

**Detección de Virus Papiloma Humano en mucosa  
oral de mujeres con presencia del virus en  
lesiones del tracto genital inferior**

## Introducción

El cáncer de cuello uterino ocupa el séptimo lugar en frecuencia en el mundo y el segundo en mujeres, después del cáncer de mama. Se estiman 530.000 nuevos casos de cáncer invasor de cérvix por año, lo que representa el 10% de todos los cánceres en mujeres. Las muertes a raíz de esta enfermedad son más de 275.000 por año y de ellas el 86% ocurren en las regiones menos desarrolladas del planeta <sup>(1)</sup>. El Virus Papiloma Humano (VPH) es un virus de ADN de doble cadena, epiteliotrófico, perteneciente a la familia Papilomavirus <sup>(2)</sup>. El VPH se ha convertido en una de las causas más comunes de infecciones de transmisión sexual y está bien establecido que es la principal causa de carcinoma cervical <sup>(3)</sup>. En el año 1995 la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer concluye que el VPH es un factor causal obligado y necesario para el desarrollo de carcinoma de cérvix y sus precursores <sup>(4)</sup>. Así mismo se ha demostrado que las infecciones persistentes son el factor causal mayor tanto de carcinoma como sus precursores (lesiones escamosas intraepiteliales (SIL) de alto y bajo grado) <sup>(5)</sup>. Se han descrito más de 200 genotipos de papilomavirus que infectan la piel y mucosas, éstos pueden ser clasificados de acuerdo a su agresividad en tres grupos <sup>(6)</sup>. Los tipos de VPH clasificados de alto riesgo son: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82. Los de probable alto riesgo son: 26, 53 y 66 y entre los de bajo riesgo se encuentran: 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 y 81.

El cáncer de cabeza y cuello es la 5<sup>o</sup> causa de cáncer y la sexta causa de muerte asociada a cáncer a nivel mundial <sup>(7,8)</sup>. El cáncer de mucosa oral se encuentra definido como un grupo heterogéneo de lesiones malignas que involucran diferentes sitios con factores de riesgo similares <sup>(9)</sup>. Más allá del sitio anatómico donde se localicen estos tumores malignos, más del 90% son carcinomas de células escamosas de la mucosa oral <sup>(10)</sup>. En numerosos estudios se ha reportado que la infección por VPH oral se asocia con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello <sup>(11, 12,13,14)</sup>.

Tanto el carcinoma cervical como el carcinoma de cavidad oral presentan factores de riesgo en común como el consumo de tabaco y alcohol, así como el tipo de práctica sexual realizada. La infección por VPH en la cavidad oral está asociada a comportamientos sexuales de riesgo, principalmente sexo orogenital <sup>(10,15)</sup>. Sin embargo, el contacto boca a boca y la transmisión vertical son también modos de transmisión de este virus a la cavidad oral <sup>(16,17,18)</sup>.

Estudios previos sugieren que la infección oral por VPH conjuntamente con la infección sexual estaría asociada al comportamiento sexual <sup>(19,20,21,22,23)</sup>. Esto se ve respaldado por el hecho de que haya concordancia en los tipos virales que infectan diferentes mucosas; encontrándose como principales factores de riesgo los genotipo 16 y 18, y en nuestra población también el genotipo 52 <sup>(9,24,25)</sup>. En los pocos estudios en los cuales las mucosas oral y anogenital fueron analizadas en busca de infección por VPH, la frecuencia de infección oral aparenta ser menor que la anogenital <sup>(26,27,28,29,30)</sup>.

La finalidad de este estudio es determinar la frecuencia de VPH en la cavidad oral de mujeres atendidas en nuestra institución con diagnóstico histopatológico de lesiones cervicales, comparando la concordancia de los genotipos en estas dos localizaciones y poder relacionarlo con las prácticas sexuales de la paciente.

## **Objetivos**

### I - Objetivos Generales:

Evaluar la presencia de VPH y sus diferentes genotipos en mucosa oral de pacientes que son portadoras de lesiones cervicales de alto y bajo grado.

### II- Objetivos Específicos:

Identificar la relación entre la presencia del virus en los diferentes epitelios y las conductas sexuales de la paciente.

Asociar la forma de presentación de las lesiones, en las distintas localizaciones con los diferentes subtipos virales.

## **Materiales y Métodos**

Diseño: estudio observacional de corte transversal analítico.

Lugar de trabajo: - Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología

- Instituto de Virología de la Universidad Nacional de Córdoba

- Facultad de Odontología de la Universidad Nacional de Córdoba

Pacientes:

Casos Problema: se reclutaron 50 casos que se dividieron en dos grupos etarios: uno conformado por menores de 18 años y otro con pacientes mayores a 30 años.

Criterios de inclusión: se incluyeron mujeres que tenían diagnóstico de lesiones del tracto genital inferior (SIL de alto grado/Ca in situ/condilomas acuminados de vulva o vagina) de diagnóstico reciente, confirmado histológicamente y con capacidad mental y física para brindar respuestas confiables.

Criterios de exclusión: pacientes inmunocomprometidas o con diagnóstico de lesiones invasoras de cérvix.

Casos control: se reclutaron 50 casos controles cuyas edades estarán comprendidas en un margen de 10 años comparados con los casos problema. En el grupo de pacientes menores de 18 años se tomó como límite inferior los 15 años y, no colocándose límite superior alguno con respecto a la edad, siempre que la paciente continuara siendo sexualmente activa.

Criterios de inclusión: pacientes con citología y colposcopia negativas, sin antecedentes de enfermedad cervical ni tratamientos relacionados con lesiones del tracto genital inferior.

Criterios de exclusión: antecedentes de tratamientos previos, HIV positivo, receptores de órganos, en tratamiento con quimio o radioterapia, antecedente de cáncer de mama, ovario, endometrio, colon o cérvix.

Los grupos etarios fueron divididos de esa manera para poder valorar: en el grupo de menores de 18 años el impacto de la vacuna y en las pacientes mayores de 30 años la persistencia del virus, ya que está demostrado que cuando éste se encuentra por encima de esa edad hay mayor riesgo de progresión de la enfermedad a lesiones invasoras debido a la presencia de cepas de alto grado.

La información fue clasificada de acuerdo a la edad, factores de riesgo (alcohol, tabaco), factores relacionados a la práctica sexual de la paciente (inicio de relaciones sexuales, número de parejas sexuales, presencia de sexo oral en la pareja), diagnóstico histopatológico, colposcópico y citológico de las lesiones, utilización de la vacuna (número de dosis, tipo de vacuna utilizada).

## Protocolo de Estudio:

*Recolección de la muestra:* a todas las pacientes previo a ser incluidas en el estudio se les realizó un Papanicolau y una colposcopia para determinar la presencia de lesiones de alto o bajo grado que se confirmarán posteriormente con el estudio histopatológico. Se realizó la toma con cepillo para la detección de ADN de VPH tanto a nivel cervical como de la mucosa oral y fueron colocadas en medio de transporte. Las muestras estuvieron tomadas por el personal de ginecología que participaba del trabajo. Para la toma de las muestras de cavidad oral el médico fue previamente instruido por especialistas en Estomatología de la Facultad de Odontología.

Todas las participantes firmaron un consentimiento informado y respondieron un cuestionario que es de autollenado para la determinación de factores de riesgo.

Las muestras para citología oncológica se analizaron con coloración de Papanicolau y se informaron según nomenclatura Bethesda; las mismas se obtuvieron con espátula de Ayre y cepillo endocervical y fueron fijadas en alcohol al 96%. El estudio colposcópico se realizó con Test de Hinselman y Prueba de Schiller.

El análisis histopatológico fue realizado en el servicio de Anatomía Patológica de nuestra institución. Las muestras fueron teñidas con la técnica hematoxilina-eosina.

Las muestras recogidas por cepillado se analizaron por la técnica de PCR. La *extracción del ADN de las muestras* se realizó utilizando el equipo comercial AxyPrep Body Fluid Viral DNA/RNA Miniprep Kit de Axygen, con las condiciones que el fabricante describe en su protocolo. Posteriormente se procedió a la *Detección de VPH por PCR con "primers" genéricos* que se basa en la utilización de los llamados "primers" degenerados MY09 (5' CGTCCMARRGGAWACTGATC-3) y MY11 (5'-GCMCAGGGWCATAAYAATGG-3) (Manos y col, 1992), estos permiten amplificar un fragmento de aproximadamente 450 pares de bases, correspondientes a la región L1 del genoma viral. Por ser esta altamente conservada, es posible de esta manera detectar un amplio espectro de VPH que habitualmente infectan el tracto anogenital. La mezcla madre para la realización de la PCR utilizando los "primers" nombrados, se compuso de un buffer 5X GoTaq (Promega) con una concentración final de 1X; 2,5 mM de Mg Cl<sub>2</sub>; 240µM de cada mezcla de dNTPs; 1µM de cada "primer" y 0,04U/µl de Taq polimerasa (Promega), obteniéndose un volumen final de 50µl. El programa para la amplificación se inició con una incubación de 3 minutos a 94°C seguida de 35 ciclos de 1 minuto a 94°C, 1 minuto a 55°C y 1 minuto a 72°C, se finalizó con una incubación de 5 minutos a 72°C.

A continuación se realizó el *análisis de los productos de la PCR por electroforesis en gel de agarosa*: se preparó un gel de agarosa al 1,5% en buffer TBE 1X. Se observó la aparición de bandas del tamaño del fragmento amplificado al exponerlo a luz UV en el transiluminador. Por último se hizo la *Detección del genotipo de VPH por el estudio del polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP)*: se adicionó a 12,5µl del producto de la PCR, 12µl de buffer y 2 µl de cada una de las siguientes enzimas: BamHI, Ddel, HaeIII, HinfI, PstI, RsaI, y Sau3AI/MboI para realizar la digestión enzimática, luego se incubó de 2 a 4 horas a 37°C. Los productos fueron analizados en un gel de agarosa al 2% en un buffer TBE 1X el cual se dejó correr de 1 a 2 horas. Se sembró un control sin digerir del producto de 450pb.

Análisis estadístico: para el análisis se trabajó con un nivel de significación del 95%.

Las variables categóricas fueron descritas a partir de la distribución de sus frecuencias y las variables mesurables a partir de las medidas de resumen.

El test de Chi al cuadrado se utilizó para realizar las comparaciones y determinar la probable asociación entre las variables categóricas como: la presencia en distintas localizaciones, los factores de riesgo, los factores asociados a las prácticas sexuales de la pareja, la edad, la asociación de los serotipos de VPH a las diferentes lesiones, así como la utilización o no de la vacuna.

Consideraciones Éticas: el protocolo de investigación fue analizado y aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Nacional de Clínicas. Todas las participantes firmaron un consentimiento informado y respondieron un cuestionario para determinar factores de riesgo.

## Resultados

Del total de pacientes estudiadas, en el grupo problema el rango etario se encontró entre 18 y 67 años, las cuales fueron divididas en dos grupos etarios de acuerdo a la implicancia ello tiene en las infecciones por este virus, obteniéndose así una distribución del 26% (13) para las menores o igual a 35 años y del 74% (37) en mayores de 35 años, en el grupo de casos controles la distribución fue del 44% (22) y 56% (28) respectivamente (Figura 1).

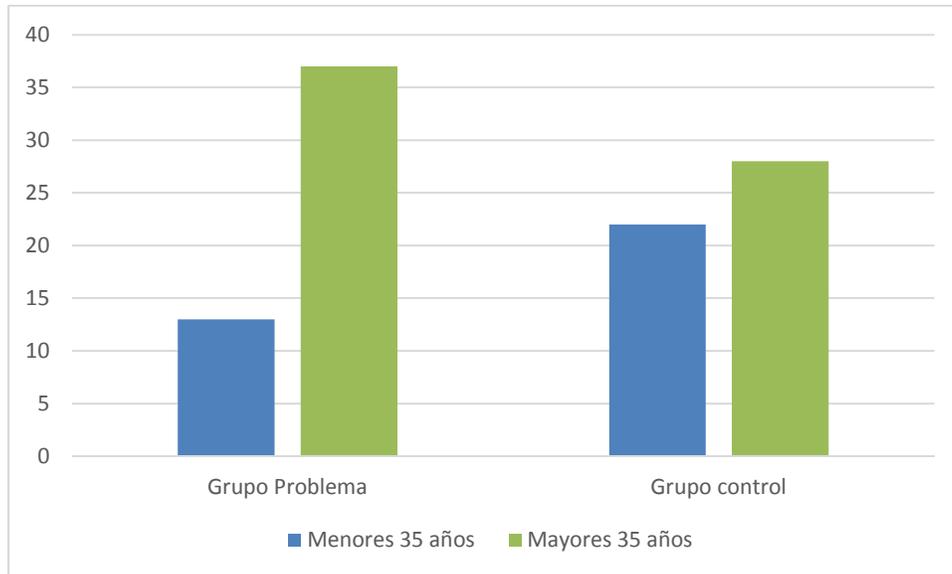


Figura 1. Distribución etaria en ambos grupos de estudio

El análisis estadístico no demostró predominancia del diagnóstico histológico previo de acuerdo a los rangos etarios tomados en cuenta al realizar el análisis individualizado de mayores de 35 años o menores de esa edad.

Tabla 1. Presencia del virus a nivel genital teniendo en cuenta pacientes mayores de 35 años.

F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo.	3,72	1	3,72	0,08	0,7748
HPV GENITAL	3,72	1	3,72	0,08	0,7748
Error	1474,17	33	44,67		
Total	1477,89	34			

Tabla 2. Test de Fisher para detección del virus en mayores de 35 años en mucosa genital.

HPV GENITAL	Medias	n	E.E.
POSITIVO	42,75	4	3,34 A
NEGATIVO	43,77	31	1,20 A

Tabla 3. Presencia del virus a nivel oral teniendo en cuenta pacientes mayores de 35 años.

F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo.	29,34	1	29,34	0,67	0,4194
HPV ORAL	29,34	1	29,34	0,67	0,4194
Error	1448,54	33	43,90		
Total	1477,89	34			

Tabla 4. Test de Fisher para detección del virus en mayores de 35 años en mucosa oral.

HPV ORAL	Medias	n	E.E.
POSITIVO	40,67	3	3,83 A
NEGATIVO	43,94	32	1,17 A

Dentro del grupo con patología del tracto genital inferior previa, el 82% (41) presentaban diagnóstico de SIL de bajo grado y el 8 % (9) presentaban diagnóstico de SIL de alto grado, correspondiendo el 66.6% de los SIL de alto grado a mayores de 35 años y el 33.3 % a menores de esa edad (Figuras 2 y 3).



Figura 2. Distribución de las lesiones.

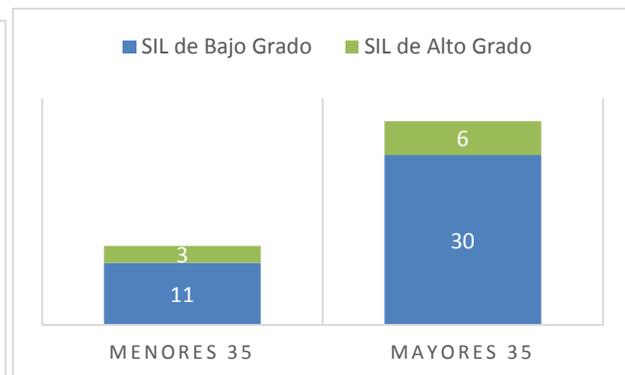


Figura 3. Distribución de las lesiones de acuerdo a la edad.

Dentro del grupo problema, actualmente se encontraban presentando imágenes colposcópicas anormales un 62% de las pacientes con un 38% de pacientes sin lesiones al examen. Así mismo, dentro de este grupo 25 pacientes (50%) habían recibido tratamiento previo, de éstas, 13 (54%) tenían sus colposcopías actuales normales y 12 (46%) presentaban el estudio patológico (Figura 4). Dentro de las pacientes con tratamiento previo un 15% tuvieron detección positiva del virus a nivel genital y un 7% a nivel bucal.

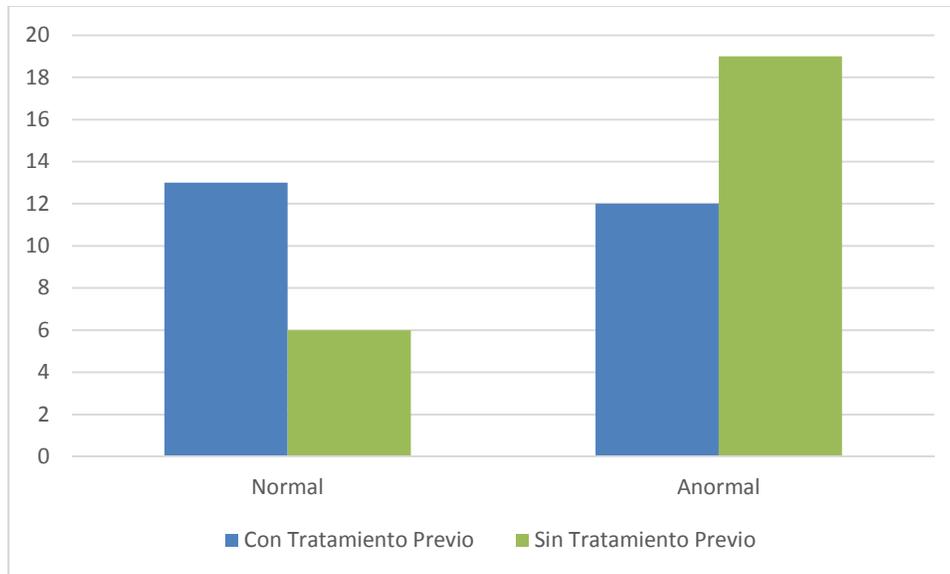


Figura 4. Resultados colposc6picos en las pacientes del grupo problema comparando las que tenían tratamiento previo y las que no lo habían recibido.

En el grupo de pacientes con diagn6stico previo de patología por el virus se detect6 la presencia del virus en el 12% (6) de las muestras de mucosa genital y en el 10% (5) de las muestras de mucosa oral. La presencia de virus de alto grado fue del 50%, de bajo grado del 17% y no se pudieron identificar los genotipos en un 33% de las muestras de mucosa genital y de 40%, 20% y 40% en mucosa oral respectivamente.

Con respecto a los diagn6sticos presentados por las pacientes, las que tenían diagn6stico de SIL de bajo grado fueron las que presentaron mayor persistencia del virus 66.6% vs 33.3% (pacientes con SIL de alto grado) a nivel genital, encontrándose un 25% con virus de alto riesgo, 25% con bajo riesgo y un 50% no valorable por la carga viral baja, mientras que en las que presentaban antecedente de lesi6n de alto grado y ahora se identific6 nuevamente el virus 6stos eran en el 100% de los casos de alto riesgo. A nivel bucal el 80% de las pacientes habían presentado lesiones de bajo grado y s6lo un 20% de alto grado.

Al realizar el an6lisis estadístico, sin embargo, no se pudo demostrar la asociaci6n entre diagn6stico histol6gico previo y detecci6n del virus tanto en mucosa genital (Tablas 5 y 6) y oral (Tablas 7 y 8).

Tabla 5. Detecci6n del virus en mucosa genital de acuerdo al diagn6stico histol6gico previo.

	DIAGNOSTICO NEGATIVO	POSITIVO	Total
SIL AG	7	2	9
SIL BG	37	4	41
Total	44	6	50

Tabla 6. Test de Chi- Cuadrado de la detección viral a nivel genital.

Estadístico	Valor	gl	P
Chi Cuadrado	1,09	1	0,2973
Pearson			
Chi Cuadrado MV-G2	0,94	1	0,3315

Tabla 7. Detección del virus en mucosa oral de acuerdo al diagnóstico histológico previo.

	DIAGNOSTICO NEGATIVO	POSITIVO	Total
SIL AG	8	1	9
SIL BG	37	4	41
Total	45	5	50

Tabla 8. Test de Chi- Cuadrado de la detección viral a nivel oral.

Estadístico	Valor	gl	P
Chi Cuadrado	0,02	1	0,9023
Pearson			
Chi Cuadrado MV-G2	0,01	1	0,9035

Lo que nos fue factible demostrar en este grupo es que la presencia del virus a nivel de la mucosa genital es un factor de riesgo para que esté presente en la mucosa oral (p 0,0423) (Tablas 9 y 10). Esta asociación no fue posible demostrarla en el grupo control.

Tabla 9. Presencia del virus en mucosa oral de pacientes con presencia del mismo a nivel genital.

	HPV GENITAL NEGATIVO	POSITIVO	Total
NEGATIVO	41	3	44
POSITIVO	4	2	6
Total	45	5	50

Tabla 10. Test de Chi-Cuadrado de la relación entre ambas mucosas y la presencia viral.

Estadístico	Valor	gl	P
Chi Cuadrado	4,12	1	0,0423
Pearson			

En el grupo control el virus se encontraba presente en mucosa genital en el 24% (12) de las pacientes mientras que en mucosa oral se encontraba presente en el 18% (9) de ellas (Figura 7). Dentro de estas, en la mucosa genital, 66.6% eran de alto grado y el 33.3% no valorables sin haberse encontrado cepas de bajo riesgo, mientras que en la mucosa oral el 77% fue de alto grado, el 23% no valorable y tampoco se encontraron virus de bajo riesgo (Figura 9).

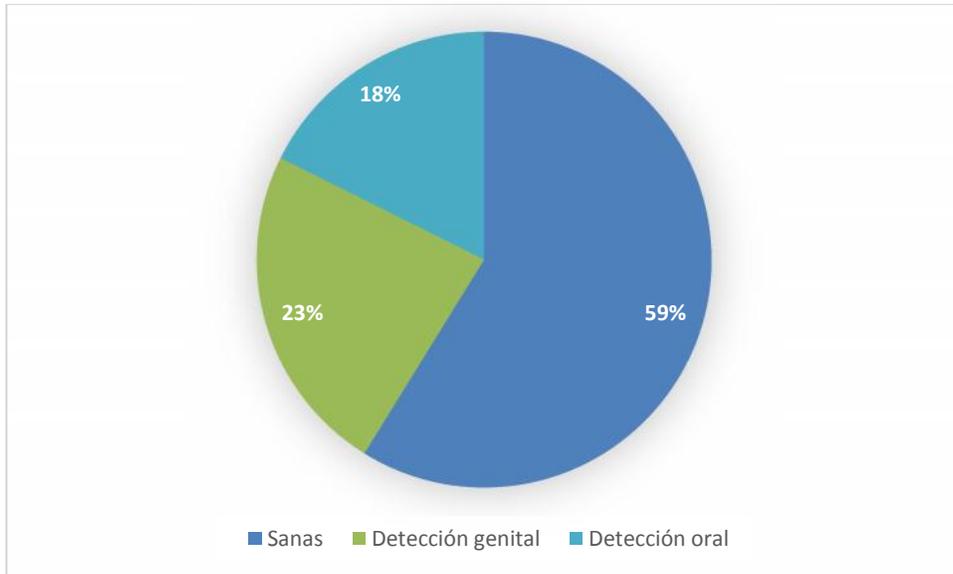


Figura 8. Detección de la presencia del virus en las diferentes mucosas de paciente sanas.

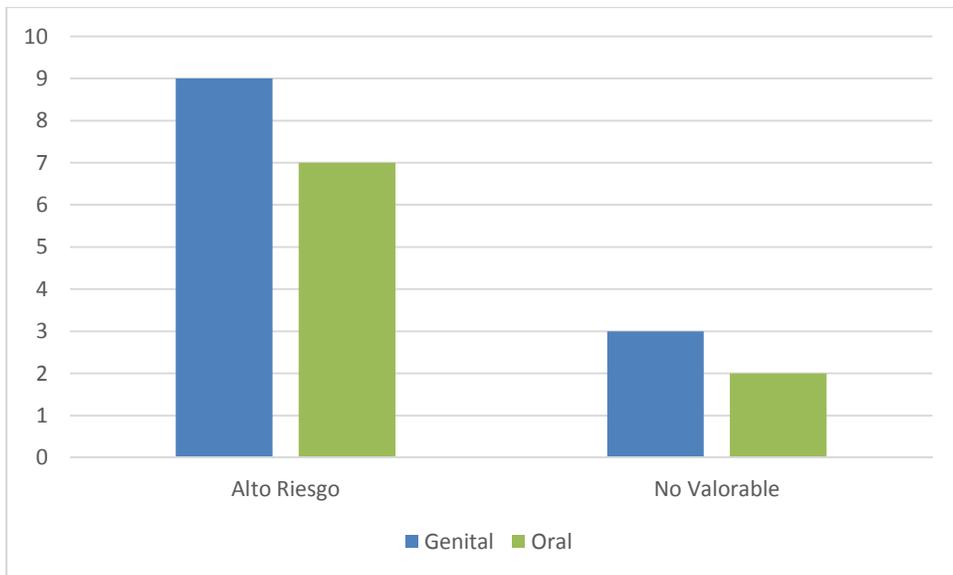


Figura 9. Distribución de los genotipos virales encontrados en las diferentes mucosas.

Dentro de los genotipos encontrados, en las pacientes del grupo problema se identificaron los tipos 6-16 y 31 (Figura 10), mientras que en el grupo control los genotipos identificados fueron 16-31-52 y 58 (Figura 11), siendo en ambos grupos el genotipo 16 el más prevalente (45 y 52% respectivamente).

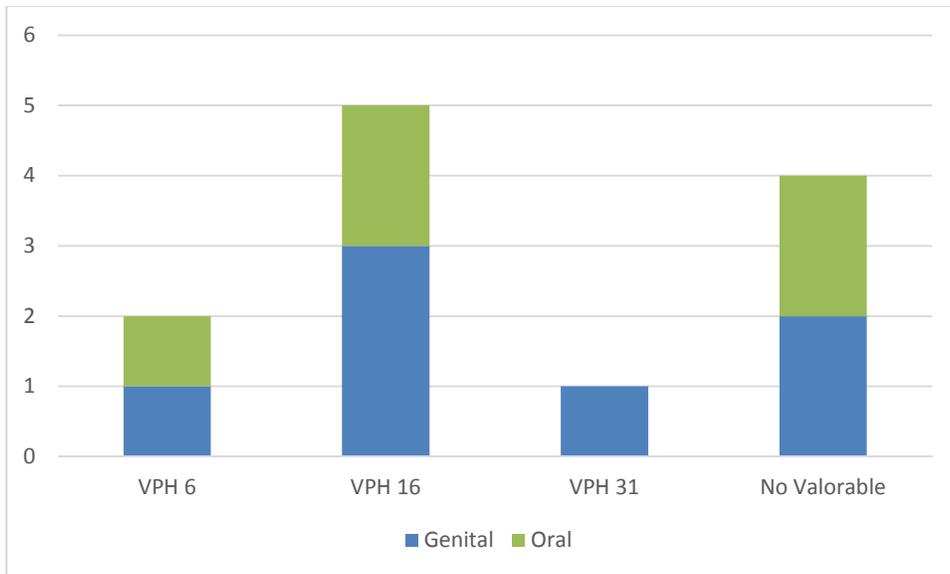


Figura 10. Distribución de los distintos genotipos virales en el grupo problema.

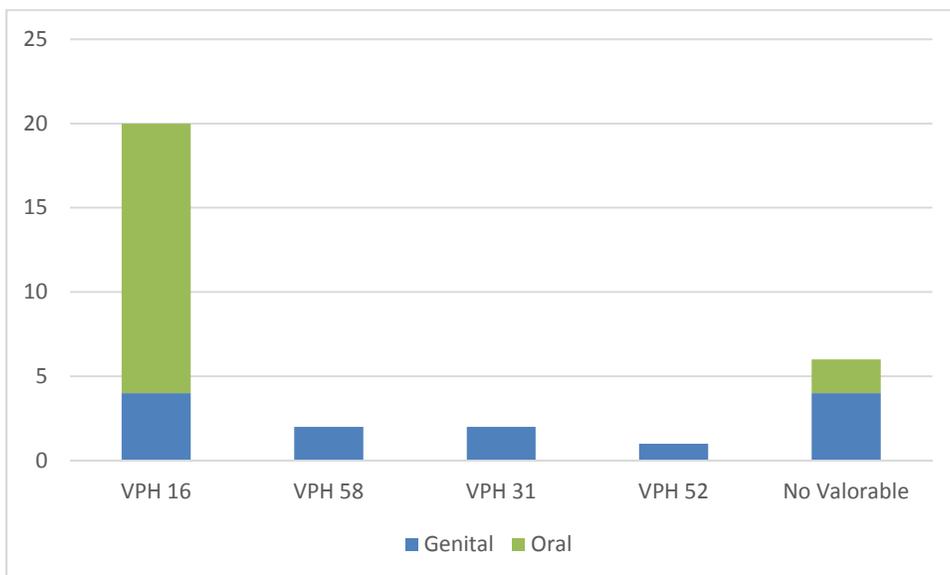


Figura 11. Distribución de los distintos genotipos virales en el grupo control.

Se pudo observar que en un 18% de las pacientes problema tuvieron detección del virus en ambas mucosas, coincidiendo los genotipos y un 10% solo presentaba el virus a nivel bucal sin ser detectado en tracto genital inferior. Encontrándose solo en una paciente la presencia de dos cepas simultáneas.

En el grupo control el 14% (3) tuvo diagnóstico del virus en ambas mucosas pudiéndose corroborar el mismo genotipo solo en una de ellas ya que en las otras no fue valorable debido a la baja carga viral que presentaban y un 28% solo tenían presencia del virus a nivel bucal. Al igual que en el grupo problema una sola paciente presentaba dos tipos virales de forma simultánea.

Al analizar la relación entre la edad de inicio de relaciones sexuales (Tabla 11), número de parejas (Tabla 12) y tipo de práctica sexual (Tabla 13) no se encontraron datos estadísticamente significativos en ninguno de los dos grupos de estudio.

Tabla 11. Relación entre la edad de inicio de relaciones sexuales y la detección del virus en mucosa oral y genital en el grupo problema.

F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo.	4,14	2	2,07	0,12	0,8914
HPV GENITAL	3,97	1	3,97	0,22	0,6405
HPV ORAL	0,03	1	0,03	1,6E-03	0,9678
Error	826,39	46	17,96		
Total	830,53	48			

Tabla 12. Análisis de la relación entre el número de parejas sexuales y la presencia del virus en ambas mucosas en pacientes con diagnóstico previo de patología en el tracto genital inferior.

F.V.	SC	gl	CM	F	p-valor
Modelo.	13,37	2	6,68	0,58	0,5638
HPV GENITAL	5,13	1	5,13	0,45	0,5079
HPV ORAL	11,54	1	11,54	1,00	0,3221
Error	529,98	46	11,52		
Total	543,35	48			

Tabla 13. Influencia del tipo de práctica sexual en la positividad del virus en mucosa genital y oral.

SEXO ORAL	NEGATIVO	POSITIVO	Total
NO	12	1	13
SI	33	4	37
Total	45	5	50

Estadístico	Valor	gl	p
Chi Cuadrado Pearson	0,10	1	0,7471
Chi Cuadrado MV-G2	0,11	1	0,7409
Irwin-Fisher bilateral	0,03	>	0,9999

Sólo dos pacientes presentaban lesiones bucales al momento del estudio, una de ellas con presencia del virus y otra sin.

## Discusión

En el estudio realizado el porcentaje de VPH detectado fue del 15% en la mucosa del tracto genital inferior y del 7% en la mucosa oral de pacientes que habían presentado previamente diagnóstico de infección por el virus. En las pacientes del grupo control la detección fue del 24% en la mucosa genital y del 16% en la mucosa oral, estas cifras fueron inferiores a las descriptas para la región (entre 41 y 64%)<sup>(9)</sup>.

En la detección del virus de alto grado encontramos un 45% en el grupo problema y un 52% en los casos controles, lo cual se encontraba dentro de los rangos de la población general (30-73%)<sup>(31,32)</sup>.

Nuestro estudio muestra que la mayoría de las pacientes con diagnóstico previo presentaban lesiones de bajo grado 82% y solo un 8% presentaban lesión de alto grado. Pudimos observar que la mayoría de las pacientes en las que se detectó la presencia del virus habían tenido una lesión de bajo grado previamente, sin poder demostrar estadísticamente ninguna asociación entre lesión previa y el genotipo viral presente al momento, probablemente debido a un n insuficiente.

Si bien la mayor parte de la detección del virus se encontró en lesiones previas de bajo grado, esto puede deberse a la diferencia en el número de pacientes que tenían diagnóstico previo de SIL de bajo grado que era mucho mayor a las que tenían diagnóstico de SIL de alto grado.

Aunque encontramos tres genotipos diferentes en nuestras muestras, el más frecuente de los VPH de alto riesgo identificados fue el genotipo 16 y el 6 para los de bajo grado. Esta mayor frecuencia de detección de este genotipo coincide con los reportes de estudios que se realizaron previamente<sup>(5,32,33)</sup>.

Si bien no obtuvimos diferencias significativas entre el diagnóstico de VPH 16 y el diagnóstico previo asociado este se encontró tanto en lesiones de bajo grado como de alto grado, siendo el único genotipo encontrado en estas últimas lo cual se encuentra en concordancia con los trabajos de otros autores<sup>(34,35)</sup>.

La detección de infección múltiple encontrada fue en un solo caso donde se asociaban los genotipos 16 y 31, la paciente había presentado previamente lesión de alto grado.

Lo que es interesante observar, ya que muchas de las pacientes tenían tratamiento previo de sus lesiones es, como disminuyó la carga viral en las mismas. Del total de 50 pacientes 26 (46%) aún continuaban con imágenes anormales en la colposcopia y en 4 (15%) persistía la presencia del virus. Una sola de ellas había presentado una lesión de alto grado y era la que actualmente se encontraba presentando infección múltiple (genotipos 16-31). En las otras pacientes el diagnóstico había sido de lesión de bajo grado donde se habían implementado tratamientos destructivos locales lo que hizo que en dos de ellas no fuera posible la determinación del genotipo por la baja carga viral.

Resultado interesantes encontramos en el grupo control en el cual a pesar de no presentar lesiones al examen colposcópico ni en el estudio citológico obtuvimos una

detección del 24% a nivel genital, cifra mayor que la encontrada en el grupo problema, esto tal vez influenciado por tratamientos previos.

Al igual que en el grupo problema, se encontraron varios genotipos virales, en este caso fueron 5 los identificados, en los que continuaban siendo el VPH 16 el que aparecía con mayor frecuencia. Sin embargo en un 33% de los casos no fue posible identificar el genotipo viral y en ninguna de las pacientes se detectó VPH de bajo grado. Los genotipos que siguieron en frecuencia fueron los VPH 31 y 58 <sup>(36,37)</sup>. en este grupo también hubo un solo grupo de multiinfección coincidiendo nuevamente 16 y 31.

Analizando la detección del virus a nivel de la mucosa oral tuvimos una positividad del 7% en el grupo problema y del 16% en el grupo control, repitiéndose nuevamente la diferencia en la cantidad de pacientes infectadas que se encontraba a nivel genital.

En el grupo problema la presencia del virus fue principalmente en pacientes con diagnóstico previo de SIL de bajo grado (80%) pero al igual que en tracto genital inferior el genotipo 16 fue el mayormente identificado.

En el grupo control la totalidad de las pacientes estudiadas el estudio fue positivo para el genotipo 16 y en sólo 2 de ellas no fue posible la determinación.

Dentro de las pacientes problema hubo una escasa correlación de la presencia del virus a nivel bucal y genital presentándose en solo dos de ellas pero coincidiendo en ambos casos el genotipo 16.

En el grupo control la identificación del virus en ambas mucosas de forma concomitante solo se realizó en 3 pacientes, encontrándose nuevamente el VPH 16 como responsable. Aunque estos datos parecerían aportar una clara asociación de contagio de la infección de ambas zonas pudimos obtener una asociación estadísticamente significativa en el grupo problema (Chi Cuadrado Pearson  $p = 0,0423$ ) la cual no se pudo obtener en el grupo sano (Chi Cuadrado Pearson  $0,52$   $p = 0,4691$ ) los cuales fueron demostrados en otros trabajos previos <sup>(6)</sup>.

A pesar de haber obtenido una asociación entre ambas localizaciones del virus pudimos obtener una clara relación entre tipo de práctica sexual, edad de inicio de relaciones sexuales y número de parejas con la presencia del virus en ambas mucosas lo cual ha sido demostrado por otros autores <sup>(7)</sup>.

Debido a que muy pocas pacientes habían colocado la vacuna, no se pudo realizar un análisis sobre la efectividad y resultados de la misma.

## **Conclusiones**

Luego de este estudio podemos concluir que el VPH tiene una alta prevalencia en la población produciendo lesiones a nivel del tracto genital inferior. El principal involucrado en la lesiones es el genotipo 16, el cual tiene una alta incidencia tanto en lesiones de bajo como de alto riesgo.

Si bien no podemos aseverar que el tipo de práctica sexual influya en la transmisión del virus entre ambas localizaciones, es factible afirmar que el tener la presencia del virus a nivel genital se relaciona y sería un factor de riesgo para tener la infección a nivel oral.

Como parte de éste análisis podemos inferir además que el instaurar un tratamiento oportuno al ser detectada la lesión influirá en la negativización de la presencia del virus o en la disminución de la carga viral aunque la paciente continúe presentando lesiones en la colposcopia y que la simple presencia de una imagen patológica en el estudio colposcópico no asegura la presencia del virus así como la ausencia de ésta no significa una negatividad del mismo.

## Bibliografía

1. Tchounga BK, Jaquet A, Coffie PA, Horo A, Sauvaget C, Adoubi I, Guie P, Dabis F, Sasco AJ, Ekouevi DK. Cervical cancer prevention in reproductive health services: knowledge, attitudes and practices of midwives in Côte d'Ivoire, West Africa. *BMC Health Services Research*. 2014(14):165.
2. Saini R, Khim TP, Rahman SA, Ismail M, Tang TH. High-risk human papillomavirus in the oral cavity of women with cervical cancer, and their children. *Virology Journal*. 2010(7):131
3. Kulkarni SS, Vastrad PP, Kulkarni BB, Markande AR, G.S.Kadako<sup>1</sup>, Hiremath SV, Kaliwal S, Pati S, Gail PB. Prevalence and Distribution of High Risk Human Papillomavirus (HPV) Types 16 and 18 in Carcinoma of Cervix, Saliva of Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma and in the General Population in Karnataka, India. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2011(12): 645-648.
4. Bosch FX, Manos MM, Muñoz N, Sherman M, Jansen AM, Peto J. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst*. 1995; 87(11): 796-802.
5. Paaso AE, Louvanto K, Syrjanen KJ, Waterboer T, Grenman SE, Pawlita M and Syrjanen SM. Lack of type-specific concordance between human papillomavirus (HPV) serology and HPV DNA detection in the uterine cervix and oral mucosa. *Journal of General Virology*. 2011(92): 2034–2046.
6. Sánchez-Vargas LO, Díaz-Hernández C, Martínez-Martínez A. Detection of Human Papilloma Virus (HPV) in oral mucosa of women with cervical lesions and their relation to oral sex practices. *Infectious Agents and Cancer*. 2010: 5-25.
7. Vogt SL, Gravitt PE, Martinson NA, Hoffmann J and D'Souza G. Concordant oral-genital HPV infection in South Africa couples: evidence for transmission. *Frontiers in Oncology*. 2013(3):303.
8. Zonta MA, Monteiro J, Santos Jr. G, Campos Pignatari AC. Oral infection by the Human Papilloma Virus in women with cervical lesions at a prison in São Paulo, Brazil. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012 (78):66-72.
9. Venezuela RF, Talavera A, Frutos MC, Kiguen AX, Monetti MS, Sollazo M, Panico R, Ferreyra de Prato R, Cuffini CG. Human Papillomavirus (HPV) in Oral Cavity Lesions: Comparison with Other Oral Cancer Risk Factors. *Journal of Microbiology Research* 2013(6): 228-233.
10. Kristina R. Dahlstrom, Diana Bell, Duncan Hanby, Guojun Li, Li-E. Wang, Qingyi Wei, Michelle D. Williams, Erich M. Sturgis. Socioeconomic characteristics of patients with oropharyngeal carcinoma according to tumor HPV status, patient smoking status, and sexual behavior. Received: February 27, 2015; Accepted: June 9, 2015; Published Online: June 25, 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2015.06.005>.
11. Pereira de Lima MA, Lima da Silva CG, Baram Rabenhorst SH. Association between human papillomavirus (HPV) and the oral squamous cell carcinoma: a systematic review. Associação entre o papilomavírus humano (HPV) e o carcinoma de células escamosas oral: uma revisão sistemática. *J Bras Patol Med Lab*. 2014(50): 75-84.
12. Matshushita K, Sasagawa T, Miyashita M, Ishizaki A, Morishika A, Hosaka N, Saikawa K, Hoshina S, Bi X and Hoshina H. Oral and cervical human Papillomavirus infection among female sex worker in Japan. *Jpn. J Infect*. 2011(64): 34-39.
13. Fotopoulos G, Pavlidis N. The role of human papilloma virus and p16 in occult primary of the head and neck: a comprehensive review of the literature. *Oral Oncol*. 2015 Feb;51(2):119-23. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.10.018. Epub 2014 Nov 18.

14. Mydlarz WK<sup>1</sup>, Chan JY<sup>1</sup>, Richmon JD<sup>2</sup>. The role of surgery for HPV-associated head and neck cancer. *Oral Oncol.* 2015 Apr;51(4):305-13. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.10.005. Epub 2014 Oct 30.
15. Young D, Xiao CC, Murphy B, Moore M, Fakhry C, Day TA. Increase in head and neck cancer in younger patients due to human papillomavirus (HPV). *Oral Oncol.* 2015 Jun 8. pii: S1368-8375(15)00182-7. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.03.015.
16. García-Tamayo J, Molina J, Blasco-Olaetxea E. El virus del papiloma humano y el cáncer cervical. Una revisión de la historia actualizada sobre la investigación del cáncer del cuello uterino en Venezuela. *Invest Clin.* 2010 (51): 193-208.
17. Gonzalez-Moles M, Ruiz-Avila I, González-Moles S, Martinez I, Ceballos A, Nogales F. Detection of HPV DNA by in situ hybridization in benign, premalignant and malignant lesions of the oral mucosa. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol.* 1994(37): 79-85.
18. Tatár TZ<sup>1</sup>, Kis A, Szabó E, Czompa L, Boda R, Tar I, Szarka K. Prevalence of human papillomaviruses in the healthy oral mucosa of women with high-grade squamous intra-epithelial lesion and of their partners as compared to healthy controls. *J Oral Pathol Med.* 2014 Dec 14. doi: 10.1111/jop.12302.
19. Smith EM, Ritchie JM, Yankowitz J, Wang D, Ture LP and Haugen TH. HPV prevalence and concordance in the cervix and oral cavity of pregnant women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004(12):45–56.
20. King EM, Gilson R, Beddows S, Soldan K, Panwar K, Young C, Jit M, Edmunds WJ, Sonnenberg P. Oral human papillomavirus (HPV) infection in men who have sex with men: prevalence and lack of anogenital concordance. *Sex Transm Infect.* 2015 Jun;91(4):284-6. doi: 10.1136/sextrans-2014-051955. Epub 2015 Apr 17.
21. Hooper JE<sup>1</sup>, Hebert JF, Schilling A, Gross ND, Schindler JS, Lagowski JP, Kulesz-Martin M, Corless CL, Morgan TK Hybrid Capture 2 is as effective as PCR testing for high-risk human papillomavirus in head and neck cancers. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2015 Apr;23(4):266-72. doi: 10.1097/PDM.0000000000000036.
22. Ha PK, Califano JA. The role of human papillomavirus in oral carcinogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2004(15): 188-96.
23. Osazuwa-Peters N<sup>1</sup>, Wang DD<sup>2</sup>, Namin A<sup>2</sup>, Vivek J<sup>2</sup>, O'Neill M<sup>2</sup>, Patel PV<sup>2</sup>, Varvares MA<sup>3</sup>. Sexual behavior, HPV knowledge, and association with head and neck cancer among a high-risk group. *Oral Oncol.* 2015 May;51(5):452-6. doi: 10.1016/j.oraloncology.2015.01.011. Epub 2015 Feb 12.
24. Honig JF. Non radioactive in situ hybridization for detection of human papilloma virus DNA in squamous cell carcinoma of tongue. *Bull Group Int Rech Sci Stomatol Odontol.* 1992(35): 107-15.
25. Mirghani H<sup>1</sup>, Amen F<sup>2</sup>, Moreau F<sup>3</sup>, Lacau St Guily J<sup>4</sup>. Do high-risk human papillomaviruses cause oral cavity squamous cell carcinoma? *Oral Oncol.* 2015 Mar;51(3):229-36. doi: 10.1016/j.oraloncology.2014.11.011. Epub 2014 Dec 5.
26. Jayaprakash V, Reid M, Hatton E, Merzianu M, Rigual N, Marshall J, Gill S, Frustino J, Wilding G, Loree T, Popat S, Sullivan M. Human papillomavirus types 16 and 18 in epithelial dysplasia of oral cavity and oropharynx: a meta-analysis, 1985- 2010. *Oral Oncol.* 2011(47): 1048-54.
27. Kojima A, Maeda H, Sugita Y, Tanaka S, Kameyama Y. Human papillomavirus type 38 infection in oral squamous cell carcinomas. *Oral Oncol.* 2002(38): 591-6.

28. Chai RC<sup>1</sup>, Lambie D, Verma M, Punyadeera C. Current trends in the etiology and diagnosis of HPV-related head and neck cancers. *Cancer Med.* 2015 Apr;4(4):596-607. doi: 10.1002/cam4.424. Epub 2015 Feb 1.
29. Mishra A<sup>1</sup>, Verma V<sup>1</sup>. Oral Sex and HPV: Population Based Indications. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Mar;67(Suppl 1):1-7. doi: 10.1007/s12070-012-0521-x. Epub 2012 Feb 29.
30. Dalla Torre D<sup>1</sup>, Burtcher D<sup>2</sup>, Edlinger M<sup>3</sup>, Sölder E<sup>4</sup>, Widschwendter A<sup>4</sup>, Rasse M<sup>5</sup>, Puelacher W<sup>5</sup>. Comparison of the prevalence of human papilloma virus infection in histopathologically confirmed premalignant oral lesions and healthy oral mucosa by brush smear detection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015 Mar;119(3):333-9. doi: 10.1016/j.oooo.2014.11.013. Epub 2014 Dec 5.
31. Deluca GD, Lucero RH, Martin De Civetta MT, Vicente L, De Gorodner OL, Schelover E, *et al.* Human papillomavirus genotypes in women with cervical cytological abnormalities from an area with high incidence of cervical cancer. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2004;46:9-12.
32. Sijvarger CC, Gonzalez JV, Prieto A, Messmer AG, Mallimaci MC, Alonio VL, *et al.* Epidemiologia de la infeccion cervical por virus papiloma humano en Ushuaia, Argentina. *Rev Argent Microbiol.* 2006;38:19-24. Gudleviciene Z, Sepetiene A, Didziapetriene J, Valuckas KP, Smailyte G, Drasutiene G, *et al.* Prevalence of human papillomavirus types in cervical intraepithelial lesions. *Medicina (Kaunas).* 2010;46:616-23.
33. Tonon SA, Picconi MA, Zinovich JB, Liotta DJ, Bos PD, Galuppo JA, *et al.* Human papillomavirus cervical infection and associated risk factors in a region of Argentina with a high incidence of cervical carcinoma. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 1999;7:237-43.
34. Matos E, Loria D, Amestoy GM, Herrera L, Prince MA, Moreno J, *et al.* Prevalence of human papillomavirus infection among women in Concordia, Argentina: a populationbased study. *Sex Transm Dis.* 2003;30:593-9.
35. Gudleviciene Z, Sepetiene A, Didziapetriene J, Valuckas KP, Smailyte G, Drasutiene G, *et al.* Prevalence of human papillomavirus types in cervical intraepithelial lesions. *Medicina (Kaunas).* 2010;46:616-23.
36. Camargo M, Soto-De Leon SC, Sanchez R, Perez-Prados A, Patarroyo ME, Patarroyo MA. Frequency of human papillomavirus infection, coinfection, and association with different risk factors in Colombia. *Ann Epidemiol.* 2011;21:204-13.
37. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, De Sanjose S, Bruni L, *et al.* Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and typespecific implications in cervical neoplasia. *Vaccine.* 2008;26(Suppl 10):K1-16.