



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEDE: UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No.27
TIJUANA BAJA CALIFORNIA.**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA
Facultad de Medicina y Psicología.

Coordinación de Educación e Investigación Médica.

**CORRELACIÓN HISTOPATOLÓGICA ENTRE VIRUS DE
PAPILOMA HUMANO Y CÁNCER DE OROFARINGE**

**Trabajo para obtener el diploma de especialista en Medicina
Familiar.**

Presenta:

ANA MARÍA ORTIZ ABURTO.

Asesor temático: Dr. Víctor Ramón de Alba Ramírez.

Asesor metodológico: Dra. María Cecilia Anzaldo Campos.
Dr. Juan José Camacho Romo.

Tijuana Baja California; 2016

Índice

Resumen.....	2
Marco teórico.....	3
Justificación	9
Planteamiento del problema	10
Objetivo	11
Hipótesis	12
Material y métodos	13
Definición conceptual de variables	16
Aspectos éticos.....	18
Recursos utilizados	19
Resultados.....	21
Discusión	35
Conclusiones.....	37
Recomendaciones.....	39
Anexos	40
Bibliografía.....	44

Resumen.

Título: Correlación histopatológica entre Virus de Papiloma Humano y Cáncer de Orofaringe.

Investigadores: Ana María Ortiz Aburto, Dr. Víctor Ramón Martínez De Alba, Dra. María Cecilia Anzaldo Campos, Dr. Juan José Camacho Romo.

Antecedentes. La Organización Mundial de la Salud considera al Virus del Papiloma Humano (VPH), un problema de salud pública. Más del 50% de personas, son infectadas en los primeros años del inicio de vida sexual. Existen más de 100 tipos de VPH siendo los de mayor riesgo: 16, 18. Estados Unidos relaciona al cáncer de orofaringe con VPH en 72%, en México es de 1% a 22%, encontrándose como causa el sexo oro-genital. Se calcula que para el año 2020, el VPH causará más cáncer de orofaringe que cervicouterino a nivel mundial.

Objetivo: Determinar la correlación entre VPH y cáncer de orofaringe en usuarios de HGR1.

Material y Métodos: Estudio no experimental, transversal, descriptivo. Población de estudio: Usuarios del HGR1 con estudio histopatológico de orofaringe y diagnóstico de VPH y/o cáncer orofaringe. Se realizó censo de reporte histopatológico de enero de 2005 a diciembre de 2014, posteriormente se buscaron factores de riesgo y comorbilidades. Análisis estadístico: Estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas. Para cualitativas: frecuencias. En estadística no paramétrica: análisis bivariado con prueba χ^2 y correlación con coeficiente de incertidumbre.

Resultados: De 143 muestras el 65.7% (94) tenían diagnóstico de Carcinoma Epidermoide (CE), 34.4% (49) VPH, de CE el 24.5% (23) presentaron también diagnóstico de VPH, en total: CE 49.7% (71), VPH 34.3% (49), CE + VPH 24.5% (23). De acuerdo a género el 63.6% (91) fueron hombres y 36.4% (52) mujeres. Lengua fue el tejido más frecuente 36.4% (52), los factores de riesgo y comorbilidades Hipertensión Arterial fue estadísticamente significativa ($P=0.001$).

Conclusiones: El VPH es un diagnóstico histopatológico que se realiza por exclusión. VPH y CE son más frecuentes en hombre. Si se hiciera la búsqueda intencionada de VPH, se podrían reducir gastos y mejorar calidad de vida del paciente.

Palabras clave: VPH, cáncer de orofaringe.

Marco teórico.

El cáncer es una enfermedad multifactorial donde se presentan alteraciones genéticas que afectan las funciones relacionadas a la apoptosis, proliferación y envejecimiento celular. El proceso de carcinogénesis conlleva daño en los mecanismos reparativos del ADN y se producen una serie de mutaciones progresivas en la célula transformada. Las neoplasias de la boca y de la orofaringe son un grupo biológicamente heterogéneo de cánceres; el 90% de los mismos son carcinomas de células escamosas.¹

La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera a la infección por Virus del Papiloma Humano (VPH) un problema de salud pública, al ser la infección de transmisión sexual (ITS) más frecuente en el mundo. Más del 50% de las personas sexualmente activas son infectadas por el VPH en los primeros años del inicio de vida sexual activa, cerca de la mitad de éstas son adolescentes del cual de 5 al 30% de los individuos están infectadas por varios tipos de VPH.² El uso de preservativo protege en un 70% de la infección por el VPH.³

Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 (ENSANUT) reporta que el inicio de vida sexual en los adolescentes de 12 a 19 años, alcanza un porcentaje de 23.6%, y los porcentajes son similares por sexo, 26.7% entre hombres y 20.2% entre mujeres. De acuerdo con estos resultados, el porcentaje de adolescentes en Baja California que ha iniciado vida sexual es similar que el nacional (23.0%). 21.5% de ellos no utilizó ningún método anticonceptivo.⁴

Uno de los descubrimientos más importantes de la investigación etiológica del cáncer de estas últimas 3 décadas ha sido la demostración de la relación causal entre la infección persistente por genotipos del Virus de Papiloma Humano

(VPH) y el cáncer de cuello uterino. Actualmente está ampliamente establecido que el VPH es la causa necesaria del 99% de todos los cánceres del cuello del útero, escamosos o glandulares y de una fracción variable de los cánceres de vagina, vulva, pene, ano, cavidad oral y orofaringe.⁵

El VPH es un DNA virus que pertenece a la familia de los Papovirus. Tiene una cadena doble circular de ADN, con cerca de 7800 pares de bases, su genoma está rodeado de una cápside esférica e icosaédrica de 72 capsómeros, la cual está compuesta de 2 proteínas estructurales L1 y L2. Los VPH son virus epiteliotropos e intracelulares. Existen más de 100 tipos de virus de los cuales más de 40 tipos afectan mucosas. A los VPH de acuerdo a su potencial oncogénico, se les clasifica como: a).VPH de bajo riesgo (BR), que producen lesiones benignas y raramente se encuentran en cánceres: 6, 11, 42, 43, 44. b). VPH de alto riesgo (AR) llamados también oncogénicos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51,52, 56, 58 ,59, 68, 70, 82. El poder oncogénico de estos virus se debe a que estos VPH poseen genes capaces de inactivar proteínas de la célula huésped y con ello interferir en la división normal de ésta.⁶

La primera descripción de verrugas se encuentra en los escritos de Celso (25 DC); el origen viral de las verrugas lo postuló Ciuffo en 1907 y Strauss en 1949 identificó al virus. La transmisión sexual de las verrugas fue afirmada en 1954 por Barret. En 1956, Hoss y Durfee acuñaron el término "atipia coilocítica". Papanicolaou fue el primero en dar el término de "halo perinuclear" en 1960. En 1969 Almeida señaló la heterogeneidad de los tipos de VPH y Meisels postuló al coilocito en la citología exfoliativa como patognomónico de infección de VPH en

1976; en ese año se estableció la heterogeneidad genética de los papilomas, Gissman, Pfister y Zur Hausen identifican cuatro tipos de VPH diferentes en 1977. En 1983 se relacionó al VPH con cáncer, cuando Durst identificó ácido desoxirribonucleico (DNA) de VPH en cánceres cervicales.⁷

Datos obtenidos de Centros para el control y la prevención de enfermedades (CDC) entre 2006 y 2010 reportan un 91% de cáncer cervicouterino causados por el VPH (10,400). Comparado con cáncer de orofaringe relacionado a VPH con 72% esto es 7,200 en hombres y 1,800 en mujeres con un total de 9,000 casos.⁸ En Irán, debido a las cuestiones socioculturales y gubernamentales, en donde se tiene prohibido parejas sexuales múltiples y las relaciones sexuales de alto riesgo como la relación sexual oral-genital es muy poco común la infección por VPH.⁹ En hombres brasileños la prevalencia es de al menos un tipo de VPH en un 86.0 %, incluyendo alto y bajo riesgo.¹⁰ Las tasas de incidencia de carcinoma orofaríngeo de células escamosas vienen aumentando de manera constante en los EE.UU. y en el norte de Europa. Estos incrementos se cree que son una consecuencia de la infección persistente por el Virus del Papiloma Humano de alto riesgo.¹¹

En México el registro histopatológico de los tumores de labio, cavidad bucal y la faringe en 2004 sumaron 1,657 registros, el 1.44% del total del registro nacional de ese año; en 2005 1,406 registros, 1.25% del nacional; y en el 2006 1,369, integrando el 1.29% del total anual.¹²

El cáncer de cabeza y cuello, ocupa el 6º lugar de los cánceres a nivel mundial; en los Estados Unidos se ha estimado que cada hora muere un paciente por este padecimiento. Estos tumores se presentan con frecuencia, especialmente entre

las poblaciones de bajos ingresos, causando un alto costo social por su morbi-mortalidad asociada.¹³

En México el Virus del Papiloma Humano (VPH-16 y 18), se asocia con mayor frecuencia (22 y 14% respectivamente) al cáncer epidermoide de orofaringe. La infección con VPH se asocia con cáncer orofaríngeo en pacientes más jóvenes (<45 años) mujeres blancas y ausencia de factores adicionales (alcohol y tabaco), índices de proliferación alta, mayor grado, así como mejor respuesta a la radioterapia y mayor sobrevida.^{14,15}

Se han encontrado comorbilidades como: hipertensión, diabetes mellitus, enfermedades respiratorias, otros tumores malignos, y el uso de drogas ilícitas en donde la relación entre el VPH y el aumento de la supervivencia parece ser específica para pacientes con menor comorbilidades al momento del diagnóstico.¹⁶

DSouza y colaboradores (2007) sugieren que la infección es adquirida por contacto oral-genital, aunque no se puede descartar la transmisión directa boca a boca, u otros medios. Herrero y colaboradores (2003) encontraron que los especímenes de cáncer bucal que provenían de pacientes que habían tenido más de una pareja sexual y practicaban sexo oral tenían más posibilidades de ser positivos para el VPH que los que venían de personas con menos de dos parejas sexuales o que no practicaban el sexo oral. Se considera que más de 6 parejas con las que haya tenido sexo oral aumentan el riesgo de desarrollar un carcinoma epidermoide.¹⁷

Se ha calculado que, para el año 2020, el VPH causará más cánceres de orofaringe que cáncer cervicouterino a nivel mundial. La proporción de cáncer de orofaringe atribuible a VPH ha aumentado sustancialmente en los EE.UU. Las

estimaciones actuales indican que alrededor 10% de todos los hombres y el 4% de todas las mujeres de 14 a 69 años en este país tiene una infección oral por VPH. Mientras que sólo el 16% de cáncer de células escamosas de orofaringe en la década de 1980 fueron VPH-positivo, aproximadamente el 73% de los tumores en la década de 2000 fueron VPH-positivo.¹⁸

En México, el cáncer de cabeza y cuello ocupa el 5% de todas las neoplasias, y generalmente se identifica en etapas localmente avanzadas, principalmente en la lengua. Al VPH se le ha asociado principalmente con cáncer epidermoide de la orofaringe, sobre todo con el originado en la amígdala.¹⁹ Cuando se ha encontrado metástasis a ganglios de cuello el VPH se mantiene sin cambios.²⁰

Desde que la OMS, en el 2006 sugirió la implementación de la Vacuna contra el VPH, se generó gran interés y numerosas polémicas, realizando consensos sobre: costo-efectividad de la aplicación. En México de manera comercial se encuentran, la vacuna bivalente contra los VPH 16 y 18 presentes en el 70% de los casos y otra tetravalente que incluye a los serotipos 6 y 11 que provocan papilomatosis. La vacunación contra el VPH en el Distrito Federal, inició desde el 2008 por parte de la Secretaria de Salud. La NOM 36 marca como esquema dosis cero con refuerzos a los 2 y 4 meses, siendo el grupo diana niñas de 9 a 12 años, grupo de edad en que aun no se tiene vida sexual activa. Un estudio en el hospital de oncología siglo XXI indica que el primer año de tratamiento de una paciente con CACU es en promedio \$ 91 064 pesos sin incluir incapacidades. En forma reciente la Asociación Americana de Pediatría recomienda, la vacunación de varones en la infancia, lo que evitaría que adultos

se conviertan en portadores asintomáticos.²¹ Si las vacunas protegen a hombres, se deberán incluir en los programas de vacunación disminuyendo todo tipo de cáncer causado por VPH.²²

Justificación.

La infección por VPH es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente en el mundo. El VPH afecta a hombres y mujeres por igual; sin embargo, en la mujer se ha dado mayor interés por su alta mortalidad en cáncer cervicouterino. En general se ha catalogado al hombre como vector silencioso. Los nuevos casos diagnosticados con cáncer relacionados con VPH oncogénico tienen una relación 2:1 hombres/ mujeres.

Se han encontrado cambios inmunohistoquímicos y citológicos que son compatibles con presencia de VPH en biopsias realizadas a pacientes con cáncer en donde se observa en primer lugar órganos genitales, seguido por orofaringe en donde se ha reportado una correlación de hasta el 72%. Actualmente el cáncer de orofaringe se encuentra en el sexto lugar de canceres a nivel mundial, causando hasta un 60% de muerte en estos pacientes y dejando grandes secuelas en sobrevivientes. En México la estadística es muy variable oscilando desde un 1% hasta un 22%. Se ha calculado que en los próximos 5 años el VPH causará más cánceres de orofaringe que Cáncer cervicouterino a nivel mundial.

En nuestro país en diciembre de 2008 se incrementó en el esquema de vacunación en adolescentes femeninos la vacuna que cubre el VPH 16-18 con el fin de disminuir al máximo el cáncer cervicouterino. Si la vacuna protege a hombres, se deberán incluir en los programas de vacunación para hombres, así no solamente se reduciría el cáncer cervicouterino sino también todo tipo de cáncer que se encuentra en relación con estos.

Planteamiento del problema.

Uno de los descubrimientos más importantes de la investigación etiológica del cáncer de estas últimas 3 décadas ha sido la demostración de la relación causal entre la infección persistente por genotipos del Virus de Papiloma Humano (VPH) y el cáncer de cuello uterino. Actualmente está ampliamente establecido que el VPH es la causa necesaria del 99% de todos los cánceres de cuello de útero, escamoso o glandular y de una fracción variable de los cánceres de vagina, vulva, pene, ano, cavidad oral y orofaringe.⁵

En México el virus del papiloma humano (VPH-16 y 18), se asocia con mayor frecuencia (22 y 14% respectivamente) al cáncer epidermoide de orofaringe. La infección con VPH se asocia con cáncer orofaríngeo en pacientes más jóvenes (<45 años) mujeres blancas y ausencia de factores adicionales (alcohol y tabaco), índices de proliferación alta, mayor grado así como mejor respuesta a la radioterapia y mayor sobrevida.^{14, 15}

Se ha calculado que en los próximos 5 años el VPH causará más cánceres de orofaringe que cáncer cervicouterino a nivel mundial por lo que surge la siguiente pregunta.

¿Existe correlación histopatológica entre Virus de Papiloma Humano y cáncer de orofaringe en usuarios de Hospital General Regional No.1?

Objetivo.

Objetivo general:

Determinar la correlación histopatológica entre Virus de Papiloma Humano y cáncer de orofaringe en usuarios del Hospital General Regional No.1, en Tijuana, Baja california.

Objetivos específicos:

- Conocer la prevalencia de cáncer de orofaringe sin cambios histopatológicos por VPH.
- Conocer la prevalencia de cambios histopatológicos por VPH sin presencia de cáncer de orofaringe.
- Determinar la tendencia de VPH y cáncer orofaríngeo en los últimos 10 años.
- Determinar características sociodemográficas de pacientes con VPH y cáncer de orofaringe.
- Determinar características sociodemográficas de pacientes con VPH y sin cáncer de orofaringe.

Hipótesis.

Hipótesis de investigación:

La coexistencia histopatológica de Virus de Papiloma Humano en cáncer de orofaringe es alta en usuarios del Hospital General Regional No.1.

Hipótesis nula:

No existe correlación histopatológica de Virus de Papiloma Humano con cáncer de orofaringe en usuarios del Hospital General Regional No.1.

Material y métodos.

Diseño: No experimental, transversal, descriptivo.

Universo de trabajo: Usuarios del HGR No. 1, en quienes se realizó estudio histopatológico de orofaringe con diagnóstico positivo de VPH y/o Carcinoma Epidermoide.

Tamaño de muestra: No necesario. Se realizará censo del 1º de enero 2005 al 31 diciembre 2014.

Lugar donde se desarrollara el estudio: Laboratorio de patología del Hospital General Regional No.1 y Centro de documentación de la Unidad de Medicina Familiar No. 27.

Periodo: Se recolectaron datos de muestras histopatológicas de pacientes con diagnósticos de VPH, así como muestras con diagnóstico de carcinoma de células escamosas de orofaringe, durante el periodo comprendido del 1º de enero 2005 al 31 diciembre 2014. La recolección de datos se llevó a cabo en los meses de octubre a noviembre de 2015.

Criterios de inclusión: Muestras con reporte histopatológico de cáncer de orofaríngeo y muestras con reporte histopatológico con cambios por VPH. Muestras con reporte histopatológico completo, muestra existente de enero 2005 a diciembre 2014.

Criterios de no inclusión: Muestras con reporte histopatológico incompleto, muestra fuera de periodo establecido. No se encuentre en físico laminilla de estudio histopatológico en laboratorio.

Criterios de exclusión: Muestra inadecuada y reporte histopatológico incompleto.

Metodología: Se solicitó autorización por escrito a directivos, jefe de enseñanza y encargado del departamento de patología del Hospital General Regional No.1.

Se acudió al laboratorio de patología, en el mes octubre y noviembre del 2015, en donde se buscó detalladamente en el sistema de captura el reporte histopatológico de tejido de orofaringe (mucosa oral, mejilla, labio, lengua, encía, trigono retromolar, paladar, úvula, faringe y amígdalas) capturados en el periodo de enero de 2005 a diciembre de 2014 con apoyo de patólogo de turno, en donde se buscó específicamente reporte completo y concluyente que con diagnóstico de Virus de Papiloma Humano (VPH) y/o Carcinoma Epidermoide (CE) de orofaringe. Encontrando diagnóstico de CE, se buscaron intencionadamente cambios histopatológicos (coilocitos) que nos dan coexistencia de VPH y CE. Datos que se capturaron en hoja de registro (anexo 1). Se estudiaron variables sociodemográficas e histopatológicas: edad al momento de diagnóstico, género, año en que se realizó el diagnóstico, la presencia de cáncer y/o VPH. Así como saber en cual tejido de cavidad oral y orofaringe predomina la presencia de estos. En Sistema electrónico se buscaron factores de riesgo como antecedentes heredo familiares, tabaquismo y alcoholismo, así como comorbilidades como Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus 2.

Análisis estadístico: Se empleó estadística descriptiva, medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas. Para cualitativas se utilizó frecuencias. En estadística no paramétrica se realizó análisis bivariado con prueba chi cuadrada, se busco Riesgo Relativo para variables estadísticamente significativa. Para establecer correlación se empleó prueba de correlación de coeficiente de incertidumbre. Para la captura y análisis de datos de utilizo el programa SPSS versión 21.

Definición conceptual de variables.

- **Cáncer de orofaringe:** Carcinoma de células escamosas o epidermoide. Enfermedad neoplásica con transformación de las células, que proliferan de manera anormal e incontrolada. Localizada en orofaringe y cavidad oral (mejillas, labio, lengua, mucosa oral, encía, trigono retromolar, paladar, úvula, faringe y amígdalas).
- **Virus de Papiloma Humano:** Infección de transmisión sexual más frecuente en el mundo, establecen infecciones productivas en el epitelio escamoso presentando cambios histopatológicos que muestren la presencia de coilocitos.
- **Edad:** Tiempo transcurrido desde el nacimiento de una persona hasta un momento concreto.
- **Género:** Término técnico específico en ciencias sociales que alude al conjunto de características diferenciadas que cada sociedad asigna a hombres y mujeres.
- **Fecha de diagnóstico:** Año en el cual fue realizado el diagnóstico histopatológico de VPH y/o cáncer de orofaringe.
- **Localización de VPH y/o cáncer orofaringe:** Lugar de orofaringe en el cual se encuentra localizado el VPH y/o carcinoma de células escamosas. (mucosa oral, mejillas, labio, lengua, encía, trigono retromolar, paladar, úvula, faringe y amígdalas).

- **Antecedente heredofamiliar de cáncer:** Familiar de primera línea que haya padecido de cáncer independientemente de su localización.
- **Tabaquismo:** Consumo de por lo menos un cigarrillo día o su equivalente en por lo menos un año.
- **Alcoholismo:** consumo de una cerveza al día o su equivalente en una semana en el transcurso de por lo menos un año.
- **Diabetes Mellitus 2:** Conjunto de trastornos metabólicos, que presentan concentraciones elevadas de glucosa en sangre de manera persistente o crónica.
- **Hipertensión Arterial:** Enfermedad crónica caracterizada por un incremento continuo de las cifras de presión sanguínea en las arterias.

Aspectos éticos.

El presente estudio es de tipo descriptivo, no involucra manipulación de variables, por lo cual no existen riesgos.

La presente investigación cumple con los lineamientos de la Ley General de Salud en materia de investigación y con la normatividad del Instituto Mexicano del Seguro Social. A nivel internacional cumple con las pautas acordadas en la Declaración de Helsinki de 1964, modificada por la Asamblea de Hong Kong en 1989.

El presente estudio es observacional, no se realizó ninguna intervención a pacientes. Los datos fueron obtenidos en base de datos del sistema de reportes histopatológicos y sistema electrónico.

No se requiere carta de consentimiento informado, ya que se trata de estudio de tipo descriptivo, retrospectivo, documental, la información se mantendrá protegida guardando la confidencialidad de los participantes.

Se pidió la aprobación del estudio por el comité de Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social de Baja California quien otorgo dictamen de autorización con número de registro: R-2016-201-8.

Recursos utilizados.

Humanos:

- Médico investigador: Ana María Ortiz Aburto. Residente de Medicina Familiar
- Asesor metodológico: Dra. María Cecilia Anzaldo Campos. Coordinador de Educación e Investigación. Adscrita a Unidad de Medicina Familiar No. 27
- Asesor metodológico: Dr. Juan José Camacho Romo. Coordinador de residentes de Medicina Familiar. Adscrito a Unidad de Medicina Familiar No. 27.
- Asesor Médico: Dr. Víctor Ramón De Alba Ramírez. Médico Patólogo. Adscrito a Hospital General Regional No.1.

Físicos:

- Área física: Departamento de patología de Hospital Regional No.1 Tijuana Baja California y centro de documentación de la Unidad de Medicina Familiar No. 27.
- Papelería: Computadora con sistema para ingreso a reportes histopatológicos del IMSS, y sistema electrónico, computadora personal, programa estadístico SPSS 21, hojas.

Financieros:

- Fueron solventados por el investigador principal.

Factibilidad.

Es óptima ya que la investigación fue tomada retrospectivamente de sistema de patología al cual se puede acceder con clave del departamento de patología en donde se encuentran folio, año en que se realizó el estudio, edad del paciente, género, descripción macroscópica de tejido, descripción macroscópica y diagnóstico de lo cual se pudieron obtener los datos demográficos esenciales para el estudio. En expediente electrónico se ingresó con número de afiliación de paciente el cual fue tomado del reporte histopatológico.

Aspectos de bioseguridad:

No aplica.

Resultados.

En esta sección se presentan los resultados obtenidos de la búsqueda de reportes histopatológicos con diagnóstico de Carcinoma Epidermoide y/o Virus de Papiloma Humano así como factores de riesgo y comorbilidades.

Se excluyeron 2 reportes histopatológicos ya que pertenecían a control de paciente, incluyendo un total de 143 casos.

Características sociodemográficas.

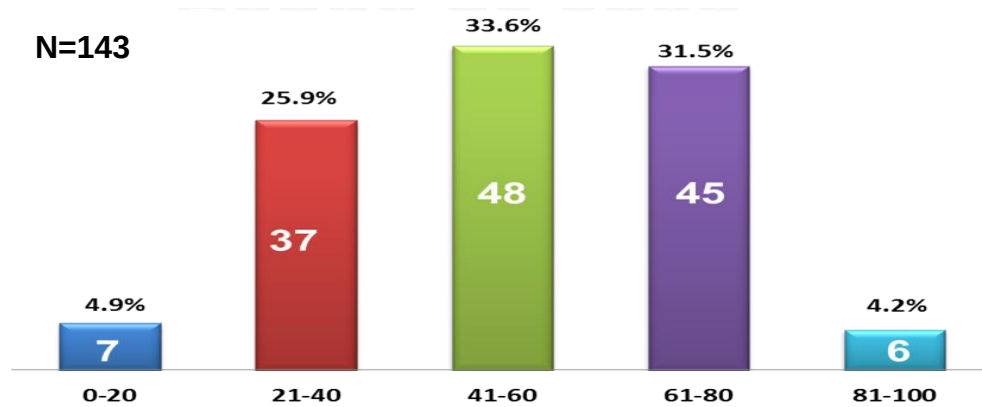
La media de edad fue de 51.12 años, mediana 53 años y la moda de 62 años, la desviación estándar de 18.81, rango de 89 años, mínimo de 4 años y máximo de 93 años. (Ver tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas de total de censo de pacientes con VPH y/o CE.

Edad	Años
Media	51.12
Mediana	53
Moda	62
Desviación estándar	18.81
Rango	89
Mínimo	4
Máximo	93

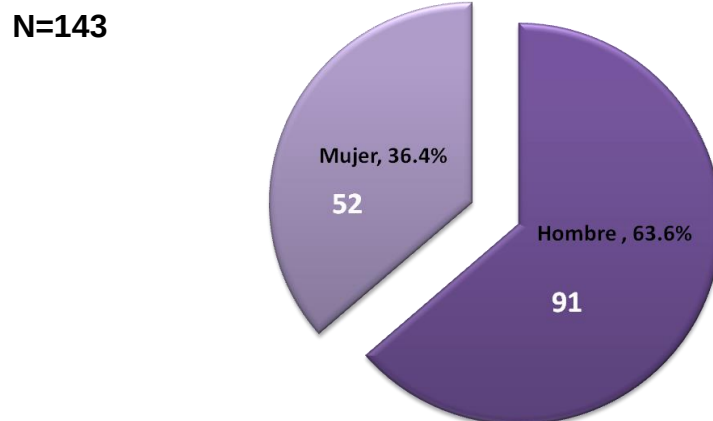
Al categorizar esta variable el 4.9% (7) fue de 1 a 20 años de edad, el 25.9% (37) se encuentro de 21 a 40 años, mientras que el 33.5 % (48) estaba entre los 41 a 60 años, el 31.5% (45) se encontraba entre los 61 a 80 años y el 4.2% (6) de 81 a 100 años de edad. (Ver gráfica 1).

Gráfica 1. Edad categorizada total de censo de paciente con diagnóstico de VPH y/o CE.



En cuanto a género el 63.6% (91) fueron hombres, y el 36.4% (52) mujeres. (Ver gráfica 2).

Gráfica 2. Género de censo de paciente con VPH y/o CE.



Diagnóstico.

Respecto al año en que se realizó el diagnóstico se encontró que en 2005 se hicieron 7% (10) diagnósticos, en 2006 fueron 6.3% (9) en 2007 4.9% (7), en

2008 9.1% (13), 4.9% (7) en 2009, en 2010 fueron 11.2% (16), el máximo de diagnósticos se realizó en 2011 con 17.5% (25), en 2012 9.8% (14) en 2013 15.4% (22) y en 2014 14% (20) de los casos reportados. (Ver tabla 2).

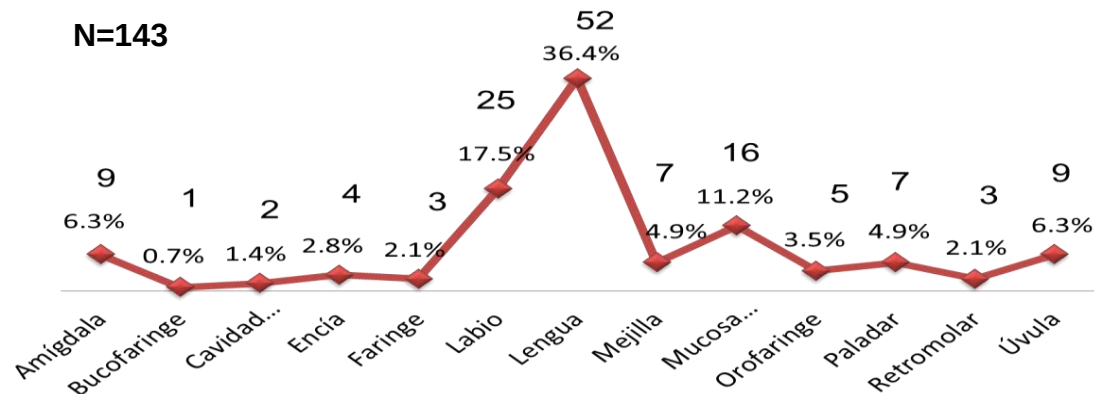
Tabla 2. Año en el que se realizó diagnóstico histopatológico.

Año de diagnóstico		
Año	Diagnósticos	%
2005	10	7.0%
2006	9	6.3%
2007	7	4.9%
2008	13	9.1%
2009	7	4.9%
2010	16	11.2%
2011	25	17.5%
2012	14	9.8%
2013	22	15.4%
2014	20	14.0%

N=143

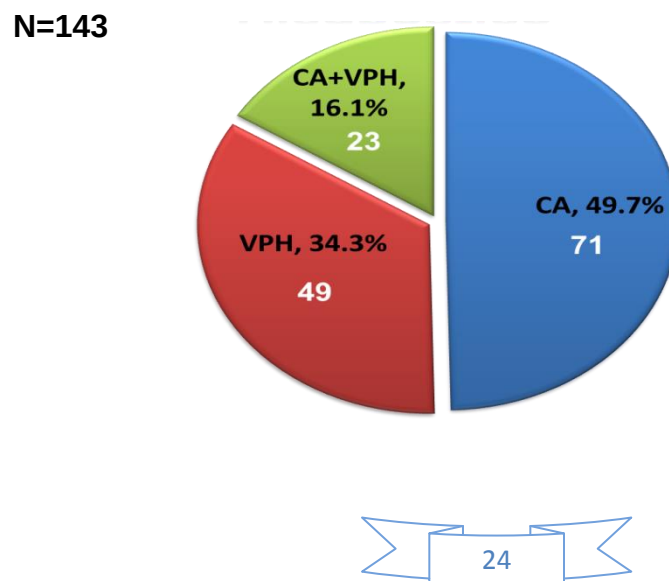
Los tejidos de cavidad oral y orofaringe en que se realizaron los diagnósticos fueron lengua con 36.4% (52), labio 17.5 % (25), mucosa oral 11.2% (16), amígdala y úvula se encontró en 6.3% (9) en cada uno, seguido por paladar y mejilla con 4.9% (7), orofaringe con 3.5 % (5), encía con 2.8 % (4), faringe y espacio retromolar se encontró en 2.1% (3) cada uno, cavidad oral 1.4% (2) y por último bucofaringe con 0.7% (1). (Ver gráfica 3).

Gráfica 3. Localización de tejido en el que se hizo el diagnóstico.



En cuanto al diagnóstico se encontró Carcinoma Epidermoide en 65.7% (94), el 34.3% (49) no se diagnosticó Carcinoma Epidermoide. Para Virus de Papiloma Humano encontramos 50.3% (72), mientras que 49.7% (71) no presentaron cambios histopatológicos de VPH. Y de estos 16.1% (23) presentaron coexistencia de Virus de Papiloma Humano y Carcinoma Epidermoide. Si los separamos en tres grupos encontramos Carcinoma Epidermoide en 49.7% (71) Virus de Papiloma Humano 34.3% (49) y Carcinoma Epidermoide relacionado a Virus de Papiloma Humano fue de 16.1% (23) de los casos. (Ver gráfica 4).

Gráfica 4. Diagnóstico final del reporte histopatológico.



Factores de riesgo.

Un 15.4% (22) de los casos con antecedente familiar de cáncer sin especificar su localización y 84.6% (121) se encontraba negado. Mientras que el antecedente de tabaquismo fue positivo en 35.7% (51) y 64.3% (92) era negativo para consumo de cigarro. En cuanto a alcoholismo encontramos 27.3% (39) positivos, y 72.7% (104) negativos. (Ver tabla 3).

Tabla 3. Factores de riesgo y comorbilidades del total de pacientes.

Factores de riesgo y comorbilidades				
	Si		No	
	%	N	%	N
Antecedentes Heredofamiliares	15.4%	(22)	84.6%	(121)
Tabaquismo	35.7%	(51)	64.3%	(92)
Alcoholismo	27.3%	(39)	72.7%	(104)
Diabetes Mellitus	17%	(24)	83%	(119)
Hipertensión Arterial Sistémica	27.3%	(39)	72.7%	(104)

N=143

Comorbilidades

En el 16.8% (24) encontramos presente Diabetes Mellitus, el 83.2 % (119) no presentaron esta comorbilidad. Hipertensión Arterial Sistémica se encontró en 27.3% (39) de los casos y 72.7% (104) no se encontró reportada. (Ver tabla 3).

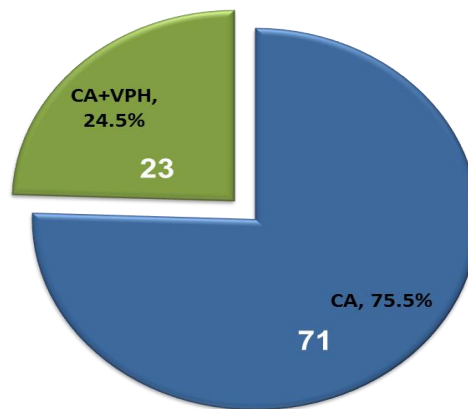
Análisis estadístico.

Se realizó una tabla de contingencia con variables de interés, mediante X^2 para identificar asociación entre ellas.

Se encontró que existe relación estadísticamente significativa entre Carcinoma Epidermoide y Virus de Papiloma Humano con valor de $P=0.001$ de los 94 casos en 23 existía la presencia de ambos diagnósticos en 24.5%. (Ver gráfica 5).

Gráfica 5. Relación histopatológica entre Virus de Papiloma Humano y Carcinoma Epidermoide.

N=94

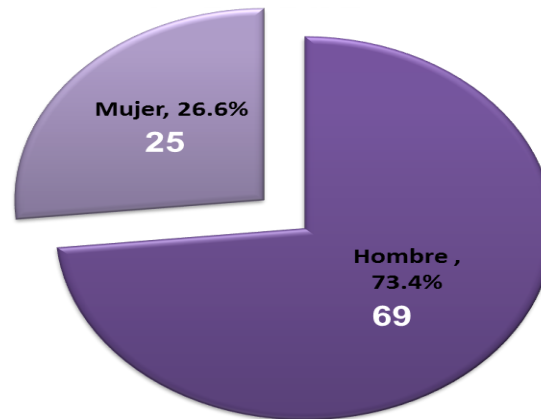


Para Virus de Papiloma Humano y Carcinoma Epidermoide encontramos un valor de $P=0.001$ de los 72 casos reportados con VPH, 31.9% (23) de estos se también tenían diagnóstico de carcinoma Epidermoide.

Mientras que entre Carcinoma Epidermoide y género con valor de $P=0.001$, con un 73.4% (69) de hombres y 26.6% (25) mujeres, prácticamente una relación 3:1 hombre/mujer. (Ver gráfica 6).

Gráfica 6. Relación de género con Carcinoma Epidermoide.

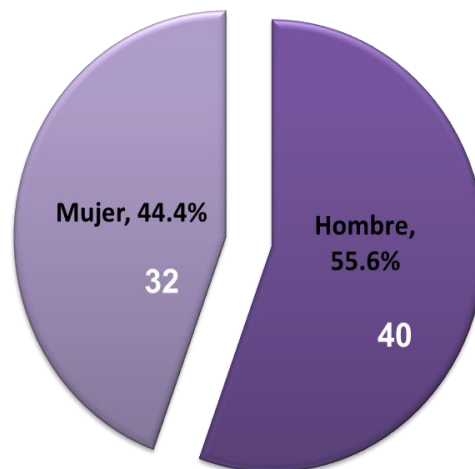
N=94



Se encontró que existe relación estadísticamente significativa entre Virus de Papiloma Humano y género con un valor de $P=0.043$ 55.6 % (40) hombres y 44.4% (32) mujeres. (Ver gráfica 7).

Gráfica 7. Relación entre Virus de Papiloma Humano y género.

N=72



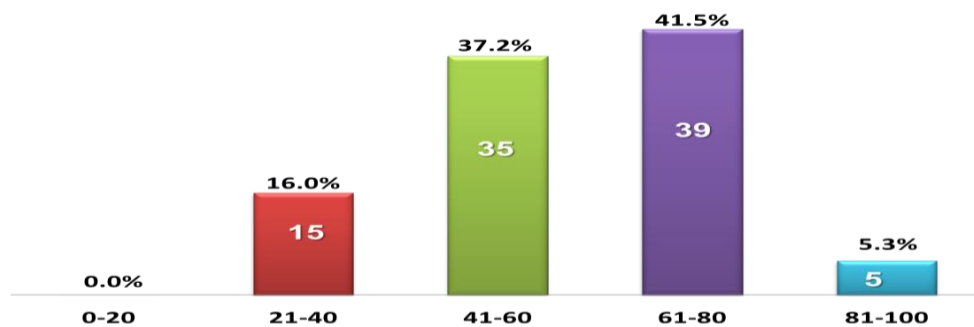
En cuanto a los 23 paciente en los que coexiste el diagnóstico de Carcinoma Epidermoide + Virus de Papiloma Humano y género se encontró valor

de $P=0.111$ la cual no es estadísticamente significativa 78.3% (18) hombres y 21.7% (5) mujeres.

Para Carcinoma Epidermoide y edad categorizada nos da un valor de $P=0.001$ con significancia estadística observando que de los 61 a los 80 años se encuentra el 41.5% (39) de los casos, seguido de 41 a 60 años con un 37.2% (35) del total de los casos encontrados. (Ver gráfica 8).

Gráfica 8. Edad categorizada para Carcinoma Epidermoide.

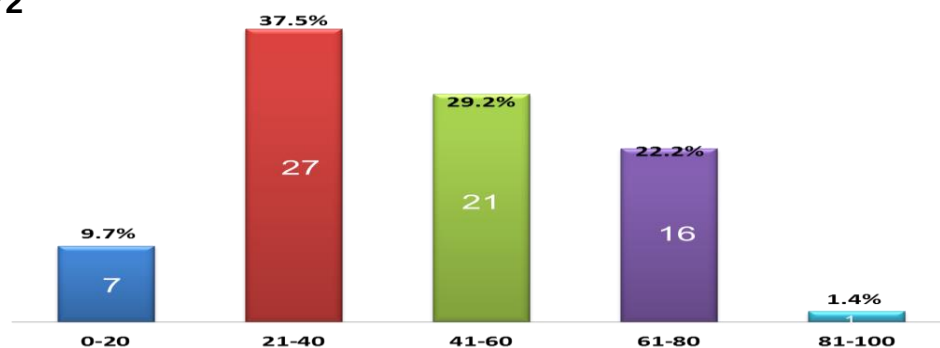
N=94



Para Virus de Papiloma Humano y categorización de edad nos da un valor de $P=0.003$ estadísticamente significativa observando que de los 21 a los 40 años se encuentra el 37.5% (48) de los casos. (Ver gráfica 9).

Gráfica 9. Edad categorizada para Virus de Papiloma Humano.

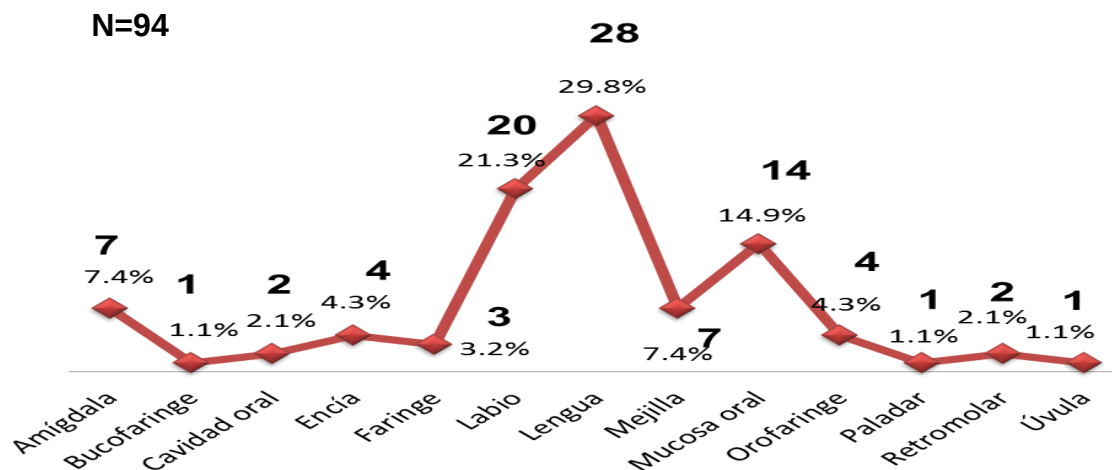
N=72



Para Virus de Papiloma Humano + Carcinoma Epidermoide y edad categorizada se encontró una $P=0.744$ la cual no es estadísticamente significativa. De los 23 casos encontrados tenemos el 21.7% (5) de los casos de 21 a 40 años de edad, 34.8% (8) de 41 a 60 años, 43.5% (10) de 61 a 80 años, después de esta edad no se encuentran documentados casos.

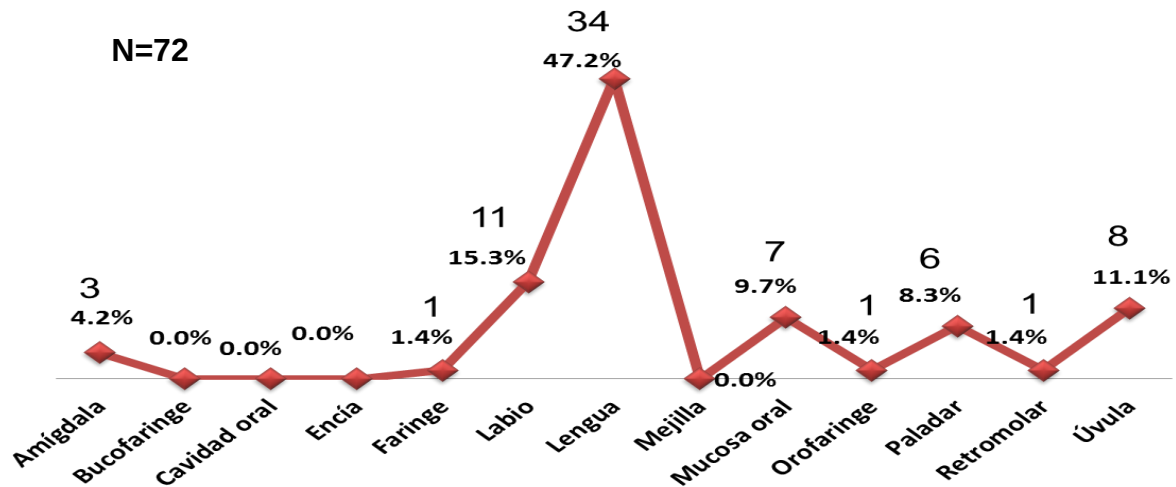
En cuanto a la localización de tejido de Carcinoma Epidermoide encontramos asociación con un valor $P=$ de 0.001 en donde observamos que el 29.1% (28) de los diagnósticos de Carcinoma Epidermoide se hicieron en lengua. (Ver gráfica 10).

Gráfica 10. Asociación de Carcinoma Epidermoide con localización de tejido.



La localización de tejido encontramos el valor de $P=$ de 0.001 en donde observamos que 34 de los 72 diagnósticos de VPH se hicieron en lengua. (Ver gráfica11).

Grafica 11. Tejido de diagnóstico de VPH.



De acuerdo a la localización de tejido de Carcinoma Epidermoide + Virus de Papiloma Humano se obtuvo una $P=0.416$, con mayor localización en lengua con 43.5% (10), seguido de labio 26.1% (6), mucosa oral 21.7 (5), amígdala y faringe con 4.3% (1) cada uno.

Entre Carcinoma Epidermoide e Hipertensión Arterial Sistémica se encontró un valor de $P=0.012$, y para Diabetes Mellitus un valor de $P=0.046$ siendo estadísticamente significativo.

No se encontró significancia estadística para Carcinoma Epidermoide con año de diagnóstico, antecedentes heredofamiliares, tabaquismo y alcoholismo. (Ver Tabla 3).

Tabla 3. Asociación de carcinoma epidermoide.

Carcinoma Epidermoide	X²
VPH	0.001
Categorización de edad	0.001
Tejido localizado	0.001
Género	0.001
Diabetes Mellitus	0.046
Hipertensión Arterial Sistémica	0.012
Año diagnóstico	0.754
Antecedentes Heredofamiliares	0.215
Tabaquismo	0.363
Alcoholismo	0.886

En tabla 4 se describen los factores de riesgo y comorbilidades para carcinoma epidermoide y Virus de Papiloma Humano.

Tabla 4. Factores de riesgo y comorbilidades para VPH y CA.

	Factores de riesgo y comorbilidades							
	Carcinoma Epidermoide				Virus de Papiloma Humano			
	Si	No			Si	No		
	%	N	%	N	%	N	%	N
Antecedentes Heredofamiliares	18.1%(17)		81.9%(77)		12.5% (9)		87.5% (63)	
Tabaquismo	38.3%(36)		61.7%(58)		31.9% (23)		68.1%(49)	
Alcoholismo	27.7 % (26)		72.3%(68)		23.6%(17)		76.4% (55)	
Diabetes Mellitus	21.3% (20)		78.7%(74)		11.1% (8)		88.9% (64)	
Hipertensión Arterial Sistémica	34.1% (32)		65.9%(62)		15.2% (11)		84.8% (61)	

N=143

En relación a Virus de Papiloma Humano e Hipertensión Arterial Sistémica se encontró un valor de $P=0.001$ que es estadísticamente representativa. El año de diagnóstico no es estadísticamente significativo, con una $P=0.754$, observando que no hay un patrón de ascenso en la cantidad de diagnósticos por año, sin

embargo son diagnósticos perdidos para Virus de Papiloma Humano. (Ver tabla 5).

Tabla 5. Diagnósticos perdidos para VPH; Coexistencia entre VPH y CE.

Año de diagnóstico		
Año	Diagnósticos VPH	%
2005	1	4.3%
2006	0	0.0%
2007	2	8.7%
2008	2	8.7%
2009	0	0.0%
2010	3	13.0%
2011	8	34.8%
2012	2	8.7%
2013	4	17.4%
2014	1	4.3%

N=23

Para Virus de papiloma Humano no hay asociación estadísticamente significativa además de año de diagnóstico en antecedentes heredofamiliares, tabaquismo, alcoholismo y Diabetes Mellitus. (Ver tabla 6).

Tabla 6. Asociación de Virus de Papiloma Humano.

VPH	χ^2
Carcinoma epidermoide	0.001
Categorización de edad	0.003
Tejido localizado	0.001
Género	0.043
Hipertensión Arterial Sistémica	0.001
Año diagnóstico	0.360
Antecedente Heredofamiliares	0.336
Tabaquismo	0.350
Alcoholismo	0.322
Diabetes Mellitus	0.680

No se encontró asociación estadísticamente significativa para Virus de papiloma Humano + carcinoma epidermoide con alguna de las variables. (Ver Tabla 7).

Tabla 7. Asociación de Carcinoma Epidermoide + Virus de Papiloma Humano.

CA + VPH	χ^2
Género	0.111
Categorización de edad	0.744
Año diagnóstico	0.286
Tejido	0.416
Antecedentes Heredofamiliares	0.771
Tabaquismo	0.923
Alcoholismo	0.245
Diabetes Mellitus	0.932
Hipertensión Arterial Sistémica	0.245

Se obtuvo el Riesgo relativo para Carcinoma Epidermoide con Virus de Papiloma Humano y demás factores de riesgo como lo son Antecedentes heredofamiliares, tabaquismo y alcoholismo encontrando que el Riesgo es 3.1 veces en Virus de papiloma Humano de desarrollar Carcinoma Epidermoide en relación a quien no ha estado expuesto a Virus de papiloma Humano. En género el ser hombre tiene un riesgo relativo de 1.5 veces en relación a la mujer. (Ver Tabla 8).

Tabla 8. Riesgo relativo de factores de riesgo.

Factor de riesgo	Riesgo relativo
Virus de Papiloma Humano	3.1
Hombre	1.5
Antecedente Heredofamiliar	0.8
Tabaquismo	0.8
Alcoholismo	0.9

Para obtener la correlación entre variables utilizamos coeficiente de incertidumbre en el cual se utilizó la variable dependiente (Carcinoma Epidermoide) con variable independientes con asociación estadísticamente significativa siendo estas categorización de edad, Virus de Papiloma Humano, género, e Hipertensión Arterial Sistémica (Ver Tabla 9). Encontrando así una correlación entre Carcinoma Epidermoide y Virus de Papiloma Humano de 0.4 con lo que podemos asegurar que existe una correlación significativa, aprobando así nuestra hipótesis de trabajo.

Tabla 9. Coeficiente de Incertidumbre de Carcinoma Epidermoide.

Variable	Coeficiente de incertidumbre
Género	0.06
Virus de Papiloma Humano	0.47
Categorización de edad	0.07
Hipertensión Arterial	0.04

Discusión.

Dentro de los resultados de este estudio encontramos que existe correlación significativa entre Carcinoma Epidermoide y Virus de Papiloma Humano.

La relación histopatológica entre Virus de Papiloma Humano y Carcinoma Epidermoide fue de 24.46% siendo bajo comparada con lo reportado por CDC de 2012 que reportan cáncer de orofaringe relacionado a VPH en un 72%⁸. Encontrándose similar a lo reportado en Guía de práctica clínica: Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Epidermoide de cavidad oral en pacientes mayores de 18 años, que nos reporta que en México el Virus del Papiloma Humano (VPH-16 y 18), se asocia con mayor frecuencia (22 y 14% respectivamente) al Cáncer Epidermoide de orofaringe¹⁴ y con relación a la prevalencia global según la sociedad española de epidemiología que es de 25,9%²⁴. Y lo reportado por García Cuellar y colaboradores alto en relación a lo reportado en Canadá 19%, y bajo en relación a Japón 73%, Estados Unidos 71%, México 43%²⁵.

Encontramos que la presencia de Virus de Papiloma Humano y Carcinoma Epidermoide de orofaringe es mayor en hombres 63.6% que en mujeres 36.4% como lo referido por Freire y colaboradores refieren en hombres brasileños la prevalencia de al menos un tipo de VPH en un 86.0 %, incluyendo alto y bajo riesgo.¹⁰

En relación a edad encontramos que Carcinoma Epidermoide se encontró con mayor frecuencia entre los 61-80 años, el Virus de Papiloma

Humano es más frecuente en edades jóvenes de 21 a 40 años y la relación de Carcinoma Epidermoide y Virus de Papiloma Humano es mayor de 61 a 80 años, en contraste a lo que menciona la Guía de práctica clínica: La infección con VPH se asocia con cáncer orofaríngeo en pacientes más jóvenes (<45 años) mujeres blancas y ausencia de factores adicionales (alcohol y tabaco).^{14,15}

En relación a los factores de riesgo que se mencionan anteriormente como tabaquismo y alcoholismo encontramos que no existe una asociación entre tabaquismo y alcoholismo con Carcinoma Epidermoide en relación a tabaquismo tenemos 38.3%, para alcoholismo de 27.7% y antecedentes heredofamiliares en un 18,1% comparado con lo encontrado por Meza García y Colaborados en consumo de alcohol 63.3%, 65.3% en consumo de tabaco y 22.45% con antecedentes familiares de cáncer.²⁶

Con respecto a las comorbilidades, se presentó Hipertensión Arterial Sistémica con relación a Carcinoma Epidermoide en 34.1% y con Diabetes Mellitus 21.3%, en contraste con lo encontrado por Meza García y Colaboradores; 10,2% con hipertensión arterial y 26,5% con Diabetes Mellitus.²⁶

En cuanto al año de diagnóstico se observó que no hay un aumento en el diagnóstico con el transcurso de los años como lo proyectado por el Centro para el control y la prevención de enfermedades (CDC) con cáncer de orofaringe relacionado a VPH con 72%.⁸

Conclusiones.

El Virus de Papiloma Humano es una infección de transmisión sexual que se encuentra presente en nuestra población, sin embargo, al realizar el presente estudio se observó que es un diagnóstico que se realiza por exclusión.

En este caso los resultados los obtuvimos por estudio histopatológico, en los cuales el reporte realizado en el año de diagnóstico no incluía la coexistencia de Carcinoma Epidermoide con Virus de Papiloma Humano, por lo cual se realizó búsqueda intencionada de coilocitos (crecimiento nuclear e hipercromasia, aumento de la relación núcleo/ citoplasma, halos perinucleares), teniendo así el diagnóstico perdido de 23 casos de Virus de papiloma Humano.

Esta técnica histopatológica tiene una sensibilidad de 62% y una especificidad de 100%, por lo que podríamos tener casos perdidos positivos para VPH.

Para tener un diagnostico con mayor sensibilidad se recomienda la realización de híbrido a estas pruebas con lo cual podríamos especificar si el virus presente es 16 o 18, o realizar PCR los cuales por cuestiones financieras no se pudieron realizar en el presente estudio quedando así este trabajo abierto para siguientes investigaciones.

En nuestros resultados concluimos que la edad de presencia de VPH es en paciente jóvenes y si el virus puede evolucionar a cáncer en 10 años podemos observar que los diagnósticos de cáncer son en 10 a 20 años después del pico de casos de VPH.

Vemos que para Virus de Papiloma Humano hay relación estadísticamente significativa con Hipertensión Arterial con lo que podríamos concluir que los pacientes que desarrollan cáncer en relación a VPH tienen mejor respuesta a tratamiento sin embargo al ver la relación con comorbilidades como en este caso con Hipertensión Arterial disminuiríamos la esperanza de vida de estos pacientes.

En este estudio tanto VPH como Carcinoma Epidermoide es más frecuente en hombres y la relación entre ambos también lo es por lo que podríamos asegurar que si la vacuna de VPH protege a hombre y mujeres contra VPH, al aplicar la vacuna a ambos géneros disminuiríamos la incidencia de casos para Carcinoma Epidermoide y no solamente carcinoma de orofaringe si no en localización de todas las mucosas incluido cervicouterino

Disminuyendo así los gastos en tratamiento para cáncer a la aplicación de 3 vacunas, con un costo promedio de \$125 dólares por cada una.

Es necesario capacitarnos como médicos de primer contacto para detectar en estadios tempranos de Carcinoma Epidermoide y realizar pesquisa especial para pacientes con factores de riesgo.

Si realizáramos una búsqueda intencionada de Virus de Papiloma Humano podríamos disminuir gastos, pero sobretodo dar una mejor calidad y esperanza de vida a estos pacientes.

Recomendaciones.

Los pacientes que fueron diagnosticados con Virus de Papiloma Humano es necesario dar seguimiento a estos casos y recomendar realizar pruebas más específicas para poder detener la evolución de esta enfermedad.

Si fueron egresados de segundo nivel volver a referir para una vigilancia más estrecha.

Anexos.

Cronograma de actividades.

Actividad	2014								2015				2016	
	M a y	J u n	J u l	A g o	S e p	O c t	N o v	D i c	E n e	O c t	N o v	D i c	E n e	F e b
Planteamiento del problema	X													
Redacción del proyecto de investigación		X	X	X	X	X	X	X	X					
Aprobación del proyecto										X				
Desarrollo del proyecto										X	X	X		
Captura de datos												X		
Análisis de resultados													X	
Reporte final														X
Entrega a los asesores														X

Dictamen de autorizado



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **201** con número de registro **13 CI 02 002 193** ante COFEPRIS
H GRAL ZONA NUM 30, BAJA CALIFORNIA

FECHA **04/02/2016**

MTRA. MARIA CECILIA ANZALDO CAMPOS

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Correlación histopatológica entre virus de papiloma humano y cáncer de orofaringe

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2016-201-8

ATENTAMENTE

DR.(A). MARTÍN ALEJANDRO DAUTT ESPINOZA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 201

COMITE DE INVESTIGACION
H. G. Z. II No. 30
MEXICALI, B. C.
REVISADO

IMSS

SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

Autorización para recabar datos del departamento de patología

Tijuana Baja California México; 05 de octubre de 2015.

Dra. Ma. Cecilia Anzaldo Campos.

Coordinador de Educación e Investigación Médica de Unidad de Medicina Familiar No. 27.

Dr. Juan José Camacho Romo.

Coordinador de Residentes de Medicina Familiar de Unidad de Medicina Familiar No. 27.

Dr. José Pablo Gutiérrez Becerra.

Director del Hospital General Regional No. 1.

Dra. Elvira Nava Rivera.

Coordinador de Enseñanza e Investigación en salud de Hospital General Regional No. 1.

Por medio de la presente y anteponiendo un cordial saludo me dirijo a usted para solicitar su apoyo y autorización para recabar datos del departamento de patología de este hospital general regional no. 1; los cuales fueron capturados del 01 de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2014, los cuales serán utilizados para tesis " correlación histopatológica entre virus de papiloma Humano y cáncer de orofaringe en usuarios del hospital general regional no.1." El cual será asesorado por Dr. Víctor De Alba Ramírez Médico patólogo de turno matutino y jefe del departamento de patología de HGR1.

Sin más por el momento y agradeciendo de su tiempo y atención me despido de usted.


Dra. Ana María Ortiz Aburto

Residente de tercer año en Medicina Familiar. Sede Tijuana.


Dra. Maria Cecilia Anzaldo Campos
COORD. DE EDUCACION MEDICA
MATRICULA 9920153
U.M.F. No. 27


Dra. Elvira Nava Rivera
Coordinación de Enseñanza e
Investigación. H. G. R. No. 1
Matricula 99025276


Dr. Jose Pablo Gutierrez Becerra
Director HGR No. 1
Mat. 8980426

12 OCT 2015

Bibliografía.

1. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, et al. Distinct Risk Factor Profiles for Human Papillomavirus Type 16 – Positive and Human Papillomavirus Type 16 – Negative Head and Neck Cancers. J Natl Cancer Inst 2008; 100 (6): 407-420.
2. Franco-Cadena T. El Virus de Papiloma Humano y su importancia en pediatría. Pediatr Mex 2009; 2 (2): 85-110.
3. De la Fuente Diez E, Mira Ferrer LM. Las 47 preguntas sobre el Virus de Papiloma Humano, VPH. Med Segur Trab 2008; 212: 111-119.
4. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamh-Levy T, Villalpando-Hernández SS, Franco A, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. (ENSANUT). Resultados Nacionales. Cuernavaca, México, 2012.
<http://www.ensanut.inso.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf> [Accesado en noviembre del 2014].
5. Castellsague X, Bosch F. Avances en la prevención del cáncer de cuello de útero: Vacunas VPH. Farm Hosp 2007; 31 (5): 261-263.

6. Reina JC, Muñoz N, Sánchez GL. El estado del arte en las infecciones producidas por el Virus del Papiloma Humano. Colomb Med 2008; 39 (2): 189-195.
7. Ferra T, Santana J, Barreto G. La infección por papiloma virus humano en la mujer: una revisión del tema. AMC 2011; 15 (6): 1059-1072.
8. Centros para el control y la prevención de enfermedades (CDC) 2013. Información básica sobre los cánceres asociados al VPH. Estados Unidos [Sitio en internet] 2013 [Acceso enero 2014] Disponible en: www.cdc.gov/spanish/cancer/hpv/statistics/cases.
9. Nema R, Amirhossein J, Hossein A, Kiarash G, Seyyed T. Correlation of laryngeal squamous cell carcinoma and infections, with either HHV-8 or HPV-16/18. Pathol Res 2014; 210 (4): 205–209.
10. Freire M, Pires D, Forjaz R, Sato S, Cotrim I, Stiepcich M. Genital prevalence of HPV types and co-infection in men. Inr Braz J Urol 2014; 40 (1): 67-71.
11. Hama T, Tokumar Y, Fujii M, Yane K, Okami K, Kato K, et al. Prevalence of Human Papillomavirus in Oropharyngeal Cancer: A Multicenter Study in Japan. Oncol 2014; 87: 173–182.

12. SINAIS/SINAVE/DGE/SALUD 2012. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México, Secretaria de Gobernación [Sitio en Internet] 2012 [Acceso enero 2015]. Disponible: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx>.
13. Santos CJ, Gomes CM, Solito E, Sabino A. Relationship between HPV and the biomarkers annexin A1 and p53 in oropharyngeal cancer. Infectious Agents and Cancer [Internet] 2014, [citado 10 de septiembre 2014;] 9: 13. Disponible en: <http://www.infectagentscancer.com/content/9/1/13>.
14. Instituto Mexicano del Seguro Social. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y Tratamiento del cáncer epidermoide de cavidad oral en pacientes mayores de 18 años. México: Instituto Mexicano del seguro social 2010. Disponible: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/>
15. Mazibrada J, Longo L, Vatrano S, Cappia S, Giorcelli J, Pentenero M, Et al. Differential expression of HER2, STAT3, SOX2, IFI16 and cell cycle Markers during HPV-related head and neck carcinogenesis. New Microbiol 2014; 37: 129-143.
16. Ankola A, Smith R, Burk R, Prystowky M, Sarta C, Schlecht N. Comorbidity human papillomavirus infection and neck cancer survival in an ethnically diverse population. Oral Oncol 2013; 49: 911-917.
17. Howard M. El cáncer bucal y su asociación con el Virus de Papiloma Humano. Rev Cient Odontol 2010; 6(2)73-81.

- 18.** Fakhry C, D Souza G. Discussing the diagnosis of HPV-OSCC. Common questions and answer. Oral Oncol 2013; 49: 863-871.
- 19.** Gallegos Hernández JF, Minauro Muñoz G, Apresa T, Arias Ceballos H, Hernández Sanjuan M, Flores Díaz R. et al. Cáncer de lengua y Virus de Papiloma Humano (VPH). Acta Med 2007; 5(3): 129-132.
- 20.** Yasui T, Morii E, Yamamoto Y, Yoshii T, Takenaka Y, Nakahara S. Human Papillomavirus and Cystic Node Metastasis in Oropharyngeal Cancer and Cancer of Unknown Primary Origin. PLoS ONE. [Internet] 2014 [10Ene2014]; 9(4): Disponible: [doi:10.1371/journal.pone.0095364](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095364).
- 21.** Franco R, García J E. Cáncer Cérvico uterino y Vacunación anti Virus del papiloma humano. Rev Med 2013; 1: 13-16.
- 22.** Juárez Albarrán AC, Juárez Gómez CA. Vacuna contra el virus del papiloma humano. Rev Med Inst Mex 2008; 46(6): 631-637.
- 23.** García Piña C, Loredó Abdala A, Sam Soto S. Infección por virus de papiloma humano en niños y su relación con abuso sexual. Acta Pediátr Méx 2008; 29(2): 102-108.

- 24.** Sanjosé Llongueras S, García García AM. Virus del Papiloma Humano y Cáncer: Epidemiología y prevención. [monografía en Internet]. España. Sociedad Española de Epidemiología; 2006 [acceso 30 de enero de 2016] Disponible en <http://www.seepidemiologia.es/documents/dummy/4monografiaVirusPapilomaYCancer.pdf>
- 25.** García Cuellar CM, González Ramírez IC, Granados García M. VPH y los Carcinomas de Cavidad Bucal y Bucofaringe. *Cancerol*; 2009 : (4)181-191.
- 26.** Meza García G, Muñoz Ibarra JJ, Páez Valencia C, Cruz Legorreta B, Aldape Barrios B. Carcinoma de células escamosas de cavidad bucal en un centro de tercer nivel de atención social en la ciudad de México. Experiencia de cinco años. *Av Odontoestomatol*; 2009: (29) 19-28.