

Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos
"Raúl Dorticós Torrado"
Policlínico de Cartagena "Reinaldo Naranjo Leiva"

Virus del papiloma humano en pacientes con lesiones bucofaríngeas. Cienfuegos 2018-2020.

Tesis para optar por el título de Especialista de Primer Grado
en Estomatología General Integral.

Autor: Liuba Rosa Vera Nuñez

Estomatóloga General Básico. Residente de segundo año de
Estomatología General Integral.

Tutor: Dr. Blas Jorge González Manso

Especialista de Segundo Grado en Cirugía Maxilofacial.

MSc. Medicina Natural y Tradicional.

Profesor Auxiliar.

Cienfuegos 2022
"Año 64 de la Revolución"

DATOS DE IDENTIFICACIÓN:

Título de la Tesis

**Virus del papiloma humano en pacientes con lesiones bucofaríngeas.
Cienfuegos 2018-2020.**

Institución Ejecutora Principal del Proyecto: Policlínico de Cartagena “Reinaldo Naranjo Leiva”.

Tutor: Dr. Blas Jorge González Manso. Especialista de Segundo Grado en Cirugía Maxilofacial. Msc. Medicina Natural y Tradicional. Profesor Auxiliar.

Autora: Dra. Liuba Rosa Vera Nuñez. Residente de segundo año de Estomatología General Integral.
Teléfonos: 54918775- 43555947

Duración:

Fecha de Inicio: octubre 2020.

Fecha de Terminación: marzo 2022.

AGRADECIMIENTOS:

Gracias a mis padres y esposo por ser los principales promotores de mis sueños, por su comprensión y estímulo constante, además de su apoyo incondicional a lo largo de los años de mi estudio.

Muchas gracias al Dr. Blas Jorge González Manso, por su ayuda y colaboración en esta investigación.

Un agradecimiento especial al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Provincial “Dr. Gustavo Aldereguía Lima” por brindarme todo el apoyo necesario y al Ingeniero Alberto Núñez por colaborar en la información de datos.

DEDICATORIA

A mi bella madre por confiar y creer en mí y en mis expectativas, por cada consejo y cada palabra de aliento, por apoyarme e impulsarme a ser una mejor persona.

A mi padre por el apoyo incondicional que me supo brindar, motivándome en mi formación académica y personal.

A mi abuela que aunque no esté en el mundo terrenal siento que me acompaña y sé, que donde se encuentre estará orgullosa de su nieta.

A mi esposo, que con su amor incondicional ha sido amigo y compañero inseparable, enseñándome que siempre hay una luz al final del camino.

A mi Alaïa que no ha nacido y ya la amo incondicionalmente y con cada patadita me inspira a ser mejor persona.

RESUMEN:

La presente investigación ofrece algunos elementos para caracterizar a los pacientes con lesiones en la cavidad bucofaríngea en relación a la infección con el virus del papiloma humano (VPH) en la provincia de Cienfuegos. Para ello se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo, el universo estuvo conformado por todos los pacientes biopsiados que presentó alguna lesión en la cavidad bucofaríngea en el servicio de Máxilo-facial en el Hospital Provincial Universitario “Dr. Gustavo Aldereguía Lima”, durante los años 2018 al 2020; se utilizaron aquellas biopsias donde existía evidencia histopatológica por infección por VPH y a las cuales se analizó variables como: prevalencia, edad, sexo, color de piel, procedencia, tipo de lesión presentada y topografía de la lesión. Para la recolección de la información se elaboró un modelo recolector de datos, los cuales se obtuvieron de las historias clínicas individuales, colaborándose con la base de datos de Anatomía Patológica. Estos se insertaron en una base de datos de Microsoft Office Excel y se procesaron estadísticamente en el programa SPSS 21.0, mediante los cuales se confeccionaron gráficos y tablas. Se empleó también Microsoft Office Word. La prevalencia de las lesiones relacionados con la infección por VPH fue de un 7.4%, la edad predominante fue de 31 a 40 años, el sexo que más se afectó fue el masculino, la raza que predominó fue la blanca, la mayor procedencia de las muestras fue la rural; el papiloma escamoso fue la lesión que más afectó a los casos estudiados, siendo la amígdala la topografía más sobresaliente.

Palabras clave: virus del papiloma humano, cavidad bucofaríngea.

ÍNDICE

Introducción.....	5
Problema científico.....	10
Objetivos.....	12
Marco Teórico.....	13
Diseño metodológico.....	22
Análisis y discusión de los resultados.....	25
Conclusiones.....	30
Recomendaciones.....	31

INTRODUCCIÓN

La infección por genotipos del virus del papiloma humano (VPH o HPV por sus siglas en inglés) provoca la enfermedad infecciosa de transmisión sexual más común en el mundo, presentando gran afinidad por los epitelios; por lo que representa un nuevo reto para la medicina moderna.¹

Los Virus del Papiloma Humano (VPH) son un grupo de virus de ADN de doble cadena que pertenecen a la familia Papovaviridae, presentan una cápside proteica de simetría icosaédrica, no poseen envoltura, y tienen un diámetro aproximado de 52-55 nm. En el interior de la cápside se encuentra un ADN circular de doble cadena de aproximadamente 8000 pares de bases, constituido por ocho genes y una región regulatoria no codificante, la cual contiene sitios de unión para factores proteicos y hormonales del hospedero, necesarios para que el virus pueda completar su ciclo de replicación.^{2;3}

La presencia del VPH en la cavidad bucal ha sido clasificada en dos grandes grupos de acuerdo a su evolución clínica: lesiones benignas y lesiones premalignas o malignas. Entre las lesiones bucales benignas se incluyen el papiloma escamoso, verruga vulgar bucal, condiloma acuminado bucal e hiperplasia epitelial focal (también llamada enfermedad de Heck) las lesiones premalignas o malignas incluyen la leucoplasia y el carcinoma epidermoide.⁴

Los VPH son altamente selectivos a microabrasiones o un área de transición de epitelios, como la que existe en el cuello uterino, ano o amígdalas, para poder infectar las células.⁴

Es de destacar la capacidad inmunológica del infectado a la hora de entender la evolución natural de la infección por VPH, pues si bien la virulencia de este agente biológico predice el curso y evolución de la infección, los aspectos inmunológicos del huésped no son menos importantes y deben ser tomados en cuenta en conjunto para establecer su clasificación, pronóstico y pautas terapéuticas que contribuyan a la solución de este problema médico. Así por ejemplo se ha observado que en pacientes inmunodeprimidos o que reciban tratamiento

inmunosupresor son los que peor evolución tienen pues incluso serotipos de relativamente bajo riesgo o virulencia se transforman en procesos malignos al no tener una respuesta inmune potente y protectora.⁵

Las afecciones que se presentan en la orofaringe muchas veces se deben al desconocimiento de los afectados a que puedan desarrollar lesiones de VPH en esta área, algunas personas lo asocian únicamente a infecciones en la región genital.⁴

Las infecciones por estos virus son transitorias, en un 80% desaparecen espontáneamente en un período de 7 meses a 2 años.⁶

Las lesiones cancerosas de cabeza y cuello normalmente ocurren en edades entre los 60-70 años, pero distintos estudios han sugerido que alrededor del 4-6 % de los cánceres orales ahora ocurren a edades más tempranas, encontrándose un aumento en sujetos entre los 18-45 años, especialmente en cánceres de cavidad orofaringe. Estos sujetos no suelen presentar los factores de riesgo tradicionales de los cánceres orales, como son el tabaco y el alcohol sino que presenta como causa la infección por VPH.⁷

Se estima que el 80 % de la población mundial está o estará infectada por VPH en algún momento de sus vidas, pero sólo un 5–10 % desarrollará cáncer, por lo que se requiere la presencia de otros factores tales como iniciación de la actividad sexual de manera temprana, múltiples parejas sexuales, múltiples partos, tabaquismo, alcoholismo e inmunodeficiencias.⁷

Antecedentes

El VPH está implicado casi en el 100 % de los cánceres de cervix, en el 66 % de los anales, en el 43 % de los de localización vaginal y/o vulvar, y en el 44 % de los de pene. Desde hace años se conoce la implicación del VPH en los carcinomas de cabeza y cuello, especialmente en los localizados a nivel de la orofaringe.⁸

Son numerosas las publicaciones que desde los años 1940 y 1950 discuten sobre la malignización de las papilomatosis laríngeas recurrentes a carcinomas escamosos. Por otra parte, en 1975 Newell y Cols observaron en mujeres con el antecedente de carcinoma de cervix un incremento 5-6 veces superior de desarrollar un carcinoma en la cavidad oral.⁸

Sin embargo, fueron Syjänen y Cols en 1983 los primeros en demostrar la presencia de antígenos de VPH en lesiones premalignas de la orofaringe, sugiriendo de la posible relación entre la infección por papillomavirus y el carcinoma escamoso a dicho nivel. En 1985 se publicó la primera evidencia de la presencia de VPH en carcinoma infiltrante de la cavidad oral y orofaringe, identificándose los genotipos 16, 11 y 27 como los asociados a estos tumores.⁸

Durante los siguientes años se fueron confirmando estos datos. Se observó que el porcentaje de pacientes con tumores relacionados con el VPH positivo era variable, con un rango de positividad para los carcinomas de orofaringe que oscilaba entre el 25–60 %.⁸

A la fecha, se ha identificado más de un centenar de serotipos VPH, los cuales se han clasificado en virus no oncogénicos y oncogénicos por su capacidad de inducir transformación maligna. El potencial oncogénico de los VPH ha sido establecido por décadas en estudios biológicos y epidemiológicos; en 2012, fueron responsables de 640 000 casos nuevos de neoplasias.⁹

Las neoplasias de cabeza y cuello son un grupo heterogéneo de cánceres que se originan en el tracto aéreo y digestivo superior; en una fracción de ellos se ha encontrado el genoma del VPH con frecuencias que varían de acuerdo a la región anatómica. La mayor frecuencia se reporta en las neoplasias que se originan en orofaringe, con una frecuencia mayor a 20 %. Lesiones benignas (verrugas, condilomas, o hiperplasia epitelial multifocal) causados por el VPH se presentan en la cavidad oral de sujetos de todas las edades de manera que estos microorganismos son importantes agentes etiológicos de patología oral.⁹

La presencia del genoma viral en la cavidad oral de sujetos sin patología ha sido analizada por diversos autores con frecuencias que varían de 0,6 a 81 %.¹⁰

Se ha asociado al sexo oral sin protección como el principal factor de riesgo a la infección oral por genotipos presentes en el tracto genito-urinario.¹¹

En los últimos años, se ha reportado la asociación del VPH con cánceres orofaríngeos de paladar blando, de la base de la lengua y de las amígdalas, principalmente del genotipo VPH-16. Aunque la mayoría de los cánceres de la orofaringe han estado tradicionalmente asociados con el uso de tabaco y alcohol,

el 30 % de estos tipos de tumores se consideran ahora relacionados con la infección oral por VPH. ¹²

Poco se conoce acerca de la presencia del VPH en la mucosa oral en población sana y que factores de riesgo pueden llevar al virus a lograr una infección persistente que derive al desarrollo de un carcinoma. En Colombia, se ha reportado la presencia de VPH en mucosa oral de hombres en un 4,5 %. ¹³

A nivel mundial, la incidencia de cáncer de orofaringe asociado con el VPH ha aumentado durante los últimos 20 años, especialmente en los hombres. ¹³

Las tasas de cáncer bucal provocado por el virus del papiloma humano se han triplicado en los Estados Unidos en las últimas dos décadas, mientras que otros tipos de cáncer de la cavidad bucal han ido en descenso tanto en dicho país como en el resto del mundo. ⁸

A nivel europeo puede apreciarse una tendencia de acuerdo con la cual los países del norte de Europa contaron con una mayor frecuencia de aparición de tumores VPH+, en tanto que esta frecuencia para los países meridionales fue mucho más reducida. ⁸

En México, se tiene estimado que cerca del 43 % de los hombres y del 17,5 % de las mujeres, todos ellos sanos y sexualmente activos tienen alguna infección por VPH. Según algunos estudios, las personas pueden adquirir el VPH en el período perinatal por infección transplacentaria, por líquido amniótico, durante el contacto sexual, o por auto-inoculación. Una posible transmisión del virus por medio de la saliva ha sido sugerida también por algunos autores. ⁴

Se estima que 6 millones de personas son diagnosticadas cada año y aproximadamente 9-13 % de la población mundial (630 millones de personas) se encuentran ya infectados con este virus. ¹

El cáncer de cavidad oral presentó una incidencia de 354 864 casos nuevos en el año 2018 y el cáncer de orofaringe una incidencia de 92 887 casos nuevos. La cantidad de muertes en este mismo año debidas a ambos cánceres fue de 228 389 casos, representando el 2,4 % de las muertes por cáncer de ese año. ¹²

El carcinoma escamoso orofaríngeo (CEOF) representa más del 90 % de los casos de cáncer de cabeza y cuello y estos suelen surgir de la mucosa de la

cavidad oral, orofaringe y laringe. En Costa Rica, el cáncer de cavidad oral y orofaringe tuvo una incidencia de 125 casos nuevos, 71 casos de cavidad oral y 54 de orofaringe.¹²

En Inglaterra, el cáncer de cabeza y cuello aumentó 58 % de 1995 a 2011, más marcadamente para el CEOF y se espera que el CEOF siga aumentando en este país un 23,9 % de 2011 a 2025, llegando a ser el responsable del 35 % de todos los cánceres de cabeza y cuello para este año.¹²

En Cuba el cáncer orofaríngeo en el 2020 presentó 900 defunciones con una tasa de 8,0 por cada 100 000 habitantes, en el sexo masculino presentó 689 defunciones con una tasa de 12.4 por cada 100 000 habitantes y el sexo femenino 210 defunciones con una tasa de 3.7 por cada 100 000 habitantes. La incidencia de este cáncer en el 2017, en la población masculina fue de 1437 casos con una tasa de 25.7 por cada 100 000 habitantes y en la población femenina de 430 casos con una tasa de 7.6 por cada 100 000 habitantes.¹⁴

En la provincia de Cienfuegos el cáncer orofaringe en el 2017 presentó una tasa de 7,5 por 100 000 habitantes. La incidencia de este cáncer en la población masculina fue de 15.5 y en la población femenina de 11,0 por cada 100 000 habitantes.¹⁵

El sistema de clasificación TNM (tumor, ganglio, metástasis) es mundialmente aceptado; fue creado por Denoix PF, en el Instituto Gustave-Roussy de Francia entre los años 1943 y 1952, con el objetivo de brindar una asistencia con calidad a pacientes con cáncer, establecer pronósticos, mejorar la investigación y valorar el comportamiento de la enfermedad entre grupos de enfermos.¹⁶

La nueva clasificación de la American Joint Committee on Cancer (AJCC-TNM) en su octava edición (TNM8) aporta cambios notables, debido a que estratifica los cánceres de faringe en 3 capítulos separados: cáncer orofaríngeo asociado a VPH, cáncer de orofaringe no asociado a VPH y cáncer de nasofaringe. Además las categorías T en ambos, p16+ y p16- fueron igualmente válidas desde un punto de vista pronóstico y por tanto permanecieron igual con algunas excepciones: la clasificación para p16+ no incluye Tis. La categoría T4b fue removida del cáncer

orofaríngeo p16+ y los cánceres de orofarínge p16- así como otros similares en cavidad oral, laringe, hipofaringe y senos paranasales, no incluirán más el T0. ¹⁶

En nuestro país hasta el momento no ha sido posible encontrar estudios profundos sobre prevalencia y clasificación de los diferentes serotipos circulantes provocados por este virus, en nuestra provincia de Cienfuegos ninguno hasta el momento. Esperamos que nuestro trabajo contribuya a una mayor información científica sobre esta infección por la repercusión que para la salud de la población en general tiene este tipo de infección. En nuestra provincia de Cienfuegos, solo se constata de dos trabajos relacionados con el tema; Trabajo de Terminación de Residencia del año 2016 (no publicado) con el título: “Virus del papiloma humano en pacientes operados de lesiones en la región buco-facial. Cienfuegos 2012-2016” ¹⁷ y el Trabajo publicado en el 2018 con el título: “Asociación del Virus del Papiloma Humano en lesiones bucofaríngeas. Cienfuegos 2016-2017”. ¹⁸

Definición del problema científico

¿Es la infección por el virus del papiloma humano un factor determinante en la aparición de lesiones bucofaríngeas en la provincia de Cienfuegos?

Justificación

La adaptación de los tejidos bucales en virtud de su función y ubicación, están expuestos a diversas exposiciones físicas, químicas y biológicas, los cuales se adaptan rápidamente. Así el virus del papiloma humano es considerado como un grupo más prevalente causante de tumores de cabeza y cuello, existiendo genotipos de bajo y alto riesgo asociados a la capacidad inmunológica del huésped que van a dar a consecuencia a manifestaciones clínicas precancerosas, la falta de diagnóstico oportuno y adecuado pueden complicar el tratamiento del mismo.

En contraposición con la amplia literatura relacionada con el tema, es de destacar la ausencia de trabajo de esta enfermedad en nuestra provincia y país. Lo que nos motiva a revisar los aspectos que incidan en la morbilidad y mortalidad de este tipo de infección dado al número crecientes de casos q son atendidos en estos

servicios, y que se corresponde con la estadística ofrecida a nivel internacional para con ello proponer, organizar y prever futuras acciones de salud en nuestra población

Idea a defender

Varios son los enfoques que se le pueden dar a las evidencias presentadas:

- 1- La infección por algunos serotipos de VPH junto a la capacidad inmunológica del huésped constituyen un factor importante en la generación de lesiones premalignas y malignas con varias localizaciones.
- 2- En el Programa Nacional para la prevención de VPH todavía no existe una campaña de vacunación de ninguno de los serotipos oncológicos conocidos a pesar de todas las evidencias de la relación entre las lesiones malignas de la cavidad orofaríngea y la infección por este tipo de virus.¹⁹

Aporte práctico:

Los resultados de nuestra investigación podrían contribuir al conocimiento de la prevalencia de las infecciones por VPH en la evolución natural de las lesiones benignas, premalignas y/o malignas en la región bucofaríngea en pacientes asistidos al Hospital Provincial Universitario “Dr. Gustavo Aldereguía Lima” en el periodo 2018-2020, dándose a conocer por diversas vías a profesionales y pacientes y con ello motivar el interés por continuar las investigaciones en esta y otras localizaciones anatómicas y así poder aportar nuevos datos para que en un futuro se puedan tomar decisiones por parte del MINSAP sobre este grave problema de salud que afecta a la población.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Caracterizar a los pacientes atendidos y biopsiados con lesiones en la cavidad bucofaríngea en relación con la infección del virus del papiloma humano en la provincia de Cienfuegos

Objetivos específicos:

1. Determinar la prevalencia de infección por el virus del papiloma humano según las biopsias analizadas.
2. Determinar edad, sexo, color de la piel, procedencia.
3. Identificar el tipo de lesión.
4. Precisar la topografía de la lesión.

MARCO TEÓRICO

En los escritos de Celso (25 DC) se encuentra la primera descripción de las verrugas; pero fue descubierto a principios de los años treinta del siglo pasado, siglo XX, cuando se observó que el VPH era capaz de causar lesiones benignas (verrugas o papilomas) en el hombre y, en ocasiones, en especies animales. En 1935, Francis Peyton Rous apuntó que las verrugas podían causar cáncer de piel en conejos infectados, siendo la primera vez que se demostró que un virus podía causar cáncer en mamíferos.²⁰

La transmisión sexual, como un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer cervicouterino, fue descrita desde 1842 por Domenio Rigoni-Stern, mientras que el origen infeccioso de las verrugas fue establecido en 1907 por Giuseppe Ciuffo; Papanicolaou fue el primero en descubrir células originadas a partir de las verrugas, con el término de "halo perinuclear" en 1960. En 1969 Almeida señaló la heterogeneidad de los tipos de VPH y Meisels postuló al coilocito en la citología exfoliativa como patognomónico de infección de VPH en 1976. No fue sino hasta 1983 que se relacionó la infección por VPH como una causa de cáncer cervicouterino, momento en el cual el ADN del VPH 16 fue aislado en cerca de 60 % de las muestras de tejido que Harald zur Hausen y su equipo de investigadores habían examinado.⁸

Harold zur Hausen es el investigador merecedor del premio Nobel por ser el pionero en la investigación de los VPH relacionados con cáncer. Antes de que zur Hausen y colaboradores en su laboratorio de Alemania, descubrieran y aislaran los virus oncógenos se sospechaba más del virus del herpes simple tipo 2 (HSV-2) y pocos científicos apoyaban la teoría de zur Hausen. Pocos años después, la hipótesis del HSV-2 se descartó, pues no logró identificarse su genoma en la mayoría de los tumores cervicouterinos.¹

Para analizar su hipótesis, zur Hausen inició una gran búsqueda de VPH en cualquier tipo de lesiones cervicales. A finales de la década de 1970, se contaba ya con la tecnología de ADN, que se utilizó para aislar el genoma de los VPH identificados en las verrugas. Mediante ensayos de hibridación y restricción

demonstraron que los virus que aislaron de las diferentes muestras clínicas no eran todos idénticos, así que se procedió a clasificarlos por tipos en 1, 2, 3, 4 y así de forma sucesiva, según se iban descubriendo nuevos subtipos del virus.²¹

En 1980, con el ADN del VPH-1 como sonda, Lutz Gissman (profesor asociado en el laboratorio de zur Hausen), identificó y aisló el genoma del VPH-6 de un condiloma acuminado y con la sonda del mismo virus descubrió el VPH-11 en un papiloma laríngeo. El punto decisivo ocurrió en 1983, cuando Dürst, Gissman y otros colaboradores de zur Hausen aislaron el VPH-16 y un año después el VPH-18, a partir de muestras de cáncer cervicouterino. Más adelante se demostró que 60 % a 70 % de las mujeres con cáncer cervicouterino presentaba estos 2 tipos virales.²¹

Esta fue la primera evidencia experimental sólida de la asociación del VPH con el cáncer cervicouterino. De esta forma, se fortaleció la hipótesis del VPH como agente causal del cáncer cervicouterino y creció en gran medida el interés por la investigación entre este virus y otras neoplasias genitales. Al continuar con la investigación, el grupo de zur Hausen descubrió otros tipos virales y mecanismos moleculares en los que los VPH participan en la carcinogénesis.²¹

Gissman, como investigador del grupo de zur Hausen, participó en la búsqueda de los mecanismos de la respuesta inmunitaria del huésped contra el VPH y las células tumorales. Aunque en ese momento no se trabajó directamente en el desarrollo de una vacuna, sus observaciones han sido de gran utilidad puesto que sentaron las bases para el uso eficaz de los virus like particles (VIP), que son viriones vacíos, sin genoma viral, producidos en forma recombinante en el laboratorio.²¹

En la década del 80, se publicaron los primeros estudios que proponían la participación del VPH en un subconjunto de cánceres orales. (Syrjänen 1983; Abramson, 1989), siendo el puntapié inicial para la investigación en este tema, en los años siguientes.²²

Clasificación:

Existen más de 200 serotipos de VPH (118 de ellos bien caracterizados), más de 40 serotipos ano-genitales, de los cuales 15 son oncogénicos; y en humanos constituyen uno de los grupos virales más frecuentes que infectan el epitelio de piel y mucosas: conjuntivas, cavidad bucal (genotipo 33 y 32), laringe, árbol traqueobronquial, esófago, vejiga, ano y tracto genital.²³

Estos pueden clasificarse en dos grupos principales: cutáneos y mucosos. Los tipos de VPH mucosos asociados con lesiones benignas (VPH 6 y 11 principalmente, y 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 entre otros) son conocidos como de "bajo riesgo", mientras que aquellos asociados a lesiones malignas (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 68, 73, 82) son conocidos como virus de "alto riesgo".²

Las lesiones bucales que contienen los VPH, se clasifican en dos grandes grupos: lesiones benignas, entre las que se encuentran: Papiloma Bucal (PB), Verruga Vulgar (VV), Condiloma Acuminado (CA) e Hiperplasia Epitelial Focal o Enfermedad de Heck (HEF) y lesiones premalignas o malignas, que está representadas principalmente por Leucoplasia y el Carcinoma Epidermoide.⁴

Modo de infección:

La vía de transmisión de este virus es sexual, por lo tanto las prácticas y tendencias son de suma importancia dentro de esta patología, así describen estos autores que durante el acto sexual se produce un ligero micro trauma, siendo este la vía de ingreso de este virus, la mucosa es el terreno ideal para la proliferación de este, todo este proceso ocurre gracias a la unión entre células receptoras y el virus.²⁴

También se han sugerido otro tipo de transmisiones que no sean sexuales. El estudio longitudinal denominado "The Finnish Family HPV Study" (FFHPVS), llevado a cabo en madres finlandesas y sus hijos con muestras de sangre del cordón umbilical y de la placenta, muestra datos de infección oral por VPH en los recién nacidos. La concordancia de genotipos de VPH con el de las madres, al menos durante los dos primeros meses de vida, sugiere una transmisión vía placenta o cordón umbilical. Se encontró concordancia asociada significativamente

en muestras orales de aquellos recién nacidos en los que se detectó previamente el VPH en placenta.³

Aunque no hay datos acerca de la autoinoculación o cualquier otra transmisión de tipo no sexual, no podemos descartar esta posibilidad. Estudios de concordancia de genotipos de VPH entre muestras cervicales y orales muestran tasas bajas, como el metanálisis realizado en una cohorte de mujeres en Italia, donde se encontró una concordancia de genotipo del 27 %, demostrando sólo cierto grado de dependencia con respecto a los genotipos cervicales. Cifras similares se encontraron en otros estudios donde se buscaba la concordancia entre muestras orales vs anales/cervicales. Estos datos de baja concordancia entre las muestras, específicamente la baja concordancia de genotipo en un mismo individuo, hace pensar que la auto-transmisión a boca es poco común, pero sin poder descartarla.

3

Organización y Regulación del ADN viral

El ciclo vital del virus del papiloma humano, se encuentra estrechamente ligado con el crecimiento y diferenciación de las células epiteliales del huésped. Las partículas infecciosas virales, ingresan a las células poco diferenciadas de las capas basales o germinales, a través de una pequeña abertura donde la piel o las mucosas, tengan una pequeña lesión o un microtrauma, por donde tienen acceso dichas partículas virales. El virus se une a células blanco, a través de un receptor de membrana, el complejo integrina $\alpha 6 - \beta 4$, que induce señales que inhiben la apoptosis celular. La internalización del virus, ocurre por endocitosis de vesículas cubiertas de clatrina.²⁵

Después de haber infectado y desensamblado el virión en las células basales, se comienzan a expresar las proteínas E1 y E2. Estas proteínas se encargarán de mantener el genoma viral en forma episomal, es decir fuera de los cromosomas del huésped, con un número de copias bajo, entre 10 a 200 por célula, replicándose a niveles muy bajos, en coordinación con la división celular.²⁵

Durante la fase proliferativa, un ARN mensajero, se encuentra bajo el control del promotor temprano LCR y promueve la expresión de E6 y E7. Estas proteínas, retardan la diferenciación celular, además de promover la proliferación de las mismas.²⁵

Para que se produzcan viriones infecciosos, se debe amplificar el genoma y empaquetarlo en una partícula proteica, esto ocurre en las capas superiores del epitelio en el estrato espinoso, aquí aumenta la actividad transcripcional del promotor tardío dependiente de diferenciación, este promotor se halla en el gen E7 y promueve la transcripción de proteínas involucradas en la replicación del ADN viral, como E1, E2, E4 y E5 además del L1 y L2.²⁵

Una vez infectadas las células, se diferencian y migran, provocando la acumulación de virones dentro del núcleo.²⁵

Los análisis del ARN, durante las diferentes etapas de diferenciación de las células infectadas, demuestra que la expresión de los genes tempranos, ocurre a lo largo de todos los estratos epiteliales, pero a pesar de esto, los genes tardíos, se observan únicamente en los queratinocitos totalmente diferenciados, de los estratos córneos más superficiales, en donde se da el ensamblado de las cápsides virales, dando lugar a la formación de viriones. Los mismos que siguen fases bien definidas, pero son variables, dependiendo del desarrollo de lesiones si son transitorias, premalignas o malignas.²⁵

Los VPH, se valen de las características propias de las células huéspedes, para propagar su progenie, ya que no tienen una fase lítica. Esta es liberada, cuando las células terminales del estrato córneo, sufren un proceso de descamación.²⁵

Métodos para la identificación de los VPH

1-Características Clínicas

Kellokoski y cols destacan que los VPH están generalmente circunscritos a sitios específicos del cuerpo, por lo que el examen clínico tomando en cuenta la

localización y características clínicas de la lesión constituye la primera evidencia de una infección por este virus. El condiloma acuminado y el papiloma de la cavidad bucal son morfológicamente idénticos a los del tracto genital y a los de la laringe. Presentan un color blanco o rosado, forma de coliflor, bordes pronunciados y superficie irregular. Existen infecciones por VPH en forma latente y subclínica, lesiones por VPH planas que no son clínicamente identificadas.²⁶

2-Biopsia oral

La biopsia es un procedimiento quirúrgico que consiste en obtener tejido de un organismo vivo para estudiarlo microscópicamente, con finalidad diagnóstica, preventiva y en algunos casos terapéutica, por lo que su uso ha sido de mucha utilidad en casos de procesos donde no se encuentra mejoría ante el tratamiento establecido, o cuando existe duda ante la etiología. La importancia de la biopsia oral radica en la confirmación del diagnóstico clínico, para determinar el tratamiento a seguir y dar un pronóstico acertado de las lesiones que aparezcan en la cavidad bucal.²⁷

En las lesiones muy pequeñas (< 1cm), están indicadas biopsias escisionales, con el fin de obtener material suficiente para el patólogo. Las mayores, propiciarían biopsias incisionales, que incluyan tejido lesional representativo, tejido transicional con márgenes sanos. En las lesiones malignas o con alta sospecha clínica de malignidad, es obligatoria efectuar biopsias incisionales.²⁵

Las lesiones papilomatosas se caracterizan por la presencia de una proliferación de epitelio escamoso estratificado queratinizado, donde se encuentran proyecciones digitiformes con centros fibrovasculares de tejido conectivo, el centro del tejido conectivo puede mostrar cambios inflamatorios, dependiendo del trauma sufrido por la lesión. Las lesiones con apariencia clínica blanquecina presentan capas de queratina más gruesa, se puede encontrar en la capa de células espinosas un alto concentrado de coilocitos, que son células epiteliales con núcleos pequeños, oscuros y halo claro característico de VPH. En algunos

papilomas se puede encontrar hiperplasia basilar, así como actividad mitótica, que puede ser confundida con una displasia epitelial leve. ⁴

3- Citología exfoliativa

Es una técnica simple, no invasiva, relativamente económica y bien aceptada por los pacientes. La toma de muestra, se realiza con cytobrush para extracción de ADN y detección de VPH. En la cavidad bucal, el cytobrush se pasa 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 ser extendidos sobre una lámina portaobjetos, que inmediatamente son fijados con aerosol. La utilización del cytobrush, para la toma de muestra aumenta el número de células recogidas por muestra, y permite una mejor distribución de estas en el portaobjetos, aumentando la sensibilidad de la técnica. ²⁵

4- Microscopia de Luz

Se observan cambios patognomónicos para VPH que son los coilocitos. Son células de los estratos intermedios con núcleos hipercromáticos, levemente irregulares, rodeados por un citoplasma claro. A veces cambios degenerativos del epitelio simulan coilocitosis, por lo que puede haber sobrediagnóstico. ²⁶

Otro cambio citológico asociado con VPH es la presencia de células paraqueratóticas o disqueratóticas que pueden presentarse en forma individual o en grupos. Tanto las células coilocíticas como paraqueratóticas pueden presentarse bi o multinucleadas. ²⁶

Existen tres tipos de lesiones: exofíticas (papiloma, condiloma acuminado y verruga), planas (hiperplasia epitelial focal) e invertidas, que no se presentan en cavidad bucal, sino en cavidad nasal y senos paranasales. ²⁶

5-Microscopía electrónica

Se observa la forma icosaédrica. Los viriones se observan sólo en coilocitos y células disqueratóticas. Se limita sólo a detección de la infección productiva.²⁶

6-Inmunohistoquímica

Se realiza con antisuero. Está limitado a la infección productiva porque sólo aquí se expresan antígenos. Por esto se pueden obtener falsos negativos en lesiones no productivas en que no se expresan proteínas estructurales, pero el DNA persiste.²⁶

7- Hibridización de ácidos nucleicos

Algunos requieren aislar el DNA viral de las muestras (Southern blot, dot blot, reverse blot), otros pueden hacerse directamente sobre el tejido obtenido o frotis (in situ hybridization, filter in situ hybridization). Estas técnicas permiten identificar la presencia del virus en infecciones latentes.²⁶

8- Reacción de Polimerasa en Cadena (PCR)

La PCR es una técnica que consiste en amplificar una secuencia blanco, mediante su síntesis repetida a través del uso de cebadores o primers que delimiten esta secuencia, una polimerasa termoresistente, desoxirribonucleótidos, y cambios cíclicos de temperatura; primero se desnaturaliza el ADN de la muestra mediante calentamiento, luego, se enfría la mezcla de reacción para permitir el reconocimiento o acoplamiento de los primers los cuales están en exceso, seguidamente, la polimerasa elonga los primeros usando como molde la secuencia blanco (si esta está presente). Estos pasos se repiten tantas veces como se desee aumentando así (según transcurren los sucesivos ciclos) el número de copias de la secuencia blanco. La acumulación del producto amplificado es tal, que puede ser visualizado luego de una electroforesis en gel de agarosa teñido con bromuro de etidio para su detección con iluminación ultravioleta. Esta técnica ha sido aplicada para la detección de VPH en lesiones de la cavidad bucal usando muestras en fresco, fijadas en formalina o biopsias en

parafina. La gran limitante de esta técnica es el no poder detectar si el virus está dentro de la célula o fuera de ella.²⁶

Factores de riesgo

Dentro de los factores de riesgo no solamente incluye un contacto sexual, dentro de estas tenemos factores como, inicio de una vida sexual a tempranas edades, nivel de educación, nivel socio-económico es un factor agravante ya que la falta de accesibilidad al sistema de salud y de los métodos de diagnóstico necesarios influyen en que este problema se agrave silenciosamente, el sistema inmunológico del infectado, tendencias y prácticas sexuales sin protección, así la drogadicción, alcohol, tabaco este desarrolla metabolitos carcinogénicos que conllevan a una anormalidad celular, uso prolongado de medicamentos debido a sustancias que actúan como oxidantes, elementos cuya acción constituye un mecanismo importante en la inducción de transformaciones malignas celulares. Además el cambio de pareja sin conocimiento de historial por neoplasia y el número de las mismas son de suma importancia para la transmisión de este virus, estudios indican que hay niveles más altos de infección por este en individuos de etnia negra que en otras.²⁷

Lesiones en la cavidad oral

Las lesiones producidas por estos virus se pueden clasificar en dos grupos: lesiones benignas y lesiones potencialmente cancerígenas o malignas. Las cuales se describen a continuación:^{1; 4}

Papiloma oral: lesión benigna que afecta a niños y adultos, pero tiene cierta predilección por personas de 30 a 50 años, los sitios de localización son: lengua, paladar blando, vulva, frenillo y bermellón. Su coloración depende del grado de queratinización y puede ir del blanco al rosado. Por lo general son lesiones solitarias, indoloras, de un tamaño aproximado de 1 cm de diámetro y de crecimiento rápido, una forma de contagio del VPH es por contacto directo, estas lesiones son ocasionadas principalmente por los subtipos de VPH 6 y 11.^{1; 4}

Verruga vulgar: es una lesión benigna, papilomatosa escamosa, localizada frecuentemente en lengua, paladar blando, labio y bermellón, común en niños y adolescentes; su prevalencia es igual en ambos géneros. Se contagian por contacto directo entre las personas o por auto-inoculación. La verruga vulvar se encuentra asociada con mayor frecuencia a VPH 2, 57, 4, 6 y 40. ^{1; 4}

Condiloma acuminado: pueden presentarse en la mucosa oral, tienen apariencia nodular, blanda y sésil, de tamaño variable. Se puede contagiar por vía venérea o por auto-inoculación. Estas lesiones se encuentran mayormente asociadas a los tipos 6, 11 y 42 de VPH. ^{1; 4}

Hiperplasia epitelial multifocal: son lesiones múltiples benignas, bien definidas, en forma de pápulas o placas del mismo color de la mucosa oral. Afecta labios y margen lateral de la lengua principalmente de niños de ambos géneros. ^{1; 4}

Con respecto a las lesiones potencialmente cancerígenas tenemos a la leucoplasia oral idiopática, la cual se divide por su apariencia clínica en homogénea y no homogénea; el alcohol y el tabaco, son los factores de riesgo más comúnmente asociados con esta lesión. Una vez que la leucoplasia se presenta y el diagnóstico histopatológico es de displasia leve o moderada puede tener una regresión espontánea, o progresará a carcinoma, desconociéndose las causas de esto. Estudios epidemiológicos estiman que la prevalencia mundial de leucoplasia es de 0,5 % a 3,46 %, y establecen que una leucoplasia se transforma en carcinoma en un 0,7 % a 2,9 % de las veces aunque los datos son distintos en la literatura. Se caracteriza por ser una lesión blanca, firme o queratósica no removible en la mucosa oral, su tamaño varía de varios milímetros hasta algunos centímetros de diámetro, las zonas más afectadas por esta lesión en la cavidad oral son paladar duro y blando, lengua y piso. Los subtipos de VPH asociados a la leucoplasia son los 16 y 18. ^{1; 4}

El carcinoma oral y orofaríngeo son los tipos más comunes de cáncer de cabeza y cuello, y más del 90 % de éstos son carcinomas de células escamosas; ha sido asociado a factores de riesgo como el tabaco y el alcohol entre otros. Los sitios afectados con mayor frecuencia son la lengua, seguido por la encía y piso de cavidad oral. ⁴

La International Agency for Research on Cancer (IARC) estableció la presencia de VPH en 3,9 % de los cánceres orales y el 18,3 % en los carcinomas de células escamosas en orofarínge (Ibieta et al.). Los subtipos de VPH 16 y 18 se encuentran en un 80 % de los cánceres, mientras que los subtipos 31, 33 y 35 son menos frecuentes encontrándose sólo en un 3 %. ⁴

Terapéutica:

En cuanto al tratamiento del VPH, no existe cura o tratamiento específico contra el virus mismo, pero sí una variedad de procedimientos que permiten tratar y controlar las manifestaciones sintomáticas derivadas que causa, los cuales se encuentran además condicionados para su aplicación por el tipo de lesión, la malignidad y la localización en la que se puedan presentar las lesiones para ser tratadas. ²⁸

El objetivo del tratamiento es controlar la diseminación del virus, ya que éste reside en las lesiones que produce. Algunas lesiones, como las verrugas, pueden desaparecer en forma espontánea dentro de meses o años.

Se dispone de una serie de terapias: químicas (ácido tricloroacético); tópicas (antimetabolitos que comprenden el 5-fluorouracilo, agentes antimicóticos como la podofilina- podofilotoxina, y antimetabolitos que interfieren con la síntesis del ADN y el ARN por inhibición de la timidilato sintetasa 5-fluorouracilo); y los métodos que permiten la destrucción del tejido dañado a través de procedimientos especializados y quirúrgicos (escisión, crioterapia, electrocoagulación diatérmica, termocoagulación, vaporización con láser de CO₂, asa dérmica y conización con bisturí e histerectomía); además de antivirales e inmunomoduladores (interferón-alfa, imiquimod y el ácido glicirricínico) que refuerzan los mecanismos de defensa inmunológicos y modifican la respuesta biológica. ²⁸

El tratamiento de elección para lesiones dentro de la cavidad bucal, es la cirugía convencional con el posterior envío a estudio histopatológico. Pueden producirse recidivas por la presencia del virus en zonas adyacentes a la lesión o infecciones latentes en otras zonas. ²⁸

Existen diferentes medidas que ayudan a evitar o prevenir la enfermedad, algunas amortiguan la enfermedad como puede ser la circuncisión o el uso del preservativo (disminuye pero no la evita, existe posibilidad de contagio) y otras medidas como la vacunación, la monogamia absoluta de por vida o la abstinencia total que la evitan. Las medidas de prevención las clasificamos en: ²⁹

– Prevención Primaria:

1. La abstención sexual absoluta, o la monogamia desde el inicio y de por vida. Estrategias poco factibles en la sociedad actual. ²⁹

2. El uso de preservativo disminuye la transmisión pero no la evita. Se trata de un virus que vive en los epitelios, piel y mucosas. El preservativo, masculino o femenino deja zonas sin cubrir. ²⁹

3. La realización de PCR para detección temprana de serotipos malignos. ²⁹

4. La vacunación proporciona inmunidad duradera contra los tipos que contiene. Esta inmunidad no se produce con la infección natural, dado que el virus no genera una fase de viremia, por lo que su paso en la sangre es fugaz y por tanto el efecto de los anticuerpos es muy pobre. ²⁹

Las vacunas profilácticas contra el VPH fueron hechas con subunidades (pseudo-cápsidas virales) generadas por auto ensamblaje de L1, la principal proteína de la cápsida, de los tipos 16, 18, 6 y 11, aislados o en combinación con sustancias estimuladoras de la respuesta inmune. Estas vacunas generan respuesta del tipo de anticuerpos neutralizantes en el suero. Como no existe viremia, entonces las IgG deben actuar en la superficie del epitelio para neutralizar a los virus, o quizás exista neutralización intracelular. Es importante destacar que estas vacunas no protegen contra otras ITS ni tampoco tratan infecciones ya existentes del VPH. Las vacunas suelen presentar efectos secundarios leves como puede ser enrojecimiento, dolor u hinchazón en la zona de inyección de la vacuna. ²⁹

DISEÑO METODOLÓGICO:

Tipo de estudio: Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo de pacientes que fueron tratados quirúrgicamente y/o biopsiados por presentar lesiones bucofaríngeas.

Período y lugar: En el Servicio Máxilo-facial del Hospital Provincial Universitario “Dr. Gustavo Aldereguía Lima” de la provincia de Cienfuegos en el período comprendido de enero 2018 a diciembre 2020.

Universo: Todos los pacientes biopsiados que presente alguna lesión en la cavidad bucofaríngea (379 pacientes).

Muestra: Los pacientes que presentaron biopsias que cumplieron con los criterios de inclusión, esta muestra fue de 28 pacientes.

Criterios de inclusión: Presentar evidencia de cambios histopatológicos relacionados con la infección por VPH.

Se analizarán las variables como: prevalencia, edad, sexo, color de piel, procedencia, tipo de lesión presentada y localización topográfica.

MÉTODOS QUE SE UTILIZARAN:

Se utilizaran métodos científicos del nivel teóricos y empíricos.

Métodos empíricos: utilizaremos la guía de observación para organizar los datos y recolectar información de acuerdo a los objetivos establecidos.

Métodos teóricos: aplicaremos los métodos

- Inductivo-deductivo para combinar el movimiento de lo particular a lo general y permitir establecer generalizaciones y razonamientos lógicos acerca del objetivo de estudio, con el movimiento de lo general a lo particular y llegar a conclusiones parciales y generales.
- Analítico-sintético: facilitará fundamentar toda la información recopilada sobre el tema objeto de estudio, durante la revisión bibliográfica, así como el procesamiento e interpretación de los datos obtenidos como resultado de la aplicación de los instrumentos

-Histórico-lógico: para a partir de determinados principios, teorías o leyes derivar respuestas que explican fenómenos y que pueden ser confirmadas con la práctica. Con vistas a conocer la esencia del problema, su evolución histórica, la tendencia y su estado actual.

Métodos estadísticos: contribuyen a determinar la muestra de sujetos a estudiar, tabular los datos empíricos obtenidos y establecer las generalizaciones apropiadas a partir de ellos.

- La estadística descriptiva: permite organizar y clasificar los indicadores cuantitativos obtenidos en la medición, revelándose a través de ellos las propiedades, relaciones y tendencias del fenómeno, que en muchas ocasiones no se perciben de manera inmediata. Las formas más frecuentes de organizar la información es, mediante tablas de distribución de frecuencias, gráficos, y las medidas de tendencia central como: la mediana, la media, la moda y otros.

Operacionalización de las variables

-Para dar cumplimiento a los objetivos trazados se recogerán las siguientes variables.

Variable	Tipo de variable	Escala	Descripción	Indicador
Edad	Cuantitativa discreta	19 – 30 años 31 – 40 años 41 – 50 años 51 – 60 años 61 y más años	Según Grupos de edades	Frecuencia relativa
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino	Según sexo biológico	Frecuencia relativa
Color de piel	Cualitativa nominal politómica	Blanca Negra Mestiza	Según el color de la pigmentación	Frecuencia relativa

Procedencia	Cualitativa nominal dicotómica	Rural Urbana	Según el sitio de residencia	Frecuencia relativa
Tipo de lesión presentada	Cualitativa nominal politómica	Papiloma Carcinoma epidermoide Verruga vulgar Condiloma acuminado bucal Procesos inflamatorios	Según diagnóstico anatomopatológico	Frecuencia relativa
Topografía de la lesión	Cualitativa nominal politómica	Labios Lengua Carrillo Paladar duro Paladar blando Suelo de boca Amígdalas Faringe	Según distribución topográfica de la lesión en la región bucó- facial.	Frecuencia relative

TÉCNICAS E INSTRUMENTOS QUE SE UTILIZARÁN PARA RECOLECTAR LA INFORMACIÓN:

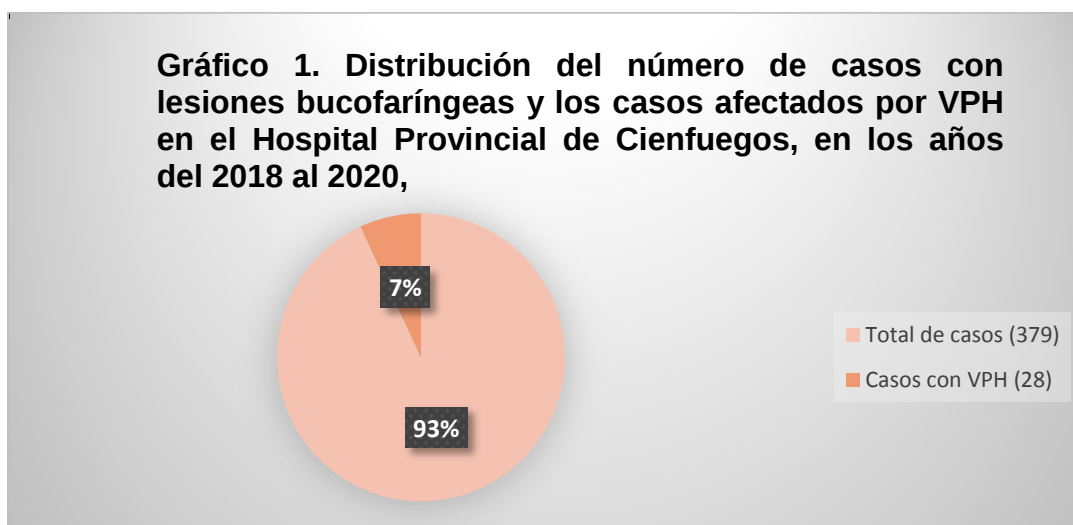
Se revisará la historia clínica (Anexo 1) del paciente como fuente primaria para obtener los datos de interés del estudio, colaborándose con la base de datos de los resultados de las biopsias del Departamento de Anatomía-Patológica y se elaborará un modelo recolector de datos. (Anexo 2)

El procesamiento estadístico de la información recogida se realizará manual. La recolección de la información se obtuvo a través de fuentes documentales escritos: como fuentes históricas, estadísticas, informes de investigaciones, documentos oficiales, archivos, publicaciones periódicas y base de datos de las biopsias de Anatomía Patológica del Hospital Provincial de Cienfuegos. La búsqueda abarcó artículos publicados en los últimos 10 años. Se consultaron las bases de datos de sistemas referativos, como PubMed, Cochrane, SciELO entre otros, con la utilización de varios descriptores en español. Los textos se procesaron con Microsoft Word, y las tablas y gráficos se realizaron con el programa Microsoft Office Excel.

Parámetros éticos:

La información obtenida solo será divulgada con fines científicos y se mantendrá el anonimato de todos los pacientes, guardándose todos los principios acorde a la ética médica cubana (autonomía- integridad, beneficencia, no maleficencia, justicia). Se contará también con los avales del director (Anexo 3) y del Comité de Ética (Anexo 4) del área de salud.

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.



Fuente: Historias clínicas

En el gráfico 1 se muestra la prevalencia de las biopsias de pacientes con lesiones bucofaríngeas en el servicio Máxilo-Facial del Hospital Provincial Universitario “Dr. Gustavo Aldereguía Lima”, de ellas se constató que el 7.4% (28 casos) presentaban evidencias histopatológicas por infección del virus del papiloma humano.

Parecería bajo sino se toma en cuenta que el servicio de Máxilo-facial hubo de recesar a causa de la pandemia SARS Covid-19, lo que se tradujo en una disminución drástica del número de casos atendidos y/o biopsiados de lesiones bucofaríngeas.

El cáncer de orofaringe relacionado a VPH positivo, ha mostrado un aumento meteórico en su incidencia en los últimos 20 años, coincidiendo la prevalencia de nuestro trabajo con estudios en México donde se mostró un 12.1%. La principal causante de este aumento es el cambio en las prácticas sexuales en la población general durante los últimos 40 años. En comparación con sus contrapartes negativas para VPH, estas neoplasias son más radiosensibles y tienen un mejor pronóstico, especialmente en los no fumadores.¹

Tabla 1. Distribución de los pacientes con lesiones bucofaríngeas relacionadas con el VPH según grupos de edades y sexo en el Hospital Provincial de Cienfuegos en los años del 2018 al 2022.

Grupos de edades	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino			
	No	%	No	%	No	%
19-30 años	1	6.3	0	0	1	3.6
31-40 años	5	31.3	7	53.8	12	42.9
41-50 años	3	18.8	1	7.7	4	14.3
51-60 años	4	25	2	23.1	6	21.4
61 y más años	3	18.8	2	15.4	5	17.9
Total	16	57.1	12	42.9	28	100

Fuente: Historias clínicas

En la tabla 1 se relaciona la edad y sexo de los casos estudiados. Hubo un predominio del sexo masculino sobre el femenino con 57.1% (16 casos) y 42.9% (12 casos) respectivamente. Se agruparon en cinco grupos de edades que son: de 19 a 30, de 31 a 40, de 41 a 50, de 51 a 60 y de 61 y más; donde se constata un aumento de casos en las edades comprendidas de 31 a 40 años con un 42.9% (12 casos), donde predominó el sexo Femenino con un 53.8% (7 casos). En segundo lugar se encuentran los pacientes con edades comprendidas entre 51 a 60 años con un 21.4% del total (6 casos), donde predomina el sexo masculino con el 25% (4 casos).

La infección por VPH en nuestro estudio se asocia a las edades medias de la vida, lo que lo que se corresponde con literatura revisada en el trabajo de Montero ³⁰.

Tabla 2. Distribución de los pacientes con lesiones bucofaríngeas relacionadas con el VPH según color de la piel y sexo en el Hospital Provincial de Cienfuegos en los años del 2018 al 2020.

Color de la piel	Sexo				Total	
	Masculino		Femenino			
	No	%	No	%	No	%
Blanca	12	42.9	10	35.7	22	78.6
Negra	4	14.3	1	3.6	5	17.9
Mestiza	0	0	1	3.6	1	3.5
Total	16	57.1	12	42.9	28	100

Fuente: Historias clínicas

La tabla 2 se relaciona el color de la piel con el sexo de los casos estudiados. Se observa que la raza que predominó fue la blanca con un 78.6% (22 casos), seguida de la negra con 17.9% (5 casos), en ambos predominó el sexo masculino que representa el 57.1% (16 casos).

Respecto al sexo nuestro trabajo coincide con la investigación de nuestra provincia del Dr. González Manso y colaboradores.¹⁸

Tabla 3. Distribución de los pacientes con lesiones bucofaríngeas relacionadas con el VPH según su procedencia en el Hospital Provincial de Cienfuegos en los años del 2018 al 2020.

Procedencia	No	%
Rural	17	60.7
Urbana	11	39.3
Total	28	100

Fuente: Historias clínicas

En la tabla 3 se muestra la procedencia de los pacientes con lesiones bucofaríngeas relacionadas con el HPV, donde existe un predominio del origen rural con un 60.7% (17 casos) respecto al origen urbano con un 39.3% (11 casos).

Tabla 4. Distribución de los pacientes con lesiones bucofaríngeas relacionadas con el VPH según topografía de la lesión y tipo de lesión presentada en el Hospital Provincial de Cienfuegos en los años del 2018 al 2020.

Topografía de la lesión	Tipo de lesión presentada											
	Papiloma		Condiloma		Verruga vulgar		Procesos inflamatorios		Carcinoma epidermoide		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
Labios	1	3.6	0	0	2	7.1	1	3.6	0	0	4	14.3
Carrillo	2	7.1	1	3.6	0	0	0	0	0	0	3	10.7
Paladar duro	2	7.1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	7.1
Paladar blando	2	7.1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	7.1
Lengua	4	14.3	0	0	0	0	1	3.6	1	3.6	6	21.4
Suelo de boca	1	3.6	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.6
Amígdalas	5	17.9	0	0	0	0	4	14.3	1	3.6	10	35.7
Farínge	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	17	60.7	1	3.6	2	7.1	6	21.4	2	7.1	28	100

Fuente: Historias clínicas

En la tabla 4 se muestra la distribución de los pacientes con lesiones bucofaríngeas relacionadas con el VPH según topografía de la lesión y tipo de lesión presentada en los casos estudiados. Se expone la topografía de acuerdo a la metodología del examen examen de PDCB (Programa de Detección del Cáncer Bucal) donde se observó que la localización del mayor número de lesiones se observaron en la amígdala con un 35.7% del total de casos (10 casos), seguida

de la lengua con un 21.4% (6 casos). Las lesiones se exponen de benignas a malignas así tenemos: papiloma escamoso, condiloma, verruga vulgar, procesos inflamatorios asociados a cambios citotóxicos por VPH y carcinoma epidermoide con cambios citotóxicos por VPH; donde predominó el papiloma con el 60.7% del total de casos (17 casos), seguido con un 21.4% (6 casos) los procesos inflamatorios. Se debe destacar que el 7.1% (2 casos) son casos de carcinoma epidermoide, ubicado en amígdala y lengua.

El Papiloma Escamoso como forma de presentación anátomo-clínica sobre la mucosa de la amígdala y la lengua, predominante en nuestro trabajo, es importante su detección oportuna debido a que la persistencia de la infección lleva a una transformación a la malignidad; aún más si estos se asocian a otros factores de riesgo.¹⁸

Solo dos paciente tenían lesión maligna asociada al HPV y su localización coinciden con los resultados de la tesis doctoral de Martel Martín, siendo las amígdalas y la lengua la localización que más se afecta.⁸

Al enfrentar la infección por VPH, independientemente de la localización anatómica, es importante correlacionarlo con la capacidad inmunológica del huésped. Este último factor, condicionado genéticamente hace que incida en la calidad y potencia de la respuesta antiviral. A ello se le suma los factores asociados tanto al huésped como al virus lo que da la variabilidad a la evolución espontánea de esta infección; del conocimiento de los serotipos que afectan a nuestra población es posible, no solo el enfoque terapéutico preciso y que contribuya a la remisión del paciente, sino también es posible organizar estrategias a largo plazo como la vacunación por parte del Sistema de Salud Pública con el objetivo de enfrentar con éxito estas infecciones que tienen carácter de pandemia mundial y que Cuba no escapa a esta incidencia. El tratamiento del cáncer orofaríngeo está en revisión no existiendo recomendaciones clínicas categóricas sino en el contexto de estudios clínicos. Cambios en los esquemas de tratamiento o por lo menos tratamientos menos agresivos para los pacientes con carcinoma VPH positivo podrían esperarse en el futuro.³⁰

Tabla 5. Distribución de los pacientes con lesiones bucofaríngeas relacionadas con el VPH según edad y tipo de lesión presentada en el Hospital Provincial de Cienfuegos en los años del 2018 al 2020.

Edad	Tipo de lesión presentada											
	Papiloma				Verruga vulgar		Procesos Inflamatorios		Carcinoma epidermoide		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
19-30 años	1	3.6	0	0	0	0	0	0	0	0	1	3.6
31-40 años	9	32.1	1	3.6	1	3.6	1	3.6	0	0	12	42.9
41-50 años	2	7.1	0	0	0	0	2	7.1	0	0	4	14.2
51-60 años	2	7.1	0	0	1	3.6	2	7.1	1	3.6	6	21.4
61 y más años	3	10.7	0	0	0	0	1	3.6	1	3.6	5	17.9
Total	17	60.7	1	3.6	2	7.1	6	21.4	2	7.1	28	100

Fuente: Historias clínicas

En la tabla 5 se relaciona la edad y los tipos de lesión relacionada con el VPH en la región bucofaríngea de los casos estudiados. Donde se demuestra un aumento significativo en las edades comprendidas entre 31 a 40 años con el 42.9% del total de los casos (12 casos), de los cuales el 32.1% (9 casos) corresponden al diagnóstico de Papiloma escamoso. Los casos de carcinoma epidermoide se presentan en las edades de 51 a 60 años y de 60 y más años, representa el 7.1% del total con un casos en cada uno.

Tabla 6 Distribución de los pacientes con lesiones bucofaríngeas relacionadas con el VPH según sexo y tipo de lesión presentada en el Hospital Provincial de Cienfuegos en los años del 2018 al 2020.

.

Sexo	Tipo de lesión presentada											
	Papiloma		Condiloma		Verruga vulgar		Procesos inflamatorios		Carcinoma epidermoide		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
Masculino	12	42.9	1	3.6	0	0	2	7.1	1	3.6	16	57.1
Femenino	5	17.9	0	0	2	7.1	4	14.3	1	3.6	12	42.9
Total	17	60.7	1	3.6	2	7.1	6	21.4	2	7.1	28	100

Fuente: Historias clínicas

En la tabla 6 se muestra la relación del sexo con el tipo de lesión presentada en los casos estudiados, donde se destaca que en el sexo masculino prevaleció el papiloma escamoso con el 42.9% (12 casos) y el 3.6% (1 caso) de condiloma. Mientras que el sexo femenino predominó las lesiones de verruga vulgar con el 7.1% (2 casos) y los procesos inflamatorios con cambios citotóxicos por VPH con el 14.3% (10 casos). En el caso del carcinoma epidermoide con cambios citotóxicos por VPH existe el 3.6% de caso en cada sexo (1 caso).

El diagnóstico de las biopsias tiene como limitante de que no provee información sobre el genotipo del virus infectante, además de no permitir a veces la detección del virus porque las células aparecen como normales. El empleo de microscopio electrónico tiene como limitaciones que sólo puede emplearse en lesiones en las que el número de partículas virales resulta muy alto, además de ser un método muy costoso y laborioso. Para resumir los mejores métodos diagnósticos son las pruebas moleculares entre las que se cuentan la hibridación con sondas genéricas o específicas para cada genotipo, bien sea del genoma completo o de fragmentos amplificados mediante la PCR.³¹

RESULTADOS FUNDAMENTALES

- 1- La prevalencia de lesiones bucofaríngeas con evidencia histopatológica por infección por VPH fue de 7.4%
- 2- Predominó la edad de 31 a 40 años, el sexo masculino, la raza blanca y la procedencia rural
- 3- El papiloma fue la lesión que más afectó a los pacientes, seguido de los procesos inflamatorios.
- 4- La localización de mayor número de lesiones se observaron en la amígdala, seguida de la lengua.

CONCLUSIONES

La infección por el virus del papiloma humano es el causante de provocar diversas lesiones bucofaríngeas en la provincia de Cienfuegos y cada día tiene mayor frecuencia, al considerarse la enfermedad de transmisión sexual más común a nivel mundial. Así se evidenció en el análisis de los pacientes tratados y biopsiados en el servicio de Máxilo Facial del Hospital Provincial Universitario “Dr. Gustavo Aldereguía Lima” durante los años 2018 al 2020 con lesiones bucofaríngeas. Por lo que se hace necesario que la población conozca más que la presencia del virus puede desencadenar lesiones cancerígenas en la cavidad bucal y faríngea.

RECOMENDACIONES

Al darnos cuenta que las lesiones por HPV en la cavidad orofaríngea son cada vez más frecuentes en nuestra provincia, proponemos continuar recogiendo datos para futuras investigaciones.

En futuros trabajos debemos plantearnos como objetivo principal conocer los serotipos de los virus de HPV que afecta a nuestros pacientes; para lo cual se necesitaría un quit serológico para conocer estos serotipos y así poder tener un tratamiento más efectivo.

Debemos organizar estrategias a largo plazo junto al Sistema de Salud Pública con el objetivo de enfrentar con éxito estas infecciones que afecta al mundo y en nuestra provincia

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Urbina Ríos C. S. Identificación de los genotipos de virus del Papiloma Humano y variantes del gen E6 en cavidad oral de pacientes asintomáticos de Siltepec, Chiapas, México (Doctoral dissertation, Universidad Autónoma de Nuevo León). Disponible en: <http://eprints.uanl.mx/16683/>
- 2- Castaño MS, Sbert CT. Trabajo fin de grado últimos avances en el conocimiento del virus del papiloma humano. Disponible en: <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/MARIA%20SEIVANE%20CASTA%C3%91O.pdf>.
- 3- Sastre Cantón M. El Virus del Papiloma Humano en cavidad oral y orofaríngea en estudiantes universitarios de 18 a 25 años en Valencia. Disponible en: <http://roderic.uv.es/handle/10550/58856>.
- 4- Cháirez Atienzo P, Vega Memije ME, Zambrano Galván G, García Calderón AG, Maya García IA, Cuevas González JC. **Presencia del Virus Papiloma Humano en la Cavidad Oral: Revisión y Actualización de la Literatura.** Revista internacional de odontostomatología. Agosto de 2015;9(2):233-8. Disponible en: http://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0718-381X2015000200009&script=sci_arttext&tlng=p.
- 5- Logroño IE, Rea D, Romero L, Rubio J, Sañaicela J, Vallejo J, Yucailla J, Zabala A. TEST de virus papiloma humano como método de screening primario para el diagnóstico de neoplasias de cérvix uterino. La Ciencia al Servicio de la Salud y Nutrición 2017 5 de diciembre; 8(1):59-72. Disponible en: <http://revista.esPOCH.edu.ec/index.php/cssn/article/view/8>.
- 6- Bauta SD, Perdomo TT, FabrÃ KA. Infección por el virus del papiloma humano en adolescentes y adultas jóvenes. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología. 2018 7 de julio; 4(1). Disponible en: <http://www.revginecobstreticia.sld.cu/index.php/gin/article/view/317>
- 7- Cruz Lozano LA. Virus de papiloma humano en orofaringe, propuesta de prevención (Doctoral dissertation). Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/38613>.

- 8- Martel Martín M. Prevalencia del Virus Papiloma Humano asociado a carcinoma de orofaringe en una cohorte de pacientes. Estudio de las características epidemiológicas y repercusión pronóstica (Doctoral dissertation, Universitat Autònoma de Barcelona) 2015 Jun 18. Disponible en: <http://www.tdx.cat/handle/0803/298319>.
- 9- Cab-Sánchez BG, Hernández-Solís SE, Rueda-Gordillo F, Conde-Ferráez L, Gómez-Carballo JG, González-Losa MD. Epidemiología de la infección oral por VPH en sujetos jóvenes sanos. Revista chilena de infectología. 2017 Dec;34 (6) : 557-62. Disponible en: <http://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0716-10182017000600557>.
- 10-Rodríguez Freixionós V. Implicación pronóstica de la Infección por virus del papiloma humano en tumores de orofaringe y cavidad oral localmente avanzados e irresecables. Universitat Autònoma de Barcelona;2017. Disponible en: <https://www.tdx.cat/handle/10803/456246>.
- 11- Navarro-meza MC, González-Baltazar R, Muñoz-Lozano R, Alcantar-Flores F, Carmona-Navarro DE. Genotipificación de Papilomavirus Humano en cavidad oral de personal medico/ Genotyping of Human Papillomavirus in the oral cavity of health care providers. Revista Medica MD. 2017 Nov 1;9(2):140-5. Disponible en: <https://go.gale.com/ps/i.do?id=GALE%7CA534100078&sid=googleScholar&v=2.1&it=r&linkacces=as&issn&20078188&p=AONE&sw=w>.
- 12-Jhoanning Cordero JC. Carcinoma escamoso de cavidad oral y orofaringe asociado a virus del papiloma humano: características epidemiológicas, histopatológicas y la importancia de las pruebas inmunohistoquímicas y moleculares en su diagnóstico. Disponible en: <http://www.kerwa.ucr.cr/handle/1669/82332>.
- 13-Zambrano-Ríos D, Fabian F, Matta-Miramar A, Arbelaiz A, Herrera-Castañeda E, Castillo A. Detección del virus del papiloma humano en mucosa oral de mujeres de Cali, Colombia. Infectio 2019 Sep 23(3): 266-270. Disponible en

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-939220190000300266.

- 14- Ministerio de Salud pública. Anuario Estadístico de Salud 2020. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadística de Salud; 2021. Disponible en: [https://files.sld.cu/bvscuba/files/2021/08/Anuario-Estadistico-Espa%.](https://files.sld.cu/bvscuba/files/2021/08/Anuario-Estadistico-Espa%c3%b1ol-2020-Definitivo.pdf)
- 15- Dirección Provincial de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2017. Dirección de Registros Médicos y Estadística de Salud; 2018. Disponible en: <http://www.cfg.sld.cu/noticia/2018/anuario-estadistico-de-salud-de-Cienfuegos-2018>.
- 16- Castro S, Seguí G, Contreras JM, Cardemil F. Actualización en carcinoma escamoso orofaríngeo. Revista de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. 2021 junio;81(2):291-305. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0718-48162021000200291&script=sci_arttext.
- 17- González Manso Blas Jorge, Rieche Gómez Elizaneth. Virus del papiloma humano en pacientes operados de lesiones en la región buco- facial. Cienfuegos 2012-2016. Proyecto para optar por el título de Especialista de 1er Grado en Estomatología General Integral. Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos "Raúl Dorticós Torrado" y Hospital "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" 2017.
- 18- Jorge B, Manso G. Asociación del Virus del Papiloma Humano en lesiones bucofaríngeas. Cienfuegos 2016 2017. In Enfoque multidisciplinario paciente oncológico. 2021 mayo 27. Disponible en: <http://oncocienfuegos2021.sld.cu/index.php/oncocfg/conferencias/paper/view/104>.
- 19- Romero Pérez M, Bermejo Bencomo M, Abreu Ruíz M, Monzón Fernández M. Programa integral para el control del cáncer en Cuba: guía de cáncer cervicouterino acciones para su control. In Programa integral para el control del cáncer en Cuba: guía de cáncer cervicouterino acciones para su control 2016(pp.93-93). Disponible en:

<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/fr/biblio-972171>.

- 20-Ortiz Aburto AM. Correlación histopatológica entre virus de papiloma humano y cáncer de orofaringe. Disponible en: https://repositorioinstitucional.uabc.mx/bitstream/20.500.12930/4658/1/TIJ1_19640.pdf.
- 21-Ochoa-Carrillo FJ. Virus del papiloma humano. Desde su descubrimiento hasta el desarrollo de una vacuna. Parte I/III. GAMO. 2014 Sep; 13(5):308-15. Disponible en: https://www.gamo-smeo.co/previous/archivos/2014/GAMO_V13_No5-2014.pdf#page=42.
- 22-Moyano G. Virus Papiloma Humano en cavidad oral (Doctoral dissertation, Universidad de Belgrano-Facultad de Ciencias Exactas y Naturales-Licenciatura en Ciencias Biológicas). Disponible en: <https://repositorio.ub.edu.ar/handle/123456789/9519>.
- 23-Bohórquez PH, Bohórquez FA, Cortez CI, Zambrano MJ. El virus del papiloma humano de alto riesgo y su prevención. RECIMUNDO. 2019 Oct 6;(3):1101-17. Disponible en: <https://recimundo.com/index.php/es/artile/view/561>.
- 24-Sotomayor Velasco KL. Características clínicas e histopatológicas de las lesiones orales asociadas al VPH. Una revisión sistemática. Disponible en: <http://201.159.223.180/handle/3317/17829>.
- 25-Merchan G. Virus del papiloma humano en niños y adolescentes (Tesis de Doctorado, Universidad Nacional de Cuyo. Facultad de Odontología). Disponible en: <http://videla-rivero.bdigital.uncu.edu.ar/15926>.
- 26-Luciano-Muscio R, Oviedo JM. Virus del papiloma humano y cáncer bucal. Disponible en: www.academia.edu/download/42655273/VIRUS-DEL-PAPILOMA-HUMANO-Y-CANCER-BUCAL.pdf.
- 27- Cedeño Bermúdez AJ, Calderón Álvarez AA. Prevalencia de VPH Oral en mujeres de 15 a 45 años de edad que acuden a consulta externa en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el año 2020. Disponible en: <http://201.159.223.180/handle/3317/18550>.

- 28- Roca Brito AJ, Rojas Ramírez CB, Chacón Narváez EE, Guillén Silva YA, López López LC. Diagnóstico y tratamientos de la infección por VPH en la cavidad bucal. Revisión sistemática. Disponible en: <http://bdigital.ula.ve:8080/xmlui/handle/654321/3374>.
- 29-Sanabria Negrín JG. Virus del papiloma humano. Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río. 2009 diciembre;13 (4):168-87. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942009000400019.
- 30-Montero PH. Cáncer de Cabeza y Cuello asociado a Virus del Papiloma Humano: Prevención, diagnóstico y tratamiento. Revista Médica Clínica Las Condes. 2018 Jul 1;29(4):49-26. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864018300907>.
- 31- Medina ML, Medina MG, Merino LA. Consideraciones actuales sobre la presencia de papilomavirus humano en la cavidad oral. Avances en odontoestomatología.2010 Apr;26(2):71-80. Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/odonto/v26n2/original1.pdf>.

ANEXOS

Anexo 1: Historia clínica individual

Modelo 47-26-01 Ministerio de Salud Pública Estomatología		HISTORIA CLÍNICA DE CIRUGÍA MAXILO FACIAL (PARA PACIENTES AMBULATORIOS)				HISTORIA CLÍNICA
UNIDAD:						
DATOS PACIENTE	1º Apellido:		2º Apellido:		Nombre(s):	
	Sexo: ☐ Femenino ☐ Masculino		Edad (años cumplidos):		Teléfono:	
	Residencia habitual (calle, carretera, finca, etc.):					
	Apartamento:		Entre calles, bloque, zona, reparto:		No. o km: Edificio:	
Localidad:		Municipio:		Provincia:		
FECHA DE INGRESO		Remitido de:				
Día	Mes	Año	Cirujano (Nombre y apellidos):			
Motivo de consulta:						
Historia de la enfermedad actual:						
Antecedentes patológicos personales:						
Antecedentes patológicos familiares:						
Antecedentes hemorrágicos:						
Reacción a medicamentos:						
EXAMEN FÍSICO						
Facial:						
Bucal:						
Impresión diagnóstica:						
Exámenes complementarios:						
Diagnóstico definitivo:						

EVOLUCIÓN

Cirujano (Nombre y apellidos):

FECHA DE ALTA

Día:

Mes:

Año:

ANEXO 2: Modelo recolector de datos

Nombre y Apellidos	No. biopsia	Edad	Sexo	Raza	Procedencia	Tipo de lesión	Topografía

ANEXO 3:

AVAL DEL DIRECTOR DE LA INSTITUCIÓN UNIDAD EJECUTORA PRINCIPAL.

El _____ que _____ suscribe:

_____,'
hago constar que estoy de acuerdo que nuestra institución participe en condición
de institución ejecutora en la investigación titulado:

_____, de los autores:

Se trata de una investigación cuyos objetivos responden al Banco de problemas del
centro, y principales problemas de salud del territorio, que tiene como propósito obtener
resultados científicos, económicos y/o sociales:

Científicos:

Social:

Económico:

Y para que así conste firmo el presente documento conjuntamente con el jefe del
proyecto a los _____ días del mes de _____ del 20 _____

Director de la Entidad Ejecutora

Jefe del Proyecto

ANEXO 4:

DICTAMEN DEL COMITÉ ETICA DE LA INVESTIGACIÓN

Nombre de la Institución:

Los miembros del CEIC debajo firmantes, nombrado por la Resolución _____, hemos
revisado _____ la _____ investigación:

_____ de _____ los
autores _____

_____ y encontrado que el mismo cumple con:

1. Los elementos esenciales que sustentan el problema científico. S ☐ N ☐ NP ☐
2. Los objetivos claramente enunciados. S ☐ N ☐ NP ☐
3. La sustentabilidad económica, social y ambiental. S ☐ N ☐ NP ☐
4. La descripción de las características del producto, equipo o materiales y métodos. S ☐ N ☐ NP ☐
5. Los anexos, encuestas, cuestionarios y modelos necesarios. S ☐ N ☐ NP ☐
6. El procedimiento para el consentimiento informado. S ☐ N ☐ NP ☐
7. La evaluación del procedimiento de selección de los sujetos. S ☐ N ☐ NP ☐
8. La información sobre el manejo ético de los animales de laboratorio. S ☐ N ☐ NP ☐
9. La información sobre las pruebas farmacológicas. S ☐ N ☐ NP ☐
10. La información sobre la toxicidad preclínica y clínica y reacciones adversas. S ☐ N ☐ NP ☐
11. El correcto diseño experimental y análisis estadístico. S ☐ N ☐ NP ☐
12. Los criterios de diagnóstico, inclusión, exclusión, interrupción del tto. y salida. S ☐ N ☐ NP ☐
13. La definición y evaluación objetiva de las variables. S ☐ N ☐ NP ☐
14. La información sobre el balance los beneficios esperados y los riesgos. S ☐ N ☐ NP ☐
15. La información sobre los recursos necesarios. S ☐ N ☐ NP ☐
16. La competencia científica de los investigadores. S ☐ N ☐ NP ☐
17. La bibliografía adecuada. S ☐ N ☐ NP ☐
18. Las normas de buena práctica clínica S ☐ N ☐ NP ☐
19. El diseño del proyecto en formato CITMA. S ☐ N ☐ NP ☐
20. La información sobre el cálculo económico. S ☐ N ☐ NP ☐
21. La conducta a seguir ante los eventos adversos u otros daños. S ☐ N ☐ NP ☐

Leyenda: S = Sí, N = No, NP = No procede.

Por lo que se recomienda:

_____ Aprobarlo sin modificaciones

_____ Aprobarlo luego de hacer las modificaciones propuestas por el CEI

_____ Que se reelabore y se vuelva a presentar al CEI
_____ No aprobarlo

En el caso de no aprobarse, colocar una observación en la hoja de notas con el número correspondiente explicando en qué consiste la dificultad.

Dado en _____, a los _____ días del mes de _____ de 200__.

Nombre del Evaluador	Cargo en el CEI	Firma

Anexo 5. Imágenes de las lesiones que afecta la cavidad orofaríngea por HPV.



Fig 1. Papiloma escamoso



Fig 2. Verruga vulgar



Fig 3. Condiloma acuminado

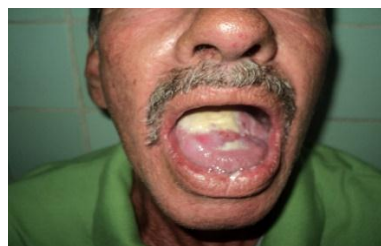


Fig 4 y 5. Proceso inflamatorio asociado a cambios citotóxicos por VPH



Fig 6. Carcinoma epidermoirde



Fig 7. Carcinoma epidermoirde