



**Frecuencia del virus del papiloma humano y otros factores asociados en
pacientes con cáncer orofaríngeo: Una revisión sistemática de la
literatura 2013-2022**

Jorge Alexander Garcés López
María Alejandra Heredia Gómez

Trabajo de grado presentado para optar al título de Microbiólogos y Bioanalistas

Asesora

Lucía Stella Tamayo Acevedo, Doctora (PhD) en Ciencias Médicas

Universidad de Antioquia
Escuela de Microbiología
Microbiología y Bioanálisis
Medellín, Antioquia, Colombia

2023

Cita	Garcés López et al. (1)
Referencia	(1)
Estilo Vancouver/ICMJE (2018)	Garcés López JA, Heredia Gómez MA. Frecuencia del virus del papiloma humano y otros factores asociados en pacientes con cáncer orofaríngeo: Una revisión sistemática 2013-2022. [Trabajo de grado profesional]. Medellín, Colombia. Universidad de Antioquia; 2023.



Biblioteca Carlos Gaviria Díaz

Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

Tabla de contenido

Resumen.....	4
Abstract.....	6
Introducción	8
Planteamiento del problema	10
Justificación	12
Objetivos	13
Objetivo General:	13
Objetivos específicos.....	13
Metodología.....	14
Elegibilidad de artículos y medidas de selección	14
Plan de análisis:.....	15
Resultados.....	17
Figura 1. Flujograma de búsqueda y selección de los artículos	18
Tabla 1. Descripción de los artículos analizados en el estudio.....	20
Tabla 2. Resultados de los estudios	23
Discusión	31
Conclusiones	34
Referencias bibliográficas	35

Resumen

Introducción: El virus del papiloma humano (VPH) es la infección de transmisión sexual más común en humanos. Este virus se relaciona con la patogénesis de cánceres cervicouterino, canal anal y orofaríngeo. Este último cáncer está asociado al VPH en el 60% de los casos reportados en el mundo. Por tal motivo, el objetivo general de este estudio se basa en describir la frecuencia del VPH, los genotipos más frecuentes y otros factores asociados, en pacientes con diagnóstico de cáncer orofaríngeo reportado en la literatura; con la finalidad de comprender y analizar los resultados de cada autor sobre el tema, principalmente el VPH y COP, sin dejar de lado aspectos como el consumo de tabaco y alcohol, puesto que conocer dichos aspectos ayuda a la comunidad científica para la toma de decisiones eficientes y eficaces a la hora de prevenir dichos factores.

Metodología: Se realizó una revisión sistemática de la literatura de estudios publicados desde el 2013 hasta 2022, en inglés o español, los cuales fueron recuperados de bases de datos tales como PubMed, Science Direct y Google Scholar. En la búsqueda de literatura se emplearon los términos MeSH y DeCS. Posteriormente se aplicó el modelo PRISMA para garantizar la transparencia y rigurosidad de la información y se aplicaron criterios de inclusión y exclusión, obteniendo así 15 artículos incluidos para el análisis y síntesis, los cuales abordaban aspectos relacionados con la frecuencia de infección por VPH en la cavidad orofaríngeo, para establecer si, en efecto, el VPH se encuentra relacionado con el cáncer orofaríngeo.

Resultados: Se evaluaron finalmente 15 artículos de diferentes países del mundo, los cuales indicaron una variable frecuencia del VPH en la población con cáncer orofaríngeo. Además, se encontró que el genotipo más comúnmente detectado fue el VPH-16, un genotipo de alto riesgo oncogénico; y que otros posibles factores asociados a este cáncer comprenden el consumo de alcohol y tabaco.

Conclusión: La infección por VPH es muy importante por su distribución mundial, por su amplio rango de asociación con diversos cánceres, incluido el orofaríngeo que es el de

interés en este estudio, donde, se encontró en general, una frecuencia un tanto variable de la infección por el VPH, teniendo en cuenta los artículos revisados y las poblaciones en cuestión. Además, existe evidencia de que el genotipo más frecuente es el VPH-16.

Palabras claves: Cáncer Orofaringeo. Factores de riesgo. Genotipos. Frecuencia. Virus del papiloma humano.

Abstract

Introduction: Human papillomavirus (HPV) is the most common sexually transmitted infection in humans. This virus is associated with the pathogenesis of cervical, anal, and oropharyngeal cancers. The latter cancer is associated with HPV in 60% of reported cases worldwide. Therefore, the general objective of this study is to describe the prevalence of HPV, the most frequent genotypes, and other associated factors in patients diagnosed with oropharyngeal cancer reported in the literature. The aim is to understand and analyze the results of each author regarding the topic, primarily focusing on HPV and oropharyngeal cancer, while also considering factors such as tobacco and alcohol consumption. Understanding these aspects helps the scientific community make efficient and effective decisions in preventing these risk factors.

Methodology: A systematic literature review of studies published from 2013 to 2022 was conducted in English or Spanish, retrieved from databases such as PubMed, Science Direct, and Google Scholar. MeSH and DeCS terms were used in the literature search. The PRISMA model was then applied to ensure transparency and rigor in the information, and inclusion and exclusion criteria were applied. This resulted in the inclusion of 15 articles for analysis and synthesis, which addressed aspects related to the prevalence of HPV infection in the oropharyngeal cavity to establish the relationship between HPV and oropharyngeal cancer.

Results: A total of 15 articles from different countries around the world were evaluated, indicating variable HPV prevalence in the population with oropharyngeal cancer. Furthermore, it was found that the most commonly detected genotype was HPV-16, a high-risk oncogenic genotype. Other possible factors associated with this cancer include alcohol and tobacco consumption.**Conclusion:** HPV infection is significant due to its global distribution and its wide range of associations with various cancers, including oropharyngeal cancer, which is the focus of this study. Overall, a somewhat variable prevalence of HPV infection was found, considering the reviewed articles and the

populations in question. Additionally, there is evidence that the most frequent genotype is HPV-16.

Keywords: Oropharyngeal Cancer. Risk factors. Genotypes. Prevalence. Human papillomavirus

Introducción

El cáncer de células escamosas abarca alrededor del 90% de todas las neoplasias malignas tanto en cavidad oral como orofaríngea [1]. Es el sexto cáncer más común en el mundo, de ahí la importancia de su estudio [2]. Para el año 2020 se estimó que 476.125 personas fueron diagnosticadas con cáncer oral y orofaríngeo [3].

Es una enfermedad que afecta especialmente a personas mayores de 55 años, y su prevalencia es hasta dos veces mayor en hombres que en mujeres, debido a la exposición a ciertos factores asociados como el consumo de tabaco y alcohol; no obstante, en las últimas décadas se ha evidenciado el aumento de casos de cáncer en cavidad oral y orofaríngeo en personas jóvenes, sin antecedentes de consumo de estas sustancias, asunto que se ha explicado por la similitud que presenta el epitelio en estas zonas anatómicas con la genital, y por tanto, la probabilidad de la implicación del virus del papiloma humano (VPH) en el desarrollo de estas neoplasias [4,5]

El VPH es un virus de DNA, perteneciente a la familia *Papillomaviridae*, transmisible por contacto sexual, principalmente [6], ya que es la infección de transmisión sexual más prevalente en el mundo, con un estimado de alrededor del 70-80% de personas que han tenido relaciones sexuales han estado expuestas a este virus en un momento determinado de su vida. La implicación más grave de este virus es que puede ser causante de cánceres en la vulva, ano, pene y cavidad oral y orofaringe. [7]

Existen tres géneros específicos de VPH que infectan a los humanos, los cuales son *Alpha-papillomavirus*: afecta al epitelio cutáneo y mucoso del tracto oral y anogenital y por lo general causa lesiones neoplásicas y verrugas, *Beta-papillomavirus*: afecta principalmente a pacientes con algún inmunocompromiso y causa lesiones latentes y *Gamma-papillomavirus*: generan verrugas cutáneas y papilomas [8]. Se estima alrededor de 200 genotipos diferentes de VPH que hasta el momento se han logrado secuenciar. Estos se clasifican según el riesgo oncogénico, en alto y bajo riesgo. Los genotipos de alto riesgo por su capacidad cancerígena reportados en la literatura son (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59), mientras que los genotipos, principalmente el 6 y el 11,

son considerados de bajo riesgo, por lo general están asociados con lesiones benignas como condilomas acuminados o verrugas genitales fácilmente tratables [9].

Los genotipos más relacionados con la carcinogénesis oral son el VPH 16, el cuál es el más común, con más de un 80% de frecuencia, seguido del genotipo 33 con el 10% de frecuencia y en menor medida los genotipos 18 y 35 que se han encontrado en un reducido número de pacientes. Este virus puede alojarse en cualquier parte del cuerpo que posea epitelio mucoso o cutáneo y guarda preferencia por el tejido escamoso estratificado [10]. Los genotipos 16 y 18 se han identificado en algunos pacientes con diagnóstico de cáncer orofaríngeo [11]. Así mismo, la transmisión del virus a las cavidades bucales se debe a las prácticas sexuales donde haya contacto oral-genital. Por otra parte, el cáncer en cavidad oral y orofaríngea está directamente relacionado con la exposición a otros factores asociados [12].

Planteamiento del problema

En el mundo, en las últimas dos décadas se evidencia la disminución de casos de cáncer oral en general; sin embargo, los casos específicamente de cáncer orofaríngeo están en aumento de manera significativa, representado entre el 10% al 15% de los cánceres de cabeza y cuello [13].

El cáncer orofaríngeo afecta la parte posterior de la garganta, incluye la base de la lengua, amígdalas y faringe. En los últimos años, este aumento en la incidencia es mundial, especialmente en hombres mayores de 40 años. [14].

Según un estudio de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el VPH es responsable del 60% de los casos de cáncer orofaríngeo [15]. Además del VPH, el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol también son factores que están asociados con el cáncer orofaríngeo [16]. De acuerdo, con un estudio de la revista científica BMC Cáncer, "el consumo de tabaco y alcohol es la causa principal de cáncer orofaríngeo en pacientes no infectados con VPH" [17].

Por otra parte, según informes de GLOBOCAN (Global Cancer Observatory) en el año 2020, el número estimado de nuevos casos de cáncer orofaríngeo en el mundo, teniendo en cuenta ambos sexos y todas las edades, fue de 98.412, de ellos, 79.045 (80,32%) corresponde al sexo masculino, 19.367 (19,68%) al sexo femenino y se estimaron 48.143 (48,92%) muertes totales. En la población colombiana, el número estimado de casos prevalentes de cáncer orofaríngeo, en 2020 que corresponde a casos acumulados en los últimos cinco años, fueron de 1.313, con una proporción de 2,58 por 100.000 habitantes [18].

En Colombia, el año 2014, el estudio de tendencias de la incidencia en cáncer, realizado en Santiago de Cali entre los años 1962-2007, que incluía a hombres y mujeres en todas las edades, se registró 1866 casos nuevos de cáncer oral, donde 532 casos (28.6%) estaban asociados a VPH. Para los casos de cáncer orofaríngeo negativos a VPH y

asociados al consumo de tabaco y alcohol, se encontró una disminución significativa del riesgo [19].

En un estudio descriptivo llevado a cabo en el año 2016 con 46 pacientes de las ciudades de Bogotá, Manizales y Bucaramanga, diagnosticados con carcinoma de cavidad oral, la frecuencia reportada para el VPH fue 21.74%. [20].

Teniendo en cuenta lo anterior, resulta de vital importancia evaluar la mejor evidencia científica disponible acerca de cuál es la frecuencia del virus del papiloma humano y otros factores asociados en pacientes con cáncer orofaríngeo, y así contribuir en la recopilación de datos relevantes y en la síntesis de la información actualizada de la última década.

Justificación

Tras haber realizado inicialmente un sondeo en bases de datos donde se encuentran registradas las revisiones sistemáticas, no fue posible encontrar muchas otras revisiones que consoliden la evidencia existente en lo referente a la frecuencia del virus del papiloma humano en los pacientes con un diagnóstico previo de cáncer orofaríngeo, por ello, es preciso ahondar en el conocimiento del tema en cuestión.

Por otra parte, la recopilación y evaluación de la mejor evidencia disponible, sobre aquellos factores que podrían influenciar el curso de la enfermedad, en el que el VPH es uno de gran importancia, de manera que al comprender su comportamiento y relación en esta neoplasia, se podrá optimizar dicho conocimiento, tomándolo como evidencia para la toma de decisiones y la implementación de programas de promoción de la salud y prevención de la enfermedad, que conduzcan a la disminución de casos de infección por VPH y por ende del cáncer orofaríngeo la frecuencia y mortalidad de este cáncer en la población. Igualmente aportar información para el control de factores de riesgo relacionados con las prácticas sexuales que favorecen la infección por el VPH [21].

Determinando la infección por VPH y los genotipos implicados, se podrá hacer uso de las medidas de contención empleadas en el control del cáncer cervicouterino, en especial a la vacunación contra este virus [22], ya que según un estudio llevado a cabo por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer en colaboración con la OMS, se evidenció que la vacuna contra VPH que actualmente ayuda a prevenir el cáncer cervicouterino, también contribuye en la prevención de infecciones de VPH oral y por ende, ayuda a evitar la generación de carcinomas orales [23].

Para finalizar, es importante considerar el gran impacto que causa una enfermedad como el cáncer tanto en el individuo como en la sociedad, es por ello que diversas políticas públicas han subrayado la importancia de realizar investigaciones en cáncer (Ministerio de Salud y de Protección Social- Instituto Nacional de Cancerología).

Objetivos

Objetivo General:

- Describir la frecuencia del virus del papiloma humano (VPH), genotipos y otros factores asociados, en pacientes con diagnóstico de cáncer orofaríngeo, reportado en la literatura.

Objetivos específicos

- Caracterizar los artículos incluidos en la revisión sistemática, teniendo en cuenta la población y la presencia de VPH+.
- Describir los factores asociados al cáncer orofaríngeo reportados en la literatura.
- Identificar los genotipos del virus del papiloma humano (VPH) más prevalentes en pacientes con cáncer orofaríngeo, reportados en la literatura científica.
- Sintetizar la evidencia científica disponible en relación a la frecuencia del VPH en pacientes con cáncer orofaríngeo.

Metodología

Se llevó a cabo un estudio tipo revisión sistemática de la literatura sobre la relación entre cáncer orofaríngeo y VPH. Los artículos incluidos en este análisis fueron recuperados de distintas fuentes de datos como PubMed, Science Direct y Google Scholar. Dentro de la búsqueda se incluyeron artículos sobre el cáncer orofaríngeo y el VPH, desde el 1 de enero de 2013 hasta el 31 de diciembre de 2022, con el fin de obtener información actualizada. La estrategia de búsqueda se realizó utilizando los términos (((((((papillomavirus infections) OR (virus del papiloma humano)) OR (VPH) OR (Papillomaviridae)) AND (Cáncer) AND (orofaríngeo) OR (Oropharyngeal) AND (Frequency) OR (Frecuencia) en los campos de palabras clave, títulos y resumen. Para cada base de datos se ajustaron los algoritmos de búsqueda. Los datos obtenidos de los artículos incluidos se analizaron utilizando un enfoque de revisión sistemática, aplicando criterios de inclusión y exclusión propios del contexto; obteniendo como resultado un total de 15 artículos que fueron analizados con toda rigurosidad. Se desarrolló una descripción de la metodología utilizada en cada estudio, así como de los resultados principales. El apoyo en la síntesis de información y análisis de datos se enfocó usando el modelo PRISMA con las diferentes etapas de identificación, tamización, elegibilidad e inclusión, con el fin de que la información presentada tenga rigurosidad y sea transparente [24]. Se realizó un análisis detallado de los resultados y las discusiones para comparar los hallazgos y conclusiones de cada estudio con el fin de obtener una visión global del tema.

Elegibilidad de artículos y medidas de selección

Los datos obtenidos se exportaron a un archivo Excel, incluyendo información de citas (autor(es), año, volumen, título de la fuente, páginas, título del documento, cantidad de citas, tipo, fuente, información bibliográfica número, páginas, (identificadores de serie, afiliaciones, ID, editor(es), dirección de correspondencia y título de la fuente abreviado), resumen, lenguaje, referencias y palabras clave. Mientras que la supresión de

documentos duplicados y el rechazo de artículos se realizó a través de la aplicación Zotero, finalmente tampoco se consideró los artículos de tipo revisión sistemática.

Por lo tanto, los criterios de inclusión del presente estudio fueron: artículos cuya población a evaluar eran personas con diagnóstico conocido de cáncer orofaríngeo, artículos publicados desde enero del 2013 hasta el 2022, tesis doctorales, tesis de maestría, estudios de revistas, libros y capítulos de libros indexados en PubMed, Science Direct y Google Scholar, en idioma en inglés y español. En los criterios de exclusión, no se consideraron los siguientes tipos de documentos: reseñas de libros, reseñas de conferencias, notas, fe de erratas, editoriales, cartas al editor, encuestas y otros documentos no científicos; documentos completos no disponibles.

Plan de análisis:

Preparación de datos:

1. Limpieza y organización: verificar la consistencia de los datos, asegurándose de que estén completos y organizados para su análisis.
2. Análisis cuantitativo: análisis de la Frecuencia del VPH: Calcular la frecuencia del VPH en pacientes con cáncer orofaríngeo basándose en los 1|5 artículos seleccionados. Identificar los genotipos del VPH más prevalentes y su distribución en los estudios. Realizar un análisis temporal para observar las tendencias en la frecuencia del VPH a lo largo del tiempo (2013-2022).
3. Factores asociados: evaluar otros factores asociados con la infección por VPH en el cáncer orofaríngeo, como el sexo, la edad y el comportamiento sexual. Analizar la relación entre el estado del VPH y el pronóstico del cáncer orofaríngeo, considerando la supervivencia y la progresión de la enfermedad.
4. Análisis cualitativo: temas y Patrones: Identificar temas comunes en los estudios, como las relaciones fisiopatológicas y epidemiológicas entre el cáncer orofaríngeo y el VPH. Buscar patrones en la influencia del VPH en el pronóstico y desarrollo del cáncer orofaríngeo.

5. **Métodos y enfoques:** analizar las metodologías utilizadas en los estudios para detectar el VPH y evaluar su impacto en los resultados. Comparar los enfoques de prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer de cabeza y cuello asociado al VPH en los estudios revisados.
6. **Integración y comparación:** integrar los resultados cuantitativos y cualitativos para obtener una visión holística del tema. Comparar las conclusiones de cada estudio, identificando convergencias y divergencias en los resultados y las interpretaciones.
7. **Evaluación de la calidad de los estudios:** evaluar la calidad metodológica y la validez interna de los 15 estudios seleccionados. Identificar posibles sesgos y limitaciones en los estudios revisados y tenerlos en cuenta en las conclusiones.
8. **Presentación de resultados:** preparar tablas, gráficos y diagramas para visualizar los hallazgos de manera clara y comprensible. Narrar los resultados de manera concisa y precisa, destacando los puntos clave y las tendencias observadas.
Interpretación y Conclusión: Interpretar los resultados a la luz de los objetivos de la revisión y los estudios revisados. Presentar conclusiones sobre la relación entre el VPH y el cáncer orofaríngeo, destacando los hallazgos más significativos. Identificar lagunas en la investigación y sugerir áreas para futuras investigaciones

Resultados

Tras la búsqueda se obtuvieron 9.325 artículos en total de todas las bases de datos consultadas. Posteriormente, se aplicaron los siguientes filtros que fueran publicados desde el año 2013 hasta el 2022, idioma inglés o español, textos completos disponibles quedando en total de 217 artículos, a los cuales se les aplicó los criterios de inclusión y exclusión. Así, la revisión final se llevó a cabo con 15 artículos, que aportan para analizar la frecuencia del virus del papiloma humano, sus genotipos y otros factores asociados, en pacientes con diagnóstico de cáncer orofaríngeo reportado en la literatura. Estos artículos abordan diferentes aspectos relacionados con la frecuencia de la infección por VPH en carcinoma espinocelular de cavidad orofaríngea, las relaciones fisiopatológicas y epidemiológicas entre el cáncer orofaríngeo y el VPH, la influencia del VPH en el pronóstico del cáncer orofaríngeo escamo celular, la epidemiología y generalidades del tumor de cabeza y cuello, la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer de cabeza y cuello asociado al VPH, y la revisión de la evidencia sobre la presencia del VPH en el cáncer de orofaríngea. A partir de estos artículos, se ha realizado un análisis detallado de los resultados y la discusión para comparar los hallazgos y conclusiones de cada estudio y obtener una visión global del tema. El presente flujograma muestra el proceso de selección de los artículos y la metodología utilizada para realizar el análisis.

Figura 1. Flujograma de búsqueda y selección de los artículos

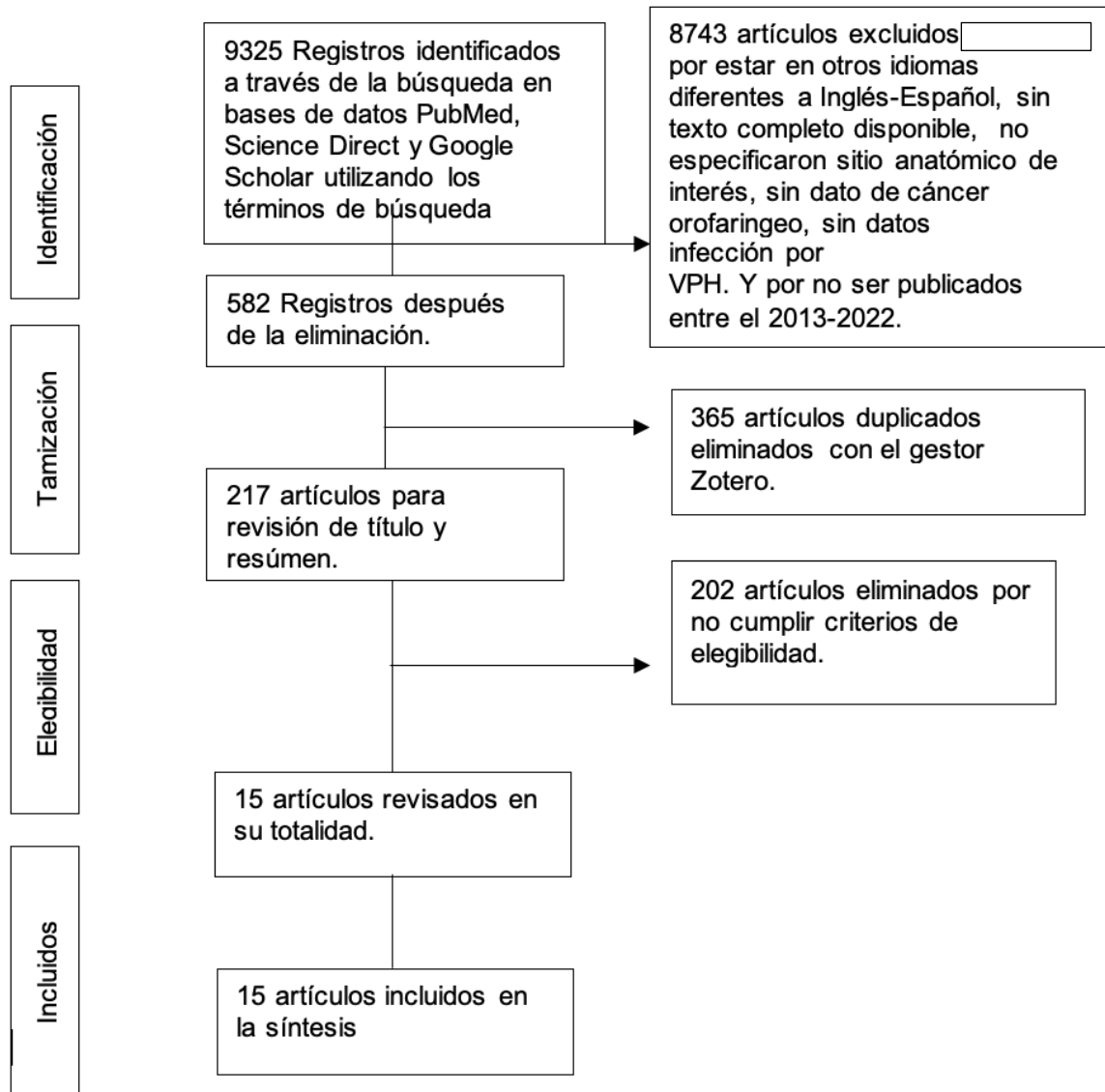


Figura 1. Algoritmo prisma. Se describen los pasos que se tuvieron en cuenta para desarrollar cada uno de los criterios de la guía PRISMA, identificación, Tamización, elección, e Inclusión de los artículos.

Al terminar la extracción de la información, se obtuvo que los artículos incluidos en el análisis fueron publicados en un rango de años entre el 2013 hasta el 2022, con un predominio de publicaciones en los últimos años, observándose un mayor número de publicaciones en la base de datos PubMed con 7 de ellos, en ScienceDirect se encontraron 4, al igual que en la base de datos Google Scholar. Se obtienen artículos de diferentes países y cabe resaltar que de los estudios americanos 1 de ellos se realizó en Colombia en el año 2013. El idioma predominante en todos los artículos es el inglés. **(Tabla 1).**

Las 15 investigaciones incluyeron un total de 5.637 personas diagnosticadas con cáncer orofaríngeo, de las cuales, 2.420 fueron positivas para la infección por VPH, representando esto una frecuencia global del 42,93%, mientras que 3.217 fueron negativas para el virus en cuestión con un 57,07% **(Tabla 2).**

Se encontraron variaciones en la frecuencia específica de VPH en diferentes regiones geográficas y grupos poblacionales, así como en el tiempo de publicación de los artículos.

Tabla 1. Descripción de los artículos analizados en el estudio

Título del estudio	Bases de datos bibliográficas	Año de publicación	Apellido del primer autor	País	Idioma	Población (años)	Referencia (DOI o URL)
Human papillomavirus types in cases of squamous cell carcinoma of head and neck in Colombia [25]	Science Direct	2013	Quintero	Colombia	Inglés	Población general	https://doi.org/10.5935/1808-8694.20130065
Increasing prevalence rates of HPV attributable oropharyngeal squamous cell carcinomas in the Netherlands as assessed by a validated [26]	PubMed	2013	Rietbergen	Países Bajos	Inglés	Rango de: 40-92 Media: 61	10.1002/ijc.27821
Prognostic Implication of Persistent Human Papillomavirus Type 16 DNA Detection in Oral Rinses for Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Carcinoma [27]	PubMed	2015	Rettig	Texas	Inglés	ND	10.1001/jamaonc.2015.2524
Prevalence of Human papillomavirus (HPV) and Epstein-Barr virus (EBV) in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in south-eastern Poland [28]	PubMed	2015	Polz-Gruszka	Sur Este de Polonia	Inglés	Rango: 40-87 años Media: 57,8	10.1186/s13027-015-0031-z
Prevalencia del Virus Papiloma Humano asociado a carcinoma de orofaringe en una cohorte	Google Scholar	2015	Martel	Barcelona	Español	Población general	http://hdl.handle.net/1080

FRECUENCIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y OTROS FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES CON CÁNCER OROFARÍNGEO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA 2013-2022

de pacientes. Estudio de las características epidemiológicas y repercusión pronóstica [29]							3/298319
HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients [30]	PubMed	2016	Castellsagué	Internacional 29 países de Europa, África, Asia y América	Inglés	Rango de: 20-92 Media: 61	10.1093/jnci/djv403
Prevalencia de infección por virus del papiloma humano en carcinoma espinocelular de cavidad oral, orofaringe y laringe [31]	Science Direct	2016	Villagómez	México	Español	Edad media: 58	https://doi.org/10.1016/j.circir.2016.01.006
Continuing rise in oropharyngeal cancer in a high HPV prevalence area: A Danish population-based study from 2011 to 2014 [32]	Science Direct	2017	Carlander	Dinamarca	Inglés	Media: 62	https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.10.015
Role of mucosal high-risk human papillomavirus types in head and neck cancers in Romania [33]	Google Scholar	2018	Ursu	Rumanía	Inglés	Rango: 35-89 Media: 62	https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199663
Prevalence and characteristics of HPV-driven oropharyngeal cancer in France [34]	PubMed	2019	Mirghani	Francia	Inglés	Rango: 34-89 Media: 59	10.1016/j.canep.2019.05.007

FRECUENCIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y OTROS FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES CON CÁNCER OROFARÍNGEO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA 2013-2022

Prevalence of Human Papillomavirus Associated with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Jordanian Patients [35]	Google Scholar	2020	Khasawneh	Jordania	Inglés	Rango: 18-83 Media: 57	http://dx.doi.org/10.2174/1874285802014010057
Evolving Profile of HPV-Driven Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in a National Cancer Institute in Italy: A 10-Year Retrospective Study [36]	Google Scholar	2020	Doná	Italia	Inglés	Rango: 28-90 Media: 62	https://doi.org/10.3390/202008101498
The current epidemic of HPV-associated oropharyngeal cancer: An 18-year Danish population-based study with 2,169 patients [37]	PubMed	2020	Zamani	Dinamarca	Inglés	Población general.	https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.04.027
Increasing prevalence of HPV in oropharyngeal carcinoma suggests adaptation of p16 screening in Southeast Asia [38]	Science Direct	2020	Argirion	Asia	Inglés	Rango: 36-81	10.1016/j.jcv.2020.104637
Prevalence of Transcriptionally Active HPV Infection in Tumor-Free Oropharyngeal Tissue of OPSCC-Patients. [39]	PubMed	2022	Guarda	Suiza	Inglés	Rango: 29-81 Media: 62	https://doi.org/10.3389/2022.835814

Tabla 2. Resultados de los estudios

N° Art	Nombre Artículo	Población con dx de cáncer orofaríngeo	Genotipos del VPH	VPH en pacientes con cáncer orofaríngeo o de cavidad oral.		Prueba diagnóstica/ genotipos evaluados
				+ (%)	- (%)	
1	Human papillomavirus types in cases of squamous cell carcinoma of head and neck in Colombia [25]	45	* 16 (82%) *18 (18%)	6 (13,33%)	39 (86,67%)	PCR (DNA-VPH) PCR específica (16 y 18)
2	Increasing prevalence rates of HPV attributable oropharyngeal squamous cell carcinomas in the Netherlands as assessed by a validated [26]	240	16 y 33	41 (17,1%)	199 (82,9)	PCR VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68
3	Prognostic Implication of Persistent Human Papillomavirus Type 16 DNA Detection in Oral Rinses for Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Carcinoma [27]	124 VPH-COP	16	67 (54%) Posterior al tto: 6 (5%)	57 (46%)	PCR
4	Prevalence of Human papillomavirus (HPV) and Epstein-Barr virus (EBV) in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma in south-eastern Poland [28]	62	*16 (20,9%) *Mixta: 51,52,59,66,68,71,74 (23,5%)	17 (27,4%)	45 (72,6%)	PCR anidada

FRECUENCIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y OTROS FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES CON CÁNCER OROFARÍNGEO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA 2013-2022

5	Prevalencia del Virus Papiloma Humano asociado a carcinoma de orofaringe en una cohorte de pacientes. Estudio de las características epidemiológicas y repercusión pronóstica [29]	391	* 16 (87,2%)	47 (12%)	344 (88%)	PCR (DNA-VPH)
6	HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients [30]	1090	16	271 (24,86%)	819 (75,14%)	SPF-10 PCR y un inmunoensayo enzimático de ADN (DEIA)
7	Prevalencia de infección por virus del papiloma humano en carcinoma espinocelular de cavidad oral, orofaringe y laringe [31]	16	11	0 (%)	16 (100%)	PCR (ADN) (VPH 6, 11, 16 y 18)
8	Continuing rise in oropharyngeal cancer in a high HPV prevalence area: A Danish population-based study from 2011 to 2014 [32]	700	*16 (86%) *33, 35, 18, 26, 31, 45, 56, 58, 59, 67 (14%)	432 (62%)	268 (38%)	Inmunohistoquímica (p16) PCR (DNA-VPH)
9	Role of mucosal high-risk human papillomavirus types in head and neck cancers in Romania [33]	28	16 y 18	14 (50%)	* 14 (50%)	Luminex Inmunohistoquímica (p16)

FRECUENCIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y OTROS FACTORES ASOCIADOS EN PACIENTES CON CÁNCER OROFARÍNGEO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA 2013-2022

10	Prevalence and characteristics of HPV-driven oropharyngeal cancer in France [34]	276	ND	119 (43,1%)	157 (57,9%)	Inmunohistoquímica (p16) Hibridación in situ (DNA-VPH)
11	Prevalence of Human Papillomavirus Associated with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in Jordanian Patients [35]	12	16	5 (41,7%)	7 (58,3%)	PCR (DNA-VPH)
12	Evolving Profile of HPV-Driven Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in a National Cancer Institute in Italy: A 10-Year Retrospective Study [36]	339	16	165 (48,7%)	174 (51.3%)	PCR (DNA-VPH)
13	The current epidemic of HPV-associated oropharyngeal cancer: An 18-year Danish population-based study with 2,169 patients [37]	2169	16	1193 (55%)	976 (45%)	PCR
14	Increasing prevalence of HPV in oropharyngeal carcinoma suggests adaptation of p16 screening in Southeast Asia [38]	96	16; 18	17 (17,7%)	79 (82,3%)	Inmunohistoquímica (p16) PCR (DNA-VPH)
15	Prevalence of Transcriptionally Active HPV Infection in Tumor-Free Oropharyngeal Tissue of OPSCC-Patients. [39]	49	16; 33	26 (53%)	23 (47%)	Inmunohistoquímica (p16) PCR (DNA-VPH)

	TOTAL	5637 (100%)		2420 (42,93%)	3217 (57,07%)	
--	--------------	------------------------	--	--------------------------	--------------------------	--

El estudio publicado en 2013 por Quintero K, et. al., tuvo en cuenta 175 casos de cáncer de cabeza y cuello, donde se encontró que la mayoría de las lesiones pre malignas estaban en la cavidad oral, seguidas de la laringe y la orofaringe. La frecuencia de ADN de VPH en estos casos fue de 18,9%, siendo VPH16 el tipo más común. Se observó una mayor frecuencia de VPH en casos más jóvenes y en hombres. En general, no se encontraron diferencias significativas en relación a la edad promedio entre los casos positivos y negativos para VPH mediante el uso de la prueba de Mann Whitney [25].

El estudio realizado por Rietbergen et al., (2013) reveló un aumento significativo de casos de carcinoma de células escamosas orofaríngeas relacionadas con el VPH en los Países Bajos. Además, se observó que en la cohorte de pacientes del 1990 al 2010, el consumo de alcohol y tabaco se mantuvo estable y pese a la constante exposición a estos factores de riesgo, el número de casos de VPH positivos aumentó. Este hallazgo indica un cambio epidemiológico importante y destaca la necesidad de una mayor vigilancia, así como de estrategias de prevención y detección temprana del virus. [26].

En el estudio llevado a cabo por Rettig et al. (2018), se investigó la implicación pronóstica de la detección persistente de ADN del VPH tipo 16 en enjuagues bucales en pacientes con carcinoma orofaríngeo relacionado con VPH. Los resultados indicaron que la detección persistente de VPH tipo 16 en enjuagues bucales puede ser un marcador pronóstico útil para la enfermedad. Estos hallazgos podrían tener implicaciones clínicas importantes en la estratificación del riesgo y el manejo de los pacientes con carcinoma orofaríngeo relacionado con VPH [27].

Polz-Gruszka et realizaron un estudio donde se tuvieron en cuenta la presencia de VPH y el Virus de Epstein Barr en el 2015, en este estudio, se analizaron 154 muestras de

cáncer de orofaringe y cavidad oral. Se encontró que, en general, 29.2% de las muestras eran positivas para VPH, siendo el VPH tipo 16 el más común. De los 62 pacientes con cáncer orofaríngeo, 17 pacientes es decir el 27,4% fueron VPH+. Además, el 27,3% de las muestras fueron positivas para VEB. Se detectó una coinfección VPH/VEB en el 7,8% de los casos. No se encontraron correlaciones significativas entre la infección por VPH o EBV y la edad o el tabaquismo. Además, se observaron diferencias en la frecuencia del VPH y EBV en diferentes grados histopatológicos. Estos hallazgos sugieren la importancia del VPH y EBV en el cáncer de orofaringe y cavidad oral [28].

María Martel publicó una tesis en el año 2013 donde tuvo en cuenta una cohorte de 391 pacientes de España, encontró que el 12,0% de los pacientes presentaban infección por VPH. Se identificaron 47 casos de carcinoma con presencia de ADN de VPH, y en todos los casos se encontró un único genotipo de VPH. No se observaron casos de infección múltiple. En cuanto a la localización, el promedio anual de casos de carcinoma de orofaringe fue de 17,7 casos. Estos resultados indican una frecuencia significativa de VPH en los casos de carcinoma estudiados el genotipo predominante en los resultados fue el VPH 16 [29].

Castellsagué et al. (2016), llevaron a cabo un estudio exhaustivo en el que evaluaron biomarcadores en una gran cohorte de pacientes con cánceres de cabeza y cuello. Sus resultados destacan la participación del VPH en estos tipos de cáncer y brindan información valiosa sobre los posibles mecanismos de carcinogénesis relacionados con el virus. Estos hallazgos respaldan la importancia de considerar la infección por VPH en el manejo clínico y las estrategias de tratamiento de los cánceres de cabeza y cuello [30].

Villagómez-Ortíz et al. (2016), estudió la frecuencia de la infección por VPH en pacientes con carcinoma espinocelular en la cavidad oral, orofaringe y laringe. Los autores encontraron que la frecuencia de la infección por VPH global fue del 4,4%, pues fue aislado en sólo dos pacientes con cáncer de laringe, mientras que en aquellos con cáncer orofaríngeo y cavidad oral no se obtuvo ningún caso. Este hallazgo sugiere una baja

frecuencia; por ende, no aporta suficiente información acerca de la influencia del VPH en dichas enfermedades [31].

En Dinamarca en el año 2017 se publicó un estudio transversal con grandes magnitudes donde participaron varios departamentos de patología y oncología reportando una población de estudio de 700 pacientes, de los cuales 487 tenían carcinoma de células escamosas de la lengua (TSCC) y 213 tenían carcinoma de células escamosas de la base de la lengua (BSCC). La frecuencia de VPH fue del 62% en la población de estudio, siendo el HPV16 el genotipo más común [32].

Ursu et. al., publicaron un estudio de pacientes de Rumania, el análisis final incluyó a 189 pacientes con una mediana de edad de 62,5 años, principalmente hombres. Se detectó ADN de VPH en el 12,2% de los casos, siendo VPH16 el tipo más común. Los casos de orofaringe tenían la mayor frecuencia de VPH. La expresión de ARN de VPH y la proteína p16 se examinaron en los casos positivos para VPH. Se encontró que el 1,1% de los casos tenían VPH tanto en el ADN como en el ARN. La expresión de p16 fue baja en los casos positivos para VPH. Los casos positivos para VPH eran en su mayoría de etapa avanzada y provenían de fumadores actuales [33].

Por otro lado, en el 2019 Mirghani H et al., reporta que se encontró un 43,1% de pacientes con una sobreexpresión de la proteína p16. Se analizó la presencia de ADN del VPH en 239 pacientes, y el 37,7% de ellos tenían cánceres impulsados por el VPH (positivos tanto para p16 como para ADN del VPH). No se encontraron diferencias significativas en edad entre pacientes positivos y negativos para el VPH. Se observó una mayor incidencia de cánceres impulsados por el VPH en hombres. Los pacientes con cánceres impulsados por el VPH tenían niveles socio-profesionales más altos, mientras que fumar fue más frecuente entre los pacientes negativos para el VPH. Los tumores impulsados por el VPH tendieron a ser menos avanzados en etapa primaria y presentaron una estadificación ganglionar diferente en comparación con los tumores no impulsados por el VPH [34].

Khasawneh et al reporta en la literatura en el 2020, en un estudio retrospectivo donde se analizaron a 61 pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello

(HNSCC) en Ammán, Jordania, durante 5 años. Se encontró que el 31,1% de los pacientes tenían infección por VPH, principalmente del genotipo VPH 16. La mayoría de los casos fueron cánceres de cavidad oral y laringe, con una proporción menor de cáncer de orofaringe. La frecuencia de la infección por VPH fue del 31,1% en la población estudiada [35].

Un estudio realizado con el Instituto Nacional del Cáncer en Italia y publicado en el año 2020 examinó la frecuencia del VPH en casos de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (OPSCC) en una muestra de población italiana durante un período de 10 años. Se observó un aumento leve pero no significativo en el diagnóstico de OPSCC a lo largo del tiempo. En general, el 48,7% de los casos fueron positivos para el ADN del VPH y el 55,2% mostraron expresión de la proteína p16 asociada al VPH. El VPH16 fue el tipo más comúnmente identificado. Hubo un aumento significativo en la tasa de casos positivos para VPH en el segundo período en comparación con el primero. Además, se observaron tendencias de aumento en la fracción impulsada por el VPH en ciertos subgrupos de pacientes [36].

En el Este de Dinamarca, se ha observado un aumento significativo en la frecuencia de cáncer de orofaringe asociado al virus del papiloma humano (VPH) durante un período de 18 años. El estudio incluyó a 2169 pacientes con OPSCC, de los cuales el 98% tenían información disponible sobre el estado de VPH/p16. Se encontró que el 55% de los casos de OPSCC eran positivos para VPH. La tasa de incidencia ajustada por edad de los casos de OPSCC en general aumentó de manera significativa, así como la de los casos positivos para VPH. Se observaron aumentos notables en la incidencia de cáncer de amígdalas y base de lengua positivos para VPH [37].

En el sudeste de Asia reportaron en el 2020, que, de 96 muestras analizadas, se encontró que 17 eran positivas para VPH. Entre los casos de OPSCC positivos para VPH, 14 estaban infectados sólo con VPH16, 2 solo con VPH18 y 1 estaba co-infectado con VPH16 y 18. Los resultados de las pruebas de PCR para el VPH fueron consistentes con la tinción de p16. Se observó que los pacientes con OPSCC positivo para VPH tenían

más probabilidades de tener cáncer de amígdala en comparación con los pacientes negativos para VPH. A lo largo del tiempo, se observó un aumento en la frecuencia del VPH, proyectando que para el año 2030, más del 50% de los casos de OPSCC serán positivos para el VPH [38].

En el hospital Kantonsspital St. Gallen de Suiza, de 49 pacientes, se encontró que el 53% de los tumores estaban asociados con el VPH, siendo el VPH16 la cepa más comúnmente identificada. Además, se detectó ARNm del VPH en la mayoría de las muestras de tumores que mostraron positividad de ADN de VPH y sobreexpresión de p16 INK4A. En cuanto al tejido normal cercano y distante al tumor, no se encontraron resultados positivos para el VPH en las muestras consideradas no relacionadas con el VPH [39].

Discusión

El cáncer orofaríngeo es un tipo de cáncer de la cabeza y el cuello (COCE) que afecta principalmente la garganta, la lengua y las amígdalas. En las últimas investigaciones se ha encontrado un aumento tanto en pacientes jóvenes con antecedentes de consumo de tabaco y alcohol como los que no consumen estas sustancias. [23].

Comparando estudios con temática similar como por ejemplo Aswathy K. Vijayan et al, examinaron específicamente la transformación maligna del liquen plano oral (LPO) y su asociación con el VPH en una revisión sistemática. Los estudios revelan una mayor prevalencia de VPH en la variante erosiva-atrónica (EA) de LPO en comparación con la variante sin EA. A pesar de esto, no hay pruebas sólidas que demuestren una asociación directa entre el VPH y la transformación maligna del LPO. Esta información resalta la complejidad de la relación entre el VPH y las condiciones orales premalignas y sugiere la necesidad de investigaciones adicionales para comprender completamente esta conexión; Esto indica la complejidad de los factores involucrados en la progresión de las condiciones orales premalignas a cánceres orales y subraya la necesidad de investigaciones adicionales y estudios clínicos para comprender mejor esta relación y desarrollar estrategias de prevención y tratamiento específicas [40].

Además, la importancia del VPH se resalta sobre la implicación de ciertos genotipos de alto riesgo, incluido el VPH-16, en la carcinogénesis oral y orofaríngea. La asociación entre la infección por VPH y el cáncer oral y orofaríngeo es compleja y multifactorial, involucrando no solo la variabilidad genética del VPH, sino también factores del huésped y del entorno. Estas diferencias en la prevalencia del VPH-16, junto con las variaciones en las técnicas de detección demuestran la necesidad continua de investigaciones adicionales y de estandarización metodológica para comprender completamente la relación entre el VPH y el desarrollo de estas malignidades, lo que a su vez podría influir en futuras estrategias de prevención y tratamiento [41].

En la revisión sistemática se encontraron artículos que respaldan una asociación importante entre el VPH y cáncer orofaríngeo. Sin embargo, esto no quiere decir que sea una causa suficiente para su desarrollo.

En la mayoría de las investigaciones recientes asocian la infección por VPH con pacientes que fumaban o bebían alcohol, es decir, evidenciaron que los pacientes con cáncer orofaríngeo positivo para VPH tenían más probabilidades de ser fumadores y bebedores que los pacientes negativos a este virus [18].

Inicialmente se encontró que las personas más propensas a desarrollar este tipo de cáncer son hombres mayores de 44 años, lo que dificulta identificar si el alcohol, el tabaco o el VPH tienen implicaciones relevantes en el cáncer orofaríngeo, en personas jóvenes o adultas.

Una limitación que se encontró para este estudio es la falta de literatura frente a estudios relacionados en Colombia, los pocos existentes se ubican en una zona geográfica específica, Cali o Antioquia, lo que deja pendiente el análisis de la frecuencia de la enfermedad en otras regiones del país y una actualización de datos significativos.

Otra de las dificultades, fue que los estudios realizados en Colombia corresponden a años atrás y en regiones diferentes con poblaciones diferentes, lo cual sesga la comparación; mostrando la necesidad de realizar nuevos estudios.

Un ejemplo de la limitación esbozada, se encontró en la revista científica *Cáncer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, la editorial analizó la frecuencia en poblaciones de Europa y América del norte encontrando que la frecuencia del VPH oscila entre 60 y 70% en pacientes con cáncer orofaríngeo. Lo cual determina la necesidad de estudios similares ya que debido a las diferencias existentes entre la muestra analizada y la realidad nacional estos resultados no podrían tomarse como parámetro para la política de atención en salud en Colombia.

Una prueba de que el elemento geográfico determina en gran medida la incidencia del Virus en relación con la presencia del Cáncer Orofaríngeo, es que, por ejemplo, en Asia

y África, la frecuencia del VPH es significativamente más baja, ubicándose entre el 20 al 30%, si se compara con la frecuencia en Europa que en algunas regiones superan el 50%. [28].

Finalmente, uno de los limitantes es el uso de pruebas específicas y enfocadas a detectar VPH 16 y VPH 18 entablado un posible sesgo a la hora de tratar de extraer información epidemiológica de la infección, sin embargo, también permite entender el comportamiento de estos tipos de VPH mencionados debido a que se considera que son los más comunes y distribuidos en el mundo, adicionalmente se cree que pueden estar muy relacionados con los cánceres orales y sobre todo con el cáncer de nuestro interés [25].

Consideraciones como las señaladas son esenciales, pues evitan que el investigador caiga en comparaciones inapropiadas al asimilar contextos, poblaciones y riesgos epidemiológicos que por definición son completamente disímiles.

Pese a las limitaciones encontradas, lo que se confirmó es la necesidad de generar estrategias de promoción y prevención que promuevan el autocuidado y las revisiones médicas periódicas, toda vez que en conjunto dichas estrategias minimizan la transmisión de VPH y la mortalidad de pacientes mayores de 18 años con cáncer de orofaringe.

La focalización de los estudios y el incremento de la investigación experimental en el campo, puede incrementar las posibilidades de detectar factores que contribuyan a un diagnóstico temprano y un tratamiento oportuno. La línea investigativa, además debería incluir la variable de tratamiento para de esa forma, contribuir a la mejora de la calidad de vida de las personas diagnosticadas con la enfermedad.

La detección temprana y el tratamiento adecuado ayuda a la supervivencia de las personas teniendo como factor clave el tiempo, ya que, en el momento en el que el cáncer haya hecho metástasis los procesos que se deben realizar son más rigurosos y largos para el paciente teniendo una calidad de vida mucho más afectada en todas sus áreas

Conclusiones

Los estudios seleccionados presentan una variación, en cuanto a la frecuencia del VPH en paciente con diagnóstico confirmado de cáncer orofaríngeo, además, sugieren una posible relación entre la infección por VPH y el cáncer en cuestión. Lo que indica que el VPH es un factor importante a considerar en etiopatogenia de estos tumores. Sin embargo, aún falta ahondar al respecto.

Parte de los estudios revisados, mostraron una asociación significativa entre la infección por VPH, el tabaquismo y el consumo de alcohol en pacientes con cáncer orofaríngeo. Así mismo, se evidenció que los pacientes con cáncer orofaríngeo positivo para VPH tenían más probabilidades de ser fumadores y bebedores que los pacientes negativos para VPH.

Se estableció que los genotipos principalmente 16 y 18 del VPH pueden estar relacionados con el cáncer orofaríngeo, siendo estos dos los más prevalentes en las poblaciones de estudio. Es importante destacar que la identificación de los genotipos del VPH en pacientes con este cáncer es importante para la elección del tratamiento y la predicción del pronóstico.

El número estimado de casos prevalentes de cáncer orofaríngeo en hombres fue mayor que en mujeres, esto posiblemente se debe a que en los hombres es mayor el consumo de tabaco y el alcohol.

En general, los resultados de los estudios recopilados, respaldan la asociación entre la infección por VPH y el cáncer orofaríngeo; aunque la frecuencia varía en diferentes poblaciones y regiones geográficas. Estos hallazgos tienen implicaciones clínicas importantes para la prevención, detección y tratamiento de estos tipos de cáncer. Sin embargo, se requieren más investigaciones para comprender completamente la relación entre el VPH y el cáncer orofaríngeo, así como para desarrollar o emplear estrategias de prevención más efectivas.

Referencias bibliográficas

1. Contreras William, Venegas Bernardo. Virus Papiloma Humano en Cáncer Oral y Orofaringeo: Revisión de la Literatura. Int. J. Odontostomat. [Internet]. 2015 Dic [citado 2023 marzo 11]; 9(3): 427-435. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2015000300012&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2015000300012>.
2. Ordóñez D, Aragón N, García LS, Collazos P, Bravo LE. Cáncer oral en Santiago de Cali, Colombia: análisis poblacional de la tendencia de incidencia y mortalidad. Salud Pública Méx [Internet]. 2014 oct;56(5):465-72. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342014000500014#:~:text=La%20incidencia%20de%20c%C3%A1ncer%20oral,%2D1.7%3B%2D0.4.
3. Cáncer oral y orofaringeo: Estadísticas [Internet]. Cancer.net. 2012 [citado 2023 marzo 13]. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-c%C3%A1ncer/c%C3%A1ncer-oral-y-orofar%C3%ADngeo/estad%C3%ADsticas>.
4. De riesgo F. Causas, factores de riesgo y prevención [Internet]. 2020. Cancer.org. [citado el 11 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8978.00.pdf>
5. Pralhad Agrawal G, Shirish Joshi P, Agrawal A. Role of HPV-16 in Pathogenesis of Oral Epithelial Dysplasia and Oral Squamous Cell Carcinoma and Correlation of p16INK4A Expression in HPV-16 Positive Cases: An Immunohistochemical Study. ISRN Pathology [Internet]. 2013 [citado 2023 marzo 13];20013:7. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/ism/2013/807095/>.
6. Boguñá, N., Capdevila, L., & Jané-Salas, E. (n.d.). El virus del papiloma humano y su relación con la patología de la cavidad oral. Medicina Clínica. [Internet] 2019 [citado 2023 marzo 13]. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.02.027> Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-linkresolver-el-virus-del-papiloma-humano-S0025775319302350>
7. Mirghani H, Lacau Saint-Guily J. Virus del papiloma humano y cáncer de orofaringe. EMC - Otorrinolaringol [Internet]. 2016 [citado 2023 marzo 17];45(1):1-13. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1632347516760863>
8. Vivero Mendoza WA, Mendoza Robles JL. Virus del Papiloma Humano y su relación con el Cáncer Orofaringeo. Revista San Gregorio. 2021 [citado 2023 marzo 17];1(48):123-148. Disponible en: http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2528-79072021000500123.

9. Sendagorta-Cudós E, Burgos-Cibrián J, Rodríguez-Iglesias M. Genital infections due to the human papillomavirus. *Enferm infecc microbiol clin (Engl)* [Internet]. 2019 [citado 2023 marzo 17];37(5):324–34. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X19301223>
10. Dioni A, Martínez Á. VACUNACIÓN VPH Y CÁNCER ORAL. Departamento de Estomatología. 2021 [citado 2023 marzo 22]. Disponible en: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/134562/TFG%20477-DIONI%20ROSA.pdf?sequence=1&isAllowed=yldus.us.es>.
11. Aimee R K, Johansson M, Waterboer T. Evaluation of Human Papillomavirus Antibodies and Risk of Subsequent Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013 [citado 2023 marzo 22]; Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.47.2738>.
12. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Population Health and Public Health Practice; Committee on Prevention and Control of Sexually Transmitted Infections in the United States. Sexually Transmitted Infections: Adopting a Sexual Health Paradigm. Crowley JS, Geller AB, Vermund SH, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2021 Mar 24 [citado 2023 marzo 22]. PMID: 34432397.
13. Tanaka TI, Alawi F. Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. *Dent Clin North Am.* 2018 Jan;62(1):111-120. doi: 10.1016/j.cden.2017.08.008. Epub 2017 Oct 7 [citado 2023 marzo 22]. PMID: 29126488 Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0011853217300952?via%3Dihub>
14. Colil Muñoz C, Cueto Urbina A, Fernández Moraga A, Esguep Sarah A. Cáncer Orofaringeo: Caracterización de la Mortalidad en Urbanización Valparaíso-Viña del Mar 2001 - 2010. *Int J Odontostomatol.* 2013 [citado 2023 abril 05];7(1):117-123. <https://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2013000100019>.
15. Organización Mundial de la Salud (OMS). Cáncer de orofaringe [Internet]. 2019 [citado 2023 abril 05] Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=11034:2015-oral-cancers-human-papillomavirus-hpv-increasing&Itemid=0&lang=es#gsc.tab=
16. Cárcamo, M. Epidemiología y generalidades del tumor de cabeza y cuello. *Revista Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2018 [citado 2023 abril 05]; 29(4): 388–396. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2018.06.009>.
17. Sathish, N., Wang, X., Yuan, Y., Sundaram, K., & Zhang, H. Tobacco smoking and alcohol consumption are the leading causes of cancer of oropharynx in non-HPV-infected patients. *BMC cancer.* 2023 [citado 2023 abril 05]; 21(1): 1-8. Disponible en: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-023-10948-6>.

18. Global Cancer Observatory (GLOBOCAN). Cancer Fact Sheets: Oral Cavity and Pharynx. 2020 [citado 2023 abril 13]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/1-Oral-cavity-fact-sheet.pdf>.
19. Arango J, Cardona AF, Delgado E, et al. Tendencias de la incidencia del cáncer oral y orofaríngeo en Santiago de Cali, Colombia, 1962-2007. *Salud Uninorte*. 2013 [citado 2023 abril 13];29(2):266-276. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342014000500014
20. Eira Alveiro, Motta Leidy Angélica, Chala Andrés, Moreno Andrey, Gamboa Fredy, García Dabeiba Adriana. Genotipificación, niveles de expresión y estado físico del virus del papiloma humano en pacientes colombianos con cáncer de células escamosas en la cavidad oral. *Biomédica* [Internet]. 2016 Aug [citado 2023 abril 13]; 36(Suppl 2): 14-24. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572016000600003&lng=en.%20%20http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v36i0.2912.
21. Erazo-Luna AV, Velásquez-Lopera MM. Respuesta inmunológica al virus del papiloma humano. *Dermatol Rev Mex*. [Internet]. 2019 enero-febrero [citado 2023 abril 13];63(1):40-59. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2007/cc073b.pdf>.
22. Ibieta-Zarco, B. R.; Carrillo-García, A.; Ponce-de-León-Rosales, S.; Flores-Miranda, M. M.; Mohar, A. & Lizano, M. Frequency and genotype distribution of multiple human papillomavirus infections in cancer of the head and neck in a Mexican population. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.*, 114(3):350-7, 2016.
23. González M, Motta LA, Moreno A, Chala AI, Tupaz HA, García DA. La infección por virus del papiloma humano afecta el pronóstico del cáncer orofaríngeo escamocelular: revisión de la literatura. *Univ Odontol*. 2014 Jul-Dic [citado 2023 abril 13]; 33(71): 55-63.
24. Page MJ, Moher D, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. PRISMA 2020 statement: A guideline for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions. *Rev Esp Cardiol*. 2021 Apr [citado 2023 abril 13] ;74(4):324-332. doi: 10.1016/j.rec.2021.03.003.
25. Quintero K, Giraldo GA, Uribe ML, Baena A, Lopez C, Alvarez E, Sanchez GI. Human papillomavirus types in cases of squamous cell carcinoma of head and neck in Colombia. Vol. 79, Issue 3, pages 375-381, May-June 2013 [citado 2023 Abril 20] . DOI: 10.5935/1808-8694.20130065. Open Access.
26. Rietbergen MM, Leemans CR, Bloemena E, Heideman DA, Braakhuis BJ, Hesselink AT, Witte BI, Baatenburg de Jong RJ, Meijer CJ, Snijders PJ, Brakenhoff RH. Increasing prevalence rates of HPV attributable oropharyngeal squamous cell carcinomas in the Netherlands as assessed

- by a validated test algorithm. *Int J Cancer*. 2013 Apr 1 [citado 2023 Enero 9];132(7):1565-71. doi: 10.1002/ijc.27821.
27. Rettig EM, Wentz A, Posner MR, Gross ND, Haddad RI, Gillison ML, Fakhry C, Quon H, Sikora AG, Stott WJ, Lorch JH, Gourin CG, Guo Y, Xiao W, Miles BA, Richmon JD, Andersen PE, Misiukiewicz KJ, Chung CH, Gerber JE, Rajan SD, D'Souza G. Prognostic Implication of Persistent Human Papillomavirus Type 16 DNA Detection in Oral Rinses for Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Carcinoma. *JAMA Oncol*. 2015 Oct [citado 2023 Marzo 29];1(7):907-15. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.2524. PMID: 26226294; PMCID: PMC7286348.
28. Polz-Gruszka D, Morshed K, Stec A, et al. Prevalencia del virus del papiloma humano (VPH) y el virus de Epstein-Barr (EBV) en el carcinoma de células escamosas oral y orofaríngeo en el sureste de Polonia. *Infect Agents Cancer*. 2015 [citado 2023 Marzo 29];10:37. doi: 10.1186/s13027-015-0031-z.
29. Martel Martín M. Prevalencia del Virus Papiloma Humano asociado a carcinoma de orofaringe en una cohorte de pacientes. Estudio de las características epidemiológicas y repercusión pronóstica. 2015. [citado 2023 Marzo 29].
30. Castellsagué X, Alemany L, Quer M, Halc G, Quirós B, Tous S, Clavero O, Alòs L, Biegner T, Szafarowski T, Alejo M, Holzinger D, Cadena E, Claros E, Hall G, Laco J, Poljak M, Benevolo M, Kasamatsu E, Mehanna H, Ndiaye C, Guimerà N, Lloveras B, León X, Ruiz-Cabezas JC, Alvarado-Cabrero I, Kang CS, Oh JK, Garcia-Rojo M, Iljazovic E, Ajayi OF, Duarte F, Nessa A, Tinoco L, Duran-Padilla MA, Pirog EC, Viarheichyk H, Morales H, Costes V, Félix A, Germar MJ, Mena M, Ruacan A, Jain A, Mehrotra R, Goodman MT, Lombardi LE, Ferrera A, Malami S, Albanesi EI, Dabed P, Molina C, López-Revilla R, Mandys V, González ME, Velasco J, Bravo IG, Quint W, Pawlita M, Muñoz N, de Sanjosé S, Xavier Bosch F; ICO International HPV in Head and Neck Cancer Study Group. HPV Involvement in Head and Neck Cancers: Comprehensive Assessment of Biomarkers in 3680 Patients. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Jan 28 [citado 2023 Enero 9];108(6):djv403. doi: 10.1093/jnci/djv403. PMID: 26823521.
31. Villagómez-Ortíz VJ, Paz-Delgadillo DE, Marino-Martínez I, Ceseñas-Falcón LÁ, Sandoval-de la Fuente A, Reyes-Escobedo A. Prevalencia de infección por virus del papiloma humano en carcinoma espinocelular de cavidad oral, orofaringe y laringe. *Cir Cir*. 2016 [citado 2023 abril 13];84(5):363-368. doi: 10.1016/j.circir.2016.01.008.
32. Carlander ALF, Larsen CG, Jensen DH, Garnæs E, Kiss K, Andersen L, Olsen CH, Franzmann M, Høgdall E, Kjær SK, Norrild B, Specht L, Andersen E, Hansen TVO, Nielsen FC, von Buchwald C. Continuing rise in oropharyngeal cancer in a high HPV prevalence area: A Danish population-based study from 2011 to 2014. *Eur J Cancer*. 2017 [citado 2023 Marzo 29];70:75-82. doi: 10.1016/j.ejca.2016.10.015.

33. Ursu RG, Danciu M, Spiridon IA, Ridder R, Rehm S, Maffini F, McKay-Chopin S, Carreira C, Lucas E, Costan VV, Popescu E, Cobzeanu B, Ghetu N, Iancu LS, Tommasino M, Pawlita M, Holzinger D, Gheit T. Role of mucosal high-risk human papillomavirus types in head and neck cancers in Romania. *PLoS One*. 2018 Jun 25 [citado 2023 Abril 20];13(6):e0199663. doi: 10.1371/journal.pone.0199663. PMID: 29940024; PMCID: PMC6016945.
34. Mirghani H, Bellera C, Delaye J, Dolivet G, Fakhry N, Bozec A, Garrel R, Malard O, Jegoux F, Maingon F, Sarini J, Noel J, Dufflo S, Temam S, Lefebvre JL, Costes-Martineau V. Prevalence and characteristics of HPV-related oropharyngeal cancer in France. *Cancer Epidemiol*. 2019 [citado 2023 Marzo 29];61:99-103. doi: 10.1016/j.canep.2019.05.007.
35. Khasawneh AI, Himsawi N, Abu-Raideh J, Salameh M, Abdullah N, Khasawneh R, Saleh T. Prevalencia del virus del papiloma humano asociado con el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello en pacientes jordanos. *Tomicroj*. 2020 [citado 2023 Abril 20];14:57-64. doi: 10.2174/1874285802014010057.
36. Donà MG, Rollo F, Pichi B, Spriano G, Moretto S, Covello R, Pellini R, Benevolo M. Evolving Profile of HPV-Driven Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in a National Cancer Institute in Italy: A 10-Year Retrospective Study. *Microorganisms*. 2020 Sep 29 [citado 2023 29];8(10):1498. doi: 10.3390/microorganisms8101498. PMID: 33003378; PMCID: PMC7599861.
37. Zamani M, Grønhøj C, Jensen DH, Carlander AF, Agander T, Kiss K, et al. The current epidemic of HPV-associated oropharyngeal cancer: An 18-year Danish population-based study with 2,169 patients. *Eur J Cancer*. 2020 [citado 2023 Mayo 11];134:52–59. doi: 10.1016/j.ejca.2020.04.027.
38. Argirion I, Zarins KR, McHugh J, Cantley RL, Teeramawanich W, Laohasiriwong S, Kasemsiri P, Naruikon J, Srimanta P, Chinn SB, Vatanasapt P, Rozek LS. Increasing prevalence of HPV in oropharyngeal carcinoma suggests adaptation of p16 screening in Southeast Asia. *J Clin Virol*. 2020 Nov [citado 2023 Mayo 25];132:104637. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104637. Epub 2020 Sep 9. PMID: 32932151.
39. Guarda V, Schroeder L, Pawlita M, Ikenberg K, Rupp NJ, Jochum W, Stoeckli SJ, Holzinger D, Broglie MA. Prevalence of Transcriptionally Active HPV Infection in Tumor-Free Oropharyngeal Tissue of OPSCC-Patients. *Front Oncol*. 2022 Apr 22 [citado 2023 mayo 25]; 12:835814. doi: 10.3389/fonc.2022.835814. PMID: 35530340; PMCID: PMC9074725.
40. Vijayan, A. K., Muthukrishnan, A., Vidyadharan, M., & Nair, A. M. (2021). Role of Human Papilloma Virus in Malignant Transformation of Oral Lichen Planus: A Systematic Review. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 13(Suppl 1), S62-S67. https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_836_20.

41. Chaitanya, N. C., Allam, N. S., Gandhi Babu, D. B., Waghay, S., Badam, R. K., & Lavanya, R. (2016). Systematic meta-analysis on association of human papilloma virus and oral cancer. *Journal of Cancer Research and Therapeutics*, 12(2), 969-974. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.179098>.