

Detección de VPH en boca y cérvix de pacientes con diagnóstico citológico sugestivo de infección genital

HPV detection in the mouth and cervix of patients with histological diagnosis suggestive of genital infection

Z. De Guglielmo¹, M. Ávila¹, D. Veitía¹, A. Fernandes¹, C. Venegas², M. Correnti de Plata¹

RESUMEN

En este trabajo se evaluó la presencia de VPH en la cavidad bucal (mediante oroscopia y citología oral exfoliativa) y su relación con la infección genital en mujeres con diagnóstico citológico sugestivo de infección por VPH. La muestra consistió en 60 pacientes a quienes se les realizó oroscopia, citología y determinación viral en boca y cérvix por PCR, utilizando los iniciadores genéricos MY09/MY11 y MPCR. Se detectó ADN de VPH en las mucosas oral y genital en 48,33 % y 73,3% de las pacientes, respectivamente, obteniéndose una concordancia de 44,2% ($k=0,44$ indicando grado de acuerdo moderado). Los tipos virales más frecuentes fueron de bajo riesgo, especialmente el tipo 6, encontrado en 86,2% de las muestras bucales y 65,9% de las muestras cervicales, solo o en combinación con otros tipos de bajo (11) o de alto riesgo oncogénico (16, 18, 33), con una concordancia de 10,45% ($k=0,1$ indicando grado de acuerdo muy bajo); sin embargo, particularmente en relación al tipo 6, hubo una concordancia de 75,86% ($k=0,7$ indicando grado de acuerdo alto). 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 %. Los resultados señalan que la infección por VPH en cavidad bucal de pacientes con infección genital pudiera ser frecuente. La baja concordancia global entre los tipos virales sugiere que la infección por VPH en boca y cérvix presenta un comportamiento biológico diferente.

Palabras clave. VPH. PCR. Oroscopia. Cavidad bucal. Cérvix.

ABSTRACT

This work evaluated HPV infection in the oral cavity (using oroscopy and exfoliative oral cytology) and its relation to genital infection in women with cytological diagnosis suggestive of HPV infection. The sample consisted of 60 patients who underwent oroscopy, cytology and viral determination in mouth and cervix by PCR using generic primers MY09/MY11 and MPCR. HPV DNA was detected in oral and genital mucosa in 48.33% and 73.3% of patients, respectively, yielding a concordance of 44.2% ($k=0.44$, moderate agreement). The most common viral types were low risk, especially type 6, found in 86.2% of oral samples and 65.9% of cervical specimens, alone or in combination with other types of low (11) or high oncogenic risk (16, 18, 33), with a concordance of 10.45% ($k = 0.1$, insignificant agreement). However, in relation to type 6, there was a concordance of 75.86% ($k=0.7$, high agreement). The cytology of the oral cavity had a sensitivity of 3.5% and a specificity of 93.6%. For oroscopy, sensitivity was 27.6% and specificity was 74.2%. The results indicate that HPV infection in the oral cavity of patients with genital infection could be frequent. The low concordance between HPV types suggests that HPV infection in the mouth and cervix has a different biological behavior.

Key words. HPV. PCR. Oroscopy. Oral cavity. Cervix.

An. Sist. Sanit. Navar. 2012; 35 (3): 445-454

1. Instituto de Oncología y Hematología-MPPS. Ciudad Universitaria. Caracas. Venezuela.
2. Maternidad "Concepción Palacios".

Financiamiento: Proyecto FONACIT PG-2005000408

Recepción: 20 de mayo de 2012
Aceptación provisional: 19 de junio de 2012
Aceptación definitiva: 6 de julio de 2012

Correspondencia:

Zoraya de Guglielmo Cróquer
Laboratorio de Genética Molecular
Instituto de Oncología y Hematología
Avenida Minerva, entre Facultad de Odontología
y Escuela de Educación
Ciudad Universitaria Los Chaguaramos
Caracas, Venezuela.
E-mail: zdegugli@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Dada la relación etiológica que existe entre la infección por Virus de Papiloma Humano (VPH) y el cáncer cervical, son numerosos los estudios que se han realizado al respecto; en Venezuela, esta infección representa la segunda causa de muerte en la población femenina¹. En cuanto a los cánceres orales, aunque la mayor causa ha sido atribuida a hábitos alcohólicos y tabáquicos, se ha determinado la presencia de genoma viral en lesiones benignas y malignas de cavidad bucal, encontrándose una asociación etiológica con la infección por VPH y que la detección del tipo viral 16 incrementa el riesgo de incidencia de cáncer oral². También se ha observado que la detección de VPH tipo 16 en boca se relaciona con la persistencia del virus en el tracto genital y en la progresión de neoplasia intraepitelial cervical (NIC)³. Así, la presencia de VPH en la cavidad bucal está implicada en lesiones benignas, que incluyen el papiloma bucal (PB), verruga vulgar bucal (VVB), condiloma acuminado bucal (CAB), hiperplasia epitelial multifocal (HEM) o enfermedad de Heck, y lesiones premalignas y/o malignas que incluyen leucoplasia y carcinoma espinocelular⁴.

En estudios realizados con poblaciones venezolanas se detectó el virus en un 50% de muestras (8/16) con carcinoma bucal de células escamosas⁵, así como en lesiones benignas de mucosa oral, donde se encontró principalmente VPH de bajo riesgo y un caso de VPH de alto riesgo oncogénico⁶. Otro estudio donde se evaluó la incidencia de VPH en la cavidad bucal de una muestra sintomática y otra asintomática, encontró un 55 y un 10% de incidencia, respectivamente, detectándose tipos de bajo riesgo en la primera muestra con un 90,9%, mientras que en la segunda se obtuvo 50% para tipos de bajo riesgo y 50% para tipos de alto riesgo, siendo los labios y la lengua la localización más frecuente⁷. Igualmente se ha determinado la frecuencia de VPH en la cavidad oral de mujeres con y sin lesiones genitales causadas por el virus, registrán-

dose una mayor frecuencia de VPH en la cavidad oral de las pacientes con infección genital⁸.

Diversos investigadores resaltan la importancia de la detección de VPH en lesiones bucales ya que, dependiendo de otros factores de riesgo como tabaquismo, alcoholismo, uso prolongado de anticonceptivos orales y onicofagia, las lesiones clínicamente benignas pudieran transformarse a premalignas o malignas^{9,10}. En este sentido, el propósito del presente trabajo fue comparar la presencia y los tipos de VPH en la mucosa bucal y en la región genital de un grupo de mujeres con diagnóstico citológico sugestivo de infección genital por VPH. Además, se compararon la citología oral y la oroscopia respecto a la detección molecular del virus en esta región anatómica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal, donde se evaluaron pacientes con infección genital por VPH, diagnosticadas en el Servicio de Ginecología de la Maternidad "Concepción Palacios", entre enero y noviembre de 2008. De ellas se seleccionó un grupo de 60 pacientes que cumplió con los siguientes criterios: poseer diagnóstico citológico sugestivo de infección genital por VPH, y no presentar procesos infecciosos activos en la cavidad bucal (gingivitis, periodontitis), sangrado activo en cavidad bucal secundario a patología local o sistémica, pacientes con tratamientos previos de lesiones preexistentes.

Características de la muestra. Se realizó una encuesta a las pacientes, a través de la cual se recolectó información sobre edad, tendencia sexual (homosexualidad, heterosexualidad), paridad, edad de la primera relación sexual, nº de parejas sexuales, tabaquismo, alcoholismo, prácticas sexuales (coito oral, anal, vaginal), historia de otras infecciones (HIV, VEB, Herpes) y consentimiento informado para participar en el estudio (Tabla 1).

Tabla 1. Características de la muestra

Característica	Estadístico
Edad (años) *	33,47 ± 11,75
Edad de la primera relación sexual (años)	17,18 ± 3,30
Nº de parejas sexuales †	3 (1-10)
Paridad †	2 (0-10)
Uso de anticonceptivos orales ‡	60
Tabaquismo ‡	40
Coito oral ‡	61,67
Pacientes heterosexuales ‡	98,33
Historia de infección por VIH ‡	5
Historia de infección virus Herpes simple‡	5

* X ± DE; † Mediana; ‡ Porcentaje

Toma de las muestras citológicas. Se realizó la evaluación citológica de las pacientes mediante citología de la región cervical, según el sistema de clasificación Bethesda. A cada paciente se le tomó una muestra con cepillo (cytobrush®) para extracción de ADN y detección de VPH mediante PCR. Igualmente se procedió en cavidad bucal, pasando un cepillo (cytobrush®) sobre las caras interna y externa de los labios superiores e inferiores, de la región gingival y las caras anterior y posterior de la lengua, para hacer extendidos sobre una lámina portaobjetos, que inmediatamente fueron fijados con aerosol. Adicionalmente, se tomó otra muestra de las mismas características que fue colocada en un vial individual con solución fisiológica para extracción de ADN y detección de VPH mediante PCR.

En la cavidad bucal se tomó biopsia después de la aplicación de ácido acético al 5% durante 3 minutos y evaluación con magnificación aportada por equipos de colposcopia.

Extracción del ADN genómico total.

Para la extracción del ADN de las citologías orales y genitales, el sedimento celular de las muestras evaluadas fue digerido en 100 µl de buffer de lisis (0,1% sarcosina; 10 mM Tris HCl, pH 8) y 100 µl de proteinasa K (1 mg/ml), incubando durante 3 horas a 42°C.

El ADN fue extraído mediante separación v/v con cloroformo-fenol/isoamílico y precipitación con 2½ volúmenes de etanol absoluto frío; se resuspendió en agua libre de nucleasas y se determinó la concentración espectrofotométricamente.

Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR). La detección viral se llevó a cabo mediante PCR con iniciadores genéricos MY09 (5'-CGTCCAAGAGGATACTGATC-3') y MY11 (5'-GCACAGGGACATAATAATGG), que reconocen la región consenso L1 del genoma viral para obtener un producto de amplificación de 450 pb. Se utilizaron los iniciadores PC04 (5'-CAACTTCATCCACGTTACC-3') y GH20 (5'-GAAGAGCCAAGGACAGGTAC-3') para amplificar simultáneamente un fragmento del gen humano de β-globina como control interno de la integridad y calidad del ADN y ausencia de inhibidores de la PCR, con los que se obtiene un producto de 268 pb. Se incluyó, además, un control negativo (mezcla de reacción + ADN de individuo sano). Aproximadamente 1 µg del ADN extraído fue añadido a la mezcla de reacción [0,4 µl dntp's (100 mM); 0,2 µl de cada iniciador (100 mM); 6 µl de buffer Taq 10X; 4 µl de MgCl₂ (50 mM); 0,5 µl (2,5 U) de Taq DNA polimerasa (Invitrogen); H₂O libre de nucleasas hasta un volumen final de 40 µl] y amplificado en un termociclador "Mini cycler" MJ Research (Ciclos: 4 min a

94 °C, 40 X [15 seg a 94 °C, 30 seg a 55 °C, 45 seg a 72 °C] y una extensión final de 7 min a 72 °C).

La tipificación se realizó mediante PCR múltiple con el kit comercial MP-70078 "MPCR Kits for Human Papillomaviruses" de Maxim Biotch, Inc., siguiendo las indicaciones de la casa comercial, que permite tipificar los tipos 6 y 11 de bajo riesgo, y los tipos 16, 18 y 33 de alto riesgo oncogénico. Los resultados de ambas amplificaciones fueron visualizados mediante electroforesis en gel de agarosa al 2%, buffer TBE 1X. Los geles fueron teñidos con bromuro de etidio (0,2 µl de solución al 1%) y fotografiados mediante Chemidoc™ xRS+ (BIORAD).

Pruebas estadísticas. Se evaluó la concordancia en la detección de VPH en boca y cérvix mediante el índice kappa (k) para determinar el grado de acuerdo y se comparó la oroscopia con la citología oral

aplicando pruebas diagnósticas de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y valor predictivo negativo (VPN) con un intervalo de confianza (IC) de 95%, utilizando para los cálculos una hoja de Excel, versión 2007. Se utilizaron estadísticos descriptivos para resumir la información de las características de la muestra.

RESULTADOS

A cada paciente se le evaluó la presencia de VPH mediante PCR con iniciadores MY09/MY11 en boca y en cérvix, 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%, $k=0,44$ correspondiente a un grado de acuerdo moderado (Tablas 2 y 3, Fig. 1).

Tabla 2. Detección de VPH mediante PCR con iniciadores MY09/MY11 en boca y cérvix

Localización anatómica	PCR (+)	PCR (-)
Boca	29/60 (48,33%)	31/60 (51,67%)
Cérvix	44/60 (73,3%)	16/60 (26,7%)

(+): resultados positivos; (-): resultados negativos

Tabla 3. Concordancia entre la detección molecular de VPH en boca y cérvix

Boca \ Cérvix	PCR (+) en cérvix	PCR (-) en cérvix
PCR (+) en boca	28/60 (46,6%)	1/60 (1,6%)
PCR (-) en boca	16/60 (26,6%)	15/60 (25%)

(+): resultados positivos; (-): resultados negativos

Las muestras positivas en la detección de VPH fueron tipificadas mediante MPCR. El tipo viral más frecuente fue el 6, de bajo riesgo oncogénico, el cual se encontró solo o en combinación con otros tipos virales en 25/29 muestras bucales (86,2%) y 29/44 muestras de cérvix (65,9%). Le siguen, en frecuencia, el tipo 11, también de bajo riesgo, y los tipos 16, 18 y 33, de alto riesgo oncogénico (Fig. 2, Fig. 3). En cuanto a la relación entre los tipos virales encontrados

en boca y cérvix, en 25 de las 28 muestras positivas en ambas localizaciones (89,3%), hubo concordancia en, al menos, un tipo viral, generalmente el tipo 6, con un valor de 75,86% ($k=0,7$ indicando grado de acuerdo alto). Sin embargo, la concordancia global, considerando las infecciones con más de un tipo viral en ambas regiones anatómicas, fue de 10,45% ($k=0,1$ indicando un grado de acuerdo muy bajo).

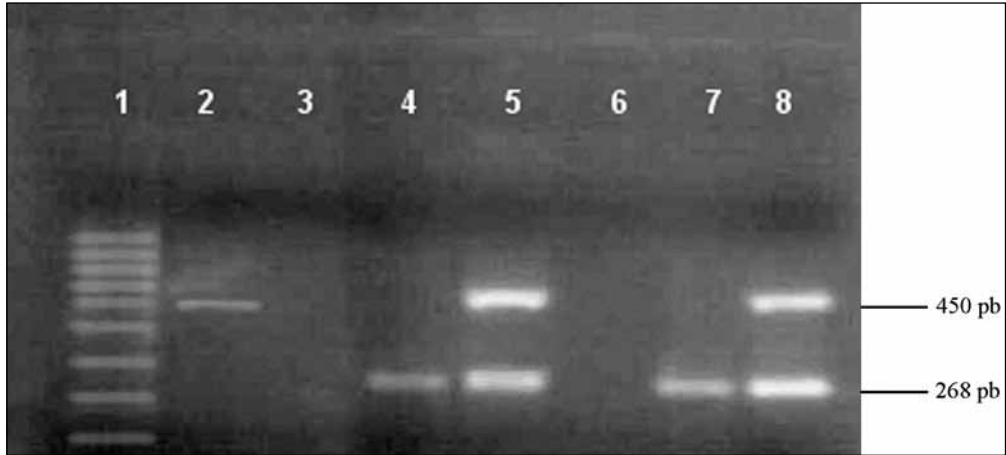


Figura 1. Detección de VPH mediante PCR con iniciadores genéricos MY09/MY11. 1) Marcador de peso molecular (100 pb). 2 y 5) Muestras positivas donde se observa el producto de amplificación de 450 pb correspondiente al genoma viral. 4) Muestra negativa donde solo se observa la banda de 268 pb correspondiente al control interno (gen de β -globina). 7) Control negativo (muestra de individuo sano). 8) Control positivo.

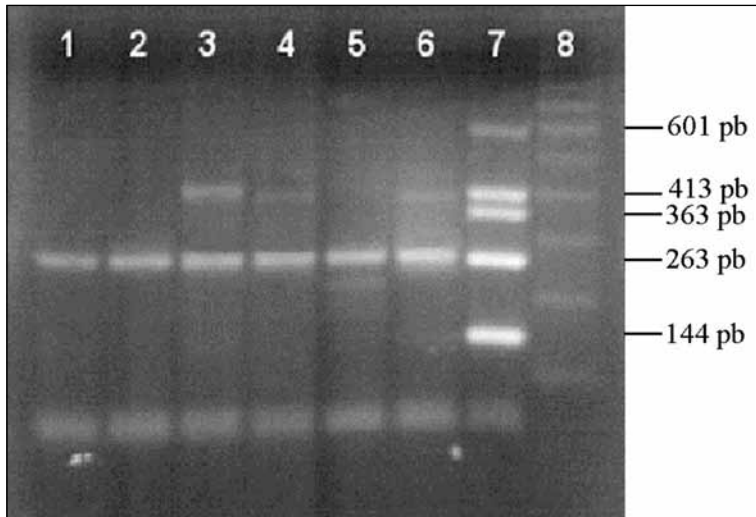


Figura 2. Tipificación viral mediante PCR-Múltiple 1-6). Muestras de pacientes positivas para la detección de VPH. 7) Control positivo del kit donde se observan las bandas correspondientes a los tipos 11 (144 pb), 6 (263 pb), 18 (360 pb), 33 (413 pb) y 16 (601 pb). 8) Marcador de peso molecular (100 pb).

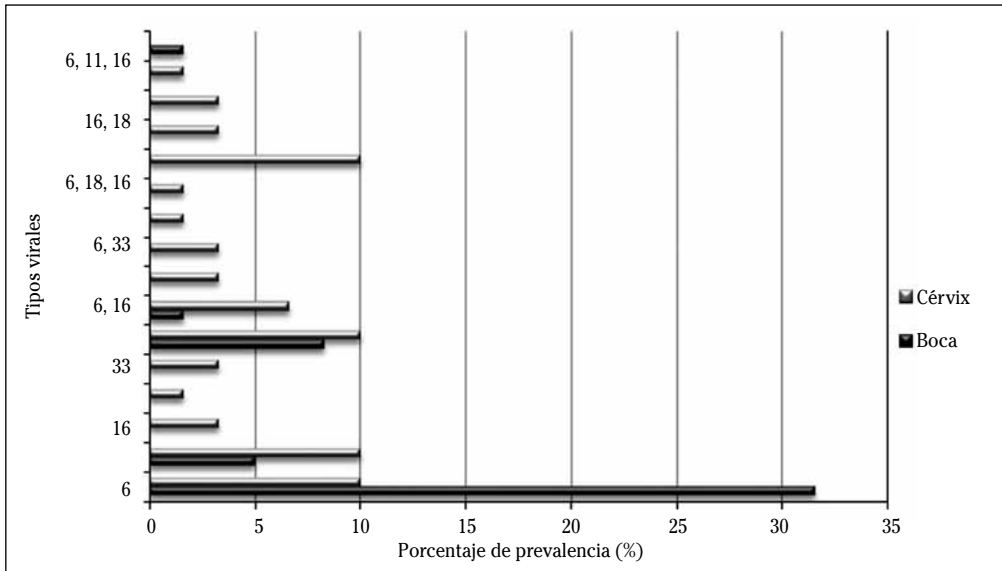


Figura 3. Prevalencia de los tipos virales en muestras positivas de boca y cérvix.

En la citología de la cavidad bucal hubo 3/60 casos (5%) que presentaron anomalías en las células epiteliales, de los cuales solo uno fue positivo en la detección de VPH mediante PCR, identificándose los tipos 6 y 16 (lo que corresponde al 2,86% de los resultados de la tipificación). De las muestras restantes, 25/60 (41,67%) no mostraron anomalías al frotis (de las cuales 12 fueron positivas y 13 negativas en la detección del virus) y 32/60 (53,33%) presentaron cambios celulares benignos (de las cuales 16 fueron positivas y 16 negativas en la detección de VPH); en estos dos grupos se identificaron los tipos virales 6 y 11 (con 71,43 y 22,85%, respectivamente) y solo un caso resultó no tipificable (2,86%). Respecto a la oroscopia, de 16 muestras donde se observaron cambios colposcópicos representados por la presencia de epitelio acetoblanco fino, solo 8 fueron positivas en la detección de VPH, siendo los carrillos la ubicación más frecuente (75%), seguida por la encía y la lengua (con 12% cada una). De las 44 muestras restantes (negativas en la colposcopia), 21 fueron positivas y 23 negativas en la detección viral.

Al comparar los resultados de la citología y la oroscopia con la detección mole-

cular de VPH en cavidad bucal, se obtuvo para la citología una sensibilidad y especificidad de 3,5 y 93,6 %, respectivamente, con un VPP de 33,3% y VPN de 50,9%, mientras la colposcopia registró una sensibilidad de 27,6 % y una especificidad de 74,2 %, con un VPP de 50 % y un VPN de 52,3 %.

DISCUSIÓN

En este trabajo se evaluó la presencia de VPH en boca y cérvix de mujeres con diagnóstico citológico sugestivo de infección viral genital. Se ha señalado que este tipo de estudios es importante para determinar factores de riesgo relacionados con la incidencia y la persistencia de esta infección, así como para establecer mecanismos de transmisión y de control¹¹. Los resultados muestran que la presencia de VPH fue mayor en la mucosa cervical (73,3%) que en la mucosa oral (48,3%), lo cual concuerda con los resultados obtenidos en otras investigaciones^{10,12,13}. Se ha sugerido que esta diferencia entre ambas regiones anatómicas pueda deberse a características de la mucosa oral que no comparte la mucosa cervical, incluyendo el tejido queratinizado que actuaría como una barrera contra

infecciones microbianas, dificultando el paso del virus a la capa de células basales. Además, la saliva contiene agentes antimicrobianos como IgA, citoquinas, lactoferrina y lisozima cuya producción incrementa durante procesos infecciosos, tal como se ha registrado en respuesta a micosis; estos agentes también protegen contra la infección por VPH^{10,14,15}.

Sin embargo, otros investigadores consideran que la diferencia en la frecuencia de VPH detectada en las mucosas oral y genital sugiere que la infección genital no es necesariamente un factor predisponente para la infección oral en el mismo paciente y que ésta puede ser considerada un evento independiente¹⁶.

También se ha observado una amplia variación en los porcentajes de detección de VPH en la mucosa oral normal (entre 22% y 60%), así como en la prevalencia de VPH en cáncer oral (entre 0% y 100%), lo cual parece depender de las características de la población estudiada y de los métodos utilizados para la toma de la muestra y la detección viral¹⁷⁻¹⁹. En el caso de la mucosa oral normal se ha sugerido que la prevalencia del VPH incluye infecciones subclínicas o latentes, así como la presencia del virus en bajo número de copias virales y en solo una subpoblación de células, lo que hace necesaria la aplicación de métodos de detección altamente sensibles²⁰. Es importante tomar en cuenta que en el presente estudio la muestra estudiada puede considerarse de alto riesgo por tratarse de pacientes con diagnóstico citológico genital de lesiones relacionadas con VPH, incrementando la posibilidad o riesgo de contaminación de la cavidad oral debido a la actividad sexual o autoinoculación³, lo cual afecta el porcentaje de VPH registrado en cavidad bucal. También es importante destacar que la muestra tomada incluye todas las áreas de la cavidad bucal y no una zona particular, lo que pudiera, entonces, ser una práctica recomendable en la toma de muestras orales de poblaciones de alto riesgo; en este sentido, Lawton y col señalan que con cepillo citológico se realiza la exploración de gran parte de la cavidad bucal y se incrementa el número de células

recogidas, lo que eleva la sensibilidad en la detección del ADN viral²¹. El porcentaje obtenido en este estudio justificaría, además, la evaluación rutinaria de la cavidad bucal de pacientes sexualmente activas con infección genital por VPH, lo cual contribuiría al mejor control de la transmisión y del "reciclaje" del virus.

Otro aspecto a considerar es en cuanto a las diferencias en la detección de VPH en boca y cérvix es la variación en la susceptibilidad a la infección por VPH y/o el tropismo viral, así como la capacidad de resolver la infección en ambas regiones, la cual puede ocurrir de manera independiente o en intervalos diferentes²².

En este estudio el tipo viral más frecuente fue VPH tipo 6, encontrado en un 86,2% de las muestras bucales y en un 65,9% de las muestras cervicales, tanto solo como en combinación con otros tipos de alto (16, 18, 33) y/o de bajo (11) riesgo oncogénico; el tipo de alto riesgo más frecuente fue el 16. Los resultados obtenidos a este respecto por otros investigadores son variables. Un trabajo equivalente registró un 57% de positividad en la mucosa genital, siendo los tipos 6b y 16 los más frecuentes, mientras que todas las muestras bucales fueron negativas^{10,16}. Por su parte, en la mucosa oral normal y lesiones orales benignas, Lambropoulos y col aislaron, de manera similar al presente estudio, los tipos 6, 11, 16, 18 y 33; Tominaga y col detectaron el tipo 6 en el 100% de las muestras evaluadas; Kellokoski y col encontraron 83% de los tipos 6, 11 y 16 y 17% del tipo 18 en la cavidad bucal de mujeres con infección genital, y Badaracco y col encontraron los tipos 16, 6 y 11 en 50, 20 y 10%, respectivamente^{9,13,23,24}. Cabe destacar que en todos los trabajos anteriores también se presentó un alto porcentaje de infecciones mixtas de VPH. Otros estudios detectaron tipos distintos de alto riesgo, como 31, 18 y 51, aunque en menor frecuencia que el tipo 16, así como los tipos 53 y 83 de bajo riesgo oncogénico²².

La concordancia obtenida en el presente estudio entre la detección de VPH en boca y cérvix fue de 44,2%, el doble que la encontrada por otros investigadores que también utilizaron PCR, pero en biopsias

de la mucosa oral normal de mujeres con infección genital por VPH¹³; esta concordancia fue de 0% en algunos estudios con el mismo objetivo, en los cuales no se detectó el virus en boca^{16,22} y de 27% en un meta-análisis basado en revisión de literatura²⁵. Tal diferencia puede atribuirse, a su vez, a las diferencias en la recolección y tipo de muestra oral utilizados en los distintos trabajos. A pesar de que este resultado puede considerarse alto, al comparar los tipos de VPH identificados en boca y cérvix, se obtuvo una concordancia global de 10,45% ($k=0,1$ correspondiente a un grado de acuerdo muy bajo) lo cual puede explicarse en la alta frecuencia de infecciones mixtas (con dos o más tipos), que estadísticamente genera una gran dispersión; por otra parte, estos resultados reflejan diferencias en cuanto a la capacidad para resolver la infección en ambas mucosas, así como a la preferencia de un tipo viral por una región anatómica particular^{2,26}. También cabe la posibilidad de que la carga viral de algunos de los tipos de VPH en las infecciones mixtas puede ser baja para la sensibilidad del método utilizado en la detección y/o tipificación. Sin embargo, la concordancia respecto a un tipo viral en las pacientes positivas tanto en boca como en cérvix fue de 75,86% ($k=0,7$ indicando grado de acuerdo alto), especialmente para tipos de bajo riesgo oncogénico (VPH 6 y 11). Esto es importante considerando que, citológicamente, la mayoría de las pacientes presentó lesiones intraepiteliales (LIE) de bajo grado.

Respecto a la citología oral exfoliativa, se obtuvo una sensibilidad de 3,5% con 96,5% de falsos negativos (de 29 muestras VPH positivas, solo una presentó cambios citológicos atribuibles a infección viral), a pesar de su alta especificidad (93,6%); debido a su baja sensibilidad, la subjetividad en la interpretación de los resultados y a que solo permite la identificación de un reducido número de anomalías celulares, se ha declinado su uso en la práctica clínica y distintos autores recomiendan combinar esta técnica con otras, como la inmunohistoquímica, para la detección precoz del cáncer oral^{21,27,28}. Los falsos negativos obtenidos en la citología oral, con

respecto a la detección viral mediante PCR, pueden explicarse porque esta zona es objeto de microtraumas constantes y los procesos reparativos pueden simular macro y microscópicamente cambios inducidos por VPH. Además, el virus puede estar presente en forma latente, por lo que no se producen cambios citopáticos observables en la citología^{13,29}.

La sensibilidad y la especificidad de la oroscopia fueron de 27,6 y 74,2%, respectivamente. Se ha señalado que el tabaquismo y el coito oral constituyen factores que generan traumas mecánicos e irritación química que pueden elevar la susceptibilidad de la mucosa oral a la reacción con el ácido acético³⁰. Esto es importante considerando que el 40 % de las pacientes refirió hábitos tabáquicos y 61,67 % reconoció la práctica de coito oral, lo que pudiera relacionarse con la cifra de falsos positivos (25,8 %) y la baja especificidad registradas en este estudio.

En referencia a la relación de los factores epidemiológicos con la infección bucal, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas al comparar las pacientes con y sin infección por VPH, lo que sugiere que la presencia del virus en la cavidad bucal puede ser independiente de hábitos de consumo de alcohol y tabaco. Al respecto, se ha sugerido que el papel del VPH como agente etiológico en el cáncer oral es menor que el del alcohol y el tabaco, además de ser un factor de riesgo independiente y que los primeros pueden potenciar el papel del segundo en la génesis de malignidad²⁰. Estas observaciones también pudieran reflejar el poco conocimiento sobre las rutas de transmisión de VPH en la cavidad oral, tal como ha sido señalado previamente^{3,20,22}. Es importante considerar, además, otros factores como la susceptibilidad genética y el nivel inmunológico de las pacientes, lo cual no fue evaluado en este estudio.

De esta manera, los resultados obtenidos sugieren que la infección por VPH en boca y cérvix presenta un comportamiento biológico diferente, que pudiera incluir diferencias en la capacidad para resolver la infección en ambas regiones anatómicas y

el tropismo viral o preferencia del virus por una mucosa particular. También resaltan la importancia potencial de la detección de VPH en boca para el control de la infección en poblaciones sexualmente activas con infección genital.

BIBLIOGRAFÍA

- MPPS. Anuario de mortalidad de la población venezolana, 2008.
- SMITH E, RITCHIE J, SUMMERSGILL K, HOFFMAN H, WANG D, HAUGEN T, TUREK L. Human papillomavirus in oral exfoliated cells and risk of head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004a; 96: 449-455.
- SÁNCHEZ-VARGAS L, 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. *Infect Agents Cancer* 2010; 5: 25-30.
- DE LA TEJA-ÁNGELES E, MARTÍNEZ-SANDOVAL B, TÉLLEZ-RODRÍGUEZ J, RAMÍREZ-PAREDES L, DURÁN-GUTIÉRREZ A, CADENA-GALDÓS A. Hiperplasia epitelial multifocal. Manifestaciones bucales en niños. Revisión de la literatura. *Acta Pediatr Mex* 2008; 29: 31-35.
- CORRENTI M, RIVERA H, CAVAZZA ME. Detection of human papillomaviruses of high oncogenic potential in oral squamous cell carcinoma in a Venezuelan population. *Oral Diseases* 2004; 10: 163-166.
- JIMÉNEZ C, CORRENTI M, SALMA N, CAVAZZA ME, PERRONE M. Detection of human papillomavirus DNA in benign oral squamous epithelial lesions in Venezuela. *J Oral Pathol Med* 2001; 30: 385-388.
- PREMOLI G, GALINDO I, RAMÍREZ JL, PERRONE M, RIVERA, H. Detection of Human Papillomavirus – related oral verruca vulgaris among Venezuelans. *J Oral Pathol* 1993; 22: 113-116.
- GONCALVES G, PEREIRA S, BARROS-MAZON S, GONDO M, WITKIN S. Human papillomavirus in the oral mucosa of women with genital human papillomavirus lesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 126: 104-106.
- BADARACCO G, VENUCCI A, DI LONARDO A, SCAMBIA G, MOZETTI S, BENEDETTI PANICI P ET AL. Concurrent HPV infection in oral and genital mucosa. *J Oral Pathol Med* 1998; 27: 130-134.
- PEIXOTO T, BUSSOLOTI I, XAVIER V, DORIA S. HPV detection in the oral and genital mucosa of women with positive histopathological exam for genital HPV, by means of the PCR. *Braz J Otorhinolaryngol* 2009; 75: 167-171.
- D'SOUZA G, FAKIR C, SUGAR E, SEABERG E, WEBER K, MINKOFF H ET AL. Six-month natural history of oral versus cervical human papillomavirus infection. *Int J Cancer* 2007; 121: 143-150.
- GILLISON M, KOCH W, CAPONE R, SPAFFORD M, WESTRA W, WU L ET AL. Evidence for a causal association between HPV and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 709-720.
- KELLOKOSKI J, SYRJANEN S, CHANG F, YLISKOSKI M, SYRJANEN K. Southern Blot hybridization and PCR in detection of oral human papillomavirus (HPV) infections in women with genital HPV infections. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 459-464.
- SHUGARS D, WATINS C, COWEN H. Salivary concentration of secretory leukocyte protease inhibitor, an antimicrobial protein, is decreased within advanced age. *Gerontology* 2001; 47: 246-253.
- STEELE C, FIDEL JR P. Cytokine and chemokine production by human oral and vaginal epithelial cells in response to *Candida albicans*. *Infect Immun* 2002; 70: 577-583.
- CASTRO T, BUSSOLOTI F, NASCIMENTO V, XAVIER S. HPV detection in the oral and genital mucosa of women with positive histopathological exam for genital HPV, by means of the PCR. *Braz J Otorhinolaryngol* 2009; 75: 167-171.
- TERAI M, TAKAGI M. Human papillomavirus in oral cavity. *Oral Med Pathol* 2001; 6: 1-12.
- EIKE A, BUCHWALD C, ROLIGHED J. Human papillomavirus (HPV) is rarely present in normal oral and nasal mucosa. *Clin Otolaryngol* 1995; 20: 171-173.
- SMITH E, HOFFMAN H, SUMMERSGILL K, KIRCHNER H, TUREK L, HAUGEN T. Human papillomavirus and risk of oral cancer. *Laryngoscope* 1998; 108: 1098-1103.
- PEIXOTO T, BUSSOLOTI F. Prevalence of human papillomavirus (HPV) in oral cavity and oropharynx. *Rev Bras Otorinolaringol* 2006; 72: 272-282.
- LAWTON GM, THOMAS S, SCHONROCK J, MONSOUR F, FRAZER I. Human papillomaviruses in normal oral mucosa: a comparison of methods for sample collection. *J Oral Pathol Med* 1992; 21: 265-269.
- SMITH E, RITCHIE J, YANKOWITZ J, WANG D, TUREK L, HAUGEN T. HPV prevalence and concordance in the cervix and oral cavity of pregnant women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2004b; 12: 45-56.

23. LAMBROPOULOS AF, DIMITRAPOULOS J, FRAMGOULDES E, KATOPODI R, KOTSIS A, KARAKASIS D. Incidence of human papillomavirus 6,11,16,18 and 33 in normal oral mucosa of a greek population. *Eur J Oral Sci* 1997; 105: 294-297.
24. TOMINAGA T, FUKUSHIMA K, NISHIZAKI K, WATANABE S, MASUDA Y, OGURA H. Presence of human papillomavirus type 6 in tonsillar condyloma acuminatum and clinically normal tonsillar mucosa. *Jpn J Clin Oncology* 1996; 26: 393-397.
25. TERMINE N, GIOVANNELLI L, MATRANGA D, CALECA M, BELLAVIA C, PERINO A, CAMPIS G. Oral human papillomavirus infection in women with cervical HPV infection: New data from an Italian cohort and a metanalysis of tha literature. *Oral Oncology* 2011; 47: 244-250.
26. CASTLE P, JERÓNIMO J, SCHIFFMAN M, HERRERO R, RODRÍGUEZ A, BRATTI M et al. Age-related changes of the cervix influence human papillomavirus type distribution. *Cancer Res* 2006; 66: 1218-1224.
27. OGDEN G, COUPE J, WIGHT A. Oral exfoliative cytology: review of methods of assessment. *Jour Oral Pathol Med* 1997; 26: 201-205.
28. DINIZ-FREITAS M, GARCÍA-GARCÍA A, CRESPO-ABELLEIRA A, MARTINS-CARNEIRO JL, GÁNDARA-REY JM. Aplicaciones de la citología exfoliativa en el diagnóstico del cáncer oral. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004; 9: 355-361.
29. CHANG F, SYRJANEN S, KELLOKOSKI J, SYRJANEN K. Human papillomavirus infections and their associations with oral disease. *J Oral Pathol Med* 1991; 20: 305-317.
30. KELLOKOSKI J, SYRJANEN S, KATAJA V, YLISKOSKI M, SYRJANEN K. Acetowhite staining and its significance in diagnosis of oral mucosa lesions in women with genital HPV infections. *J Oral Pathol Med* 1990; 19: 278-283.