sexual oral, por lo que la conducta sexual, el número de parejas sexuales y la edad temprana de inicio de la actividad sexual son factores determinantes para contraer dicha infección; y se ha demostrado que el virus que infecta el área genital puede también infectar la cavidad bucal⁴⁶. Del mismo modo fumar y el consumo de alcohol son factores de riesgo significativos para la infección oral por VPH⁵³.

2.1.3.4 Tratamiento

Aunque actualmente no existe cura médica para eliminar una infección del VPH, las lesiones intraepiteliales escamosas y las verrugas que estos virus causan pueden ser tratadas⁵⁴. El objetivo principal del tratamiento es la eliminación de las verrugas sintomáticas, en la mayoría de los pacientes, el tratamiento puede inducir períodos libres de lesiones⁵⁵.

Las lesiones verrugosas producidas por el VPH o del condiloma plano, como se le llamó en un tiempo, radican en la extirpación de la lesión y esto se puede hacer mediante varios métodos que pueden realizarse de manera ambulatoria bajo la administración o no de anestesia local⁵⁶.

- **Crioterapia:** Teniendo en cuenta su facilidad y su bajo costo, la crioterapia es el tratamiento más difundido. El nitrógeno líquido se aplica con un hisopo de algodón que se mantiene sobre la lesión o se pulveriza en spray durante varios segundos, lo suficiente para obtener un blanqueamiento de unos 10 segundos. Este procedimiento conduce a una necrosis tisular térmica que suele dar lugar a una ampolla, a veces hemorrágica, y después a un tiempo variable de cicatrización. Esta técnica, en ocasiones es eficaz en una sola sesión, a menudo debe repetirse varias veces antes de la desaparición de la verruga; se vuelve a tratar al constatar el fracaso terapéutico, es decir, según las localizaciones y el grosor de la lesión³. No tiene efectos sistémicos por lo tanto puede ser usado en el tratamiento. El tratamiento recomendado es cada dos o tres semanas y en cada sesión se utiliza una técnica de congelación - descongelación- congelación, hasta que aparezca un halo de congelación a unos pocos milímetros alrededor de la lesión. Los efectos adversos del frío sobre la

microvasculatura estimulan el rápido desarrollo de trombosis, estasis y necrosis isquémica. Estos cambios vasculares aumentan el efecto destructivo local. Además de estos dos efectos, la congelación de los tejidos constituye un fuerte estímulo antigénico, el cual es capaz de estimular una respuesta inmunológica específica contra los antígenos autólogos de los tejidos congelados (células malignas). La duración de la congelación aconsejada hoy en día es la que el paciente pueda tolerar. Con la aplicación semanal puede llevar a la curación hasta en un 90%⁴⁰.

- Ácido Tricloroacético al 60%. - Se aplica directamente sobre la lesión. Es un agente cáustico localmente destructivo de las verrugas, por coagulación de las proteínas y destrucción del ADN viral, produce irritación local que puede ser dolorosa, por lo que su uso es limitado y debe ser aplicado por un especialista. Se puede administrar durante el embarazo⁴⁰.

- Inosinepranobex. Es un inmunomodulador inespecífico como la cimetidina, eficaz a dosis de 1 g por 3 veces al día durante un mes disminuye el área comprometida por la verruga. Se utiliza como terapia adyuvante a la crioterapia el ácido salicílico, podofilina y α -interferón⁴⁰.

- La desecación o cauterización eléctrica o láser⁴⁰.

Los objetivos terapéuticos son, o bien destruir o eliminar las lesiones visibles, o bien obtener un efecto citotóxico directo sobre las células infectadas. Ninguno de estos tratamientos puede erradicar definitivamente la infección por VPH o permitir una perfecta protección contra la recurrencia³.

2.1.3.5 Complicaciones

Dentro de las complicaciones producidas por el VPH es la diseminación hacia otras áreas del cuerpo por autoinoculación. El riesgo de infectar a otras personas mediante el contacto directo, las relaciones sexuales y la transmisión madre-feto durante la labor de parto.

La infección del VPH bucal está relacionada con la génesis de lesiones precancerígenas y con el carcinoma espinocelular de la cavidad oral, ya sea que se presenten o no otros factores de riesgo como las relaciones orogenitales, consumo de tabaco, alcohol, e infecciones virales como: el Virus de la Inmunodeficiencia Humana

y el Epstein Barr. Los genotipos oncogénicos de mayor riesgo son el 16, 18, 31, 33 y 35, los cuales están asociados a leucoplasia y carcinoma. De allí que es importante el diagnóstico clínico e histopatológico temprano⁵⁷.

Las infecciones persistentes por genotipos de VPH de alto riesgo pueden conducir a anomalías citológicas o a lesiones más graves que, si no se tratan, pueden evolucionar a cáncer⁴⁰. Las infecciones por VPH de alto riesgo representan aproximadamente 5% de todos los cánceres en el mundo⁴⁰.

2.1.3.6 Medidas preventivas

Para que la prevención sea eficaz, es necesaria la detección temprana y tratamiento oportuno de las lesiones; pero también es fundamental proporcionar a la población vulnerable información sobre los principales aspectos epidemiológicos, clínicos y terapéuticos de la enfermedad; por lo tanto, la forma más confiable de prevenir la infección por el virus del papiloma humano ya sea de alto o de bajo riesgo consiste en evitar cualquier contacto oral, anal o genital de piel de una persona a otra⁵⁸.

Para quienes son activos sexualmente, una relación mutuamente monógama a largo plazo con una pareja no infectada es la estrategia con más posibilidades de prevenir la infección por VPH. Sin embargo, debido a la falta de síntomas, es difícil saber si una pareja que ha sido activa sexualmente en el pasado está infectada ahora por VPH⁴⁰. Hasta la fecha se han desarrollado dos vacunas⁴⁰: tanto Gardasil® como Cervarix® son vacunas indicadas a partir de los 9 años de edad para la prevención de lesiones genitales precancerosas (cervicales, vulvares y vaginales) y cáncer cervical relacionados causalmente con ciertos genotipos oncogénicos del Virus del Papiloma Humano (VPH16 y VPH 18). En el caso de la vacuna Gardasil también está indicada para la prevención de verrugas genitales (condiloma acuminata) relacionadas causalmente con genotipos específicos del VPH (VPH6 y VPH 11) y en los últimos meses fue aprobada su indicación en la prevención de lesiones anales premalignas y en la prevención del cáncer anal, la administración de las vacunas es intramuscular⁵⁹.

2.2.4 Métodos de diagnóstico y análisis

Existen diferentes métodos de identificación del VPH:

- Citología exfoliativa: se define como el estudio e interpretación de los caracteres de las células que se descaman, de manera natural o artificial dependiendo del origen de la muestra puede ser bucal o vaginal. Se fundamenta en la observación al microscopio óptico la morfología de las células epiteliales superficiales después de su recolección, fijación y tinción¹⁷, la presencia de coilocitos, disqueratocitos y binucleación constituyen los tres aspectos característicos de la infección por VPH. Los coilocitos son células superficiales e intermedias y se identifican por un gran halo perinuclear claro, que desplaza el citoplasma hacia la periferia de manera característica y se denomina halo coilocítico⁶⁰.

- Colposcopia: Es un método indispensable para el diagnóstico de la infección subclínica de VPH. Este método nos permite evaluar la extensión de la lesión y es de gran ayuda para decidir el lugar donde debe realizarse la biopsia⁶⁰.

- Histología: Los cambios morfológicos visibles por la microscopía convencional que ocurren son: crecimiento nuclear e hiperromasia, aumento en la relación núcleo/citoplasma y halos perinucleares.

- Inmunohistoquímica: Por medio de la técnica llamada ABC (avidina-biotina) más un antisuero se puede poner de manifiesto la presencia de un antígeno interno de la cápside viral al reaccionar con el antígeno de células infectadas; la limitación consiste en que no brinda la información sobre el genotipo y riesgo carcinogénico del virus infectante.

- Tipificación del DNA: Las pruebas de hibridación molecular son los únicos métodos capaces de determinar la presencia del VPH con alta sensibilidad y especificidad y posibilitan diferenciar cada genotipo. Existen tres técnicas para el diagnóstico⁶⁰.

- Hibridación mediante inmunotransferencia donde el objetivo es la detección del ADN extraído de las células rotas o Hibridación *insitu* donde el objetivo es demostrar la presencia de ADN del VPH en los núcleos de las células infectadas representadas en un corte incluido en parafina como es habitual en los estudios

histológicos. Es la prueba de elección, pues permite correlacionar la distribución del virus con el tipo de célula, lo que permite controlar si el virus está presente en las células tumorales o en el tejido adyacente normal.

- La técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permite amplificar enzimáticamente cantidades mínimas de ADN viral, lo que la hace una técnica dotada de alta sensibilidad pero requiere de una tecnología compleja y costosa. También permite ser utilizada en material hístico incluido en parafina, lo que facilita al igual que en el caso de la hibridación *in situ*, poderla utilizar en estudios retrospectivos.

- Serología anticuerpo monoclonal denominado CAMVIR-1 contra la proteína L-1 de la cápside del VPH 16.

Los métodos diagnósticos por la tipificación del ADN viral son de alta sensibilidad pero su costo es considerablemente elevado, lo que no permite su aplicación masiva. La citología orgánica, la colposcopia y el estudio histológico de las displasias o de lesiones por VPH son las bases que sustentan el reconocimiento precoz o temprano de las NIC y su correlación brinda un buen índice de diagnóstico para el VPH mucho más asequible en los países en vías de desarrollo⁶⁰

2.1.4 Características Citológicas del VPH

El hallazgo del coilocito en extendidos cervicouterinos mediante la técnica de coloración de Papanicolaou es el único criterio citológico morfológico que permite el diagnóstico de infección por VPH⁶¹.

Los patólogos observan principalmente⁶²:

- Cambios coilocíticos: células que muestran colapso degenerativo del núcleo y espacio prominente alrededor del mismo
- Disqueratosis: queratinización anormal de las células, proceso complejo en el que está involucrada la diferenciación de células epiteliales.
- Hiperplasia de las células basales: Incremento anormal en el número de células
- Acantosis: engrosamiento de la capa de células espinosa.
- Binucleación: son células que contienen dos núcleos principales, con morfología y tinción similar⁶³

La presencia de todos estos cambios coincide con un diagnóstico compatible con una infección por VPH sin presentarse prácticamente ninguna duda, surgen problemas cuando todos estos cambios no están presentes o algunos de ellos se presentan en grado extremo. Este tipo de metodología depende del patólogo y el diagnóstico puede variar cuando las muestras de tejido son algo atípicas⁶².

Sin embargo, este virus podría inducir la aparición de cambios celulares que son incluidos actualmente en el sistema Bethesda dentro de las atipias en células escamosas de significado indeterminado (ASC-US) y han sido considerados signos indirectos o no clásicos de la infección por VPH. Entre estos signos se incluyen la megalocariosis, cromatina ligeramente irregular, células de hiperqueratosis y paraqueratosis, hipercromasia nuclear y megalocitosis¹⁹.

www.bdigital.ula.ve

CAPÍTULO III

MARCO METODOLÓGICO

2.1 Tipo y diseño de investigación

Tomando en cuenta los criterios de Hurtado⁶⁴, ésta investigación es de tipo descriptiva, de campo, transeccional contemporáneo y univariable de caso. Descriptivo puesto que se tuvo como objetivo la caracterización de los cambios citológicos por VPH en la mucosa bucal. De campo ya que la recolección de muestras se realizó directamente en pacientes previamente seleccionadas. Transeccional contemporáneo, ya que los datos y las muestras citológicas fueron recolectadas en un momento único de tiempo. Univariable de caso puesto que el énfasis de la investigación estuvo en la identificación de los hallazgos citológicos sugestivos del virus en cavidad bucal de las pacientes.

2.2 Población y muestra

2.2.1 Población

La población de la siguiente investigación estuvo conformada por las pacientes que acudieron a la consulta ginecológica con diagnóstico de infección por el virus del papiloma humano en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes del estado Mérida (IAHULA), las mismas no presentaban ninguna lesión evidente en cavidad bucal, se tomaron en cuenta aquellas pacientes que asistieron al departamento de ginecología durante el periodo entre enero y junio del 2019.

2.2.2 Muestra

Se realizó un muestreo intencional no probabilístico el cual estuvo conformado por 40 pacientes diagnosticadas con infección de VPH cervicouterino que asistieron al departamento de Ginecología y Obstetricia del I.A.H.U.L.A.

2.3 Técnicas e instrumentos de recolección de datos

La técnica de recolección de datos que se empleó en este trabajo consistió en la observación, la cual forma un proceso de atención, recopilación y registro de información, para estar atento a los sucesos y analizar los eventos ocurrientes en una visión global, un contexto natural⁶⁴. El instrumento de recolección de datos que se aplicó fue una ficha clínica la cual estuvo organizada en 3 partes: en la primera de ellas destinada a los datos personales, antecedentes familiares y datos ginecológicos, la segunda, la zona de recolección de la muestra y la tercera parte destinada a los resultados citológicos aportados por el anatomopatólogo (ver ANEXO 1).

2.4 Materiales

A continuación se nombran los materiales que se utilizaron para la exploración clínica:

- Cytobrush para el raspado y tinción de Papanicolau.
- Lámina portaobjeto limpia y desengrasada.
- Un clip que se coloca en un extremo de la lámina, éste señala la cara donde se encuentra el material o extendido.
- Marcador de acetato.
- Frasco de boca ancha o porta láminas de cartón
- Alcohol isopropílico al 96% para la fijación del material extendido en la lamina portaobjetos.
- Lupa

2.5 Procedimiento

Se escogieron 40 pacientes femeninas con diagnóstico de VPH genital que acudieron a la consulta. Se procedió a aplicar la ficha clínica para la recolección de los datos personales de interés. Se les explicó detalladamente el procedimiento, el

objetivo y privacidad del estudio para poder solicitar por escrito su consentimiento y de este modo participar en la investigación, posteriormente se efectuó una revisión clínica y recolección de la muestra la cual consistió en un raspado de la mucosa bucal utilizando un cito-brush estéril en carrillos y en el área de la mucosa donde se observara algún cambio de textura y coloración; se realizó el extendido, fueron fijados en alcohol 96° por 10 minutos y se envió al laboratorio para procesar la muestra mediante el método de coloración de Papanicolaou el cual es un método refinado, científicamente comprobado que da un producto de absoluta sutileza de colores y transparencia y requiere en su fórmula original una gran cantidad de pasos que se indican a continuación:

Método Original de Coloración de Papanicolaou:

1. Sumergir en Alcohol etílico 96° 15 Seg.
2. Sumergir en Alcohol etílico 70° 15 Seg.
3. Sumergir en Alcohol etílico 50° 15 Seg.
4. Lavar con Agua Destilada 15 Seg.
5. Teñir con Hematoxilina de Harris 6 Min.
6. Lavar con Agua destilada 10 inmersiones.
7. Sumergir con Solución 1 ácido clorhídrico 0,5% 1 – 2 inmersiones rápidas.
8. Lavar con Agua destilada 15 Seg.
9. Sumergir con Sol Amoníaco 1,5% en el 70° La extensión vira al azul.
10. Sumergir con Alcohol etílico 50° 15 Seg.
11. Sumergir con Alcohol etílico 70° 15 Seg.
12. Sumergir con Alcohol etílico 96° 15 Seg.
13. Teñir con O G 6 (orange) 2 Min.
14. Sumergir con Alcohol etílico 96° 10 inmersiones.

2.6 Principios bioéticos

Los individuos que tuvieron participación en esta investigación fueron previamente informados de manera verbal y escrita mediante un consentimiento

informado en donde se les explicó de manera sencilla y detallada los objetivos, métodos y alcances de la investigación, al igual que, se les explicó a cada paciente el procedimiento a realizar e informándole que dicho procedimiento no atentaría contra su salud o integridad, así como también se les respetó el derecho a la confidencialidad e intimidad. El deber del personal del área de la salud es promover y velar por la salud, bienestar y derechos de los pacientes, incluidos los que participan en investigación médica. Los conocimientos y la conciencia del personal del área de la salud han de subordinarse al cumplimiento de ese deber, según la declaración de Helsinki (2008), por lo tanto en esta investigación se respetaron los derechos del paciente y la participación fue de manera voluntaria. (Ver ANEXO 2)

2.7 Análisis estadísticos.

En el presente estudio, se analizaron los datos descriptivamente elaborando gráficos de barras agrupadas para las variables cualitativas y para las variables cuantitativas continuas se hicieron gráficos de caja y bigote, señalando los valores de media aritmética, mediana, desviación típica y error estándar; también se calculó inferencialmente el Estadístico Exacto de Fisher a un nivel de confianza de 95%. El procesamiento de datos se efectuó con los programas SPSS para Windows versión 25 y Microsoft Excel 2016.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS

La muestra estuvo conformada por 40 pacientes femeninas con edades comprendidas entre 16 y 64 años ($38,73 \pm 11,749$ años) que presentaron mucosa bucal clínicamente sana y con citología cervicouterina positiva a VPH, las edades más frecuentes fueron los 39 y 50 años. (Gráfico 1)

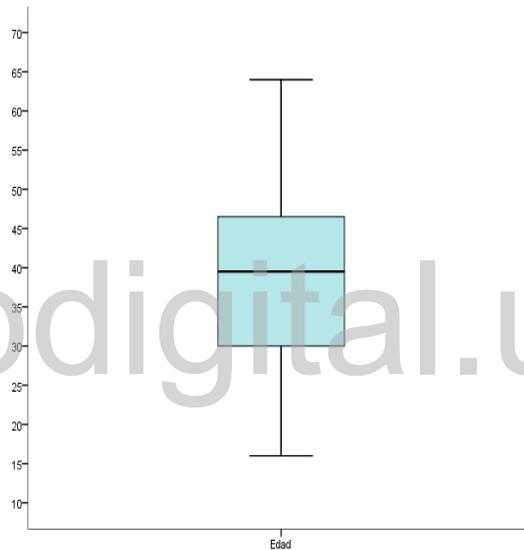


Gráfico 1. Edad de los pacientes de la muestra.

En cuanto a la edad de inicio de actividad sexual, estuvo comprendida entre 11 y 27 años, ($17,23 \pm 3,051$ años), siendo los 17 años la edad más frecuente de inicio de actividad sexual (Gráfico 2).

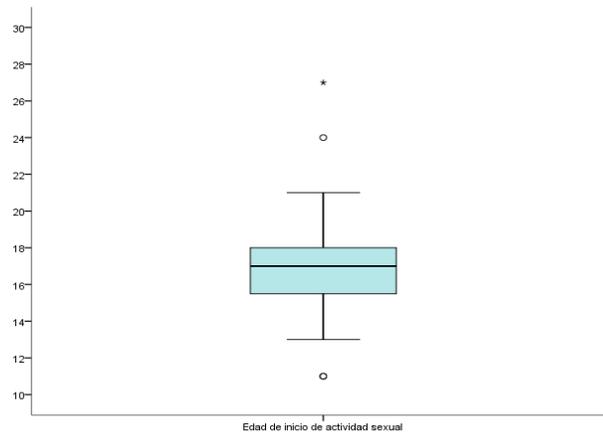


Gráfico 2. Edad de inicio de actividad sexual de los pacientes de la muestra.

4.1 Antecedentes personales:

Con respecto a los antecedentes personales, el 100% (40 pacientes) de las pacientes refirió ausencia de enfermedades inmunosupresoras, mientras que el 2,5% (1 paciente) reporto enfermedad oncológica en cuello uterino (Gráfico 3).

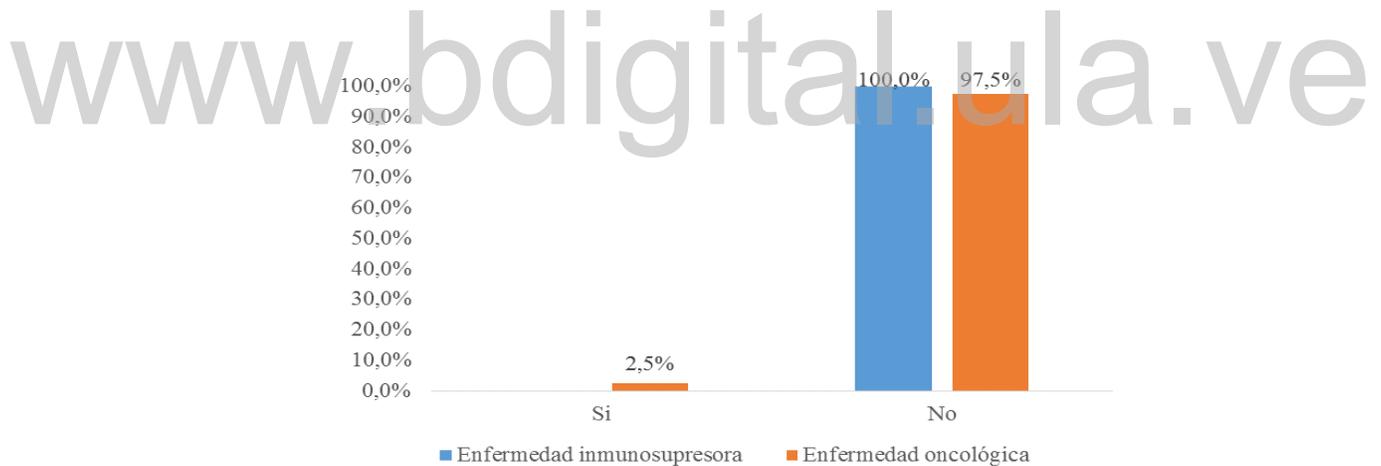


Gráfico 3. Enfermedad inmunosupresora, enfermedad oncológica

4.1.2 Salud sexual

En relación a los hábitos sexuales 15 pacientes (37,5%) indicaron tener más de una pareja en los últimos 5 años, y 30 pacientes (75%) refirieron practicar sexo oral. (Gráfico 4)

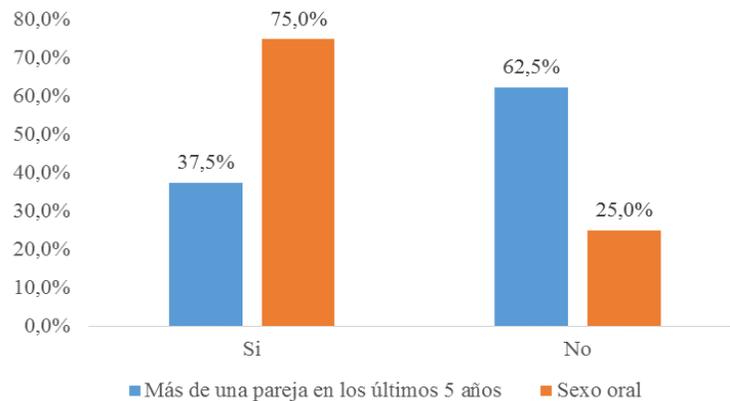


Gráfico 4. Más de una pareja sexual en los últimos 5 años, practica de sexo oral de los pacientes en estudio.

4.2 Análisis citológico de infección por VPH en cavidad oral.

Del total de muestras analizadas, se observaron cambios citológicos en las muestras de cavidad oral, resaltando la presencia de binucleación en el 60% de los casos, seguido de coilocitos y disqueratocitos con un 10% para cada uno como se observa en el Gráfico 5.

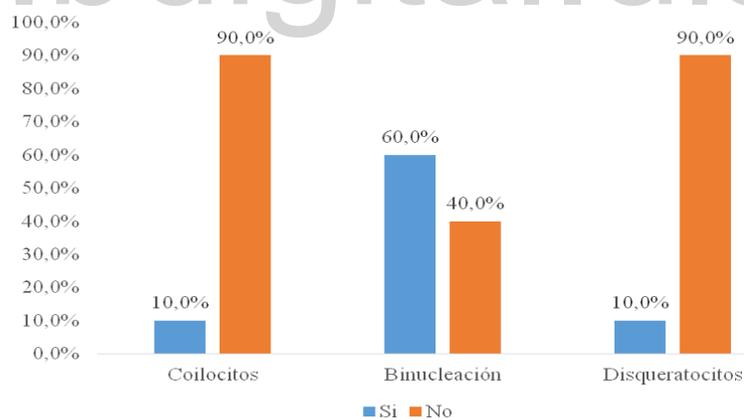


Gráfico 5. Coilocitos, binucleación, disqueratocitos de los sujetos de la muestra.

4.3 Relación de los hallazgos citológicos en cavidad oral y edad de inicio de actividad sexual

Al determinar la relación entre los hallazgos citológicos y edad de inicio de actividad sexual, se obtuvo que las pacientes que iniciaron su vida sexual antes de los 18 años de edad el 35% presentaron binucleación en comparación con aquellas que

iniciaron su actividad sexual posterior a los 18 años, reflejando un porcentaje más bajo 25%, por otra parte un 5% manifestaron coilocitos y disqueratocitos. (Tabla 1).

Tabla 1. Coilocitos, binucleación y disqueratocitos según edad de inicio de actividad sexual.

			Edad de inicio de la actividad sexual		Total N=40	p-valor
			<18 años n=23	≥18 años n=17		
Coilocitos	Si	Frecuencia	2	2	4	1,000
		Porcentaje	5,0%	5,0%	10,0%	
	No	Frecuencia	21	15	36	
		Porcentaje	52,5%	37,5%	90,0%	
Binucleación	Si	Frecuencia	14	10	24	1,000
		Porcentaje	35,0%	25,0%	60,0%	
	No	Frecuencia	9	7	16	
		Porcentaje	22,5%	17,5%	40,0%	
Disqueratocitos	Si	Frecuencia	2	2	4	1,000
		Porcentaje	5,0%	5,0%	10,0%	
	No	Frecuencia	21	15	36	
		Porcentaje	52,5%	37,5%	90,0%	

Nota: Se calculó el Estadístico Exacto de Fisher

4.3.1 Relación de hallazgos citológicos en cavidad oral y número de parejas sexuales en los últimos 5 años:

En lo que respecta a la relación existente entre la presencia de cambios citológicos y tener más de una pareja en los últimos 5 años, se logró apreciar que las pacientes que refirieron tener más de una pareja sexual, el 25% presentaron binucleación y un 5% disqueratocito. Sin embargo no existen diferencias estadísticamente significativas debido a que el p-valor > 0,05. (Tabla 2).

Tabla 2. Coilocitos, binucleación y disqueratocitos según tener más de una pareja en los últimos 5 años.

			Más de una pareja en los últimos 5 años		Total N=40	p-valor
			Si N=15	No N=35		
Coilocitos	Si	Frecuencia	0	4	4	,278
		Porcentaje	0,0%	10,0%	10,0%	
	No	Frecuencia	15	21	36	
		Porcentaje	37,5%	52,5%	90,0%	
Binucleación	Si	Frecuencia	10	14	24	,740
		Porcentaje	25,0%	35,0%	60,0%	
	No	Frecuencia	5	11	16	
		Porcentaje	12,5%	27,5%	40,0%	
Disqueratocitos	Si	Frecuencia	2	2	4	,622
		Porcentaje	5,0%	5,0%	10,0%	
	No	Frecuencia	13	23	36	
		Porcentaje	32,5%	57,5%	90,0%	

Nota: Se calculó el Estadístico Exacto de Fisher

4.3.2 Relación de hallazgos citológicos en cavidad bucal y práctica de sexo oral:

Al relacionar los hallazgos citológicos en cavidad oral y práctica de sexo bucogenital, se observó que del 60% de las pacientes con binucleación el 45% refirieron practicar sexo oral, del 10% que presentaron coilocitos, el 7.5% reportaron realizar dicha práctica, de 10% que presentaron disqueratocitos todas afirmaron realizarla. (Tabla 3).

Tabla 3. Coilocitos, binucleación y disqueratocitos según práctica de sexo oral.

			Sexo oral		Total N=40	p-valor
			Si N=30	No N=10		
Coilocitos	Si	Frecuencia	3	1	4	1,000
		Porcentaje	7,5%	2,5%	10,0%	
	No	Frecuencia	27	9	36	
		Porcentaje	67,5%	22,5%	90,0%	
Binucleación	Si	Frecuencia	18	6	24	1,000
		Porcentaje	45,0%	15,0%	60,0%	
	No	Frecuencia	12	4	16	
		Porcentaje	30,0%	10,0%	40,0%	
Disqueratocitos	Si	Frecuencia	4	0	4	,556
		Porcentaje	10,0%	0,0%	10,0%	
	No	Frecuencia	26	10	36	
		Porcentaje	65,0%	25,0%	90,0%	

Nota: Se calculó el Estadístico Exacto de Fisher

4.3.3 *Relación de presencia de coilocitos y signos indirectos (binucleación y disqueratocito).*

Cuando se contrasta la presencia de coilocitos con otros signos, resultò que de 4 pacientes que presentaron coilocitos, el 75% (3 pacientes) presentaron binucleación, asimismo se observó en estas pacientes un factor en común: el inicio de actividad sexual a temprana edad y la práctica de sexo oral, y no existió ningún caso de disqueratocitos. (Tabla 4)

Tabla 4. Relación de los coilocitos con Binucleación y Disqueratocitos.

	Si N ^a (%)	No N ^a (%)	Total N ^a (%)
Binucleación	3 (75%)	1 (25%)	4 (100%)
Disqueratocitos	0 (0%)	4 (100%)	4 (100%)

Fuente: Cálculos propios.

www.bdigital.ula.ve

CAPÍTULO V

DISCUSIÓN

El Virus de Papiloma Humano es actualmente la infección de transmisión sexual más común a nivel mundial tanto en la zona genital como bucal. Para su diagnóstico se acude a la inspección clínica, la citología, colposcopia y la biopsia, y más recientemente se incluye la biología molecular. Clínicamente las lesiones producidas por la infección de este virus se pueden localizar en el bermellón de los labios o en cualquier otro lugar de la mucosa intrabucal, preferiblemente el paladar duro, blando, úvula y en lengua. Se presentan como lesiones exofíticas, granulares o a modo de coliflor, blanquecinas, únicas o múltiples, pedunculadas y con un tamaño no máximo de 0.5 cm. El VPH puede asociarse a distintos agentes físicos y químicos que promueven el desarrollo del carcinoma bucal, siendo los genotipos (16, 18, 31, 32, 33 y 35) potencialmente oncogénicos.

Según los datos obtenidos la edad de las pacientes estudiadas estuvo comprendida entre los 39 y 50 años, en relación a esto se encontró que Rodríguez y colaboradores realizaron un estudio en donde obtuvieron que las edades más frecuentes con infección por VPH (cervicouterino) fueron aquellas entre 45 y 49 años su estudio estuvo destinado a la prevalencia del virus en pacientes de edad mediana, en esta investigación afirman que aquellas lesiones precursoras del cáncer de cérvix afectan con más frecuencia a las mujeres más jóvenes, por lo que aumenta la incidencia de lesiones premalignas en edades cada vez más tempranas⁶⁵.

En relación a los resultados obtenidos en edad de inicio de actividad sexual, número de parejas sexuales y la práctica de sexo oral coinciden con lo reportado por Oviedo y colaboradores quienes sostienen que el comienzo de las relaciones sexuales a edades tempranas están presentes en el origen del VPH, la mayoría de las mujeres que tienen relación sexual antes de los 18 años presentan mayor incidencia de VPH, destacando así que, mientras más temprano inicie la mujer su vida sexual mayores

serán las probabilidades de tener varias parejas lo que constituyen uno de los principales factores de riesgo para la infección por VPH⁶⁶. Por otro lado, Estrada y colaboradores indican que la práctica de sexo bucogenital a edad temprana es agente causal en la aparición de ésta infección en la mucosa bucal³⁷.

En cuanto a los cambios citológicos estudiados en esta investigación se obtuvo que, de 40 muestras, 28 presentaron cambios indirectos (binucleación y disqueratocitos) y 4 el signo patognomónico (coilocitos), concordando con Méndez y colaboradores, quienes indican que el hallazgo de estos signos indirectos nos permiten indicar que su presencia podría considerarse sugestiva de infección por VPH. En otros estudios, la binucleación y la hiperchromasia parecen ser cambios significativamente asociados a la presencia de ADN viral¹⁹.

En relación a la edad de inicio de actividad sexual se halló que el 45% de las pacientes que iniciaron su vida sexual antes de los 18 años de edad, presentaban cambios citológicos, resultando superior a los obtenidos en aquellas pacientes que iniciaron su vida sexual posterior a los 18 años. Ruíz confirma la relación existente entre el inicio temprano de la actividad sexual y la aparición de estos cambios, ya que en la adolescencia es significativo para el desarrollo de lesiones pre-neoplásicas, a pesar que existen evidencias que esto muestra asociación, aún no se logra reducir éste factor de riesgo, por lo que se debe enfatizar la educación sexual en los diferentes centros educativos y hogares⁶⁷. Mientras que, Escobar y colaboradores, en su estudio indicaron que la edad del primer contacto sexual, con o sin penetración de la mayoría de las entrevistadas, obtuvieron que el 53% estuvo entre 16 y 20 años de edad. Sin embargo, indican que el primer contacto genital para las edades entre 10-15 años, apareció relacionado con la variable “no virus de papiloma humano” lo cual confirma que la edad del primer contacto genital no parece tener relación con la patología⁶⁸.

No hubo diferencias estadísticamente significativas al relacionar los hallazgos citológicos de las muestras de cavidad bucal y el número de parejas sexuales, lo que concuerda con Escobar y colaboradores⁶⁸, quienes descartan la existencia de una relación entre el VPH y las personas que manifiestan tener múltiples compañeros sexuales en la vida, debido a que en sus resultados el 83% de la muestra, indicaron

tener sólo un compañero sexual al momento de la encuesta. Mientras que, Oviedo y colaboradores⁶⁶ difieren ya que reportan, que aquellas mujeres con un solo compañero tienen menos riesgo de infección por VPH, mientras que las mujeres con más de un compañero sexual, presentan mayor riesgo a padecer esta enfermedad.

A propósito de la práctica de sexo oral se observó que el 75% de las pacientes en estudio la realizan, la relación existente entre Coilocitos, binucleación y disqueratocitos según tener practica de sexo oral, concuerda con los resultados obtenidos por Estrada y cols en el que observaron que el sexo bucogenital, fue el factor que tuvo mayor preponderancia (62,3%) demostrando que la práctica del sexo bucogenital, es agente causal de la aparición de dicha infección en la boca³⁷.

En la presente investigación se realizó una revisión clínica y citológica en cavidad oral a 40 pacientes con diagnóstico positivo de VPH cervicouterino, según los datos obtenidos respecto al examen de la citología exfoliativa se observó que el 10% (4) mostraron coilocitos, al contrario de lo expresado por Estrada y cols, en el año 2015, quienes afirmaron la presencia de coilocitos en casi la totalidad de los casos 90.6% (136)¹². Esta investigación manifiesta que la citología como método de estudio para las lesiones por virus de papiloma humano es una técnica sencilla, un examen fácil, rápido y económico este puede ser empleado como método de pesquisa y orientación como diagnóstico presuntivo de la infección por VPH en población de riesgo y para obtener a un diagnóstico definitivo es necesario realizar pruebas como la Biopsia y más especializadas como la Reacción en Cadena Polimerasa y por ende hacer diagnóstico detectando patologías en estados iniciales, lo cual incluiría beneficios desde el punto de vista oncológico, al disminuir el número de casos en estados avanzados de cáncer de cavidad oral, premisa a la cual se aferra también Jerez y cols en el 2013³⁶.

CAPÍTULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

4.1 Conclusiones

En base a los objetivos planteados, y tras la exposición de los resultados se concluye que:

- Las pacientes entre 39 y 50 años son más propensas a presentar el virus.
- La práctica de sexo oral incrementa el riesgo de infección por VPH.
- La citología exfoliativa es una herramienta útil en mucosa clínicamente sana ya que se pudo observar los cambios patognomónicos e indirectos del virus del papiloma humano.

Sin embargo, a pesar de los resultados obtenidos es importante señalar que:

- La edad de inicio de actividad sexual aumenta el riesgo de infección por VPH.
- Aquellas personas con más de una pareja sexual tienen mayor riesgo de presentar el virus.

4.2 Recomendaciones

Los resultados obtenidos permiten a las autoras hacer las siguientes recomendaciones:

- Se sugiere realizar estudios moleculares para avalar y conocer el genotipo.
- Incentivar a la comunidad odontológica y estudiantil a incluir la citología exfoliativa como método de diagnóstico precoz en la historia clínica a la hora de examinar a un paciente.
- La infección del virus del papiloma humano no tiene distinción por edad, por lo que el uso de barreras al momento del acto sexual son de suma importancia para evitar el contagio.
- Ampliar el número de muestras a utilizar en dichos estudios.
- Incentivar los programas educativos de una manera estructurada de acuerdo al nivel de comprensión, comenzando en la primaria e ir adaptándolo a una educación media

y superior. Estos deben incluir infecciones de transmisión sexual, factores de riesgos, prevención de los mismos, de manera que la población joven este apta para afrontar esta situación.

www.bdigital.ula.ve

REFERENCIAS

1. Sanoja LM. Detección y tipificación del virus del papiloma humano mediante reacción en cadena de polimerasa, en muestras cervicales de estudiantes. Universidad de Carabobo. Venezuela. Comunidad y salud. 2013; 11(2): 1-10.
2. Serena-Gomez E, Bologna-Molina R, Nevarez-Rascon A, Rocha A. Prevalencia del VPH en el Proceso de Malignización de Lesiones de Vías Aérodigestivas Superiores. Int J Odontostomat. 2011; 5(1): 5-12.
3. Fouéré S, Biver-Dalle C, Prétet L, Mougín C, Aubin F. Lesiones cutáneas y mucosas asociadas al virus del papiloma humano. EMC–Dermatología.2016; 50(1):1-12.
4. Rethman M, Carpenter W, Cohen E, Cohen E, Epstein J, Caswell A et al. Evidence-based clinical recommendations regarding screening for oral squamous cell carcinomas. J Am Dent Assoc. 2010; 141(5): 509-20.
5. Castro T, Bussoloti I. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in oral cavity and oropharynx. Rev Bras Otorrinolaringol. 2006; 72(2): 272-82.
6. Contreras W, Venegas B. Virus Papiloma Humano en Cáncer Oral y Orofaringeo: Revisión de la Literatura. Int. J. Odontostomat. 2015; 9(3): 427-435.
7. Guzmán P, Lli C, Rifo P, Briceño G, Araya J, Villaseca M et al. Prevalencia de la infección genital por virus papiloma humano en hombres universitarios voluntarios de la IX Región, Chile. Rev Méd Chile. 2008; 136 (11): 1381-1389.
8. Rivera R, Aguilera J, Larraín A. Epidemiología del virus papiloma humano (HPV). Rev. chil. obstet. Ginecol.2002; 67(6): 501-506.
9. Picconi M. Detección De Virus Papiloma Humano en la Prevención Del Cáncer Cérvico-Uterino. Medicina (B. Aires). 2013; 73(6): 585-596.
10. Lee H, Vigliotti J, Vigliotti V, Jones W. From Human Papillomavirus (HPV) Detection to Cervical Cancer Prevention in Clinical Practice. Cancers (Basel). 2014; 6(4):2072-2099.
11. Villarroel M. Impacto de la infección por virus papiloma humano en el cáncer bucal. Acta Bioclinica. 2014; 4(7): I-III.
12. Estrada G, Márquez M, González E, Nápoles M, Ramón R. Infección por virus del papiloma humano en la cavidad bucal. MEDISAN. 2015; 19(3): 300-306.
13. Bermeo J, Gonzalez B, Ramón E, Mandieta H. Effectiveness of Clinical Diagnosis in Lesions by Hpv in Mouth . Useful Clinical Criteria. Ciencia ergo-sum. 2015; 22(1), 30-34.
14. Bermeo J, Gonzalez B, Ramón E, Mendieta H. Modelo de regresión logística binaria para el diagnóstico morfológico de lesiones por virus del papiloma humano (VPH) en la boca. Rev Med Chile. 2012; 140(8): 028-1034.
15. D'Souza G, Gross N, Pai S, Haddad R, Anderson K, Rajan S et al. Posner M. Oral Human Papillomavirus (HPV) Infection in HPV-Positive Patients With Oropharyngeal Cancer and Their Partners. J Clin Oncol. 2014; 32(23): 2408-2415.
16. Venegas C, Hernández D, González M, Lorenzo C. Infección por virus del papiloma humano: asociación entre infección genital y bucal. Rev Obstet Ginecol Venez. 2011; 71(3): 164-173.

17. Almirón M, Rosende R, Zamudio M, Gil M. Valoración de la citología exfoliativa como método diagnóstico a propósito de un Carcinoma escamoso de lengua. *Revista Facultad de Odontología*. 2011; 4(1):61-68.
18. Chanco G. Hiperplasia Epitelial Focal. *Dermatol Peru*. 2014; 24(4): 235-238.
19. Mendez L, Rodriguez A, Lopez M, Toro M. Signos citológicos no clásicos asociados a la infección por el virus del papiloma humano (VPH) en pacientes de Mérida, Venezuela. *Invest. Clín*. 2011; 52(2): 162-169.
20. Sanchez L, Diaz C, Martinez A. Detection of Human Papilloma Virus (HPV) in oral mucosa of women with cervical lesions and their relation to oral sex practices. *Infect Agent Cancer*. 2010; 5(1):25.
21. Martín H, Sanchez J, Cano J, Campo J, De Romero J. Oral cancer, HPV infection and evidence of sexual transmission. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013; 18(3): 439-44.
22. Medina M, Medina M, Merino L. Elevado Desconocimiento sobre el Papilomavirus Humano entre estudiantes de Odontología. *Salud i ciencia*. 2014; 20(6): 604-607.
23. Poelman M, Brand H, Forouzanfar T, Daley E, Jan D. Prevention of HPV-Related Oral Cancer by Dentists: Assessing the Opinion of Dutch Dental Students. *J Cancer Educ*. 2018; 33(6): 1347-1354.
24. Petersen P. Oral cancer prevention and control – The approach of the World Health Organization. *Oral Oncol*. 2009; 45(4-5): 454-460.
25. Freiser M, Desai D, Azcarate P, Szczupak M, Cohen E, Raffa F et al. Educational Value of a Medical Student–Led Head and Neck Cancer Screening Event. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016; 154(4): 638–644.
26. De Guglielmo Z, Avila M, Veitia D, Fernandes A, Venegas C, Correnti M. Detección de VPH en boca y cérvix de pacientes con diagnóstico citológico sugestivos de infección genital. *An. Sist. Santt. Navar*. 2012; 35(3): 445-454.
27. Spinoso V, Muniesa J. El virus del papiloma humano: ¿Un enemigo vencido?. *Boletín oncológico*. 2008; 17-49.
28. Pereira M, Lima G, Barem S. Association between human papillomavirus (HPV) and the oral squamous cell carcinoma: a systematic review. *J Bras Patol Med Lab*. 2014; 50(1): 75-84.
29. Toro R, Castro J, Contreras A, Del Villar M, González P, Álvarez M. Factores histológicos relacionados con resultados discordantes entre la biopsia y la prueba de ADN, en el diagnóstico del Virus Papiloma Humano (VPH). *Salus*. 2016; 20(2): 30-36.
30. Medina M.L., Medina M.G., Merino L.A. Consideraciones actuales sobre la presencia de papilomavirus humano en la cavidad oral. *Av Odontoestomatol*. 2010; 26(2): 71-80.
31. Gómez J, Sánchez B, Conde L, Ayora G, Puerto M, Gonzales M. Virus del papiloma humano en la cavidad bucal en adultos jóvenes sin patología oral. En 8th Cuban Congress on Microbiology and Parasitology, 5th National Congress on Tropical Medicine and 5th International Symposium on HIV/aids infection in Cuba. 2014.
32. Gomes G; Pereira J, de Castro D, *et al*, editors. *Papilomavírus Humano Como Fator de Risco para o Desenvolvimento do Carcinoma Bucal*. Paraíba: Realice: 2009.
33. Vidotti LR, Vidal FC, Monteiro SC, Nunes JD, Salgado JV, Brito LM, Lopes FF. *et al*. Association between oral DNA-HPV and genital DNA-HPV. *J Oral Pathol Med*. 2014; 43(4): 289–292

34. Shonia N, Gogilashvili K, Mepharishvili I, Muzashvili T, Burkadze G. Cytological Changes of Oral Cavity and of High/Low Risk HPV Detection in Women with Cervical Pathology. *Health*. 2015; 7(6): 715-722.
35. De Angelis N, Superlano A. Análisis Molecular del Virus del Papiloma Humano en cavidad bucal de pacientes con citología cervical positiva. [Tesis de pregrado]. Mérida-Venezuela: Facultad de Odontología-Universidad de Los Andes.
36. Jerez E, Zerpa R, Omaña O. Determinar el uso de la citología oral como medio de diagnóstico en la Facultad de Odontología de la Universidad de los Andes Mérida Venezuela. *Act.Biocl*. 2013; 3(5): 41-64.
37. Estrada G, Márquez M, González E. Infección por papilomavirus humano en pacientes con liquen plano bucal. *MEDISAN*. 2013; 17(5): 784-791.
38. Adamopoulou M, Vairaktaris E, Nkenke E, Avgoustidis D, Karakitsos P, Sioulas V, et al. Prevalence of human papillomavirus in saliva and cervix of sexually active women. *Gynecol Oncol*. 2013; 129(2): 395-400.
39. Martel M, Vintró L, Quer M, Virós P. Prevalencia del Virus Papiloma Humano asociado a carcinoma de orofaringe en una cohorte de pacientes. Estudio de las características epidemiológicas y repercusión pronóstica. [Tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2015.
40. Gangi G, Montilla B. Infección por Virus de Papiloma Humano en boca en trabajadores sexuales. [Tesis de pregrado]. Mérida-Venezuela: Facultad de Odontología-Universidad de Los Andes.
41. García A. Manual de exploración clínica médica en Venezuela. 1ra ed. Odontología- Universidad de Los Andes. Mérida-Venezuela: Consejo de Publicaciones; 2007.
42. Cecotti E, Sfoza R, Carzoglio J, Flichman J. El diagnóstico en la clínica estomatológica. 1ra ed. Editorial Mérida Panamericana; 2007.
43. Gómez M, Muñoz C. Histología, embriología e ingeniería tisular bucodental. 3ra ed. Editorial Médica Panamericana; 2009.
44. Garzón I. Estudio de marcadores de diferenciación epitelial en mucosa oral construida por ingeniería tisular. [Tesis doctoral]. España: Facultad de Medicina-Universidad de Granada. 2009.
45. Navarro M, González, Muñoz R, Alacantar F, Carmona D. Genotipificación de Papilomavirus Humano en cavidad oral de personal médico. *Revista Médica MD*. 2018; 8(2): 140-145.
46. Cháirez P, Vega M, Zambrano G, García A, Maya I, Cuevas J. Presencia del Virus Papiloma Humano en la Cavidad Oral: Revisión y Actualización de la Literatura. *Int. J. Odontostomat*. 2015; 9(2): 233-238.
47. Cardinal L. Anatomía e Histología normal el cuello uterino, la vagina y la vulva. En: Tatti S, autor. Colposcopia y patologías del tracto genital inferior en la era de la vacunación. 1ra ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2008. P. 3-7.
48. Hilario E. Morfología del cérvix uterino. Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea. 2007.
49. Vega A, Alvarez I, Toxqui M, Ensastegui L, Robles M. Conductas de riesgo para contraer el virus de papiloma humano en estudiantes. [Internet]. Cuba: Cuba Salud; 2018. [enero 2019]. Disponible en:

<http://www.convencionsalud2017.sld.cu/index.php/convencionsalud/2018/paper/viewFile/1942/947>

50. Trujillo T, Dominguez B, Susana R, Rios M, Hernandez M. Prevalencia del virus del papiloma humano en mujeres con citología negativa. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [online]. 2017; 43 (1): 1561-3062.
51. Rebolledo M, Arango H, Rebolledo R, Alonso I. Role of human papillomavirus in the development of oral carcinoma: a review. *Av Odontoestomatol*. 2016; 32(3): 135-144.
52. Premolli G, Villarreal J, Meinhard E, Percoco F, Percoco T, González A. Actualidad en el virus del papiloma humano y su potencial oncogénico. *Médicas UIS*. 2006; 19(04): 277-291.
53. Shigeishi H, Sugiyama, M. Risk Factors for Oral Human Papillomavirus Infection in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin Med Res*. 16; 8(10): 721-9.
54. Vasallo J, López R, De arriba L, Hernández G, López A. *Cient. Dent*. 2009; 6(2): 123-125.
55. Squiquera L. Virus de Papiloma Humano Revisión e Indicaciones Terapéuticas. *Rev. Argent. Dermatol*. 2006; 87: 28-41.
56. Sanabria J. Virus del Papiloma Humano. Artículo de Revisión. *Rev. Ciencias Médicas*. 2009; 13(4): 1561 – 3194.
57. Barrera J.M, Cabrera A.J. Características de las lesiones bucales producidas por papova-virus en pacientes que acuden al servicio de dermatología en el Hospital Vicente Corral Moscoso de la ciudad de cuenca 2013. [tesis de pregrado]. Cuenca Ecuador: Universidad de Cuenca. 2013.
58. Bustamante G, Martinez A, Tenahau I, Jimenez C, Lopez Y. Conocimiento y practicas de prevención sobre el virus del papiloma humano (VPH) en universitarios de la Sierra Sur Oxaca. *An. Fac. Med*. 2015; 76(4): 1025 – 5583.
59. Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad. Informe de utilidad terapéuticas de las vacunas frente a virus del papiloma humano. [base de datos de internet]. España: 2015 [consultado en noviembre de 2018]. Disponible en: <https://www.actasanitaria.com/wp-content/uploads/2015/03/documento1.pdf>
60. Sarduy M. Correlación citohistológica en las neoplasias intraepiteliales cervicales y en la identificación del VPH en esas lesiones. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2009; 35(1): 1561 – 3062.
61. Spinelli O, Altamirano E. Efecto citopático por el virus del papiloma humano (HPV). *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*. 2003; 1(1): 40-41.
62. Muscio L, González A. Virus del papiloma humano y cáncer bucal. *Acta Odontológica Venezolana*. 2013; 51(1): 1 – 15.
63. Flores A, Ruiz S, Aguiar P, Benitez V, Valle M, Molina L, et al. Micronucleos y anormalidades nucleares en células de la mucosa bucal de mujeres mexicanas con factores de riesgo para cáncer cervicouterino: estudio piloto. *El Residente*; 2018; 12(2): 56-61.
64. Hurtado J. Metodología de la Investigación holística. 7ma ed. Caracas: Servicio y proyecciones para América latina SYPAL; 2000.

- 65.** Rodríguez D, Pérez J, Sarduy M. Infección por el virus del papiloma humano en mujeres de edad mediana y factores asociados. Rev. Cubana de Ginecología y obstetricia.2014;40(2):218-232.
- 66.** Oviedo G, Arpaia A, Ratia E, Seco N, Rodríguez I, Ramírez Z. Factores de riesgo en mujeres con infección del virus papiloma humano. Rev. Chil Obstet Ginecol. 2004; 69(5): 343 – 346.
- 67.** Ruíz A, Bazán S, Mejía C. Hallazgos citológicos y factores de riesgo en citología cervical anormal en mujeres de pescadores del norte peruano, 2015. Rev. Chil obstet ginecol. 2017; 82(1): 26 -34.
- 68.** Escobar G. Relación entre las conductas sexuales y algunas patologías crónicas del tracto genital inferior femenino. Hacia la promoción de salud. 2007; 12: 165 – 177.

www.bdigital.ula.ve

ANEXO 1



UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA
MERIDA – VENEZUELA

HISTORIA CLÍNICA

Fecha: _____ N° Historia: _____ N° H.C: _____

Apellidos: _____	Nombres: _____	Cédula: _____
Edad: _____	Ocupación: _____	

Antecedentes Familiares:

SI	NO
----	----

1.- Enfermedades de transmisión
Sexual VPH (madre)

Antecedentes Personales:

1. Enfermedad inmunosupresora
2. Enfermedad Oncológica
3. Inicio de la actividad sexual
4. Ha tenido más de una pareja en los últimos 5 años
4. Práctica Sexo oral



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Nombre de la Investigación:

“Existencia citológica del Virus Papiloma Humano en cavidad bucal de pacientes portadoras a nivel cérvico-uterino”

La infección por Virus de Papiloma Humano es una de las enfermedades virales más difundidas en la población mundial ya que es transmitida por contactos sexuales cercanos y repetidos, por lo que en la actualidad es reconocida como de transmisión sexual. La gran mayoría de estas infecciones son asintomáticas o subclínicas, no originan ninguna manifestación clínica o morfológica y pasan desapercibidas a no ser que se haga una prueba molecular para detectar fragmentos del genoma en las células infectadas.

De esta manera se propone realizar un estudio clínico en mujeres que acuden a la consulta de ginecología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), para detectar la presencia de VPH en cavidad bucal de pacientes con diagnóstico citológico positivo.

INVESTIGADORES RESPONSABLES:

Br: QUINTERO DAYANA

Br: RONDÓN IRENE

Tutor: DRA. ROSALBA FLORIDO

En la primera visita al Servicio de Infecciones de Transmisión Sexual del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), se aplicará una ficha clínica (Anexo 1) para recolectar datos personales y citológicos. La información contenida en esta

historia clínica solo será manejada por los investigadores responsables para ser usada exclusivamente en esta investigación. Luego se procederá a la toma de muestra de carrillos.

1.- Toda paciente participante estará continuamente informada del curso de la investigación, de los resultados de los exámenes y de los tratamientos. Si tiene cualquier duda durante cualquier fase del estudio. Queja o molestia, tiene derecho a contactar y ser atendida por los responsables del estudio (Brs. Quintero Dayana y/o Rondón Irene).

2.- Toda paciente está en su derecho de negarse a participar o abandonar el estudio en cualquiera de sus fases sin que ello conlleve represarías o pérdida de algún beneficio.

3.- Los beneficios esperados como resultados de la investigación, consisten en el diagnóstico oportuno y veraz de infecciones de transmisión sexual, en particular VPH y el tratamiento según el caso.

4.- No se usara ningún resultado de exámenes o imágenes sin su consentimiento expreso y en todo caso se protegerá su identidad.

5.- Todos los datos, especialmente los publicados al término de la investigación, mantendrán el compromiso de confidencialidad y sin causar identificación o daño personal.

DECLARACION DE LA PARTICIPACION VOLUNTARIA

Declaro haber comprendido el propósito y los términos de mi participación en el proyecto de investigación **“Existencia citológica del Virus Papiloma Humano en cavidad bucal de pacientes portadoras a nivel cérvico-uterino”** el cual consiste en un estudio clínico que servirá para determinar la presencia de VPH en la cavidad bucal.

Declaro entender también que mi participación es voluntaria y que en cualquier momento de la investigación, puedo retirarme de la misma si así lo deseo, sin que mi decisión conlleve a represarías o a la pérdida de cualquier beneficio como producto de investigación.

Así declaro y firmo en Mérida, a los ___ días del mes de _____ del año 20___

Firma del Participante

Firma del Testigo

DECLARACION DE LOS INVESTIGADORES

Luego de haber explicado detalladamente al Sr(a)._____. La naturaleza del protocolo de investigación mencionado, certifico mediante la presente que, a mi leal saber, la participante que firma este formulario de CONSENTIMIENTO comprende los requerimientos, riesgos y beneficios de su participación. Este CONSENTIMIENTO establece un común acuerdo con la persona participante, con el tiempo previo que sea necesario para que esta última pueda ampliar su consulta y comprenderla, de manera que pueda tomar conscientemente la decisión de participar en la investigación.

Firma de los Investigadores

www.bdigital.ula.ve