



XXVI FORUM NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS

Pacientes Infeccionados con el Virus del Papiloma Humano en los tractus digestivo y respiratorio, Cienfuegos 2009-2013

Autores:

Est. Reinaldo R. Navarro Fernández *

Est. Blanca Irene Días García *

Est. Yasiel Stuart Viña *

Tutor:

Dra. Yagén Pomares Pérez **

*Estudiantes de 5^{to} año de Medicina.

**Especialista de primer grado en MGI. Especialista de primer grado en Gastroenterología

“Año 56 de la Revolución”

Cienfuegos, 2014

ÍNDICE:

✓ <i>Introducción</i>	<u>1</u>
✓ <i>Justificación</i>	<u>7</u>
✓ <i>Marco teórico</i>	<u>8</u>
✓ <i>Objetivos</i>	<u>15</u>
✓ <i>Material y método</i>	<u>18</u>
✓ <i>Resultados</i>	<u>24</u>
✓ <i>Discusión</i>	<u>43</u>
✓ <i>Conclusiones</i>	<u>53</u>
✓ <i>Recomendaciones</i>	<u>54</u>
✓ <i>Referencias Bibliográficas</i>	<u>55</u>

Resumen:

Introducción: Las infecciones por el Virus del Papiloma Humano en la actualidad conforman el grupo más frecuente de enfermedades infecciosas de declaración obligatoria. ⁽²⁾ Su detección en una tasa del 51% de los cánceres y displasias extragenitales, lo sitúa entre las más altas de las afecciones malignas.

Objetivos: Caracterizar los pacientes con infección por el virus del papiloma humano en el tractus respiratorio y digestivo; determinar la asociación entre el consumo de tabaco y la presencia de displasia o cáncer.

Material y método: Se realizó un estudio Observacional, descriptivo, longitudinal, retrospectivo, tomando como referencia los pacientes con diagnóstico histopatológico de VPH en los tractus digestivo y respiratorio, registrados en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General-Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" de Cienfuegos, desde Enero del año 2009 hasta Diciembre del 2013.

Resultados: La incidencia del VPH extragenital es elevada, la mayoría de los pacientes se encuentran entre los 40 y los 49 años y eran de piel blanca. Por cada un hombre infectado hubo una mujer infectada y el esófago fue el órgano más afectado. Existe una tendencia al aumento del número de casos de displasia y cáncer anual.

Conclusiones: El riesgo de desarrollar un cáncer es mayor a partir de los 50 años y en el caso de las displasias es mayor a partir de los 40 años. La asociación entre el consumo de tabaco y la presencia de displasia o cáncer, en pacientes con el VPH, es significativa.

Palabras clave: Virus del papiloma humano; displasia; cáncer

Introducción:

Desde tiempos remotos, la humanidad se ha visto afectada por enfermedades de transmisión sexual que han llegado a infectar grandes grupos poblacionales. ⁽¹⁾ En la actualidad, conforman el grupo más frecuente de enfermedades infecciosas de declaración obligatoria y entre ellas las infecciones por el Virus del Papiloma Humano (VPH o HPV, siglas en inglés) son las de mayor incidencia. ⁽²⁾

Los VPH son un grupo heterogéneo de virus pertenecientes a la familia Papovaviridae. Son partículas icosaédricas sin envoltura, con un diámetro aproximado de 55 nm, que contienen un genoma de ácido desoxiribonucleico (ADN) de doble cadena, circular, covalentemente cerrado, de 7.500 a 8.000 pares de bases. Vulgarmente, éstos son conocidos como los virus de las verrugas. Actualmente se reportan más de 216 tipos; aunque en la actualidad sólo hay 100 tipos completamente secuenciados. Por su carácter oncogénico son clasificados en grupos de alto riesgo (**16; 18; 31; 33; 35; 45; 52; 53; 58**) y de bajo riesgo (**1; 2; 6; 11**; entre otros). ⁽³⁾

Los seres humanos son sólo los afectados por el VPH. ⁽⁴⁾ Aunque en algunos estudios se ha logrado el desarrollo del virus en conejos y no en otros animales, donde ha causado la aparición de verrugas, lo que ilustra la especificidad del virus por su hospedero. ⁽⁵⁾

La infección por VPH se puede expresar en forma clínica, subclínica o latente. La manifestación clínica habitual de la infección son los condilomas acuminados, verrugas genitales, papilomas venéreos o verrugas venéreas. El estudio histológico muestra acantosis, elongación de las papilas dérmicas, presencia de células vacuoladas con núcleos densos y arrugados y con cuerpos de inclusión basófilos compuestos por partículas virales e inclusiones eosinofílicas de queratina anormal en las capas superficiales de la epidermis (coilocitos). ⁽⁶⁾⁽⁷⁾

La infección subclínica por VPH es de gran importancia, ya que al no ser aparentes las lesiones, se facilita el contagio. ⁽⁶⁾⁽⁸⁾

La infección latente, sin evidencia clínica ni histológica, solo es posible detectarla con métodos de determinación del ADN. Se desconoce el tiempo y las condiciones para que una lesión latente evolucione a una forma subclínica o clínica. Las formas clínicas generalmente causadas por tipos de VPH de bajo riesgo oncogénico (6 y 11) suelen ser benignas. Las subclínicas pueden incluir tanto lesiones benignas como lesiones con potencial premaligno, y suelen estar causadas por tipos de VPH de alto riesgo oncogénico (16 y 18). ⁽⁶⁾⁽⁹⁾

Entre las técnicas de biología molecular más utilizadas para determinar la presencia de HPV se encuentran: la reacción en cadena de polimerasa (RCP), y la hibridación *in situ*. Estas se pueden aplicar a células y tejidos frescos o congelados a -20°C y en tejidos desparafinados. ⁽¹⁰⁾

El diagnóstico de papiloma se realiza por biopsia o polipectomía endoscópica, pudiéndose detectar VPH por microscopio óptico tras observar los coilocitos (células escamosas, generalmente en las capas intermedias, con una vacuola perinuclear bien definida y su núcleo hipercromático retraído), o PCR que detecta el ADN viral, y técnicas de biología molecular (las más precisas y modernas utilizadas actualmente) y también han sido utilizadas técnicas inmuno histoquímicas. ⁽¹¹⁾⁽¹²⁾

El VPH generalmente infecta a la piel y tejidos mucosos de los genitales, la boca y vías respiratorias donde existe un epitelio llamado pavimentoso, además infecta algunos órganos del tractus gastrointestinal donde se destacan por su frecuencia el esófago y la región ano-rectal. Esto significa que tiene preferencia sobre algunas partes del cuerpo donde se encuentra cómodo. ⁽¹³⁾

La transmisión ocurre por contacto directo de persona a persona, contacto sexual (Sexo vaginal, anal y oral), contacto con fómites contaminados y más recientemente se ha constatado su presencia en algas y aguas marinas. ⁽¹¹⁾ Además la infección y detección del virus en órganos vinculados con la cavidad oral, vías respiratorias y digestivas, se relaciona fundamentalmente con comportamientos sexuales de riesgo elevado (práctica del sexo oral y el vaginal

simultáneamente), que en la actualidad se practican, sobre todo en los adolescentes y en los jóvenes, cuyas experiencias sexuales en la juventud se inician a edades más tempranas y con un número superior de compañeros sexuales, que en anteriores generaciones, lo que conjuntamente con el consumo de tabaco y alcohol, implica un riesgo mayor de exposición e infección. ⁽¹⁴⁾

Otros autores añaden como otras vías de transmisión los instrumentos médicos inadecuadamente esterilizados, el contacto directo de la madre al niño durante el parto, en los casos que existen verrugas genitales en el canal vaginal. ⁽¹⁾ y la ingestión de partículas celulares de lesiones verrugosas procedentes de las manos y localizaciones genitales. ⁽³⁾

Se debe aclarar que en el proceso patogénico del virus influyen otros factores que interactúan facilitando la acción o inoculación del virus como el tabaquismo, alcoholismo, anticonceptivos orales, cervicitis por otros agentes patógenos, el estrés, el sedentarismo, el insomnio, estados de inmunodeficiencia por desnutrición, por fármacos, por otras enfermedades y no necesariamente por el VIH. ⁽³⁾

Los estudios realizados indican que a la vez que el virus infecta algún epitelio en un individuo, este es capaz de circular en sangre y en dependencia del estado inmunológico de la persona infectada, se puede eliminar el virus o portarlo sin desarrollar síntomas, además de que puede mantenerse silencioso incluso por 20 años y transmitir la infección anónimamente. Pero en un estado de inmunodeficiencia el individuo infectado puede desencadenar la enfermedad con recidivas aún después de tratamientos exitosos o aparecer lesiones en otras localizaciones. ⁽¹⁾⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾

El período de incubación de la enfermedad por el VPH suele ser de 3 ó 4 meses, con una amplitud que va desde 1 mes a 2 años. Todos los tipos de epitelio escamoso pueden infectarse por el VPH, y el aspecto macroscópico e histológico de las lesiones varía según la localización y el tipo de virus. ⁽¹⁷⁾

El cáncer se ha convertido en un problema sanitario de primer orden con el agravante de que tanto su incidencia como su mortalidad aumentan a pesar de los grandes programas diagnósticos y terapéuticos alcanzados en los últimos años, y es la primera causa de mortalidad en el mundo. ⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾

El 40% de las 12 millones de personas diagnosticadas con cáncer por año podrían prevenirse de la mortífera enfermedad protegiéndose contra infecciones y cambiando su estilo de vida, dijeron expertos por el Día Mundial del Cáncer. El número total de muertes por cáncer está previsto que aumente un 45% en el período 2007-2030 (desde 7,9 millones a 11,5 millones de fallecimientos), en parte por el crecimiento y envejecimiento de la población mundial y por otro lado factores de riesgo claves para la enfermedad y que podrían ser evitados: el cigarrillo, que provoca 1,8 millones de muertes anuales por cáncer, de las cuales el 60% ocurre en países de ingresos medios o bajos, el sobrepeso, la obesidad o el sedentarismo, que juntos son responsables de 274 000 muertes anuales por cáncer, el consumo excesivo de alcohol, que causa 351 000 muertes por año y el virus del papiloma humano (VPH) de transmisión sexual, que provoca 235 000 muertes anuales. ⁽²⁰⁾

Se les llama papilomavirus porque algunos pueden causar verrugas o papilomas, los cuales son tumores benignos, aunque algunos tipos de virus del papiloma humano están relacionados con ciertos tipos de cáncer. ⁽¹⁾⁽²¹⁾

Es más conocido por causar el cáncer de cuello uterino ⁽²²⁾ pero a partir de 1975 no solo se relaciona el VPH con este tipo de cáncer. Aparecieron en la literatura reportes de casos asociados al cáncer ano-rectal, de colon, bucal y esofágico. Las infecciones por VPH se clasifican desde entonces en genitales y no genitales. ⁽³⁾

La infección por virus del papiloma humano se relaciona en un 51%, con afecciones malignas extra-genitales. Por lo que su identificación temprana en lesiones precursoras como leucoplasia y/o eritroplasia obligan al seguimiento estrecho del paciente. ⁽²³⁾⁽²⁴⁾

Actualmente, el VPH se considera un factor carcinogénico de la cavidad oral y orofaríngea, como ha reconocido la Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC). ⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾

Existen más de 216 tipos de VPH bien identificados y otros no bien estudiados aún. Los tipos detectados en vías digestivas (segmento buco-orofaríngeo, esófago, colon y ano-recto) han sido: 6, 9, 11, 13, 16, 18, 20, 24, 25, 30, 33, 35, 45, 51 al 54, 57, DL231, DL416, DL428 y DL4361,2,5,7. Estos provocan mayormente cambios displásicos y metaplásicos que culminan en carcinoma de células escamosas con diferentes localizaciones: genital, oro faríngeo, nasal, ano rectal, colon, esófago, vías respiratorias, conjuntiva ocular, piel, etc. ⁽³⁾

Más recientemente, se ha identificado el antígeno del virus del papiloma humano en algunas lesiones extra-genitales (Sobre todo Orofaringe y mucosa oral) relacionadas con el tabaco, lo que ha suscitado la posibilidad de que el virus y el tabaco actúen coordinadamente para la inducción de estas lesiones. ⁽²⁷⁾ Se ha demostrado que también está detrás de hasta el 35 % de los tumores de orofaringe, una clase de tumor que es relativamente poco frecuente y está fuertemente asociado al consumo de tabaco y de alcohol. ⁽²⁸⁾ Estas teorías están fundamentadas en algunas investigaciones en conejos que han revelado que el HPV causa procesos cancerosos en presencia de hidrocarburos policíclicos, que se encuentran también en el humo del tabaco, lo cual muestra una vez más la nocividad de este producto. ⁽²⁹⁾

Se han desarrollado dos vacunas contra el VPH: CervarixTM, una vacuna bivalente contra VPH-16 y -18, y Gardasil^R, vacuna cuadrivalente contra VPH-6, -11, -16 y -18. ⁽⁴³⁾ Los datos obtenidos en ensayos clínicos indican que la protección contra el cáncer de cuello de útero se mantiene durante un período de 4,5 años con la vacuna CervarixTM. ⁽²⁵⁾

En cuanto a GardasilR, un estudio multicéntrico aleatorizado ha demostrado que proporciona una cobertura del 100%, y una prevención eficaz contra las infecciones y enfermedades causadas por los genotipos incluidos en la vacuna. ⁽²⁶⁾ Debido a que estas vacunas sólo son eficaces si se administran antes de que alguien se infecte con VPH, se aplican a una edad temprana, antes de que una persona tenga más probabilidades de estar activa sexualmente. ⁽³⁰⁾

Si hablamos de prevención, debemos considerar necesariamente y de manera alterna la detección temprana de la enfermedad como la base de cualquier programa preventivo aplicado a la cavidad oral y oro faringe. Es de vital importancia el diagnóstico oportuno del cáncer por medio del reconocimiento de lesiones precursoras como la eritroplasia y leucoplasia, así como la identificación de factores de riesgo como el tabaquismo, el alcoholismo y la infección por virus del papiloma humano, los tipos 16 y 18 principalmente. ⁽³¹⁾

Los científicos consideran que una prueba del VPH podría facilitar la detección precoz del cáncer oral provocado por el virus años antes de la aparición de la enfermedad. ⁽³²⁾

Problema de estudio:

¿Cuáles son las características clínicas, epidemiológicas, endoscópicas e histológicas, de los pacientes con infección por el virus del papiloma humano en las localizaciones extragenitales (Tractus respiratorio y digestivo) diagnosticados en el Hospital General-Universitario “Dr. Gustavo Aldereguía Lima” de Cienfuegos?

¿Existirá asociación entre el consumo de tabaco y el desarrollo de displasia o cáncer en los pacientes a estudiar?

Justificación:

El cáncer constituye la principal causa de muerte en el mundo y en Cuba. Nuestra provincia no exenta de esta situación, pues enfrenta un aumento significativo del número de casos cada año, que amerita grandes gastos hospitalarios en atención médica y alojamiento o ingreso intrahospitalario.

Por dicha razón es necesario realizar investigaciones que contribuyan al análisis y comprensión de todos los aspectos relacionados con dicha entidad, que permitan a su vez planificar tareas y protocolos de tratamiento que ayuden a su diagnóstico precoz y un mejor control y tratamiento de la enfermedad.

Existen un gran número de virus que se consideran productores de lesiones precancerígenas o displasias y del propio cáncer, pero dentro de ellos el Virus del Papiloma Humano constituye sin dudas el de mayor morbilidad y mortalidad en las últimas décadas. Este virus, considerado una enfermedad de transmisión sexual, es el causante de 235 000 muertes anuales y a pesar de que se asocia comúnmente con la producción del cáncer cervico-uterino, es causante también de dichas lesiones a otros niveles, sobre todo en órganos y estructuras pertenecientes a las vías respiratorias y del tractus digestivo, causadas fundamentalmente por la práctica del sexo oral desprotegido y que pueden llegar a multiplicar por 130 el riesgo de desarrollar un tumor fundamentalmente de orofaringe, laringe y esófago; lo que a su vez interesa y compromete a varios Servicios como los de Otorrinolaringología, Maxilofacial, Odontología, Coloproctología, Medicina interna, Gastroenterología y Salud Pública.

En nuestro país y en nuestra provincia se han realizado muy pocos estudios relacionados con la papilomatosis extragenital, esto ha traído como consecuencia que dentro de los propios profesionales de salud no existan los conocimientos que les permitan realizar un diagnóstico precoz de la presencia del virus en estas localizaciones; lo que determina que la gran mayoría de estos pacientes sean diagnosticados tardíamente, lo que trae como consecuencia que muchos de ellos se encuentren en etapas avanzadas de la enfermedad, cuyo pronóstico es más reservado.

En Cuba no existen aún medicamentos o vacunas que proporcionen tratamiento o inmunidad a aquellas personas que tienen la enfermedad o que tienen riesgos de contraer la misma, por lo que recae en la promoción de hábitos de vida saludable y práctica sexuales protegidas, y en la prevención de riesgos, el papel fundamental en el control de la enfermedad. De ahí la importancia del presente trabajo donde recogeremos las características clínicas, epidemiológicas, histológicas, y los niveles de displasia o cáncer, presentes en pacientes con VPH en estas localizaciones, de lo cual apenas existen estudios en nuestro país y que constituye un alarmante problema de salud, por lo que dicha investigación permitirá identificarlos dichos pacientes tempranamente y lograr una mejor asistencia y atención, así como una mayor sobrevida de estos pacientes.

Novedad científica: Se concreta por primera vez una caracterización clínica, epidemiológica e histológica de los pacientes con presencia del virus del papiloma humano en estas localizaciones en la provincia de Cienfuegos.

Marco teórico:

La primera descripción de las verrugas se encuentra en los escritos de Celso (25 DC). En 1800 fue usado por primera vez el término de condiloma (redondeado) acuminado (puntiagudo). ⁽⁵⁾

Por mucho tiempo se sospechó una causa infecciosa para las verrugas, esto se demostró en el siglo XIX. Uno de los primeros reportes de transmisión de verrugas en humanos fue por un accidente ocurrido en 1845 a un fabricante de velas de cera, que mientras estaba removiendo un condiloma acicular con su instrumento se lastimó debajo de la uña. Tiempo después apareció en el lugar de la lesión una verruga, que luego de destruirla repetidamente reaparecía, hasta que la uña fue finalmente removida. ⁽⁵⁾

Vargas, 6 comenta que el origen viral de las verrugas fue postulado por Ciuffo en 1907, cuando este se indujo la formación de verrugas después de autoinocularse extractos de verrugas libres de células. ⁽⁵⁾

El primer virus del papiloma fue aislado en conejos por Richard Shope en 1933. 8 El concepto de que algunas verrugas pueden progresar a la malignidad fue establecido por los estudios de Rous y otros, quienes estudiaron la transmisión de verrugas que aparecen de manera natural en los conejos comúnmente llamados de cola de algodón. Estos investigadores descubrieron que las lesiones formadas en conejos domésticos después de inocularlos con extracto de verrugas, de los conejos de cola de algodón, eran sensibles a la progresión maligna. También se demostró que tales extractos causaban la aparición de verrugas sólo en conejos y no en otros animales, lo que ilustra la especificidad del virus por su hospedero. ⁽⁵⁾

El ADN del primer PVH que se describió fue el PVH 6, el cual se detectó en una verruga genital (condiloma acuminado), posteriormente se clonó y caracterizó. Esto permitió el aislamiento del ADN de un PVH muy relacionado (PVH 11) en papilomas de laringe y de verrugas genitales; y después, el ADN del PVH 16 y del PVH 18, estos dos últimos directamente de biopsias de cánceres cervicales. ⁽⁵⁾

Relación del VPH y las displasias o cáncer de cabeza y cuello:

La relación entre infección por virus del papiloma humano (VPH) y el cáncer escamoso de cabeza y cuello ha empezado a ser más notoria a partir de la última década. La detección de VPH en una tasa del 51%, la sitúa entre las más altas de las afecciones malignas extragenitales. Hasta el momento más de 90 tipos de VPH han sido demostrados en lesiones benignas y malignas del tracto ano genital, de cabeza y cuello, tractos aéreo y digestivo incluyendo pulmón y esófago. Su identificación temprana o en lesiones precursoras como leucoplasia y/o eritroplasia obligan al seguimiento estrecho del paciente. ⁽²³⁾⁽³³⁾

El número de pacientes a los que se les diagnosticó un cáncer bucal relacionado con el VPH en 2004 fue el triple de los diagnosticados en 1988 debido, en buena parte, según sospechan los investigadores, a los cambios en la conducta sexual que han ayudado a expandir el virus. ⁽³⁴⁾

Concretamente en el cáncer oral, se consideran VPH de alto riesgo los genotipos 16 y 18, ya que se cree que tienen un papel importante en la carcinogénesis y la progresión del tumor, predominantemente a través de la acción de dos oncogenes virales (E6 y E7).⁽²⁵⁾⁽³⁵⁾

En cuanto al carcinoma oro faríngeo y en amígdalas, sí existe una mejor evidencia sobre el papel de VPH. En estas localizaciones se pueden encontrar hasta un 10% de células con ADN de VPH integrado. Es de esperarse que si el VPH cumple un papel significativo en la carcinogénesis oral, los inmuno deprimidos que sufren una infección por VPH tuvieran un mayor riesgo para desarrollar carcinoma oral.⁽³¹⁾⁽³⁶⁾

La American Cancer Society (Sociedad Estadounidense contra el Cáncer) calcula que habrá cerca de 14 000 casos nuevos de cáncer de garganta superior cada año. El gobierno ha dicho que los estudios recientes indican que casi dos tercios de ellos serán causados por el VPH.⁽²²⁾

Un 75 % de hombres y mujeres sexualmente activos se infectarán con el VPH en algún momento. En la mayoría de los casos la infección pasa en el término de dos años, pero algunos tienen dificultad para superarlo y en otros el virus se filtra por fisuras diminutas en la base de la lengua o en las amígdalas para penetrar profundamente en el tejido. Esas infecciones pueden devenir en cáncer peligroso que por lo general no se diagnostica hasta una etapa tardía.⁽²²⁾

Los investigadores señalan que las mujeres a veces tienen cáncer de boca causado por el VPH, pero que el riesgo es mayor y en aumento entre los hombres. Un estudio reducido en Baltimore halló que los hombres representaban un 85 % de los casos de cáncer bucal vinculado con el VPH, dijo la doctora Sara Pai, investigadora en la Universidad John Hopkins.⁽²²⁾

Los hombres parecen tener menor cantidad de protección de anticuerpos contra el VPH, dijo Pai, quien aconsejó a hombres y mujeres abstenerse del sexo oral si la otra persona tiene una infección activa de VPH.⁽²²⁾

Los síntomas de cáncer en la garganta pueden incluir una irritación de garganta persistente, dolor o dificultad al tragar, un bulto en la parte posterior de la garganta, dolor de oído y cambio de voz. ⁽²²⁾ Sin embargo el tumor canceroso de la orofaringe que contiene ADN del VPH suele tener un mejor pronóstico que los que no contienen VPH. ⁽³⁰⁾

Relación del VPH y las displasias o cáncer de Esófago:

La relación entre el virus del papiloma humano (HPV) y carcinoma de células escamosas de esófago se sospecha desde los reportes iniciales por Syrjanen, et al, en 1982. En el 2002, se reportó positividad al HPV en 22,9 % de los 11 485 casos de carcinomas escamocelulares analizados por hibridación *in situ* y en 15,2 % de los 2 020 casos de carcinomas de células escamosas analizados por reacción en cadena de polimerasa (RCP). Signos positivos de HPV fueron reportados en células normales, hiperplasias metaplasmas, y displasias del epitelio que rodea el carcinoma. ⁽¹⁰⁾ En la literatura revisada (8-10) se reporta una incidencia promedio de más de 20 % de infección por VPH en los carcinomas de esófago. ⁽³⁷⁾

El papiloma escamoso del esófago es un tumor benigno del epitelio escamoso, con una prevalencia entre 0,01 a 0,45% de los casos. Generalmente es asintomático, con predominio en hombres -en una relación de 3:1-, y consiste en una lesión elevada, sésil, pequeña y redondeada, de superficie lisa o rugosa. ⁽¹¹⁾⁽¹⁴⁾

En su génesis se ha involucrado la irritación mecánica o química de la mucosa, producto del reflujo gastroesofágico crónico, al virus del papiloma humano (VPH), o a una combinación de ambos, siendo considerado importante en la evolución al carcinoma escamoso, especialmente los tipos virales 16 y 18. ⁽¹⁴⁾⁽³⁸⁾

El papiloma del esófago es un tumor epitelial muy raro formado por una masa fibrosa rodeada por epitelio escamoso. Suelen localizarse típicamente en el tercio inferior produciendo disfagia, y a pesar de tratarse de lesiones benignas, pueden ser consideradas como premalignas. ⁽¹⁾

El carcinoma esofágico presenta variaciones geográficas en su incidencia entre países y entre regiones diferentes de un mismo país, debido a factores aún

desconocidos. África Occidental tiene las tasas de incidencia más bajas, mientras que China presenta las más altas. Entre los países de América Latina, México y Perú tienen un bajo índice de mortalidad para carcinoma esofágico, mientras que Brasil, Argentina y Chile tienen el más alto. ⁽¹²⁾⁽¹⁴⁾ En el año 2007, Cuba reportó 599 muertes por cáncer esofágico, no precisándose cuántos fueron causados por el VPH. ⁽²⁸⁾

El diagnóstico de papiloma se realiza por biopsia o polipectomía endoscópica, pudiéndose detectar coilocitos por microscopio óptico o PCR que detecta el ADN viral. ^{9,10} Dado el potencial carcinogénico asignado al VPH, la detección del mismo en casos de papiloma esofágico sería de gran valor en términos del seguimiento de lesiones asociadas con genotipos implicados en la génesis de lesiones pre-malignas y malignas. ⁽¹⁴⁾⁽³⁹⁾

Los tratamientos descritos para estas lesiones intraepiteliales escamosas incluyen: criocirugía, láser, escisión electroquirúrgica con asa o cirugía convencional. A pesar de tratarse de una neoplasia histológicamente benigna y aunque se realice una exéresis correcta, la enfermedad recidiva con frecuencia. Se requieren por ello revisiones frecuentes hasta conocer el patrón evolutivo en un determinado paciente. ⁽¹⁴⁾⁽⁴⁰⁾

Relación del VPH y las displasias o cáncer ano-rectales:

Las verrugas ano-genitales son ocasionadas en el 90% de los casos por virus de “bajo riesgo”, pero es frecuente la coexistencia de ellas con formas asintomáticas o subclínicas las que suelen ser causadas por virus de alto riesgo oncogénico ⁽²⁾, por lo que resulta importante determinar los cofactores medio ambientales de persistencia del PVH, en estos pacientes. ⁽⁴¹⁾

Ramamoorthy, et al, ⁽⁴²⁾ demostraron la presencia del PVH en un 90 % de enfermos con cáncer anal, y el 80 % estaban infectados al menos con dos tipos de este virus. ⁽¹⁸⁾

Dona, et al, expresa que la incidencia de cáncer anal, neoplasia relacionada con el PVH se ha incrementado en las últimas décadas, principalmente en los hombres que tienen sexo con hombres, y que los cambios histológicos producidos por este virus en el epitelio anal, pueden ser detectados con una prueba de Papanicolaou.⁽¹⁸⁾

Echenique y Phillips,⁽⁴³⁾ señalan que la infección por PVH puede llevar a una transición de células normales a células displásicas y de ahí a un cáncer invasivo anal.⁽¹⁸⁾

Blomberg, et al,⁽⁴⁴⁾ manifiestan que individuos con verrugas anogenitales tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de la región anogenital.⁽¹⁸⁾

Macaya, et al,⁽⁴⁵⁾ apuntan que la neoplasia intraepitelial del canal anal está relacionada con la infección por el papiloma virus humano y que las personas con condilomas acuminados pueden desarrollar esta neoplasia.⁽¹⁸⁾

Los resultados obtenidos en cuanto a la citología, histopatología, uretroscopia y anoscopia no excluye la posibilidad que en un futuro pueda aparecer un cáncer por lo que estos pacientes deben evolucionarse periódicamente.⁽¹⁸⁾ De ahí la importancia de su detección y tratamiento precoz.

Relación entre el VPH y el consumo de tabaco:

El consumo de tabaco produce un efecto químico supresor del sistema inmunológico e inhibe la capacidad del epitelio de protegerse a sí mismo del VPH. En un estudio reciente de Weston R se identificaron altas concentraciones de un carcinógeno del tabaco, conocido como NNK (4-(metilnitrosamina)-1-(3-piridil)-l-butanona) presentes en el epitelio en las fumadoras. Wellings y colaboradores consideran que este carcinógeno puede llevar al desarrollo de cáncer cérvico uterino, el de pulmón y el de laringe.⁽³⁾

Otras investigaciones como la de Therezita Castro ha propuesto la hipótesis de que los carcinógenos procedentes del consumo del tabaco (nicotina y cotina), al

ser transportados por el sistema circulatorio y llegar al epitelio, pueden iniciar o actuar como co-carcinógenos en las células ya afectadas por agentes transformantes y oncogénicos tales como el VPH, ⁽²⁹⁾ y ya en estudios más recientes, estas teorías, han encontrado fundamentación ya que algunas investigaciones en conejos han revelado que el HPV causa procesos cancerosos en presencia de hidrocarburos policíclicos, que se encuentran también en el humo del tabaco, lo cual muestra una vez más la nocividad de este producto. ⁽²⁹⁾

Objetivos:

Objetivo General:

- Caracterizar los pacientes con infección por el virus del papiloma humano en el tractus respiratorio y digestivo, diagnosticados en el Hospital General-Universitario “Dr. Gustavo Aldereguía Lima” de Cienfuegos, desde el 1ro de enero del 2009 hasta el 31 de diciembre del 2013.

Objetivos específicos:

- Describir a los pacientes con VPH extra-genital (tractus digestivo y respiratorio), según su incidencia, edad, sexo, color de la piel, consumo de alcohol o tabaco, procedencia y condición que propicio la consulta o en el ingreso.
- Identificar las estructuras u órganos con presencia del Virus del papiloma humano, así como el diagnóstico macroscópico e histológico en estas localizaciones.
- Identificar los niveles displásicos o la presencia de cáncer.
- Determinar la asociación entre el consumo de tabaco y la presencia de displasia o cáncer.

MATERIAL Y MÉTODO:

Contexto y clasificación del estudio:

Diseño del estudio

Se realizó un estudio Observacional, descriptivo, longitudinal, retrospectivo.

Escenario

Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General-Universitario “Dr. Gustavo Aldereguía Lima” de Cienfuegos.

Período de estudio

Desde el 1ero de Enero del año 2009 hasta el 31 Diciembre del año 2013.

Universo:

Se realizó el estudio con el total de 511 pacientes con diagnóstico histopatológico de infección por el virus del papiloma humano (VPH), en diferentes localizaciones extragenitales (tractus digestivo y respiratorio), que cumplían con el criterio de inclusión.

Criterio de inclusión

Se incluirán en el estudio los pacientes que cumplan las siguientes condiciones:

Paciente con diagnóstico histopatológico de infección por el virus del papiloma humano en localizaciones extragenitales, (tractus digestivo y respiratorio), que se encontraban registrados en las boletas de biopsia del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General-Universitario “Dr. Gustavo Aldereguía Lima” de la provincia de Cienfuegos, en el periodo comprendido entre enero de 2009 hasta diciembre de 2013.

Operacionalización de las variables:

Variable	Tipo	Descripción	Escala	Indicador
Edad	Cuantitativa a continua	Según edad Cronológica.	Edad en años cumplidos	Media Moda Desviación estándar Valor máximo Valor mínimo
Grupo de Edad	Cualitativa ordinal	Según edad cronológica.	Menores de 9 años De 10 a 19 años De 20 a 29 años De 30 a 39 años De 40 a 49 años De 50 a 59 años De 60 a 69 años De 70 a 79 años Mayores de 80 años	Frecuencia Porcentaje
Sexo	Cualitativa nominal dicotómica	Género del paciente según sexo biológico	1- Femenino 2- Masculino	Frecuencia Porcentaje
Color de la piel.	Cualitativa nominal dicotómica	Según color de la piel	1- Blanca 2- Negra 3- Amarillo	Frecuencia Porcentaje

Procedencia	Cualitativa nominal dicotómica	Según lugar de procedencia.	1. Ingreso 2. Consulta externa	Frecuencia Porcentaje
Consumo de Alcohol y tabaco	Cualitativa nominal politémica	Según el consumo o no de estos productos	1. Alcohol. 2. Tabaco 3. Ninguno	Frecuencia Porcentaje Odds Ratio Ji Cuadrado (Tabaquismo)
Pieza u Órgano	Cualitativa nominal politémica	Según órgano donde se detectó infección por el virus del papiloma humano.	-Esófago -Laringe -Cuerda Vocal -Lengua -Amígdala -Nasofaringe -Mucosa Oral -Estómago -Recto -Ano -Paladar duro -Paladar blando -Narina -Fosa Nasal -Epiglotis -Labio -Orofaringe -Úvula -Suelo de la boca -Tráquea -Carrillo	Frecuencia Porcentaje

Condición que propicio la consulta o en el ingreso.	Cualitativa nominal politómica	Según síntomas o signos presentados por el paciente o identificados por el examinador	-Disfagia -Acidez -Regurgitación -Pirosis -Dispepsia -Epigastralgia -Asintomática -Halitosis -Disnea -Sangramiento -Disfonía -Ronquera -Obstrucción nasal -Prurito -Dolor -Lesiones elevadas -Sialorrea y otalgia -Síntomas generales -Pujos y tenesmos -Odinofagia -Sensación de cuerpo extraño	Frecuencia Porcentaje
Diagnóstico. Macroscópico	Cualitativa nominal politómica	Según el diagnóstico macroscópico durante el examen físico y/o el endoscópico.	-Normal -VPH -Esofagitis -Esófago de Barret -Neoplasia -Úlcera -Tumor -Lesión elevada blanco nacarada -Papiloma -Pólipo -Carcinoma epidermoide -Nódulo -Signos de metaplasia -Condiloma	Frecuencia Porcentaje

			<ul style="list-style-type: none"> -Estenosis esofágica -Fibroma -Mucosa eritematosa -Leucoplasia -Erosiones -Gastritis 	
Diagnóstico Histológico (histopatológico)	Cualitativa nominal politémica	Según el diagnóstico histológico al microscopio	<ul style="list-style-type: none"> -Cambios citotóxicos por VPH -Esofagitis -Condiloma Plano -Esofagitis crónica - Papilomatosis/Papiloma -Neoplasia Leucoplasia -Amigdalitis crónica -Signos de metaplasia -Papiloma escamoso -Papiloma queratinizado -Condilomas acuminados -Inflamación crónica -Esófagos de Barret -Pólipo -Nódulo -Laringitis Crónica -Papiloma invertido 	Frecuencia Porcentaje

Niveles de displasia y presencia de cáncer	Cualitativa nominal politémica	Según lesión premaligna o presencia de cáncer.	1. Sin displasia 2. Displasia 3. Carcinoma “in situ” 4. Cáncer	Frecuencia Porcentaje Odds Ratio Ji Cuadrado.
Año en que se realizo la biopsia	Cuantitativa discreta	Según el año al cual pertenece cada una de las biopsias	<ul style="list-style-type: none"> • 2009 • 2010 • 2011 • 2012 • 2013 	Frecuencia Porcentaje

Consideraciones éticas:

Se trata de una investigación que tomó como fuente los registros y boletas de biopsia del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General-Universitario “Dr. Gustavo Aldereguía Lima” de la provincia de Cienfuegos, por lo que no fue necesario la petición de consentimiento informado de los pacientes, pero si una previa autorización para el manejo de dichos documentos en el escenario donde tomó lugar la investigación, quedando el acceso a la documentación solamente a los autores y tutor de este trabajo, garantizando de esta forma la privacidad y la no utilización de esta información para otro tipo de investigación o fin.

Método:

DEL NIVEL TEÓRICO:

Se utilizó el **método histórico-lógico** donde estudiamos el objeto de investigación, sus antecedentes y su diversidad, también se utilizó el **método analítico-sintético** y el **método inductivo-deductivo** para el análisis de la bibliografía y sistematización de los datos, mediante la observación directa y el

estudio de los registros y boletas de biopsia del Departamento provincial de Anatomía Patológica.

ETAPAS DE LA INVESTIGACIÓN

Los pasos a seguir para la realización de este trabajo fueron los siguientes:

PASO 1. REVISIÓN DE LA LITERATURA

- Se revisó la literatura en relación al tema en español e inglés de Textos Básicos y Revisiones Bibliográficas, en el Centro de Información Médica de la Facultad de Ciencias Médicas y Biblioteca del Hospital General-Universitario “Dr. Gustavo Aldereguía Lima”
- Base de datos revisadas: PUBMED, MEDLINE, LILAC, y GOOGLE.
- Referencias bibliográficas: De la Búsqueda bibliográfica se seleccionaron 49 citas para conformar las referencias bibliográficas.

PASO 2. RECOGIDA DE LA INFORMACIÓN

- La recogida de la información se realizó a través de los registros y boletas de biopsia del Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General-Universitario “Dr. Gustavo Aldereguía Lima” de la provincia de Cienfuegos. Se recogieron los datos concernientes a nombre y apellidos, edad, sexo, color de la piel, procedencia de la biopsia, Consumo de alcohol y/o tabaco, Pieza u órgano biopsiado, condición que propició la consulta o en el ingreso, diagnóstico presuntivo o macroscópico, diagnóstico histológico, niveles de displasia y cáncer, y año en que se realizó la biopsia.

Paso 3. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO Y ANÁLISIS

Para el análisis se calcularon según el tipo de variable los siguientes indicadores: porcentajes, medias, moda y tasas específicas. Los resultados se presentan en tablas y gráficos.

Se cruzaron además las variables de interés: presencia o no de displasia o cáncer y el consumo o no de tabaco, para lo cual se aplicaron las medidas estadísticas

Odds Ratio y el Ji Cuadrado. Se calculó el Ji cuadrado, fijándose a priori un nivel de significación de 0.05, y un intervalo de confianza de 95%.

Para el procesamiento y análisis de la información se utilizó una base de datos creada al efecto en SPSS- versión 19.0 para Windows, EPIDAT, y Microsoft Excel 2007; y el procesamiento de textos se realizó mediante Microsoft Word. Para esto se dispuso de una PC Pentium IV, con el sistema operativo de Windows XP Profesional.

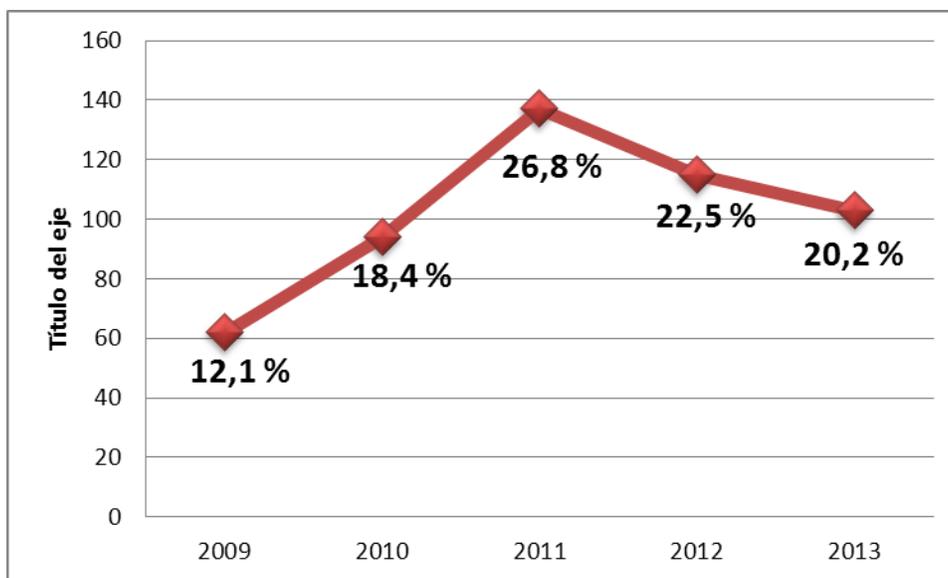
Resultados:

Tabla y gráfico no. 1:

Incidencia de pacientes con infección por VPH en el tractus respiratorio y digestivo, durante los años del 2009 hasta el 2013, en la provincia de Cienfuegos.

Año en estudio	Frecuencia	Porcentaje (%)
2009	62	12,1
2010	94	18,4
2011	137	26,8
2012	115	22,5
2013	103	20,2
Total	511	100,0

Fuente: Registros y boletas de biopsia



Fuente: Tabla no.1

En la tabla - gráfico número 1 se observa que la mayor cantidad de casos VPH positivo se concentró en el año 2011 representado por el 26,8% (n=137) del total

de casos estudiados, y el año que presentó la menor incidencia fue el 2009, con un 12,1% (n=62) seguido por el año 2010 con tan solo el 18,4% (n=94). En los años 2012 y 2013 fueron detectados el 22,5% (n=115) y el 20,2% (n=103) de los casos, respectivamente.

Tabla No. 2:

Distribución de los pacientes con infección por el VPH en el tractus respiratorio y digestivo en la provincia de Cienfuegos según la procedencia, grupos de edades, sexo y color de la piel.

VARIABLE	Frecuencia	%
Procedencia		
Ingreso	141	27,6
Consulta Externa	370	72,4
Grupos de edades		
Menores de 9 años	0	0
De 10 a 19 años	9	1,8
De 20 a 29 años	50	9,8
De 30 a 39 años	61	11,9
De 40 a 49 años	131	25,6
De 50 a 59 años	94	18,4
De 60 a 69 años	87	17,0
De 70 a 79 años	60	11,7
Mayores de 80 años	19	3,7

Sexo		
Masculino	281	55,0
Femenino	230	45,0
Color de la piel		
Blanca	371	72,6
Negra	129	25,2
Amarilla	11	2,2
Total	511	100,0%

Fuente: Registros y boletas de biopsia

La tabla no. 2 muestra que el 72,4 % (n=370) de todas las muestras de los pacientes provenían de consulta externa y tan solo el 27,6% (n=141), provenían de pacientes ingresados.

El grupo de edad donde con mayor frecuencia fue diagnosticada la presencia de infección por el virus del VPH fue de 40 a 49 años con un total de 131 pacientes que corresponden el 25,6 % del total. Otras cifras significativas fueron obtenidas en pacientes con edades comprendidas entre 50-59. 60-69 y 70-79 que representan el 18.4% (n=94), el 17% (n=87) y el 11.7% (n=60) respectivamente. Además se obtuvo una edad media de presentación de aproximadamente 51 años, un rango de edad de 15 a 96 años, una moda de 45 años y una desviación estándar de 16,5 años.

Del total de pacientes estudiados (n=511) el 55% (n=281) pertenecían al sexo masculino y el 45% (n=230) al sexo femenino para una razón hombre/mujer de aproximadamente 1:1

El color de la piel que con mayor frecuencia se detectó fue el blanco correspondiéndose con el 72,6% (n=371).

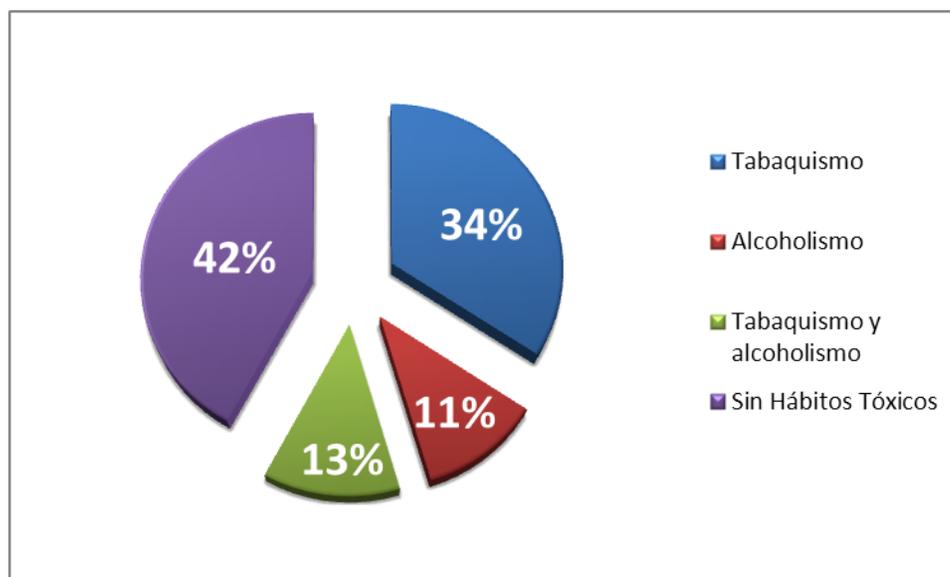
Tabla no. 3

Distribución de los pacientes con infección por el VPH en el tractus respiratorio y digestivo en la provincia de Cienfuegos según el consumo o no, de tabaco, alcohol o ambos.

Sustancias:	Frecuencia	Porcentaje (%)
Tabaquismo	175	34
Alcoholismo	57	11
Tabaquismo y alcoholismo	64	13
Sin Hábitos Tóxicos	215	42
Total	511	100,0

Fuente: Registros y boletas de biopsia

Gráfico no.2



Fuente: Tabla no. 3

El 42% de los pacientes estudiados no presentaron consumo de tabaco o alcohol, el 11% (n=57) eran consumidores solo de alcohol, el 34,2% (n=175) eran

consumidores solo de tabaco y el 13% (n=64) de estos pacientes consumían tanto el alcohol como el tabaco.

Tabla no.4

Distribución de los pacientes con infección por el VPH en el tractus respiratorio y digestivo en la provincia de Cienfuegos según la localización del VPH.

Regiones analizadas	Pieza u órgano biopsiado.	Número de pacientes con VPH	Por ciento (%)
<i>Tractus Digestivo:</i>			
305 (59,7%)	Esófago	266	52,1
	Estómago	4	0,8
	Recto	17	3,3
	Ano	18	3,5
<i>Mucosa Oral</i>			
82 (16,1%)	Lengua	32	6,3
	Mucosa Oral	11	2,2
	Paladar Duro	6	1,2
	Labio	18	3,5
	Suelo de boca	2	0,4
	Carrillo	13	2,5
<i>Laringe</i>			
67 (13,1%)	Laringe	23	4,5
	Cuerdas Vocales	41	8
	Epiglotis	3	0,6
<i>Oro-faringe</i>			
39 (7,6%)	Amígdala	29	5,6
	Paladar blando	4	0,8
	Úvula	1	0,2

	Orofaringe	5	1
<i>Tractus Respiratorio</i>			
18 (3,5%)	Fosa Nasal	14	2,7
	Narina	2	0,4
	Tráquea	1	0,2
	Nasofarínge	1	0,2
Total	22 Localizaciones	511	100

Fuente: Registros y boletas de biopsia

La tabla no. 4 muestra las diferentes localizaciones en que fue detectado el VPH. Constituyen un total de 22 localizaciones, siendo el órgano más frecuente el esófago, con un total de 266 casos lo que representa el 52,1% del total de las localizaciones, por lo que a su vez es la región del tractus digestivo el de mayor incidencia con un 59,7% (n=305). Las localizaciones relacionadas con la mucosa oral fueron las que ocuparon el segundo grupo de incidencia con un 16.1% (n=82) dentro de las cuales, la lengua constituyó la localización más frecuente con un total de 32 representando el 6,3%. El tercer grupo lo constituyó la laringe con un total de 67 pacientes que representaron el 13,1%, y dentro de este grupo se destacó la presencia de VPH en las cuerdas vocales con 41 pacientes representando el 8% de las localizaciones, la orofaringe y las vías respiratorias con un 7,6% (n=39) y 3,5% (n=18) respectivamente fueron las de menor incidencia.

Tabla no.5

Distribución de los pacientes con infección por el VPH en el tractus respiratorio y digestivo en la provincia de Cienfuegos según la Condición que propicio la consulta o en el ingreso.

Regiones o Zonas	Condición(s), más frecuentes que propiciaron la consulta o en el ingreso.	No. de casos	Porcentaje (%)
<i>Tractus Digestivo:</i>	Epigastralgia	133	43,6
	Disfagia	45	14,8
	Dispepsia	23	7,5
	acidez	15	4,9
	Dolor *	14	4,6
	Sangramiento*	11	3,6
	Otras	64	21
Total		305	100
<i>Mucosa Oral</i>	Lesiones elevadas	51	62
	dolor	13	16
	asintomático	5	6
	Otras	13	16
Total		82	100
<i>Laringe</i>	Disfonía	43	64
	Disfagia	22	33
	Otras	2	3
Total		67	100
<i>Oro-faringe</i>	Sensación de cuerpo extraño	11	28
	Lesiones elevadas	10	26
	disfagia	8	21
	halitosis	6	15
	Otras	4	10
Total		39	100

<i>Tractus Respiratorio (Nariz)</i>	Obstrucción nasal	15	83
	Otras	3	17
Total		18	100

Fuente: Registros y boletas de biopsia

*región ano-rectal.

En la tabla no.5 se observan el grupo de síntomas, signos o condiciones que propiciaron el ingreso o motivo de consulta de estos pacientes. En el tractus digestivo se destaca la presencia de epigastralgia como el síntoma más frecuente dentro de este grupo de pacientes, representando el 43,6% (n=133); se destaca también dentro de los síntomas digestivos la presencia de disfagia y dispepsia con un 14,8% (n=45) y un 7,5% (n=23) respectivamente.

En la mucosa oral fue detectado con mayor frecuencia la presencia de lesiones elevadas representando el 62% (n=51) de las condiciones a este nivel, seguido de la presencia de dolor en el 16% (n=13) de los pacientes.

La disfonía y la disfagia fueron los síntomas que más frecuentemente presentaron los pacientes con VPH laríngeo, representando el 64% (n=43) y el 33% (n=22) respectivamente.

En la oro-faringe la sensación de cuerpo extraño con un 28% (n=11) y la presencia de lesiones elevadas con un 26% (n=10), constituyeron las principales condiciones presentadas por este grupo de pacientes.

En el tractus respiratorio la condición fundamental presentada por los pacientes fue la presencia de una obstrucción nasal en el 83% (n=15) de los mismos.

Tabla no.6

Distribución de los pacientes con infección por el VPH en el tractus respiratorio y digestivo en la provincia de Cienfuegos según el diagnóstico macroscópico (presuntivo).

Regiones o Zonas	Diagnóstico Macroscópico	No. de casos	Porcentaje (%)
<i>Tractus Digestivo:</i>	Esofagitis	154	50
	Lesión elevada, blanco nacarada	21	7
	Neoplasia	21	7
	Tumor	15	5
	Esófago de Barret	12	4
	Mucosa eritematosa	13	4
	Otros diagnósticos	69	23
Total		305	100
<i>Mucosa Oral</i>	Papiloma	30	36,5
	Lesión elevada, blanco nacarada	13	16
	Tumor	9	11
	Otros diagnósticos	30	36,5
Total		82	100
<i>Laringe</i>	Tumor	21	31
	Carcinoma epidermoide	17	25
	Papiloma	11	17
	Neoplasia	10	15
	Otros diagnósticos	8	12
Total		67	100
<i>Oro-faringe</i>	Tumor	16	41
	Papiloma	13	33
	Lesión elevada, blanco	5	13

	nacarada		
	Otros diagnósticos	5	13
Total		39	100
<i>Tractus Respiratorio</i>	Papiloma	8	45
	Tumor	6	33
	Carcinoma epidermoide.	2	11
	Otros diagnósticos	2	11
Total		18	100

Fuente: Registros y boletas de biopsia

En la tabla no. 5 se observa que en el tractus digestivo, la esofagitis constituyó la entidad que con más frecuencia se detectó representando el 50% (n=154) de todos los diagnósticos, seguida por la presencia de lesiones elevadas, blanco – nacaradas y neoplasias que representan el 14% (n=42). En la mucosa oral predominó la identificación de papilomas con un 36,5% (30) seguida de las lesiones elevadas, blanco – nacaradas con una incidencia del 16% (n=13).

Tanto en laringe como en oro-faringe el tumor constituyó la lesión presuntiva más frecuente, representando el 31% (n=21) de los casos y el 41% (n=16) respectivamente. Además en laringe se diagnóstico con una frecuencia del 25% (n=17) la presencia de carcinoma epidermoide.

En el tractus respiratorio se destaca la presencia de papiloma y tumor representados por un 45% (n=8) y un 33% (n=6) respectivamente además de sospechase el carcinoma epidermoide en el 11% (n=2) de los casos a este nivel.

Tabla no.7

Distribución de los pacientes con infección por el VPH en el tractus respiratorio y digestivo en la provincia de Cienfuegos según el diagnóstico histológico.

Regiones o Zonas	Diagnóstico Histológico	No. de casos	Porcentaje
<i>Tractus Digestivo:</i>	Cambios citotóxicos por VPH	189	62
	Esofagitis Crónica	69	23
	Papilomatosis	10	3
	Otros diagnósticos	37	12
Total		305	100
<i>Mucosa Oral</i>	Cambios citotóxicos por VPH	35	43
	Papilomatosis	26	32
	Papiloma escamoso	7	8
	Inflamación crónica	4	5
	Otros diagnósticos	10	12
Total		82	100
<i>Laringe</i>	Cambios citotóxicos por VPH	47	70
	Papilomatosis	8	12
	Papiloma escamoso	4	6
	Otros diagnósticos	8	12
Total		67	100
<i>Oro-faringe</i>	Cambios citotóxicos por VPH	16	41
	Papilomatosis	10	26
	Papiloma escamoso	6	15
	Amigadalis crónica	3	8
	Otros diagnósticos	4	10
Total		39	100
<i>Tractus Respiratorio</i>	Cambios citotóxicos por VPH	7	39
	Papiloma escamoso	3	17
	Papiloma invertido	5	27

	Otros diagnósticos	3	17
Total		18	100

Fuente: Registros y boletas de biopsia

Nota aclaratoria: No se muestran los diagnósticos histológicos de displasia o cáncer, ya que por su importancia son tratados en otro gráfico.

En la tabla 7 se puede observar que la presencia de solo cambios citotóxicos por el VPH constituye el principal diagnóstico histológico en cada un de las regiones estudiadas, representando aproximadamente el 58% (n=294) del total de pacientes del estudio. En el tractus digestivo fueron más frecuentes la esofagitis crónica y la papilomatosis, representados por el 23% (69) y el 3% (n=23) respectivamente. En las demás localizaciones la presencia de papilomatosis y de papiloma escamoso constituyen las entidades histológicas más frecuentes identificadas, representando en la mucosa oral el 40 % (n=33), en laringe el 18% (n=12), en orofringe el 41% (n=16) y en el tractus respiratorio el 44% (n=8).

Tabla no.8

Distribución de los pacientes con infección por el VPH en el tractus respiratorio y digestivo en la provincia de Cienfuegos según la presencia o no, de displasia o cáncer.

Diagnóstico Histopatológico	Frecuencia	Porcentaje
sin displasia	298	58,3
Displasia leve	69	13,5
Displasia Moderada	58	11,4
Displasia Severa	24	4,7
Carcinoma epidermoide	48	9,4
Adenocarcinoma	4	,8
Carcinoma Basal	1	,2
Crcinoma "in situ"	9	1,8
Total	511	100,0

Fuente: Registros y boletas de biopsia

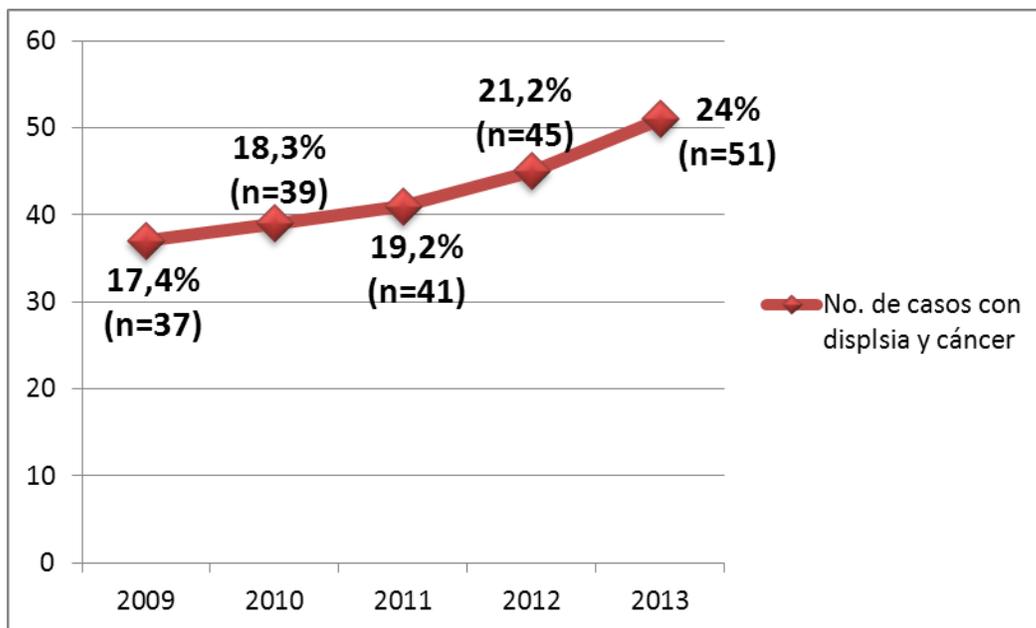
La tabla no, 6 muestra que el 58.3% (n=298) de los pacientes no presentaban displasias. El 41.7% (n=213) restante, representó a los pacientes con presencia de displasia o cáncer; y una vez comparados ambos grupos se obtuvo una razón de aproximadamente 1:1; este último grupo se distribuyó con un predominio de la displasia leve, presente en el 13,5% (n=69) de estos pacientes, seguido de la moderada que representó el 11,4% (n=58); el carcinoma epidermoide presentó una frecuencia de un 9.4% (n=48).

Tabla no.9 - Gráfico no. 3

Distribución de los pacientes con infección por el VPH en el tractus respiratorio y digestivo en la provincia de Cienfuegos según la presencia o no de displasia o cáncer, durante los años del 2009 al 2013.

Niveles de displasia asociados a la infección por VPH	Año en que se realizó la biopsia					Total
	2009	2010	2011	2012	2013	
sin displasia	25	55	96	70	52	298
Displasia / Cáncer	37	39	41	45	51	213
Total	62	94	137	115	103	511

Fuente: Registros y boletas de biopsia



Fuente: Registros y boletas de biopsia

En el gráfico no. 3 se observa que el año donde se registraron la menor cantidad de casos con displasia y cáncer fue el 2009, representando el 17,4% (n=37) del total de estos pacientes (n=213); y el año que mostró la mayor cantidad de pacientes fue el 2013, donde se registraron 51 pacientes que representan el 24% .

Tabla no.10

Distribución de los pacientes con infección por el VPH en el tractus respiratorio y digestivo en la provincia de Cienfuegos según la presencia o no de displasia o cáncer en relación con los diferentes grupos de edades.

Grupos de edad	Niveles de displasia asociados a la infección por VPH			Total
	sin displasia	Displasia	Cáncer	
De 10 a 19 años	8	1	0	9
De 20 a 29 años	40	9	1	50
De 30 a 39 años	48	13	0	61
De 40 a 49 años	77	46	8	131
De 50 a 59 años	52	25	17	94
De 60 a 69 años	39	35	13	87
De 70 a 79 años	26	24	10	60
Mayores de 80 años	8	7	4	19
Total	298	160	53	511

Fuente: Registros y boletas de biopsia.

El grupo de edad de 10 a 19 años fue el de menor incidencia de displasia y cáncer, con tan solo 1 y 0 casos diagnosticados respectivamente. El grupo de 40 a 49 años fue el de mayor incidencia de displasia con un total de 46, y el grupo de 50 a 59 años el de mayor índice de cáncer con 17 pacientes.

Tabla no.11

Distribución de los pacientes con infección por el VPH en el tractus respiratorio y digestivo en la provincia de Cienfuegos según la presencia o no de displasia o cáncer en relación con el sexo.

Sexo	Niveles de displasia y cáncer asociados a la infección por VPH						Total	
	sin displasia		Displasia		Cáncer			
	F	%	F	%	F	%	F	%
Masculino	143	48	97	61	41	77	281	55
Femenino	155	52	63	39	12	23	230	45
Total	298	100	160	100	53	100	511	100

Fuente: Registros y boletas de biopsia.

En el gráfico no. 11 se observa el predominio del sexo femenino en los pacientes sin displasia con 52 % (n=155) de estos. En el sexo masculino predominaron tanto la displasias como el cáncer representados por el 61% (n=97) y el 77% (n=41) respectivamente.

Tabla no.12

Distribución de los pacientes con infección por el VPH en el tractus respiratorio y digestivo en la provincia de Cienfuegos según la presencia o no de displasia o cáncer en relación con las diferentes regiones estudiadas.

Región u órgano estudiada (o).	Niveles de displasia asociados a la infección por VPH						Total	
	sin displasia		Displasia		Cáncer			
	F	%	F	%	F	%	F	%
Esófago	169	56,7	86	53,8	11	21	266	52
Laringe (CV)	20	6,7	32	20	15	28	67	13
Mucosa Oral	54	18,2	17	10,6	11	21	82	16
Orofaringe	29	9,7	5	3,1	5	9	39	7
Anorectal	14	4,7	12	7,5	9	17	35	7
Vías Respiratorias	8	2,7	8	5	2	4	18	4
Estómago	4	1,3	0	0	0	0	4	1
Total	298	100	160	100	53	100	511	100

Fuente: Registros y boletas de biopsia.

El esófago constituye el órgano con mayor número de displasias con un total de 86 representando el 53,8% de todas las displasias presentes en las demás regiones u órganos; es seguida a vez por las displasias a nivel de laringe con un total de 32 representando el 20%. Sin embargo en laringe fue donde se concentró la mayor cantidad de diagnósticos de cáncer con un total de 15 casos que representaron el 28% del total de diagnósticos; esta cifra fue seguida a su vez por 11 casos de localización en orofaringe y otros 11 en esófago lo que representó el 21% en uno y otro caso, además el 17 % (n=9) de los canceres correspondieron a la localización anorectal. En vías respiratorias fueron detectados solo 8 casos de displasia y 2 con cáncer.

Tabla no.13

Distribución de los pacientes con infección por el VPH en el tractus respiratorio y digestivo en la provincia de Cienfuegos según la presencia o no de displasia o cáncer en relación con el consumo o no de tabaco.

Consumo o no de tabaco	Niveles de displasia o cáncer, asociados a la infección por VPH					
	Displasia / Cáncer		sin displasia		Total	
	F	%	F	%	F	%
Fuma	144	68	95	32	239	47
No Fuma	69	32	203	68	272	53
Total	213	100	298	100	511	100

En la tabla no. 13 se observa la presencia del consumo de tabaco en el 68% (n=144) de los pacientes con displasia o cáncer (213), dentro del grupo de los pacientes que no presentaron displasia o cáncer predominaron aquellos que no consumían el tabaco, representados por el 68% (n=203).

Medidas Estadísticas (Odds ratio y Ji cuadrado)

OR	IC(95,0%)	
-----	-----	-----
4,459497	3,060542	6,497904

Prueba Ji-cuadrado de asociación	Estadístico	Valor p
-----	-----	-----
Sin corrección	63,6839	0,0000
Corrección de Yates	62,2569	0,0000

El Odds Ratio obtenido fue de 4,45, número diferente de 1 y no contenido dentro del intervalo de confianza (3,06-6,49) el cual también fue diferente de 1.

Se calculó el Ji cuadrado, obteniéndose una p de 0.00, lo cual fue significativo estadísticamente.

Discusión:

Recientes investigaciones de la *American Cancer Society* y el *Centers for Disease Control* han mostrado que los virus del papiloma humano (VPH) constituyen uno de los principales motivos de infecciones de transmisión sexual (ITS), ⁽³⁰⁾ y en nuestro país han llegado a constituir el grupo más frecuente de enfermedades infecciosas de declaración obligatoria. ⁽²⁾

Provocan mayormente cambios displásicos (en cualquiera de sus 3 estadios) y metaplásicos que pueden culminar en un carcinoma de células escamosas (Carcinoma Epidermoide) con diferentes localizaciones: genital, oro faríngeo, nasal, ano rectal, colon, esófago, vías respiratorias, conjuntiva ocular, piel, etc. ⁽³⁾

A pesar de los avances científico técnicos en el campo de la medicina a nivel mundial y en nuestro país acerca de la infección por el VPH, continua siendo un gran reto la búsqueda y profundización en este tema, que si es bien conocida su acción como agente etiológico en el cáncer cérvico uterino, existen muchas lagunas en cuanto a su asociación con la etiología de las lesiones benignas y malignas extragenitales. Dado que el VPH es un agente infeccioso que al asociarse con varios factores de riesgo, como el tabaquismo, puede producir lesiones en el sitio afectado y teniendo en cuenta que las neoplasias malignas ocupan uno de los primeros lugares como morbi-mortalidad en países desarrollados y poco desarrollados, y en nuestro país la primera causa de muerte, debe insistirse en el perfeccionamiento de las acciones de prevención, detección, diagnóstico clínico, epidemiológico y anátomo patológico, para lograr disminuir su incidencia en la población, enmarcándonos en el aporte y la contribución de todos mediante el trabajo científico investigativo sobre esta afección ⁽²⁹⁾

En nuestra investigación los fundamentos del diagnóstico positivo para infección HPV son los resultados histopatológicos. En comparación con otros trabajos que se utilizaron para la realización de este producto, contamos con un número superior de pacientes, lo cual contribuye a la factibilidad de la investigación.

En nuestro estudio, la incidencia del VPH en los tractus digestivo y respiratorio, durante los 5 años estudiados, se caracterizó por una tendencia al aumento del número de casos, observándose en los años 2011, 2012 y 2013 cifras superiores a los 100 pacientes, y en el 2009 y 2010 cifras inferiores a este valor. Estos resultados se corresponden con los de autores como Pons ⁽¹⁾ Telma ⁽²⁾ y Ferra ⁽²⁾ quienes plantean que la infección por el virus del papiloma humano (HPV) es una de las enfermedades más comunes que se transmiten sexualmente y que en la actualidad en nuestro país conforman el grupo más frecuente de enfermedades infecciosas de declaración obligatoria, además de que son cada vez más frecuentes las detecciones en localizaciones extragenitales, provocado fundamentalmente por las nuevas tendencias en la conducta sexual que han ayudado a expandir el virus.

La variable correspondiente a la procedencia de los pacientes, no fue recogida en ninguna de las bibliografías revisadas. En nuestro estudio existió un marcado predominio de los servicios de consulta externa por encima de los ingresos, lo cual si analizamos íntegramente puede constituir un factor negativo para el seguimiento y control de estos pacientes, pues los mismos frecuentemente tienden a no asistir a las consultas de seguimiento.

En relación con la edad en que se diagnosticó la infección por VPH en los tractus digestivo y respiratorio, existen algunos factores como los expuestos por Pons ⁽¹⁾ Ron ⁽²³⁾ González Miryam ⁽²⁹⁾ e Izaguirre ⁽³¹⁾ que expresan, que la infección es mucho más frecuente en jóvenes, pero como a estos niveles, las infecciones por VPH cursan, mayormente, asintomáticas o subclínicas, no originan ninguna manifestación clínica o morfológica y pasan desapercibidas si no se hace una prueba molecular, trae como consecuencia que el diagnóstico de las mismas sea tardío, lo que a su vez conlleva, frecuentemente, a la presencia de niveles de displasia y de cáncer a la hora del diagnóstico. En nuestra investigación fue detectado el virus en todos los grupos de edades excepto en los menores de 9 años, por otra parte donde con más frecuencia fue detectado fue en el grupo de 40 a 49 años, y otro gran número de casos fueron diagnosticados entre los 50 y 79

años corroborando lo expresado por Estrada Pereira ⁽²⁹⁾ que plantea que el virus puede presentarse a cualquier edad y discrepando en que principalmente el diagnóstico ocurre entre la tercera y la quinta década de la vida, ya que en nuestro estudio más del 75% de todos los diagnósticos se hacen en pacientes mayores de 40 años.

En cuanto a la variable sexo, en nuestro estudio el sexo masculino predominó sobre el femenino, sin embargo la diferencia de casos entre uno y otro sexos fue de tan solo 51 pacientes, lo que trajo como consecuencia que la razón hombre/mujer fuese de aproximadamente 1:1, lo que su vez se interpreta como que por cada un hombre infectado con VPH hay una mujer infectada. Estos resultados corroboran lo planteado por la American Cancer Society ⁽³⁰⁾ y en un artículo de la revista Boletín al día ⁽²²⁾ se plantea que un 75 % de hombres y mujeres sexualmente activos se pueden infectar con el VPH en algún momento de su vida. Sin embargo la American Cancer Society ⁽³⁰⁾ plantea que a pesar de que siempre se ha reconocido que la infección oral por VPH es más frecuente entre los hombres que entre las mujeres en los últimos tiempos se ha observado un aumento de la incidencia de esta condición en féminas, lo cual se corresponde también con nuestros resultados.

La variable color de la piel, en nuestra investigación, mostró un predominio de los pacientes blancos. Esta variable no es de gran significación debido a que la población de nuestra provincia Cienfuegos son fundamentalmente del color blanco, además autores como Méndez Rodríguez ⁽⁶⁾ plantean que los datos del proyecto *Human Study Simulation (HSS)* no demuestran grandes diferencias de prevalencia de VPH del alto y bajo riesgo según el color de la piel.

Estrada Pereira ⁽⁴⁹⁾ plantea que los tejidos altamente queratinizados que caracterizan la cavidad bucal pueden proveer una barrera contra la infección por VPH; por tanto, hay menor probabilidad que el virus invada y alcance las células

de las capas basales a diferencia de la mucosa cervical. El consumo de sustancias nocivas como el tabaco y el alcohol constituyen según algunos autores como Serra ⁽³⁾ y Barbaglia ⁽¹⁴⁾ factores que interactúan facilitando la acción o inoculación del virus e implican un riesgo mayor de exposición e infección. En nuestra investigación, si sumamos los pacientes que consumen de manera aislada tabaco y alcohol con aquellos que presentan el consumo de ambas sustancias podemos observar un predominio de los pacientes fumadores y consumidores de alcohol sobre los no consumidores, lo que corrobora lo planteado anteriormente.

Por otra parte son los consumidores de tabaco, los de mayor incidencia de infección por el VPH, esto es semejante a los estudios de Serra ⁽³⁾ y González Miryam ⁽²⁹⁾, que han planteado que en estudios recientes ha sido reconocido que el consumo de tabaco produce un efecto químico supresor del sistema inmunológico e inhibe la capacidad del epitelio de protegerse a sí mismo del VPH.

En nuestro estudio fue identificado el VPH en un total de 22 localizaciones distribuidas en el tractus digestivo y respiratorio, cifra de gran significación si lo comparamos con otros estudios como los realizados por Barbaglia ⁽¹⁴⁾ Estrada ⁽⁴⁹⁾, y Colectivo de Autores, ⁽¹³⁾ los cuales no plantean las localizaciones de manera integra a estos niveles y se limitan a las regiones o zonas donde se ha detectado el virus. En nuestra investigación el esófago constituyó el órgano con el mayor número de casos VPH positivos, resultado que no se corresponde y discrepa con Serra ⁽³⁾ que plantea que el papiloma de esófago es una entidad rara, con una incidencia que oscila entre 0,01% y el 0,04% y con Barbaglia Y. ⁽¹⁴⁾ que expresa que, el papiloma esofágico es un tumor epitelial benigno de muy baja frecuencia. Sin embargo, dicho resultado si se corresponde con que en el tractus gastrointestinal, se destacan por su frecuencia, las infecciones por VPH en esófago y la región ano-rectal. ⁽¹³⁾ Por otro lado, las estructuras con mayor incidencia, después del esófago, fueron la lengua, cuerdas vocales, laringe y amígdalas lo que se corresponde con otros autores como Estrada ⁽⁴⁹⁾ que plantea que El papiloma bucal es una de las lesiones epiteliales bucales más frecuentes y es producida por el VPH. Aparece en cualquier zona anatómica de la cavidad

bucal (cara interna del labio, paladares duro y blando, úvula y borde lateral de la lengua) como los sitios de mayor localización.

Ferrá ⁽⁵⁾, Ponce ⁽¹¹⁾, Bohn ⁽³⁹⁾ y Echenique plantean que la gran mayoría de las infecciones por VPH, son asintomáticas o subclínicas, en dependencia del serotipo que afecte al paciente, no originan ninguna manifestación clínica o morfológica y pasan desapercibidas. Esto trae como consecuencia que el diagnóstico de la enfermedad sea tardío, lo que favorece la aparición de un grupo de síntomas inespecíficos por la asociación del virus a otras entidades e incluso a la presencia de niveles displásicos y de cáncer a estos niveles. En nuestro estudio las condiciones que propiciaron la sospecha de esta entidad fueron distribuidos en regiones o zonas para una mejor comprensión de los mismos, en el tractus digestivo y más específicamente en esófago, se destaca con mayor frecuencia la presencia de epigastralgia y disfagia, esto se asocia en parte a lo planteado por Pons ⁽¹⁾ que plantea como principal síntoma a la disfagia. En la mucosa oral la presencia de lesiones elevadas constituye la condición fundamental que amerita la sospecha de VPH ya que las lesiones pueden ser visibles de manera sencilla con solo la inspección minuciosa de la cavidad bucal. En la laringe si nos retomamos a que en nuestro estudio la localización más frecuente fue en las cuerdas vocales, la condición fundamental fue la presencia de disfonía la cual tiene una fuerte asociación con la presencia de displasias o cáncer a este nivel, esto corrobora lo planteado por Munar ⁽¹⁵⁾ que explica que Los cánceres de laringe que se forman en las cuerdas vocales (glotis) a menudo causan ronquera o un cambio en la voz, lo que puede conducir a que estos cánceres sean encontrados en etapas muy iniciales. En la orofaringe se destaca la presencia de la sensación de cuerpo extraño como el principal síntoma, además están presentes otras condiciones como las lesiones elevadas y la disfagia esto comprueba lo expuesto por otros autores ⁽²²⁾, donde se plantea que los síntomas de cáncer en la garganta pueden incluir, dificultad al tragar, un bulto en la parte posterior de la garganta y cambio de voz ⁽²²⁾. En la nariz se identificó a la obstrucción nasal como el principal síntoma.

Cuando analizamos la variable relacionada con el diagnóstico macroscópico presuntivo, corroboramos que la presencia del virus tiene una fuerte asociación con otras condiciones, es decir que el VPH puede ser detectado no solo en sus formas más clásicas sino que se ve frecuentemente asociado a otro grupo de condiciones como la esofagitis, tumores, papilomas y el carcinoma epidermoide, este último mucho más frecuente en laringe y en otras estructuras del tracto respiratorio, y los otros distribuidos en esta y en diferentes órganos y regiones estudiadas. También fue realizado el diagnóstico del VPH por la presencia de lesiones elevadas, blanco – nacaradas que son sus lesiones macroscópicas típicas. Estos elementos hacen que discrepamos en algunos aspectos con lo planteado por autores como Ponce ⁽¹¹⁾ y Estrada ⁽⁴⁹⁾ los cuales obvian o no estudian la relación que puede existir entre el VPH y otras condiciones, y se limitan solo a que el diagnóstico macroscópico de las lesiones típicas del VPH se realiza por las características clínicas de la lesión que generalmente consiste en una lesión elevada, sésil, pequeña y redondeada, de superficie lisa o rugosa, esto se corresponde con las lesiones detectadas en nuestro estudio pero no fueron estos los únicos elementos utilizados.

Con respecto al diagnóstico histopatológico, en nuestro estudio, obviamos los diagnósticos de displasia y cáncer, para estudiar aquellas entidades que se pueden asociar a la presencia de VPH. Los autores citados: Méndez ⁽⁶⁾, Durruth ⁽¹⁰⁾, Ponce ⁽¹¹⁾, Barbaglia ⁽¹⁴⁾ no toman en cuenta la relación entre el virus y otras condiciones o entidades que pueden asociarse a la infección por el VPH, solo hacen la descripción de los hallazgos al microscopio óptico, que corresponden con la detección de los coilocitos (células escamosas, generalmente en las capas intermedias, con una vacuola perinuclear bien definida y su núcleo hiper cromático retraído). En nuestro estudio, a pesar de que la presencia de solo cambios citotóxicos por VPH fue el diagnóstico histológico más frecuente en todas las regiones estudiadas, se identificaron otras entidades como la esofagitis crónica a nivel del esófago, que es donde se concentra la mayor incidencia de infección por el VPH. Además fueron detectados, con gran frecuencia, y en todas las localizaciones la presencia de papilomatosis y papilomas escamosos.

Los diagnósticos histopatológicos de displasia y cáncer asociados a la presencia del VPH fueron estudiados de manera aislada para su mejor análisis; y se observó la existencia de un predominio de los pacientes que no presentaron ni displasia ni cáncer sobre aquellos que si presentaron, los cuales mostraron una cifra de importancia, que determinó que al calcular la razón, entre uno y otro grupo, esta resultara de 1:1, lo que se interpreta como: por cada 1 paciente sin displasia hay 1 con displasia o cáncer. Esto se asocia con lo planteado por Echenique y Phillips, ⁽⁴³⁾ que señala que la infección por PVH puede llevar a una transición de células normales a células displásicas y de ahí a un cáncer invasivo.

Por otra parte la displasia más frecuente que se detectó fue la leve, lo que puede estar asociado a que los serotipos que circulan en Cuba no son los más oncogénicos o que los pacientes con este tipo de displasia, no presentan los factores de riesgo que pueden exacerbar o complicar la acción oncogénica del virus. Por otra parte los pacientes con displasia moderada también arrojaron una incidencia importante y a pesar de que la displasia severa no mostró un frecuencia elevada si hay que destacar la presencia de un número elevado de casos con carcinoma epidermoide, que fue el tipo de cáncer que predominó en estos pacientes, pudiendo corroborar lo planteado por Hernández y colaboradores ⁽⁴⁸⁾ que comenta que está bien establecido que el VPH es el agente causante de al menos el 40% de los carcinomas de células escamosas invasivos.

La incidencia de displasia y cáncer, en los pacientes con infección por el VPH, en el tractus digestivo y respiratorio, se ha comportado de manera ascendente durante todo el periodo estudiado, es decir que ha existido una tendencia al aumento del número de casos anuales. Desde el año 2009 se ha reportado un crecimiento de aproximadamente 3 o 4 casos por año, sin embargo en el año 2013 se reportó un aumento superior de 6 casos. Esto demuestra la proliferación de estas lesiones y la no implementación de medidas que frenen el contagio y proliferación de dicha enfermedad. La American Cancer Society ⁽³⁰⁾ plantea que en las últimas décadas, el número de casos de displasia y cánceres orofaríngeos y de vías digestivas han estado aumentando dramáticamente por la presencia del

VPH y además, Revistas como “Boletín al Día” han publicado artículos que plantean que los casos de cáncer bucal y orofaríngeo sin presencia de VPH se redujeron a la mitad desde la década de los ochenta y que los casos relacionados con el virus, que entonces constituían el 16%, pasaron a suponer el 70% en la pasada década ⁽³⁴⁾, esto demuestra que cada vez son más comunes los niveles de displasia y cáncer en pacientes con VPH, que en los no infectados, los cuales se hacen menos comunes, lo que se corresponde con los resultados de nuestra investigación.

La American Cancer Society ⁽³⁰⁾ plantea que las displasias y cánceres de la cavidad oral, orofaríngea, laríngea y de algunas estructuras digestivas, por lo general, tardan muchos años en formarse, de manera que no son comunes en las personas jóvenes; además la mayoría de los pacientes afectados por el cáncer tienen más de 55 años de edad cuando se les detecta la enfermedad por primera vez. Nuestros resultados exponen valores que corroboran lo antes expuesto, ya que en pacientes jóvenes se detectaron muy pocos casos de displasia y cáncer, lo que puede estar determinado por el hecho de que el diagnóstico de estas entidades, en las localizaciones estudiadas, es tardío, y esto a su vez aumenta el riesgo de aparición de displasia y cáncer en edades más avanzadas. En nuestro estudio se observó sobre todo la detección del cáncer en los pacientes mayores de 50 años y las cifras de displasias más significativas en los mayores de 40 años y sobre todo en los pacientes de 40 a 49 años, por lo que podemos plantear que la mayoría de los pacientes con infección por VPH en los tractus digestivo y respiratorio, tienen un mayor riesgo de desarrollar un cáncer a partir de los 50 años y niveles de displasia o lesiones premalignas a partir de los 40 años, corroborando lo antes planteado por la bibliografía y justificado por el hecho de que: las displasias y cánceres asociados con VPH se están volviendo más comunes y las personas con cánceres asociados con infección por VPH suelen ser más jóvenes.⁽³⁰⁾

Ponce ⁽¹¹⁾ y Barbaglia Y ⁽¹⁴⁾ plantean en sus estudios la existencia de un predominio de las displasias y el cáncer en hombres, en una relación de 3:1. Por

otra parte la American Cancer Society ⁽³⁰⁾ expone que los tipos de cáncer oral y orofaríngeo son dos veces más comunes en los hombres que en las mujeres. Estos planteamientos concuerdan con nuestros resultados ya que tanto las displasias como el cáncer tuvieron un amplio predominio en el sexo masculino, resultando razones hombre/mujer de 2:1 y 3:1 respectivamente, lo que se interpreta: por cada 2 hombres hay 1 mujer con displasia asociada a la infección por VPH y por cada 3 hombres hay 1 mujer con cáncer asociado a la infección por VPH; estas razones resultantes, pueden estar dadas por lo planteado por Munar González ⁽¹⁵⁾ y la American Cancer Society ⁽³⁰⁾ que explican que en los hombres la infección por VPH es más frecuente, porque pueden provenir de una infección directa de la vagina o del cuello del útero de una mujer enferma, además son ellos los más propensos al consumo de tabaco y de bebidas alcohólicas, factores estos carcinogénicos por excelencia.

Ron Ortega ²³⁾ plantea que la infección por virus del papiloma humano se relaciona en un 51%, con afecciones malignas extragenitales y Mijares Briñez ⁽⁴⁾ expresa que la prevalencia de VPH en los cánceres de cavidad oral varía de 31 % a 74 %.

Esto demuestra la asociación estrecha entre el VPH y el desarrollo de displasias y cáncer en los tractus digestivo y respiratorio. En nuestro estudio, fue en el esófago donde se concentraron la mayor cantidad de displasias, sin embargo fue el segundo grupo con presencia de cáncer, esto lo plantean autores como Rodríguez FM. ⁽⁴⁶⁾ que reportan una incidencia promedio de más de 20 % de infección por VPH en los carcinomas de esófago. El grupo de mayor incidencia de cáncer fue el perteneciente a la laringe, seguido por los de la mucosa oral y orofaríngeo, resultados que corroboran lo planteado por la American Cancer Society ⁽³⁰⁾ que habla acerca de que es en estos sitios donde el ADN de VPH (un signo de infección por VPH) se encuentra en alrededor de dos de cada tres cánceres. Artículos presentados por la revista "Boletín al Día" han expuesto que el cáncer bucal y orofaríngeo, relacionado con el virus del papiloma humano afecta a 26 personas de cada millón en Estados Unidos y que la presencia del virus del

papiloma humano (VPH) puede llegar a multiplicar por 130 el riesgo de desarrollar un tumor en estos sitios. ⁽³²⁾⁽³⁴⁾

Nuestro estudio mostró un total de 9 casos con cáncer en la región anorectal, cifra que expresa una frecuencia intermedia, en cuanto a las demás regiones estudiadas, a pesar de que autores como Dona, et al, ⁽⁴⁷⁾ expresan que la incidencia de cáncer anal, relacionada con el VPH, se ha incrementado en las últimas décadas y que otros como Ramamoorthy, et al, ⁽⁴²⁾ han demostrado la presencia del PVH en un 90 % de enfermos con cáncer anal.

González Miriam. ⁽²⁹⁾ cita la relación estrecha entre el consumo de tabaco como factor de riesgo en la Infección por el VPH y en la incidencia de las displasias y cánceres de cabeza y cuello específicamente el de orofaringe. Además otros autores como Serra Valdés ⁽³⁾, Mijares Briñez ⁽⁴⁾ y Estrada ⁽⁴⁹⁾, plantean que el consumo del tabaco aumenta el riesgo de displasias y cánceres orales y del tractus digestivo, lo que a su vez puede potenciar cambios celulares de lesiones clínicamente benignas con transformación premalignas y/o malignas de la cavidad bucal. En nuestro estudio estos planteamientos son corroborados, ya que los pacientes fumadores, de la serie de pacientes estudiados, fueron los que presentaron con mayor frecuencia niveles de displasia y cáncer, lo cual no sucedió en los no fumadores en los cuales solo se identificaron pocos casos con presencia de estas entidades. Lo antes expuesto tiene una gran importancia ya que permite identificar otra de las malas consecuencias que acarrea el consumo del tabaco, ya que no solo disminuye la protección de la mucosa oral a la exposición al VPH, sino que también produce un incremento del riesgo de padecer displasia o cáncer en presencia del VPH.

Con las pruebas estadísticas utilizadas se determinó que existe asociación significativa entre los pacientes de nuestra serie que consumían el tabaco y la presencia de displasia o cáncer, demostrándose además, que los mismos tuvieron aproximadamente 4 veces más probabilidad de desarrollar una displasia o cáncer que los que no fumaban.

Conclusiones:

- La incidencia de la infección es elevada. La mayoría de los pacientes provienen de las consultas externas, se encuentran entre los 40 a los 49 años, son de piel blanca y por cada un hombre infectado hubo una mujer infectada.
- El consumo de tabaco y de alcohol constituyen factores de riesgo importantes en el desarrollo de la enfermedad, y las condiciones que propiciaron la sospecha de la enfermedad son inespecíficas, dependientes del órgano o región afectada.
- El esófago fue el órgano más afectado. Macroscópicamente, la esofagitis, tumores, papilomas y el carcinoma epidermoide, e histopatológicamente la esofagitis crónica y los papilomas escamosos son las condiciones que más se asocian al VPH.
- Existe una tendencia al aumento del número de casos de displasia y cáncer anual, y por cada un paciente sin displasia hay uno con displasia o cáncer. En asociación a la infección por VPH, la displasia más frecuente fue la leve y el tipo de cáncer que predominó fue el carcinoma epidermoide.
- El riesgo de desarrollar un cáncer es mayor a partir de los 50 años y en el caso de las displasias es mayor a partir de los 40 años. Tanto las displasias como el cáncer son más frecuentes en hombres que en mujeres y es el esófago el más afectado por las displasias y la laringe por el cáncer.
- La asociación entre el consumo de tabaco y la presencia de displasia o cáncer, en pacientes con el VPH, es significativa, además de que los pacientes fumadores tuvieron aproximadamente 4 veces más probabilidad de desarrollar una displasia o cáncer que los que no fumaban.

Recomendaciones:

- La infección por VPH debe ser atendida multidisciplinariamente, y comprometer a especialidades como Otorrinolaringología, Maxilofacial, Odontología, Coloproctología, Medicina interna, Gastroenterología y Salud Pública, para lograr la identificación y diagnóstico precoz de las infecciones extragenitales, no solo en el paciente que se estudia sino también a sus contactos, lo cual permitiría el establecimiento de un conducta dirigida al control de la enfermedad y a su tratamiento.
- Deben realizarse actividades encaminadas a mostrar los elementos fundamentales de la infección extragenital por VPH, y recae en la promoción de hábitos de vida saludable y práctica sexuales protegidas, y en la prevención de riesgos, el papel fundamental en el control de la enfermedad.

Referencias Bibliográficas:

1. Pons Delgado M. Infección por virus del papiloma humano en mucosa esofágica en pacientes pediátricos. Instituto de Gastroenterología. 2009-2011. REMIJ.2013;14 (1).
2. Telma M. Ferrá Torres TM. Relación de las verrugas ano-genitales con lesiones precursoras del cáncer cérvico uterino. Camaguey: HOSPITAL UNIVERSITARIO "MANUEL ASCUNCE DOMÉNECH";2006.
3. Serra Valdés MA. Infección por papilomavirus humano y cáncer esofágico: reporte de caso.Medwave. 2012 Oct;12(9):e5531 doi: 10.5867/medwave.2012.09.55.
4. Mijares Briñez A. Tipificación del virus de Papiloma humano relación con el carcinoma de cavidad oral. 2007. Revista Venezolana de Oncología;19(4).
5. Ferrá Torres TM. La infección por papiloma virus humano en la mujer: una revisión del tema. 2013.
6. Méndez Rodríguez A. CONSIDERACIONES SOBRE EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO. Medicentro;2011;15(3).
7. Kresge KJ. Cervical cancer vaccines: introduction of vaccines that prevent cervical cancer and genital warts may fore-shadow implementation and acceptability issues for a future AIDS vaccine. IAVI Report [Internet]. 2005 [citado 12 Jul 2010];9(5):[aprox. 9 p.]. Disponible en: http://www.aegis.org/pubs/iavi/2005/IAVI0511-01_EN.html
8. PBS NEWSHOUR. New Study Stirs Debate over Mandatory Cervical Cancer Vaccination [Internet]. Estados Unidos: Knight Foundation; © 1996-2011[actualizado 18 Ene 2011; citado 2 Mar 2011]. Disponible en: http://www.pbs.org/newshour/bb/health/jan-june07/vaccine_02-27.html
9. Gearhart PA, Randall TC, Buckley RM. Human papillomavirus [Internet]. 2011 [citado 11 Mayo 2011]. Disponible en: <http://www.emedicine.com/med/topic1037.htm>
10. Durruthy Wilson O. Cáncer de esófago y virus del papiloma humano. Revista Archivo Médico de Camagüey. 2012;16 (5).
11. Ponce Rodríguez FM. Papilomatosis esofágica: a propósito de un caso. Rev. Med. Electrón.2011;33 (5).

12. Herrera-Goepfert R, Lizano M, Akiba S, Carrillo-García A, Becker-D'Acosta M. Human papilloma virus and esophageal carcinoma in a Latin-American region. *World J Gastroenterol*. 2009 Jul 7;15(25):31-42.
13. Localización de las infecciones por HPV. 4 [en línea] 2013 [Consultado 3 ene de 2014]. Disponible en: www.hpvmedicalcenter.com.ar.
14. Barbaglia Y. Papiloma esofágico: Descripción de un caso, identificación molecular del virus del papiloma humano y revisión de la literatura. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. 2013;43(3).
15. **Munar Gonzalez A.** El cáncer de garganta: síntomas, consecuencias y prevención. Terra Colombia.[s.l];[s.c]; 2013.
16. Carlos Gómez, Xavier Gómez, Ana Mejía Velastegui, Prevalencia de hpv en mujeres y correlación con edad y número de parejas sexuales en el hospital Enrique C Sotomayor. *Rev. Ginecología Guayas*. 2009.
17. Mis Apuntes. Enfermedades Infecciosas. Virus del papiloma humano. Cap. 2.4 [en línea] año [Consultado 3 ene de 2014]. Disponible en: http://eusalud.uninet.edu/misapuntes/index.php?title=Enfermedades_Infecciosas&oldid=7860».
18. Ferrá Torres T M. Relación entre condilomas acuminados y cáncer de pene y ano. *Revista Archivo Médico de Camagüey*. 2013;17 (4) .
19. Rodríguez García Y, Oliva Díaz JA, Gil Hernández A. La sexualidad en los adolescentes: Algunas consideraciones. *Arch Méd Camagüey*. [Internet]. 2007 [citado 12 May 2012];11(1):[aprox. 13 p.]. Disponible en: <http://www.cmw.sld.cu/amc/v11n1-2/567.htm>
20. Servicio de noticias en salud Al Día (Boletín al día). Algunos datos sobre el cáncer en todo el mundo. [en línea]2010. [Consultado 3 ene de 2014]. Disponible en: <http://boletinaldia.sld.cu/aldia/>
21. Dunne F. La prevalencia de la infección con VPH entre mujeres estadounidenses. *Journal of the American Medical Association*. 2007; 3:112-4.
22. Servicio de noticias en salud Al Día(Boletín al día). Virus del papiloma humano, una causa creciente de cáncer de garganta. [en línea]2013[Consultado 3 ene de 2014]. Disponible en: <http://boletinaldia.sld.cu/aldia/>

23. Ron Arteaga FR. RELACIÓN DE INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO GENITAL CON INFECCIÓN EN OROFARINGE EN EL HOSPITAL NAVAL DE GUAYAQUIL . [s.l]:[s.c];[s.a].
24. Gypsyamber D'Souza, Aimee R. Kreime, Raphael Viscidi, Michael Pawlita, Carole Fakhry, Wayne M. Koch, William H. Westra, Maura L. Gillison. Case–Control Study of Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. N Engl J Med 2007;356:1944-56.
25. López-Andrade Jurado MA. Campaña de Prevención del cáncer oral. Factores de riesgo y prevención del cáncer oral. Actitud del odontólogo. [en línea] 2013 [Consultado 3 ene de 2014]; 18(2). Disponible en: www.rcoe.es.
26. IARC: Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 100. A review of human carcinogens. Part B: Biological agents. Lyon, France. International Agency for Research on Cancer; 2010.
27. Un espacio de medicina. Robbins . Cavity Oral y Tracto Digestivo . Medicina; 2013.
28. Servicio de noticias en salud Al Día (Boletín al día). El virus del papiloma humano multiplica el riesgo de sufrir cáncer oral. [en línea] 2013 [Consultado 3 ene de 2014]. Disponible en: <http://boletinaldia.sld.cu/aldia/>
29. González Miryam, Pérez Rodríguez Lianet. El Virus del Papiloma Humano y sus manifestaciones extragenitales. Artículo de revisión. Cienfuegos 2012.
30. American Cancer Society. Cáncer de orofaringe y de cavidad oral. [en línea] 2013 [Consultado 3 ene de 2014]. Disponible en: www.cancer.org.
31. Izaguirre Pérez PM. Nivel de conocimiento sobre cáncer oral de estudiantes del último año de la carrera profesional de odontología de tres universidades de Lima, en el año 2012. [TESIS Para obtener el Título Profesional de Cirujano Dentista]. Lima – Perú: Universidad de Lima; 2012.
32. Servicio de noticias en salud Al Día (Boletín al día). El virus del papiloma humano multiplica el riesgo de sufrir cáncer oral. [en línea] 2013 [Consultado 3 ene de 2014]. Disponible en: <http://boletinaldia.sld.cu/aldia/>
33. Carlos Gómez, Xavier Gómez, Ana Mejía Velastegui, Prevalencia de hpv en mujeres y correlación con edad y número de parejas sexuales en el hospital

Enrique C Sotomayor. Rev. Ginecología Guayas. 2009.

34. Servicio de noticias en salud Al Día(Boletín al día). Aumentan los casos de cáncer bucal debidos al virus del papiloma humano. [en línea]2011[Consultado 3 ene de 2014]. Disponible en: <http://boletinaldia.sld.cu/aldia/>
35. Chaudhary AK, Singh M, Sundaram S, Mehrotra R. Role of human papillomavirus and its detection in potentially malignant and malignant head and neck lesions: updated review. *Head Neck Oncol* 2009;1-22.
36. INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS (base de datos en internet) Lima (P) Perfil Epidemiológico. Resumen 2000-2009 .(update 2010 citado 2012).Disponible en http://www.inen.sld.pe/portal/documentos/pdf/estadistica/datos_estadisticos/20052011_INEN_NM_FRECUENTES_2000_2009_vf.pdf.
37. SciELO. Pérez-Salcedo L, Bascones Martínez A. Tumores benignos de la mucosa oral. *Av Odontoestomatol* . 2010;16(1).
38. Eslick GD. Epidemiology of esophageal cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2009; 38:17-25.
39. Bohn OL, Navarro L, Saldivar J, Sanchez-Sosa S. Identification of human papillomavirus in esophageal squamous papilomas. *World J Gastroenterol* 2008;14:7107–7111.
40. Afonso LA, Moysés N, Cavalcanti SM. Human papillomavirus detection and p16 methylation pattern in a case of esophageal papiloma. *Braz J Med Biol Res* 2010;43:694-696.
41. Ferrá Torres TM. Co-factores de persistencia medio ambientales del Papiloma Virus Humano en las Verrugas Ano-genitales. Camaguey: HOSPITAL UNIVERSITARIO “MANUEL ASCUNCE DOMÉNECH”;2006.
- 42.10. Ramamoorthy S, Tsueng Liu-Y, Luo L, Miyai K, Lu K, Carethers JM. Detection of Multiple Human Papillomavirus Genotypes in Anal Carcinoma. *Inf Agents Canc*. 2010;5:17.
43. Echenique I, Phillips BR. Anal warts and anal intradermal neoplasia. *Clin Colon Rectal Surg*. 2011 Mar;24(1):31-8.

44. Blomberg M, Friis S, Munk C, Bautz A, Kjaer SK. Genital warts and risk of cancer: a Danish study of nearly 50 000 patients with genital warts. *J Infect Dis.* 2012 May 15;205(10):1544-53.
45. Macaya A, Munoz-Santos C, Balaguer A, Barbera MJ. Interventions for anal canal intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD009244.
46. Rodríguez FM. Papilomatosis esofágica: a propósito de un caso. **Revista Médica Electrónica.** 2011; 33(5).
47. Dona MG, Benevolo M, Vocaturo A, Palamara G, Latini A, Giglio A, et al. Anal cytological abnormalities and epidemiological correlates among men who have sex with men at risk for HIV-1 infection. *BMC Cancer.* 2012;12:476.
48. Hernández BY, Barnholtz-Sloan J, German RR, Giuliano AR, Goodman MT, King JB, et al. Burden of invasive squamous cell carcinoma of the penis in the United States, 1998–2003. *Cancer.* 2008;113(S10):2883-91.
49. Estrada Pereira Gladys Aída. MsC. Infección por papilomavirus humano en pacientes con liquen plano bucal. 2013. *MEDISAN*;17(5).