

## Genotipificación de Papilomavirus Humano en cavidad oral de personal médico

Navarro-Meza María Cristina, González-Baltazar Raquel, Muñoz-Lozano Ricardo, Alcantar-Flores Fernanda, Carmona-Navarro David Enrique.

### Autor para correspondencia

DCST. María Cristina Navarro Meza. Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE, México. Av. Soledad Orozco 203, Col el Capullo. CP 45030. Zapopan, Jalisco, Teléfono + (52) 33 38360650. Ext 445 Fax + (52) 333 826 7010

Contacto al correo electrónico: [jefaturainvestigacion@hotmail.com](mailto:jefaturainvestigacion@hotmail.com)

**Palabras clave:** cavidad oral, genotipos, personal médico, virus del papiloma humano

**Keywords:** oral cavity, viral typification, health care providers, human papillomavirus



## Genotipificación de Papilomavirus Humano en cavidad oral de personal médico

Navarro-Meza María C<sup>a</sup>, González-Baltazar R<sup>o</sup>, Muñoz-Lozano R<sup>c</sup>, Alcantar-Flores F<sup>c</sup>, Carmona-Navarro DE<sup>b</sup>.

### Resumen

#### Introducción

Los genotipos de virus del papilomavirus humano (VPH) que infectan las áreas genitales pueden infectar la boca y esta entidad se conoce como “VPH oral”. Los métodos de contagio descritos son la vía sexual, el contacto con líquidos o material quirúrgico contaminados, la exposición a humo de vaporizaciones de lesiones condilomatosas y la inmunosupresión. El personal médico tiene un riesgo implícito en su práctica diaria, por lo que el objetivo del presente estudio fue diagnosticar e identificar los genotipos de papilomavirus humano en la cavidad oral de personal médico.

#### Material y Métodos

Se realizó un estudio transversal, un muestreo aleatorio simple por reemplazo a 176 médicos de diferentes especialidades, se tomaron datos personales, edad, área laboral, tabaquismo, alcohol, prácticas sexuales y se realizó revisión de la cavidad oral y biopsia para genotipificación del VPH, mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

#### Resultados

Fueron valorados 176 médicos, identificando cambios en la mucosa oral (áreas acetoblancas) en un 15.9% (n=28). Los sitios anatómicos afectados fueron: la lengua en un 14.7% (n=26), úvula en un 0.5% (n=1) y el trigono 0.5% (n=1). Posteriormente se realizó una biopsia, bajo inspección visual con ácido acético positiva, encontrando procesos inflamatorios en el 11.93% (n=21), hiperplasia en el 2.27% (n=4) y en el 1.7% (n=3) cambios histopatológicos compatibles con infección por VPH. La genotipificación por PCR de las lesiones fueron positivas para el VPH6.

#### Discusión

Las infecciones orales por VPH en la población estudiada es alta, teniendo un riesgo multifactorial.

**Palabras clave:** cavidad oral, genotipos, personal médico, virus del papiloma humano.

a. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Universidad de Guadalajara, México.

b. Instituto de Investigación en Salud Ocupacional, Departamento de Salud Pública, Universidad de Guadalajara, México.

c. Hospital Civil de Guadalajara, México.

#### Autor para correspondencia

DCST. María Cristina Navarro Meza. Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, ISSSTE, México. Av. Soledad Orozco 203, Col el Capullo. CP 45030. Zapopan, Jalisco, Teléfono + (52) 33 38360650. Ext 445 Fax + (52) 333 8267010. Contacto al correo electrónico: jefaturainvestigacion@hotmail.com

# Genotyping of Human Papillomavirus in the oral cavity of health care providers

## Abstract

### Introduction.

Genotypes of human papillomavirus (HPV) viruses that infect the genital areas can infect the mouth and this entity is known as "oral HPV". The contagious methods described are the sexual route, the contact with contaminated liquids or surgical material, the exposure to vaporization smoke of condylomatous lesions and the immunosuppression. The medical staff has an implicit risk in their daily practice, so the objective of the present study was to diagnose and identify human papillomavirus genotypes in the oral cavity of medical personnel.

### Material and Methods.

This is a cross-sectional study employing aleatory sampling using substitution with a total amount of 176 physicians from various specialties. Personal data, age, sex, working area, smoking, alcohol consumption and sexual habits were recorded along with an oral cavity inspection and biopsy. HPV genotyping was done to every biopsy using polymerase chain reaction (PCR).

### Results.

176 members of the medical staff were evaluated, identifying oral mucosa changes (acetowhite) in 15.9% (n=28). Identified anatomic sites were: tongue in 14.7% (n=26), uvula 0.5% (n=28) and trigone 0.5% (n=1). Afterwards, patients underwent biopsy with visual inspection of acetowhite positive areas. Inflammation was found in 11.93% (n=21), hyperplasia in 2.27% (n=4) and histopathologic changes compatible with HPV infection in 1.7% (n=3). PCR genotyping of the lesions was positive for HPV-6.

### Discussion.

HPV oral infections in the population studied is high and with multifactor risks.

**Key Words:** oral cavity, genotypes, medical staff, human papillomavirus.

## Introducción

La incidencia de infección por el virus del papiloma humano en cavidad oral es de 0.1% de la población mundial, considerándose un grave problema, que afecta a muchos países del mundo.<sup>1</sup>

El virus del papiloma que infecta a los seres humanos se llama virus del papiloma humano o VPH. Por lo general, el VPH causa proliferaciones epiteliales en las superficies cutáneas y mucosas. Se apunta que las infecciones orales por algunos tipos de VPH se transmiten durante la realización de sexo oral, por lo que la conducta sexual, el número de parejas, la edad temprana de inicio de la actividad sexual, hacen sopechandar que el virus que infecta el área genital puede también infectar la cavidad oral.<sup>1</sup> Otra teoría de infección de este virus, es la autoinoculación, por el contacto con mucosas, manejo de líquidos y fluidos orgánicos potencialmente infecciosos o bien el humo inhalado de vaporizaciones láser de lesiones condilomatosas, la esterilización inadecuada de instrumentos médicos quirúrgicos, durante la exploración endoscópica y bucales; aunado a esto el consumo de alcohol y tabaco o ambos, son factores de riesgo para la población médica.<sup>2,3</sup>

La Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) en 2012, informa que existe una asociación importante de VPH 16 y cáncer oral.<sup>4,5</sup> En la cavidad oral, se han identificado 24 tipos de HPV asociado con lesiones benignas, 1, 2, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 13, 16, 18, 30, 31,

32, 33, 35, 45, 52, 55, 57, 59, 69, 72 y 73, y 12 tipos con lesiones malignas, 2, 3, 6, 11, 13, 16, 18, 31, 33, 35, 52 y 57.<sup>6,7</sup>

De las infecciones por VPH un 99%, están relacionadas con los genotipos 16, 18, 31 y 33 de alto riesgo, siendo el VPH 16 el subtipo más común.<sup>8</sup> Histopatológicamente las lesiones papilomatosas se caracterizan por la presencia de una proliferación de epitelio escamoso estratificado queratinizado, siendo lesiones con apariencia clínica blanquecina que se tiñen con ácido acético por su alto contenido de coilocitos. Las lesiones asociadas al VPH pueden aparecer como una lesión exofítica tipo fresa, frecuentemente en la base de la lengua o en el área de las amígdalas.<sup>8,9</sup>

La presencia del VPH en la cavidad oral, ha sido clasificada en dos grandes grupos: lesiones benignas y lesiones premalignas y/o malignas. Entre las lesiones bucales benignas se incluyen: el virus del papiloma bucal (VPB), la verruga vulgar bucal (VPB), el condiloma acuminado bucal (CAB) y la hiperplasia epitelial focal. Las lesiones premalignas incluyen la leucoplasia y malignas el carcinoma espinocelular.<sup>10</sup>

El diagnóstico de VPH en cavidad oral, se basa en el examen clínico y utilizando como auxiliar en el diagnóstico de estas lesiones, las técnicas de biología molecular, que se utilizan para la tipificación de VPH, como la reacción en cadena de la polimerasa.<sup>10-13</sup>

El 7% de la población entre las edades de 30 y 69 años están

infectados por el VPH en cualquier momento dado dentro de la mucosa oral, los sitios de localización son: lengua, paladar blando, úvula, frenillo y bermellón. Clínicamente presentan un aspecto parecido a la coliflor, una superficie digitiforme, con crecimiento exofítico y base sésil. Por lo general son lesiones solitarias, indoloras, de un tamaño aproximado de 1 cm de diámetro y de crecimiento lento, estas lesiones son ocasionadas principalmente por los subtipos de VPH 6 y 11, sin embargo, sólo alrededor del 1% de esas infecciones se asocia con los tipos cancerígenos de alto riesgo del virus. Hasta la fecha se han identificado pocos factores de riesgo de infección por VPH, incluyendo la edad, el sexo, el comportamiento sexual, alcohol, tabaco y jornada laboral. También se ha informado que el tabaquismo y la inmunosupresión desempeñan un papel en la infección por VPH.<sup>14-18</sup>

Los médicos de las diferentes especialidades llevan implícito un riesgo en su práctica diaria al manejar fluidos biológicos, potencialmente infecciosos, que representan un riesgo para la salud del trabajador. Es importante concientizar al personal médico de las diferentes especialidades que se encuentra ante un posible riesgo biológico asociado al manejo de mucosas y que en el momento actual, se tiene un desconocimiento total del virus en su vía de transmisión no sexual, así como su asociación a procesos oncológicos en cavidad oral. En base de lo que hasta aquí se presenta, se hace evidente la necesidad de realizar la presente investigación.

## Material y métodos

Estudio transversal, descriptivo. El universo de trabajo estuvo conformado por 176 médicos adscritos de diferentes especialidades de un Hospital de tercer nivel en Zapopan Jalisco México en el periodo comprendido de mayo a diciembre de 2016. El cálculo de tamaño de la muestra se realizó por muestreo aleatorio simple con remplazo en el cual se asignó un número a cada individuo de la población, dentro de una urna se introdujeron los números y nombres de los trabajadores de estudio por especialidades médicas y se eligieron tantos sujetos como fuera necesario para completar el tamaño de muestra requerida. Cuando el sujeto participante que fue seleccionado, no deseó participar en el estudio, se completó con otro del mismo servicio, para conformar la población seleccionada, hasta que se extrajeron todos los sujetos de la población que conformo la muestra. A los médicos seleccionados, se les aplicó el cuestionario que consta de datos socio laborales, edad, sexo, hábitos tabáquicos y practicas sexuales y como requisito, se le informo que debían acudir en ayuno y sin cepillarse los dientes ni haberse realizado enjuague bucal. Se hizo una inspección de la cavidad oral y se efectuó con magnificación con lupa.

Se les pidió que realizaran enjuague con solución de ácido acético al 5% en la cavidad oral, durante 3 minutos, lo cual permitió resaltar las áreas contaminadas por el VPH y con magnificación del equipo de colposcopia marca Olympus modelo OCS-3, posteriormente se les aplicó tópicamente gel de benzocaína para anestesia del área, lo que permitió realizar la biopsia por sacabocado del tejido acetoblanco. El tejido

obtenido fue enviado a histopatología en tubo con formol para procesamiento de la muestra y tipificación viral por PCR, en la Unidad de Medicina Genómica de nuestra Institución para su estudio. La información recogida fue mantenida en la más estricta confidencialidad y se proporcionó el teléfono y nombre de la investigadora para contestar sus dudas y preguntas.

## Resultados

Participaron en el estudio 176 médicos, cubriendo con ello un 104% de la muestra calculada; correspondiendo 58.5% (n=103) al sexo masculino y 41.5% (n=73) al femenino, cuya edad osciló entre 22 y 66 años de edad, con un promedio de 43 años y una moda de 47 años.

Para su estudio fueron divididos en área quirúrgicas 53% (n=93), médicas 35% (n=61) y pediátricas 12% (n=22). El análisis de los hábitos personales en los trabajadores en relación a toxicomanías, mostró que el alcoholismo fue manifestado como hábito en el 39% (n=70) del total de los trabajadores, siendo de mayor predominio en el área quirúrgica 21% (n=38). En cuanto al tabaquismo, el hábito fue referido como presente en el 26% (n=46) de los trabajadores, siendo de mayor frecuencia también en el área quirúrgica 15% (n=26).

Al total de los trabajadores encuestados se les preguntó el tipo de prácticas sexuales a las que el 80% (n=140) practica sexo oral y el 20% (n=36) refirieron no practicarlo; además se investigó infección por el VPH mediante inspección de la cavidad oral; encontrando zonas macroscópicamente sospechosas de infección mediante la técnica de tinción con ácido acético en 15.9% (n=28) de los trabajadores de las diversas áreas. El 84% de los trabajadores (n=148) fueron negativos tanto por inspección como por tinción con ácido acético.

De los 28 trabajadores con zonas sospechosas de infección los del área de trabajo que presentó la mayor cantidad de tejido acetoblanco fue el área quirúrgica con el 64.28% (n=18), seguida del área médica con el 28.57 % (n=8) y la pediátrica con solo el 7.14% (n=2) (p=0.35) (Figura 1).

A los 28 trabajadores con lesiones sospechosas se les realizó biopsia para estudio histopatológico de los cuales los sitios anatómicos con lesiones sospechosas se presentaron en el siguiente orden; lengua 93% (n=26), 3.5% (n=1) úvula y 3.5 %

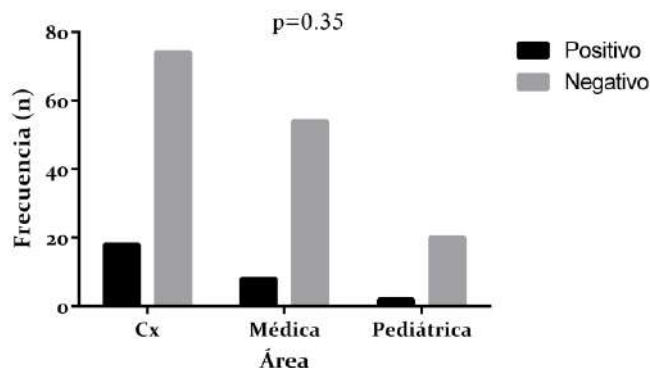


Figura 1. Frecuencia de tinción con ácido-acético positiva y su relación con el área laboral



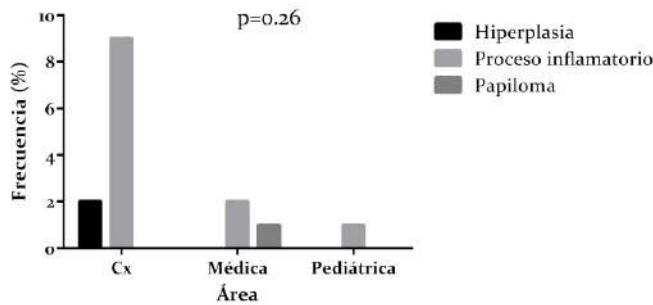


Figura 2. Análisis histopatológico de las lesiones de los trabajadores

(n=1) en trigono. (Ver figura 1). En el análisis histopatológico de las lesiones biopsiadas, se encontraron procesos inflamatorios en el 75% (n=21), hiperplasia en el 14.28% (n=4) y solo en el 10.72% (n=3) de los casos se encontraron cambios histopatológicos compatibles con infección por VPH 6. Los 3 trabajadores en los que se encontró infección por VPH, 2 fueron masculinos y solo un femenino, siendo su estado civil casados, con una edad promedio de 40 años. Todos los afectados negaron toxicomanías y sexo oral. Los 3 (1.7%) trabajadores laboraban en el área médica y pertenecen 2 al servicio de urgencias adultos y 1 al servicio de neumología. Se utilizó la prueba a estadística de Kendall's Tau b, con una  $p=0.26$  (Figura 2 y 3).

En las biopsias en las que se reportó VPH en el histopatológico fueron reportadas como resacas en su totalidad, analizándose el tipo específico mediante PCR, en las 3 muestras analizadas se reportó como virus del papiloma número 6, correspondiente a bajo grado de malignidad.

## Discusión

En este estudio se encontró que la población afectada se encuentra predominante en la cuarta década de la vida (43 años), se identificaron que no existieron factores de riesgo en la población como: hábito tabáquico y alcohol, para presentar VPH oral, lo cual coincide con lo reportado por Golusinski en 2017, el cual menciona que son pocos factores de riesgo por de infección VPH, incluyendo la edad, el sexo y el tipo de prácticas sexuales; pero menciona, que la inmunosupresión desempeñan un papel en la infección por VPH de cavidad oral.

Respecto a la jornada laboral de mayor predominio fue la del turno matutino 50% (n=89), ya que dicha jornada tiene el mayor número de trabajadores en esta institución. Anaya Flores en 2009, en un estudio de nivel de conocimientos de los trabajadores de la salud sobre infecciones nosocomiales, reporta dentro de su jornada laboral población similar para el turno matutino (74.8%) 225 trabajadores.

## Referencias bibliográficas

- 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. *International journal of odontostomatology*, 2015;9(2):233-238.
- Golusinski P. Risk Factors for Oral Infection with Human Papillomavirus. *Cancer Res*. 2017;206:73-85.
- Estrada-Pereira GA, Márquez-Filiu M, González-Heredia E. Infección por papilomavirus humano en pacientes con liquen plano bucal. *MEDISAN*. 2013;17(5):784-791.
- Dayyani F, Etzel CJ, Liu M, Ho CH, Lippman SM, Tsao AS. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Head Neck Oncol*. 2010;2:15.
- IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: IARC monographs, volume 100B. A review of human carcinogens. B. Biological agents. *Lyon: International Agency for Research on Cancer*; 2012;280-278.
- Bouda M, Gorgoulis VG, Kastrinakis NG, Giannoudis A, Tsoli E, Danassi-Afentaki D, et al. "High risk" HPV types are frequently detected in potentially malignant and malignant oral lesions, but

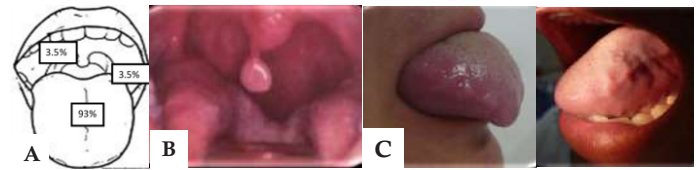


Figura 3. Sitios de lesiones sospechosas de VPH

A) Lengua 93% (n=26), 3.5% (n=1) úvula y 3.5% (n=1) en trigono.; B) Lesión en úvula (papiloma); C) Lesiones en cara lateral de lengua

La lesión más frecuente en cavidad bucal fue el procesos inflamatorios en el 11.93% (n=21), seguida de hiperplasia con un 2.27% (n=4) y solo en el 1.7% (n=3) se encontraron cambios histopatológicos compatibles con infección por VPH. Jiménez en el 2000 aporta datos diferentes, en el que observó que la lesión más frecuente en cavidad bucal fue el papiloma bucal 67.5% (n=27), seguida de verruga vulgar 10% (n=4); el 2.5% (n=1) condiloma acuminado y la hiperplasia focal 20% (n=8). Se desprende un hallazgo importante que indica la necesidad, de analizar las lesiones histopatológicas de los trabajadores de la salud.

Respecto a la localización de las lesiones biopsiadas se reportaron como sitios la lengua 14.7% (n=26), 0.5% (n=1) úvula y 0.5% (n=1) en trigono. Jiménez en 2000 reportó lesiones en mucosa labial 30% (n=12), cara dorsal de lengua 22.5% (n=9).<sup>11</sup>

Estos hallazgos confirman que al analizar los sitios biopsiados; es fundamental observar las diferencias en su localización, que indica la necesidad de analizar el virus del papiloma y sus sitios de predilección.

Con respecto a la tipificación del VPH por (PCR) se obtuvo que de las lesiones biopsiadas, fueron de bajo riesgo oncogénico correspondiendo a virus del papiloma 6, Limongi y Jiménez 2006, reporta prevalencia de VPH de bajo riesgo en cavidad oral; siendo muy similares a los de nuestra población.

## Conclusión

Las infecciones orales por VPH en la población estudiada es alta, teniendo un riesgo multifactorial. Este estudio, no permite establecer relación entre hábitos y presencia de VPH, por lo que se propone, un programa de vigilancia epidemiológica para el personal de salud, que permitan identificar cualquier lesión en cavidad oral y la utilización de métodos moleculares de alta sensibilidad.

**Agradecimiento:** Los autores del presente documento queremos agradecer al Dr. Eduardo Orozco Chávez, por la revisión crítica del texto y comentarios técnicos a este artículo.

**Conflictos de interés:** los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

- not in normal oral mucosa. *Mod Pathol.* 2000;13:644–653.
7. Kojima A, Maeda H, Sugita Y, Tanaka S, Kameyama Y. Human papillomavirus type 38 infection in oral squamous cell carcinomas. *Oral Oncol.* 2002;38:591–596.
  8. Kim KS, Park SA, Ko KN, Yi S, Cho YJ. Current status of human papillomavirus vaccines. *Clin Exp Vaccine Res.* 2014;3:168–175.
  9. Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:261–269.
  10. L.M. Myriam, M. Marcelo, A.M. Luis. Valoración diagnóstica de técnicas moleculares para detección de infección bucal por virus del papiloma humano. *Enf Inf Microbiol.* 2012;32(1):25–30.
  11. Jimenez C., Correnti M, Salma N, Cavazza M, Perrone M. Detección del virus papiloma humano en entidades clínicas benignas de la cavidad bucal, mediante la reacción en cadena de la polimerasa e hibridación molecular. *Acta Odontológica Venezolana.* 2001;39(2):10–15.
  12. Gonzalez-Losa MR, Barrera ES, Herrera-Pech V, Conde-Ferráez L, Puerto-Solis M, Ayora-Talavera G. (2015). Epidemiology of oral HPV in the oral mucosa in women without signs of oral disease from Yucatan, Mexico. *Brazilian Journal of Microbiology.* 2015;46(1):301-306.
  13. Agrawal GP, Joshi PS, Agrawal A. Role of HPV-16 in pathogenesis of oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma and correlation of p16ink4a expression in HPV-16 positive cases: An immunohistochemical study. *I. S. R. N. Pathol.* 2013;(2013):1-8.
  14. Álvarez Aldana A, Sepúlveda Arias JC, Siller López F. Carcinogénesis inducida por el virus del papiloma humano. *Investig. Andin.* 2012;14(24):438-56.
  15. Badaracco G, Venuti A, Di Lonardo A, Scambia G, Mozetti S, Benedetti Pacini P, Mansuco S, Marcante ML. Concurrent HPV infection in oral and genital mucosa. *J Oral Pathol Med.* 1998;27:130-134
  16. Anaya Flores y cols. Nivel de conocimiento de los trabajadores de la salud sobre infecciones nosocomiales y su prevención. *Enf Inf Microbiol.* 2009;29(1):20-28.
  17. Limongi L, Pérez C, Jiménez C. Prevalencia de la infección por virus papiloma humano en la cavidad bucal en pacientes pediátricos. *Acta Odontol Venez.* 2006;44:277-83.
  18. Ha PK, Califano JA. The role of human papillomavirus in oral carcinogenesis. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine.* 2004;15(4):188–196.
  19. Greer RO, Schroeder KL, Crosby L. Morphologic and immunohistochemical evidence of human papillomavirus capsid antigen in smokeless tobacco keratoses from juveniles and adults. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 1988;46(11):919–929.