

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**  
**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**  
**ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**TEMA**

**PREVALENCIA DEL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO SUBTIPOS 16 Y 18, EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS EN CAVIDAD BUCAL, QUE ASISTIERON AL SERVICIO DE CIRUGÍA ORAL Y MAXILOFACIAL DEL HOSPITAL ROOSEVELT DE GUATEMALA, DE ENERO 2019 A MARZO 2022.**

**ANGEL MICHEL GARCÍA VÁSQUEZ**

Asesora: Ileana Hurtado

Asesor hospitalario: Jaime Matta

Guatemala, noviembre 2023

# ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	3
	1.1 Descripción del problema .....	3
	1.2 Delimitación del problema .....	4
	2.3 Antecedentes .....	5
III.	OBJETIVOS.....	8
	3.1 Objetivo general.....	8
	3.2 Objetivos específicos .....	8
IV.	JUSTIFICACIÓN .....	9
V.	MARCO TEÓRICO .....	10
	5.1 Cáncer de cabeza y cuello .....	10
	5.2 Carcinoma de células escamosas en cavidad bucal .....	10
	5.2.1 Generalidades .....	11
	5.2.2 Etiología y factores de riesgo .....	12
	5.2.2.1 Tabaquismo .....	13
	5.2.2.2 Alcohol .....	14
	5.2.2.3 Virus del papiloma humano.....	15
	5.2.3 Características clínicas y radiográficas .....	18
	5.2.4 Tratamiento y pronóstico del carcinoma de células escamosas en cavidad bucal .....	20
	5.3 Inmunohistoquímica .....	23
	5.3.1 interpretación de inmunohistoquímicas .....	24
VI.	MARCO METODOLÓGICO .....	25
	6.1 Tipo de estudio.....	25
	6.2. Unidad de análisis .....	25
	6.2.1. Unidad de análisis .....	25
	6.2.2. Unidad de información.....	25
	6.3 Población y muestra .....	25
	6.3.1 Población .....	25
	6.3.2. Muestreo .....	25
	6.4. Selección de los sujetos a estudio .....	26
	6.4.1. Inclusión .....	26

6.4.2. Exclusión .....	26
6.5. Variables .....	26
6.5.1 Operacionalización de variables .....	26
6.6 Descripción del estudio .....	29
6.6.1 Fase de recolección de datos .....	29
6.6.2 Fase de adquisición de materiales.....	30
6.6.2. Fase de estudio histopatológico .....	30
6.7 Instrumento de recolección de datos.....	31
6.8 Procesamiento y análisis de datos .....	31
6.8.1. Plan de procesamiento .....	31
6.8.2. Plan de análisis de datos.....	31
6.8.3. Presentación de resultados.....	32
6.9 Aspectos bioéticos.....	32
6.9.1 Bioética principalista.....	32
6.9.2 Bioética personalista.....	33
6.9.3. Categorías de riesgo.....	33
6.9.4. Descargo de conflicto de intereses.....	33
VII. RESULTADOS .....	35
VIII. ANALISIS Y DISCUSIÓN .....	43
8.1 Conclusiones .....	48
8.2 Recomendaciones.....	49
8.3 Alcances y limitaciones .....	50
IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51
X. ANEXOS.....	59
10.1 Ficha de recolección de datos.....	59
10.2 Cortes histológicos inmunohistoquímicas .....	61

## ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1.** *Características sociodemográficas (sexo, edad, procedencia, escolaridad, ocupación y vacuna contra VPH) de los pacientes diagnosticados con carcinoma de células escamosas en cavidad bucal positivos a VPH 16 y/o 18 que asistieron al servicio de cirugía oral y maxilofacial del Hospital Roosevelt de Guatemala de enero 2019 a marzo 2022, n = 18. ....36*
- Tabla 2.** *Consumo de alcohol y tabaco en pacientes diagnosticados con carcinoma de células escamosas en cavidad bucal positivos a VPH 16 y/o 18 que asistieron al servicio de cirugía oral y maxilofacial del Hospital Roosevelt de Guatemala de enero 2019 a marzo 2022, n = 18. ....38*
- Tabla 3.** *Evaluación de sitio anatómico donde se presentó la lesión de los pacientes diagnosticados con carcinoma de células escamosas en cavidad bucal que asistieron al servicio de cirugía oral y maxilofacial del Hospital Roosevelt de Guatemala de enero 2019 a marzo 2022, n = 18. ....39*
- Tabla 4.** *Presencia de VPH en pacientes diagnosticados con carcinoma de células escamosas en cavidad bucal que asistieron al servicio de cirugía oral y maxilofacial del Hospital Roosevelt de Guatemala de enero 2019 a marzo 2022, N = 20. ....40*

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

**Gráfica 1.** *Comparación del sitio anatómico de lesión de mayor predominancia, en pacientes diagnosticados con carcinoma de células escamosas en cavidad bucal, que asistieron al servicio de cirugía oral y maxilofacial del Hospital Roosevelt de Guatemala, de enero 2019 a marzo 2022, n = 18.....41*

**Gráfica 2.** *Presencia de VPH 16 y 18 en los pacientes diagnosticados con carcinoma de células escamosas en cavidad bucal, que asistieron al servicio de cirugía oral y maxilofacial del Hospital Roosevelt de Guatemala, de enero 2019 a marzo 2022, n = 20.....42*

## RESUMEN

**Antecedentes:** Estudios demuestran que algunos tipos de Virus Papiloma Humano (VPH) pueden influir en el desarrollo de carcinoma de células escamosas de la cavidad bucal, principalmente los virus catalogados de alto riesgo, VPH 16 y VPH 18. **Objetivo:** Determinar si existe o no presencia del VPH en subtipos 16 y 18 presentes en los pacientes diagnosticados con carcinoma de células escamosas de la cavidad Bucal. **Metodología:** Diseño transversal, descriptivo. Se contó con una muestra no probabilística de casos consecutivos de 20 pacientes con carcinoma de células escamosas en cavidad bucal, mayores de 18 años de edad, de ambos sexos. Los resultados fueron analizados con estadística descriptiva en cuadros de Excel. **Resultados:** Los pacientes de sexo masculino fueron 11 pacientes (61.1%), la edad promedio osciló entre 51 - 60 años (50%), y la mayoría de los pacientes provenían de la ciudad de Guatemala (44.4%). El sitio anatómico de predilección fue los bordes laterales de la lengua (44.4%) Se reportaron 2 pacientes con consumo de alcohol. Se observó presencia de VPH en 18 muestras de pacientes (90%). El VPH 16 se presentó de manera aislada en 13 casos (65%) y acompañado con VPH 18 en 5 (25%) de los casos. VPH 18 no se encontró de manera aislada. **Conclusión:** El Virus de papiloma Humano en subtipos de alto riesgo 16 y 18 tiene una prevalencia de 0.9, y se encuentra presente en el 90% de los pacientes con carcinoma de células escamosas de la cavidad bucal.

**Palabras clave:** carcinoma de células escamosas en cavidad bucal, virus del papiloma humano, inmunohistoquímica.

## I. INTRODUCCIÓN

Pocas investigaciones han estudiado el cáncer oral en Guatemala, y ninguna la relación de el VPH en el desarrollo del carcinoma escamoso de la cavidad bucal. (Piña et al., 2016) Desde 1986, se han realizado diferentes investigaciones identificando prevalencias, grupos de riesgo, factores socioeconómicos y demográficos que podrían influir en el desarrollo de esta patología. (Cárcamo, 2018; de Abreu et al., 2018; Hansson et al., 2005; Madani et al., 2010; National Cancer Institute José Alencar Gomes da Silva (INCA), 2013; Reyes Rojas, 2014; T. J. Smith et al., 2017; Tanaka & Alawi, 2018)

Actualmente el VPH ya es considerado como un factor causante de carcinoma de células escamosas, se sabe que los virus de alto riesgo pueden desarrollar cáncer a nivel de cérvix, orofaringe y cavidad bucal, además de otros tipos de patologías, como lesiones potencialmente malignas. (Hernandez, 2012; J. D. Howard & Chung, 2012)

Con el avance de los años se han mejorado las técnicas de identificación de diferentes tipos de VPH a través de citología exfoliativa, muestras frescas de tejido y bloques de parafina que han sido almacenados por años. Estudios como PCR, Inmunohistoquímica, marcador P16 nos ayudan hoy en día a identificar este virus. (Bernal Aguirre et al., 2018; Del Pilar Archila Gómez et al., 2008; Sanketh et al., 2014; Sritippho et al., 2015)

Al tener toda esta gama de posibilidades, se hace factible poder estudiar las relaciones de estos virus con patologías oncogénicas en la sociedad guatemalteca. Este estudio se realizó con el fin de ampliar los conocimientos en cuanto a la relación del VPH con la sociedad guatemalteca, seguir líneas similares de investigación a estudios realizados en otros países sobre la presencia del VPH en carcinoma de células escamosas de la cavidad bucal.

A través de los datos recolectados de los informes histopatológicos se pudo acceder a bloques de parafina que posteriormente fueron colocados en laminillas, y se les realizaron estudios de inmunohistoquímicas específicos para la detección de los subtipos virales VPH 16 y 18. Luego fueron analizados por una patóloga bucal y maxilofacial.

El objetivo del estudio fue determinar la prevalencia del VPH 16 y 18 en pacientes con carcinoma de células escamosa en cavidad bucal del Hospital Roosevelt, conocido por ser un hospital de especialidades de tercer nivel y ser un centro de referencia nacional. Además, identificar asociaciones sociodemográficas, de tabaco y alcohol, y de sitios anatómicos, con el VPH.

El estudio permitió concluir que existe alta prevalencia de VPH 16 y 18, en los pacientes guatemaltecos, diagnosticados con carcinoma de células escamosas en la cavidad bucal, afectando a población adulta masculina en su mayoría, personas con grados de escolaridad bajos, siendo los sitios más frecuentemente afectados los bordes laterales de la lengua.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Descripción del problema

La etiología del carcinoma de células escamosas en cavidad bucal y la búsqueda de una causa infecciosa en humanos sigue siendo un tema de interés. El cáncer de cabeza y cuello es un grupo de neoplasias malignas que afectan en la mayoría de las ocasiones el tracto aéreo digestivo superior. El cáncer de cabeza y cuello se subdivide según las regiones anatómicas que compromete, observándose en: cavidad bucal, faringe, laringe, glándulas salivales, fosas nasales y senos paranasales. (Cárcamo, 2018)

En la cavidad bucal el cáncer de mayor frecuencia es el carcinoma de células escamosas, representando 5% de todas las neoplasias. Según la organización mundial de la salud, el carcinoma de células escamosas en cavidad oral es una neoplasia epitelial invasiva, que tiene diferentes grados de diferenciación escamosa. (De la Fuente et al., 2014)

El cáncer oral se logra diagnosticar de manera temprana en menos del 34% de los casos a nivel mundial, diagnosticándose en estadios tardíos en el 66% de los casos. La sobrevivida a 5 años, al ser detectado en estadios III y IV, no supera al 25%. (Rebolledo Cobos et al., 2016) Se ha observado que el nivel socioeconómico y los grados de escolaridad bajos, son factores de riesgo para el desarrollo cáncer de cabeza y cuello. (Vargas-Ferreira, Nedel, Etges, Gomez, et al., 2012)

Dentro de los principales factores de riesgo que la literatura reporta se encuentran el consumo tabaco y alcohol, su combinación forma un efecto de sinergismo. (Cárcamo, 2018) Se ha reportado que algunos VPH de alto riesgo (subtipo 16 y 18), virus Epstein-Barr, son capaces de generar inestabilidad genética, pudiendo ocasionar en determinados pacientes lesiones que pueden transformarse en futuras neoplasias malignas como carcinoma de células escamosas. (García-Cuellar et al., 2009; Ragin & Taioli, 2007; Rebolledo Cobos et al., 2016)

La orofaringe tiene la mayor incidencia de infecciones por VPH de alto riesgo, el cual es considerado el factor de riesgo principal para desarrollo de cáncer en este sitio. La mayoría de cánceres de hipofaringe y laringe no están relacionados con la infección de VPH, por su parte la laringe suele relacionarse con la infección por VPH de bajo riesgo, y menos del 2% de estas infecciones tiene transformación maligna. La presencia de subtipos de VPH 16 y 18 en la región de cabeza y cuello es de alrededor del 84.9%, y colectivamente en los subtipos catalogados de alto riesgo en un 89.7%. (Aggarwal et al., 2020)

## **1.2 Delimitación del problema**

La pregunta de investigación que guio este estudio es la siguiente: ¿Cuál es la prevalencia del VPH subtipos 16 y 18, en pacientes diagnosticados con carcinoma de células escamosas en cavidad bucal?

Las preguntas secundarias son las siguientes:

¿Cuáles son las características sociodemográficas de los pacientes con diagnóstico de carcinoma de células escamosas en cavidad bucal que tengan un resultado positivo para VPH 16 y 18?

¿Cuál es la frecuencia de tabaquismo y alcoholismo en los pacientes con diagnóstico de carcinoma de células escamosas en cavidad bucal que tengan un resultado positivo para VPH 16 y 18?

¿Cuáles son los lugares anatómicos más comunes de carcinoma oral de células escamosas, positivos a VPH 16 y 18?

¿Existe relación entre el grado de escolaridad y la ocupación de los pacientes con resultados positivos a VPH 16 y 18?

¿Cuál es la frecuencia de vacunación contra VPH en los pacientes con resultados positivos a VPH 16 y 18?

### **2.3 Antecedentes**

En 1983, Syrjänen y colaboradores, propusieron al VPH como factor de riesgo en el cáncer de cabeza y cuello, siendo relacionado con la carcinogénesis en este tipo de tejidos, que comparten características histológicas de mucosa de cuello uterino. En el año 2010, la Asociación Dental Americana (ADA) reconoce al VPH como factor de riesgo del cáncer orofaríngeo. (Cárcamo, 2018)

En los últimos años se observó un incremento de la incidencia del carcinoma de células escamosas inducido por VPH, principalmente los 16 y 18. (Villagómez-Ortiz et al., 2016)

En la investigación realizada por Termine y colaboradores, se analizó la presencia de VPH en carcinoma de células escamosas en cavidad bucal frente a biopsias de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (1988-2007) y se observó una prevalencia de el VPH en el 38% de los canceres bucales. (Termine et al., 2008)

En un estudio publicado en el 2016 "*Virus del papiloma humano en carcinomas de células escamosas de amígdalas de Guatemala y Brasil*", realizaron estudios de inmunohistoquímicas para encontrar VPH en carcinoma de células escamosas en orofaringe. Los casos de Guatemala, tenían VPH integrado de alto riesgo, mientras que, los casos brasileños, no presentaban asociación con el VPH. Dicho estudio menciona la falta de información o investigaciones relacionadas el VPH en Guatemala, a pesar de la alta prevalencia de lesiones malignas en cavidad oral y orofaringe. (Piña et al., 2016)

Los resultados del estudio de Hansson demuestran una fuerte asociación entre la infección por VPH de alto riesgo, entre ellos 16 y 18, y el carcinoma de células

escamosas en cavidad oral y orofarínge, sugiriendo que los tipos de VPH de alto riesgo juegan un papel clave en la carcinogénesis. (Hansson et al., 2005)

Dentro de las características más relevantes, los carcinomas de células escamosas VPH positivos, han mostrado presentar una reducción del riesgo de muerte de hasta un 90%, además que, dado a sus características de menor hipoxia y radiosensibilidad, responden mejor a las terapias de este cáncer, aumentando la sobrevida de los pacientes. (Rebolledo Cobos et al., 2016) Los subtipos asociados son 16 y 18, teniendo 16 mayor potencial de malignidad. (González Díaz et al., 2015)

Se ha reportado que pacientes positivos para VPH, han presentado bajo riesgo de recurrencia si es comparado con los pacientes VPH negativos. También se reporta que la infección por VPH predice mejor respuesta a quimioterapia y radioterapia como tratamiento para en carcinoma oral de células escamosas. (Fakhry et al., 2008)

Kreimer y colaboradores, publicaron en su estudio, los tipos de VPH que se encontraban en carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello a nivel mundial, obteniendo que el VPH 16 estuvo presente en carcinomas de cabeza y cuello, carcinomas de laringe y carcinomas de células escamosas de cavidad bucal. (Kreimer et al., 2005)

Actualmente, se reporta aumento significativo de la asociación del VPH al carcinoma bucal en pacientes jóvenes, clasificados en grupo de no fumadores, que presentan comportamientos sexuales modificados como el sexo oral. Pudiendo asociarse a la infección oral. (J. S. Smith et al., 2008)

Se han encontrado casos en pacientes que aún sin estar expuestos a factores de riesgo, como tabaco o alcohol, han desarrollado carcinomas orales de células escamosas, mismos pacientes que si se encuentran dentro del grupo de población sexual activa que admite haber tenido contacto sexual oral sin protección. El problema radica en la poca información que demuestre la asociación de lesiones de

transmisión sexual, como el VPH, y su correlación entre el carcinoma oral de células escamosas en el área centroamericana, en donde la población en mayoría jóvenes, podrían ser un grupo en riesgo a contraer este tipo de enfermedades. (Rebolledo Cobos et al., 2016)

Dentro de los métodos comunes de detección de VPH, las pruebas de inmunohistoquímicas y PCR son altamente sensibles a los subtipos 16 y 18. Las inmunohistoquímicas pueden evaluar cargas virales e identificar el subtipo viral, demostrando así ser un poderoso marcador diagnóstico con alta especificidad y sensibilidad. (Rebolledo Cobos et al., 2016; Rodríguez et al., 2016).

### **III. OBJETIVOS**

#### **3.1 Objetivo general**

Determinar la prevalencia del virus de papiloma humano subtipos 16 y 18 en pacientes diagnosticados con carcinoma de células escamosas en cavidad bucal que asistieron al servicio de cirugía oral y maxilofacial del Hospital Roosevelt de Guatemala de enero 2019 a marzo 2022.

#### **3.2 Objetivos específicos**

**3.2.1** Establecer las características sociodemográficas de edad, sexo y procedencia de los pacientes con diagnóstico de carcinoma de células escamosas en cavidad bucal que tengan un resultado positivo para VPH 16 y VPH 18.

**3.2.2** Conocer la frecuencia de tabaquismo y alcoholismo en los pacientes con diagnóstico de carcinoma oral de células de células escamosas en cavidad bucal que tengan un resultado positivo para VPH 16 y VPH 18.

**3.2.3** Identificar los lugares anatómicos más frecuentes de carcinoma oral de células escamosas positivos a VPH 16 y VPH 18.

**3.2.4** Calcular la frecuencia de vacunación contra VPH en los pacientes con resultados positivos a VPH 16 y VHP 18.

#### **IV. JUSTIFICACIÓN**

El presente trabajo de investigación se realiza con el objetivo de contribuir a investigaciones sobre el carcinoma de células escamosas en cavidad bucal, ya que la información obtenida en la región es escasa y no se correlaciona con el virus del papiloma humano, esta información podría ser de importancia, ya que el conocer la frecuencia de VPH 16 y 18 en los pacientes que han sido diagnosticados con carcinoma de células escamosas en cavidad bucal podría mejorar en la detección temprana y con ello mejorar el pronóstico. (Du et al., 2019; Rebolledo Cobos et al., 2016)

Hay estudios que muestran presencia de VPH en área amigdalina, que han recomendado el seguimiento y análisis en diferentes áreas de cavidad oral, faringe y laringe. (Aggarwal et al., 2020; Du et al., 2019; González Díaz et al., 2015; Piña et al., 2016)

La identificación clínica correcta de las lesiones originadas por el VPH, las lesiones y desordenes potencialmente malignos, en variedad de casos permitirá establecer de manera certera la evolución de la lesión, el comportamiento y a su vez determinar la presencia de actividad displásica, como, por ejemplo, la leucoplasia oral asociada a VPH 16 y 18, que se caracteriza por ser una placa blanca no removible en la mucosa oral, de tamaño variable. (García-Cuellar et al., 2009; López, 2021; Nygård et al., 2012; Rebolledo Cobos et al., 2016; Sarradin et al., 2018)

Por lo anterior, es de importancia la realización de un estudio en población guatemalteca que muestre la frecuencia con la que el VPH 16 y 18 se identifica en los pacientes, lo cual nos permitirá conocer la magnitud del VPH 16 y 18 para poder implementar de mejor manera protocolos tanto en el método de diagnóstico como en encontrar el tratamiento idóneo para el paciente, así como, implementar nuevas medidas de prevención para la población.

## V. MARCO TEÓRICO

### 5.1 Cáncer de cabeza y cuello

El cáncer de cabeza y cuello es una neoplasia maligna que se subdivide según la región anatómica comprometida, clasificándose en cáncer de (Cárcamo, 2018):

- Cavidad oral (dos tercios de la lengua, mucosa de carillos y labios, piso de boca y paladar duro).
- Faringe (nasofaringe, orofaringe e hipofaringe).
- Laringe.
- Fosas nasales y senos paranasales.
- Glándulas salivales.

El término “neoplasia” significa que existe proliferación de las células somáticas sin control, debido a un estímulo o variación que no revierte, por lo que la proliferación celular continua aún después que el crecimiento se ha detenido. Las neoplasias se clasifican como benignas o malignas. Las benignas son localizadas y no muestran señales de diseminación o invasión en tejidos adyacentes; en las malignas se observa destrucción e invasión de los tejidos, y además, poseen la capacidad de diseminarse. (Cárcamo, 2018; Instituto Nacional del Cáncer, 2015)

Según la “International Agency for Research on Cancer” (IARC GLOBOCAN), se diagnostican con cáncer de cabeza y cuello a más de 630,000 personas al año, de y de ellos aproximadamente el 90% de histología escamosa, con comportamientos agresivos. En relación con el resto de las histologías, 2% son sarcoma y el 7% es adenoescamoso, melanoma y no especificados. (Cárcamo, 2018)

### 5.2 Carcinoma de células escamosas en cavidad bucal

Se ha notado que la frecuencia de las neoplasias ha ido en aumento. Se reporta que estas enfermedades son responsables de, al menos, 13 % del total de las defunciones a nivel mundial; sin embargo, las cifras no son estáticas y según el Informe Mundial del Cáncer, este incremento no se detendrá a corto y mediano

plazo. (de Abreu et al., 2018; De la Fuente et al., 2014) La Organización Mundial de la Salud define el carcinoma de células escamosas en cavidad bucal como una *"neoplasia epitelial invasiva con diferentes grados de diferenciación escamosa y propensa a metastatizar hacia los ganglios linfáticos en estadio temprano"*, En la cavidad oral está reportado como el cáncer más común, llega a representar el 5% de todas las neoplasias y se encuentra en el número 12 de todas las neoplasias malignas en el mundo. (De la Fuente et al., 2014)

El riesgo de cáncer oral y faríngeo aumenta con la edad especialmente en población masculina. (Brad et al., 2016) La incidencia de carcinoma de células escamosas de la cavidad bucal muestra variabilidad geográfica, el riesgo más alto en la población masculina se encuentra en Francia, India, Brasil y algunos países del sur de Asia. (Bravo et al., 2014)

En Guatemala, en un estudio realizado en el Instituto Nacional de Cancerología, sobre la prevalencia de cáncer oral, se analizaron resultados de 229 pacientes positivos a cáncer oral, de los cuales 165 (72.05%) correspondía al carcinoma de células escamosas. (Godinez, 2012)

### **5.2.1 Generalidades**

En la cavidad oral se encuentran 3 tipos de mucosa: masticatoria, de revestimiento y especializada. Los tumores malignos se pueden desarrollar a partir de alguna de estas. Aproximadamente la mitad del cáncer de cabeza y cuello se encuentran en la boca, y 90% de ellos, son carcinomas orales de células escamosas. El cáncer oral es más común en personas mayores de 40 años y alcanza sus mayores índices en el grupo de  $\geq 60$  años. (Mungarro G et al., 2019)

Se ha notado presencia en pacientes jóvenes, incluso sin estar relacionado con factores de riesgo como tabaco y alcohol. Puede originarse en cualquier región de la mucosa con una ligera preferencia por los bordes laterales y vientre de la lengua, seguido por el piso de la boca y, por último, en la mucosa yugal y el paladar duro. Observándose en cualquiera de las presentaciones ya mencionadas. (Mungarro G

et al., 2019 Brad et al., 2016) Las tasas de incidencia de carcinoma de células escamosas en cavidad bucal y faringe se han observado con mayor incremento en hombres que en mujeres. Curiosamente, durante las últimas décadas, ha incrementado la incidencia de cáncer de lengua entre pacientes jóvenes, especialmente las mujeres blancas de 18 a 44 años. La causa subyacente de esta tendencia es incierta. Estos casos a menudo no se asocian con los factores de riesgo tradicionales del consumo de tabaco y alcohol. En General la población más afectada suelen ser hombres mayores entre 50 y 70 años (Brad et al., 2016; Cárcamo, 2018; De la Fuente et al., 2014)

La incidencia mundial de cáncer oral es aproximadamente 263.000 casos por año, con una incidencia especialmente alta reportado en el subcontinente indio, Taiwán, Hungría, Francia, Brasil y partes del sur de África. (Brad et al., 2016)

Los primeros cambios que se pueden llegar a observar en la cavidad oral son desórdenes orales potencialmente malignos, y podrían indicar que existe un riesgo mayor de malignización. La OMS designa el termino de desórdenes potencialmente malignos para describir alteraciones en la mucosa oral que tienen mayor probabilidad de transformarse en lesiones malignas. Dentro de ellas se encuentran como principales, la leucoplasia, eritroplasia, eritroleucoplasia, fibrosis oral submucosa, liquen plano y queilitis actínica. El diagnóstico y tratamiento de estas lesiones de forma precoz ayudará a disminuir la tasa de mortalidad, y podría mejorar la calidad de vida de la población. (López, 2021)

### **5.2.2 Etiología y factores de riesgo**

La etiología del carcinoma de células escamosas en cavidad bucal se considera multifactorial, ya que no se detectó aún un solo agente o factor causal, pudiendo ser agentes intrínsecos o extrínsecos. Es muy probable que se necesite de más un factor para que se desarrolle malignidad. (De la Fuente et al., 2014)

Algunos tipos de cáncer podrían considerarse evitables debido a la relación entre el estilo de vida de los pacientes y la incidencia. El carcinoma de células escamosas

en cavidad bucal se ha asociado con factores extrínsecos como el consumo de alcohol y tabaco, exposición a luz solar (cáncer en bermellones), inmunosupresión y por el VPH. También existen factores intrínsecos como desnutrición y la anemia ferropénica. La sinergia de todos estos efectos puede causar alteraciones en la mucosa oral. (Brad et al., 2016; De la Fuente et al., 2014)

### **5.2.2.1 Tabaquismo**

El tabaquismo es considerado como un problema de salud pública relevante, relacionado con más de 50 diferentes alteraciones patológicas. El daño a los tejidos bucales se debe al hecho de que contiene unos 300 compuestos cancerígenos, que se convierten en metabolitos reactivos capaces de interactuar con el ADN por acción de enzimas oxidativas. (Brad et al., 2016; Vargas-Ferreira, Nedel, Etges, Gomes, et al., 2012) De estos compuestos, 60 tienen acción cancerígena conocida, especialmente hidrocarburos aromáticos policíclicos y nitrosaminas específicas del tabaco que se encuentran en el alquitrán. Otras sustancias carcinogénicas, como níquel y cadmio, así como elementos radioactivos como carbono-14 y polonio-210, e incluso los residuos de plaguicidas utilizados en el cultivo de este, también pueden detectarse en el tabaco y en el humo del tabaco. Además, el hábito de fumar produce radicales libres y oxidantes que promueven la destrucción y contrarrestan efectos protectores de los antioxidantes endógenos (como, glutatión-S-transferasa, glutatión reductasa y superóxido dismutasa). (Brad et al., 2016; Vargas-Ferreira, Nedel, Etges, Gomes, et al., 2012)

Además, la exposición continua al calor resultante de la combustión del tabaco, agrava las agresiones a la mucosa oral. La literatura sugiere que los individuos sin antecedentes de tabaquismo y / o consumo de alcohol pueden tener otros factores nocivos, pero fumar aumenta el riesgo de desarrollo de cáncer oral (casi 10 veces). (Vargas-Ferreira, Nedel, Etges, Gomes, et al., 2012)

### 5.2.2.2 Alcohol

El alcohol en combinación con tabaco, es un factor de riesgo de alta importancia para el desarrollo de cáncer oral, con un riesgo relativo informado de 15 o más, entre grandes consumidores de ambas sustancias. (Brad et al., 2016)

La evidencia indirecta del papel del alcohol en el desarrollo del cáncer oral, incluye el hecho de que aproximadamente un tercio de los pacientes varones con cáncer oral consumen alcohol de manera excesiva o son catalogados como alcohólicos, mientras que menos del 10% de la población general puede ser clasificado como tal. Asimismo, la cirrosis del hígado se encuentra en al menos el 20% de los pacientes varones con cáncer oral. El papel exacto del alcohol en la carcinogénesis oral no está bien entendido, se proponen diferentes mecanismos. (Brad et al., 2016; Figuero Ruiz et al., 2004; Perez-Ordóñez & Marchese, 2013)

Debido a que el etanol *per se*, no ha demostrado ser carcinógeno, se cree que el papel de su primer metabolito, el acetaldehído, como potencial factor implicado en los efectos del consumo de bebidas alcohólicas. (Figuero Ruiz et al., 2004) Además, impurezas cancerígenas, como hidrocarburos aromáticos policíclicos y nitrosaminas, podrían estar presentes en algunas bebidas alcohólicas. (Brad et al., 2016; Figuero Ruiz et al., 2004)

Estudios han identificado que, en cultivos celulares a corto plazo, el acetaldehído puede causar mutaciones a nivel del ADN. (Figuero Ruiz et al., 2004)

El alcohol puede producir alteraciones y cambios en la morfología de la mucosa oral, observándose como atrofas; además, puede ayudar a solubilizar otros compuestos cancerígenos y aumentar la permeabilidad del epitelio oral a estos compuestos. Deficiencias nutricionales en pacientes con alcoholismo crónico también podría influir en el desarrollo de carcinoma de células escamosas en cavidad bucal. (Brad et al., 2016; Figuero Ruiz et al., 2004)

### **5.2.2.3 Virus del papiloma humano**

La Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) clasificó en el año 1995 los tipos de VPH 16 y 18, como agente carcinógeno humano debido a que en su AND se encuentran oncoproteínas codificadas, que irregularizan el ciclo de las células. (Contreras & Venegas, 2015)

Los virus oncogénicos desempeñan un papel importante en una amplia variedad de tipos de cáncer. La integración viral en el material genético del huésped puede resultar en un crecimiento y proliferación celular anormal. Los virus oncogénicos pueden inmortalizar la célula huésped, facilitando así la transformación maligna. En el pasado, se ha sugerido que los adenovirus, el virus de Epstein-Barr (VEB), el virus del herpes simple (VHS), el virus del papiloma humano (VPH) y virus de inmunodeficiencia humana (VIH) desempeñan un papel en el desarrollo de carcinoma oral. Sin embargo, el VPH y el VIH son los únicos todavía implicados. El VPH es parte de la familia de los Papillomaviridae. El VPH es epiteliotrópico, e induce lesiones de aspecto verrucoso, papilomatoso e hiperplásico en el epitelio escamoso estratificado mucosas y piel. (Chacón et al., 2007; Mazzei et al., 2016)

El vínculo entre la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello fue descrito por primera vez por Syrjanen y colaboradores, en 1983, en donde se relacionó con la carcinogénesis los tejidos que comparten las características histológicas de la mucosa del cuello del útero. La Asociación Dental Americana (ADA), reconoció en el año 2010, al VPH como factor de riesgo del cáncer orofaríngeo. Así los casos de cáncer orofaríngeo VPH positivos, se asocian a edades jóvenes, existe predominancia por el sexo masculino y conductas sexuales, como el número de parejas sexuales o historia de sexo oral, sin protección. Para los casos de carcinomas orofaríngeo VPH negativos, los factores de riesgo se relacionan al consumo de tabaco, alcohol y poca o deficiente higiene oral. El rol predictor del virus, es una característica importante, dado que paciente VPH positivos muestran una disminución hasta el 58% de riesgo de morir; además debido a sus propiedades de menor hipoxia y más radiosensibilidad,

tienden a responder de mejor manera a terapias de este cáncer, aumentando la supervivencia de los pacientes. (Cárcamo, 2018; Tanaka & Alawi, 2018)

El ciclo de VPH se encuentra ligado a la diferenciación de los queratinocitos en las mucosas y piel. Cuando el virus penetra a la célula hospedera, en las capas superficiales del estrato espinoso y epitelio granuloso, se expresan cantidades grandes de proteínas virales y se da el ensamblaje viral (Yang et al., 2017). Las células que tienen integrado el virus adquieren ventajas de crecimiento, por lo que obtienen expansión clonal y por consecuencia inestabilidad genética, que conduce a un proceso de malignización. Los VPH de alto riesgo como 16 y 18, tienen la capacidad de integrar su genoma al de la célula hospedera y por esta razón son considerados altamente oncogénicos. (Marina & Díaz, 2013)

Actualmente, está bien establecido que la infección por VPH, es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de carcinomas orofaríngeos, además el carcinoma orofaríngeo de cabeza y cuello, se encuentra relacionado en más del 70% de los casos con VPH (Atienzo et al., 2015; Tanaka & Alawi, 2018)

#### **5.2.2.3.1 Etiopatogenia del VPH**

La transmisión del VPH es diversa; puede ocurrir en el período perinatal y más adelante en la vida, por contacto sexual y autoinoculación. Diferentes tipos de VPH se relacionan con lesiones específicas que se localizan en sitios anatómicos definidos del epitelio escamoso mucoso y de piel. (Brad et al., 2016; Chacón et al., 2007) La infección puede adquirirse en diferentes etapas tempranas de la vida, ya que se ha demostrado la presencia de este virus en 6% de la población infantil, 13% de los adolescentes y en el 23% de la población adulta. (Aggarwal et al., 2020; García-Cuellar et al., 2009)

El VPH es la causa de diferentes patologías, tanto en el hombre como en la mujer, dentro de las más frecuentes las verrugas genitales y papilomas. Diversos estudios que se iniciaron en la década de los 80, establecieron la asociación del VPH con procesos neoplásicos malignos en área genitourinaria especialmente localizados en

el cérvix uterino. Se han observado más de 205 tipos de papilomavirus, de los que aproximadamente 42 se han localizado en el área genital. (Aggarwal et al., 2020; Chacón et al., 2007; García-Cuellar et al., 2009)

Los VPH se clasifica en 2 grupos, que son los virus de alto y bajo riesgo, que se basan en el tipo y pronóstico de la lesión que estos producen. Se agrupan como de alto riesgo a virus como VPH 16, 18, 31, 33, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 69, 73 y 82, o tipos de VPH bajo riesgo a virus como VPH 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70 72, 81 y 89. Entre los VPH de alto riesgo, el VPH tipo 16, representa la infección por VPH más prominente tanto cervical como de cabeza y cuello. (Aggarwal et al., 2020; García-Cuellar et al., 2009)

Los tipos 6 y 11, son considerados de bajo riesgo y se han relacionado con papilomatosis del tracto respiratorio y del área genital. En cavidad oral están relacionados al papiloma oral, verruga vulgar, condiloma acuminado e hiperplasia epitelial multifocal. (Atienzo et al., 2015) Los tipos 16 y 18 son de alto riesgo y están asociados con lesiones precursoras de carcinoma, como eritroplasia o leucoplasia, así como el carcinoma escamoso. Los VPH poseen una sola molécula de ADN de doble cadena, que se forma aproximadamente por 8.000 pares de bases. Existen más de 205 tipos diferentes de VPH, según reportes; sin embargo, se tiene solo la secuencia de genoma completo de unos 100 tipos. (Aggarwal et al., 2020; Chacón et al., 2007)

La organización genética de todos los VPH tiene similitudes, se forma por tres grandes regiones, región temprana, región tardía y región larga de control. En la región temprana se encuentran los genes responsables de la transformación, replicación y transcripción, conocidos como los genes E (E1, E2, E4, E5, E6, E7 y E8). En la región tardía, se codifica dos proteínas de la cápside, L1 mayor y L2 menor, y finalmente la región larga de control, contiene elementos que regulan la replicación y transcripción viral. Los genes tienen una sola orientación transcripcional y por ello la información genética se encuentra codificada en una sola de las cadenas de ADN. (Aggarwal et al., 2020; García-Cuellar et al., 2009)

La integración del genoma viral al ADN celular, provoca el rompimiento del gen E2, dando como resultado pérdida de control transcripcional mediado por E2, llevando a una desregulación de la expresión de las oncoproteínas E6 y E7. Inicialmente la proteína E2 reprime la transcripción de los oncogenes E6 y E7. Grandes cantidades de unidades de proteína E6 y E7 se observan en las infecciones de VPH con alta carga viral, cuya acumulación en pacientes con sistemas inmunológicos incompetentes, incrementan el riesgo de transformación maligna, ya que bloquean la acción de genes tumorales como p53 y RB, que son genes supresores tumorales. (Aggarwal et al., 2020; García-Cuellar et al., 2009)

Dependiendo de la población, la prevalencia del VPH puede variar. En un estudio epidemiológico, realizado en diversos países con representación de todos los continentes, en mujeres con citología cervical normal, se encontraron amplias prevalencias, siendo los valores más bajos en España (1,4%) y los más altos en Nigeria (25,6%). Diversos estudios, mostraron de que del 3 al 10% de las mujeres infectadas tendrán una infección sostenida a lo largo de los años. (Aggarwal et al., 2020; Chacón et al., 2007; García-Cuellar et al., 2009) En cuanto a cavidad bucal, según los subtipos de VPH 16 y 18 se encuentran en un 80% de los cánceres y los subtipos 31, 33 y 35 sólo en un 3%. (Atienzo et al., 2015)

Kreimer y colaboradores realizaron un estudio, e incluyeron 5046 casos de carcinoma de células escamosas en la cavidad bucal de pacientes de 26 diferentes países. La prevalencia del VPH fue de un 35,6% en los cánceres orofaríngeos, de un 23,5% en los cánceres bucales y de un 24,0% en los laríngeos. (M. Howard, 2010; Kreimer et al., 2005)

### **5.2.3 Características clínicas y radiográficas**

Se ha identificado lesiones asintomáticas en la fase de crecimiento inicial. Cuando el clínico no tiene un alto índice de sospecha, entonces adicional pueden pasar semanas o meses antes de que se realice una biopsia. (Brad et al., 2016, Perez-Ordóñez & Marchese, 2013)

El carcinoma oral de células escamosas tiene una presentación clínica variada, que incluye las siguientes:

- Exofítico
- Endofítico (ulcera)
- Leucoplasia
- Eritroplasia
- Eritroleucoplasia (Brad et al., 2016)

La presentación clínica es variable, como mencionamos en un inicio puede ser asintomática y precedida por cambios de color en la mucosa. En los casos leucopláquicos y eritropláquicos son probablemente casos tempranos que aún no han producido una masa o ulceración, y las características clínicas son idénticas a los desórdenes potencialmente malignos. Se puede observar también como un tumor grande con o sin ulceraciones, en estadios más avanzados, o como una úlcera profunda con superficie irregular de bordes elevados y un infiltrado duro de los tejidos; propenso a metastatizar a los ganglios linfáticos y órganos distantes. (Boza & Dds, 2016; Brad et al., 2016)

Las lesiones exofíticas suelen tener superficie irregular, fungiforme, papilar o verruciforme, y su color puede variar de normal a blanco o rojo, dependiendo de la cantidad de queratina y vascularización. La superficie a menudo está ulcerada y el tumor se siente duro a la palpación. (Boza & Dds, 2016; Brad et al., 2016)

El patrón de crecimiento endofítico tiene una región central deprimida, como úlcera de forma irregular con un borde "enrollado" circundante, de mucosa rosada, roja o blanca. Cuando se presenta destrucción del hueso subyacente, puede ser doloroso, o completamente indoloro; se observa en las radiografías como una radiolucidez "apolillada" mal definida o márgenes irregulares (un aspecto similar a la osteomielitis). La invasión perineural puede provocar parestesia. (Brad et al., 2016)

De todos los carcinomas orales, las lesiones en piso de la boca tienen mayor probabilidad de surgir de una leucoplasia o eritroplasia preexistente. El piso de la boca es el sitio de cáncer oral que se ha asociado a neoplasias en órganos distantes donde se encuentra en tumor primario, apareciendo como una neoplasia secundaria. Los carcinomas de piso de boca surgen con mayor frecuencia en la región de la línea media cerca del frenillo. Los carcinomas gingivales y alveolares suelen ser indoloros y regularmente surgen de la mucosa mandibular posterior queratinizada, curiosamente, entre carcinomas orales, las lesiones gingivales son las menos asociadas al tabaquismo y tener mayor predilección por las mujeres. (Brad et al., 2016)

El carcinoma de células escamosas en cavidad bucal en regiones gingivales y alveolares tienen una propensión especial de imitar lesiones benignas, inflamatorias y reactivas, como el granuloma piógeno, gingivitis y enfermedad periodontal. Los tumores gingivales a menudo destruyen el hueso subyacente y provocan la movilidad de los dientes. Los cánceres que se desarrollan en un área edéntula pueden “envolver” el reborde de una dentadura postiza y parecerse superficialmente hiperplasia fibrosa inflamatoria (épulis fisurado). Los tumores de la cresta alveolar maxilar pueden extenderse al paladar duro. (Aggarwal et al., 2020; Brad et al., 2016)

Los carcinomas del trígono retromolar pueden diseminarse a estructuras adyacentes, incluida la orofaringe, la mucosa bucal, la cresta alveolar y el rafe pterigomandibular, esta última invasión puede provocar la afectación de la base del cráneo, espacio de masticación y piso de boca. (Brad et al., 2016)

#### **5.2.4 Tratamiento y pronóstico del carcinoma de células escamosas en cavidad bucal**

La estadificación patológica es importante para el pronóstico y tratamiento del carcinoma oral. El tamaño y la extensión de la metástasis son los mejores indicadores de carcinoma de células escamosas en cavidad bucal. A la cuantificación de estos parámetros clínicos se llama estadificación. La etapa se determina dependiendo el estadio tumoral que sea asignado según las

características de la lesión. (Brad et al., 2016; Moreno et al., 2022; Napier et al., 2010)

La estadificación TNM (tumor/ganglios linfáticos/metástasis) de los pacientes con diagnóstico de carcinoma, se emplea para hacer referencia a la extensión de la enfermedad. Este protocolo de estadificación depende de 3 características clínicas básicas ( imagen 1) (Brad et al., 2016; Moreno et al., 2022) :

1. T: tamaño del tumor primario en centímetros
2. N: involucración de nódulos linfáticos regionales
3. M: metástasis a distancia

El tratamiento puede variar. Las opciones pueden ser: la extirpación quirúrgica únicamente o combinada con radioterapia o quimioterapia, o ambos. El tipo de tratamiento dependerá del tamaño del tumor, área anatómica afectada, metástasis, edad y el estado general del paciente. (Brad et al., 2016; Napier et al., 2010) La probabilidad de supervivencia depende también del estadio en el que se encuentra el paciente. Los estadios que la OMS reporta se muestran en la imagen 2 (Huang & O'Sullivan, 2017) :

Clasificación para determinar TNM	
T (tamaño del tumor primario)	Características
TX	El tumor primario no se puede evaluar
T0	No existe evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor menor o igual a 2 cm
T2	Tumor mayor de 2 cm, pero menor de 4 cm
T3	Tumor mayor de 4 cm
T4a (labio)	El tumor invade a través del hueso cortical el nervio alveolar inferior, piso de boca o piel (de mentón o nariz)
T4a (cavidad oral)	El tumor invade a través de hueso cortical, en lo profundo del músculo extrínseco de la lengua (geniogloso, hipogloso, palatogloso y estilogloso), seno maxilar o piel de la cara
T4b (labio y cavidad oral)	El tumor invade el espacio masticatorio, placas pterigoideas o base de cráneo; o cajas internas de la arteria carotídea
N (ganglios linfáticos positivos a tumor)	Características
N	Nódulos linfáticos regionales
NX	Los nódulos linfáticos regionales no pueden ser valorados
N0	Sin metástasis ganglionares
N1	Existe metástasis en un ganglio linfático homolateral menor o igual a 3 cm
N2	Metástasis como se especifica en N2a, N2b o N2c
N2a	Metástasis en un ganglio homolateral mayor de 3 cm, pero menor de 6 cm
N2b	Metástasis en múltiples ganglios homolateral, menores de 6 cm
N2c	Metástasis en nódulos linfáticos bilaterales o contralaterales, todos menores o iguales a 6 cm
N3	Metástasis en un ganglio linfático mayor de 6 cm
M (metástasis a distancia)	Características
M	Metástasis distante
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Existe metástasis a distancia

Imagen 1. Fuente: Carcinoma oral de células escamosas, gravedad del diagnóstico tardío: reporte de caso y revisión de la literatura, pagina 3. (Huang & O'Sullivan, 2017)

ESTADIO	T	N	M
ESTADIO 0	Tis	N0	M0
ESTADIO I	T1	N0	M0
ESTADIO II	T2	N0	M0
ESTADIO III	T1-T2	N1	M0
	T3	N0-1	M0
ESTADIO IVA	T1-3	N2	M0
	T4a	N0-2	M0
ESTADIO IVB	CUALQUIER T	N3	M0
	T4b	CUALQUIER N	M0
ESTADIO IVC	CUALQUIER T	CUALQUIER N	M1

Imagen 2. Fuente: Carcinoma oral de células escamosas, gravedad del diagnóstico tardío: reporte de caso y revisión de la literatura, pagina 3. (Huang & O'Sullivan, 2017)

Estadios I y II, periodo inicial de tasa de supervivencia alta. Estadios III y IV, que afecta la calidad de vida del paciente, con cambios en fonación y alimentación, agravando su pronóstico, aumentando el riesgo de fallecer. (Moreno et al., 2022; Napier et al., 2010)

Los tratamientos más agresivos podrían ser requeridos en las etapas avanzadas de los tumores malignos, en donde podría ser que la terapia paliativa sea la única opción. La supervivencia en los estadios tempranos es > 80%, y en estadios avanzados es de 35%. La terapia quirúrgica se pretende la eliminación completa del tejido neoplásico tratando de ser lo menos mutilante. El *gold standard* para el tratamiento de tumores en labio y cavidad oral siguen siendo la cirugía y radioterapia; pudiéndose dar por separado o en combinación. La radioterapia se puede dar como tratamiento inicial o como coadyuvante de la cirugía dependiendo del protocolo, se combina con la quimioterapia dependiendo la severidad del caso. Por otra parte, es importante recalcar que un diagnóstico tardío impacta de manera directa en la calidad y tiempo de sobrevivencia del paciente. (Moreno et al., 2022; Napier et al., 2010)

Se ha demostrado que los carcinomas de células escamosas en cavidad bucal con relación VPH han tenido mejores resultados y respuesta a los tratamientos quirúrgicos, radioterapia y quimioterapia. (Brad et al., 2016)

### **5.3 Inmunohistoquímica**

Es una técnica de inmunotinción que permite detectar in situ y simultáneo, uno o varios antígenos, localizados celular y subcelular (utilizando doble o triple inmunomarcaje), utilizando microscopio óptico convencional. Esta técnica histopatológica utiliza anticuerpos específicos que permiten identificar antígenos celulares en forma específica, a través de reacciones antígeno-anticuerpo, para luego ser reveladas enzimáticamente, identifica antígenos celulares de forma específica. Se basa en la especificidad y afinidad alta de los anticuerpos de reconocer moléculas y unirse a ellas. En la inmunohistoquímica los anticuerpos que se utilizan son del tipo Inmunoglobulina, que se producen por células plasmáticas. La inmunohistoquímica se convirtió en un método de laboratorio sencillo y eficiente, debido a la estandarización de protocolo, que lo hace fácil de seguir y copiar, y la cantidad de anticuerpos disponibles que existen. La inmunohistoquímica hace posible diagnosticar la presencia de ciertas patologías, orígenes tumorales y clasificación de lesiones. (Del Pilar Archila Gómez et al., 2008; Ilesanmi et al., 1993; Ortiz Hidalgo, 2018) Sus ventajas son:

1. Gran cantidad de anticuerpos que funcionan con parafina
2. Técnicas de recuperación antigénica que permiten resultados fiables a partir de tejidos fijados y procesados de formas diferentes. La recuperación antigénica amplía la disponibilidad de anticuerpos utilizables en parafina, incrementa la sensibilidad y ayuda a estandarizar la técnica.
3. Uso de sistemas de detección muy sensibles que permiten poner de identificar incluso antígenos en cantidades mínimas. (Ilesanmi et al., 1993)

### **5.3.1 interpretación de inmunohistoquímicas**

Existe un sistema de puntaje arbitrario de cuatro categorías: negativo (menos del 10% de las células teñidas); ligeramente positivo (+, 10 a 40%); moderadamente positivo (++, 41 a 70%); y absolutamente positivo (+++,71 a 100%) de células teñidas. Para fines de análisis estadístico, los resultados de inmunoexpresión se pueden calificar como negativos o positivos. (Ressler et al., 2007)

Para la evaluación de la inmunoexpresión de E6 y E7, las células epiteliales escamosas con núcleo parduzco y/o la tinción citoplasmática se consideran positivas. (Lifsics et al., 2021)

## **VI. MARCO METODOLÓGICO**

### **6.1 Tipo de estudio**

Diseño transversal, descriptivo.

### **6.2. Unidad de análisis**

#### **6.2.1. Unidad de análisis**

Pacientes con carcinoma de células escamosas en cavidad bucal, que asistieron al servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Roosevelt, en el periodo de enero del 2019 a marzo 2022.

#### **6.2.2. Unidad de información**

Archivos médicos y muestras de pacientes con carcinoma de células escamosas en cavidad bucal, que asistieron al servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial del Hospital Roosevelt, en el periodo de enero del 2019 a marzo 2022.

### **6.3 Población y muestra**

#### **6.3.1 Población**

Todos los pacientes que asistieron al servicio de Cirugía Oral y Maxilofacial, que fueron diagnosticados con carcinoma de células escamosas en cavidad bucal, en el periodo de enero del 2019 a marzo 2022.

#### **6.3.2. Muestreo**

No probabilística, por conveniencia. Se incluyeron en la muestra a todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección del estudio. Al evaluar el libro de informes patológicos de pacientes con patologías reportados entre el periodo de tiempo indicado, se encontraron 43 pacientes con diagnóstico de

carcinoma oral de células escamosas, de los cuales solo 20 pudieron ser utilizadas en el estudio por criterios de selección, un total de 20 pacientes.

#### 6.4. Selección de los sujetos a estudio

##### 6.4.1. Inclusión

- Pacientes de ambos sexos con edades entre 18 y 90 años con diagnóstico de carcinoma de células escamosas en cavidad bucal.

##### 6.4.2. Exclusión

- Pacientes con diagnóstico de carcinoma de células escamosas cuya muestra patológica no se pudo recuperar.

#### 6.5. Variables

##### 6.5.1 Operacionalización de variables

Macro Variable	Variable	Definición Conceptual	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad o categorías de variable
Características epidemiológicas	Sexo	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras	Cualitativa	Nominal dicotómica	Femenino Masculino
	Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Cuantitativa	Continua de razón	Años
	Procedencia	Lugar de donde procede alguien o algo	Cualitativa	Nominal	Cualquiera de los 22 departamentos de la república

<b>Factores de riesgo</b>	Tabaquismo	Consumo adictivo de tabaco. 1 cigarrillo diario durante el último mes.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si No
	Alcoholismo	Abuso de bebidas alcohólicas de manera crónica en dosis de 5 o 6 unidades diarias (250ml cerveza, o 10 gr etanol puro o 1 copa de vino).	Cualitativa	Nominal dicotómica.	Si No
<b>Virus del papiloma humano subtipo 16</b>		Virus ADN de doble cadena, que proviene de la familia de papillomaviridae que afecta las células el epitelio considerados genotipos de alto riesgo.	Cualitativa	Nominal	Presencia  Ausencia

<b>Virus del papiloma humano subtipo 18</b>		Virus ADN de doble cadena, proveniente de la familia papillomaviridae que afecta células epiteliales, considerado genotipo de alto riesgo.	Cualitativa	Nominal	Presencia  Ausencia
<b>Sitio anatómico de la lesión</b>		Sitio en la mucosa de la oral donde se tomó la biopsia	Cualitativa	Nominal politómica	Trígono retromolar  Piso de boca  Bordes laterales de lengua  Ventre de lengua  Dorso de lengua  Paladar blando  Mucosa de surco yugal superior  Mucosa de surco yugal inferior  Reborde alveolar superior  Reborde alveolar inferior  Paladar duro

<b>Grado de escolaridad</b>		Último grado escolar educativo que individuo cursó o título académico que posee	Cualitativa	Nominal	Primaria Secundaria Diversificado Universitario
<b>Profesión</b>		Oficio o actividad económica a la que un individuo se dedica para obtener ingresos	Cualitativa	Nominal	Comerciantes Ama de casa Profesional universitario Iniciativa privada Economía informal
<b>Vacuna contra VPH</b>		Vacuna contra virus de transmisión sexual del VPH, nonavalente cuadrivalente o bivalente.	Cualitativa	Nominal dicotómica	Si No

## 6.6 Descripción del estudio

### 6.6.1 Fase de recolección de datos

Se revisó la base de datos de pacientes con patologías orales en el hospital Roosevelt desde el año 2019 a marzo 2022. Se evaluaron los informes histopatológicos de pacientes que cumplían criterios de selección. Se obtuvieron 43 informes, de los cuales se solicitaron bloques y laminillas a los patólogos y departamentos de patología que fueron encargados de los diagnósticos. Se pudieron recuperar 20. Ya obteniendo nuestra muestra se solicitaron los expedientes clínicos al departamento de Archivo del Hospital Roosevelt. Se

obtuvieron datos epidemiológicos, factores de riesgo, de los expedientes clínicos de los pacientes con Carcinoma de Células Escamosas en cavidad bucal.

### **6.6.2 Fase de adquisición de materiales**

Teniendo la totalidad de bloques a estudiar, se buscó un laboratorio histopatológico que realizara pruebas de inmunohistoquímica, al encontrarlo, se importaron los antígenos para VPH 16 E6 y VPH 18 E6 que eran compatibles con el equipo del laboratorio.

### **6.6.2. Fase de estudio histopatológico**

Se realizaron los cortes para ser colocados en laminillas de estudio de carga positiva.

Las biopsias de especímenes de Carcinoma de Células Escamosas de cavidad bucal fijados en formalina y embebidos en bloques de parafina se cortaron en secciones de 4 micrómetros de espesor y se montaron en laminas adhesivas para IHC TOMO. Luego se realizó la recuperación antigénica y la Inactivación de peroxidasa endógena. Al terminar se incubo el anticuerpo. Se utilizaron los anticuerpos anti HPV 18 E6 clona 1297 (NovusBio) y anti HPV 16 E6 clona 1296 (LSBio) a diluciones de 1:35 y 1:120 respectivamente, se incubaron a temperatura ambiente por 60 y 40 minutos respectivamente. Se utilizó el kit de detección ABCAM (ab236466). Se hace la tinción de contraste con hematoxilina y se realiza el montaje en Entellan (Merck). Luego se realizó la contratación y montaje, en donde se montaron en laminas y se colocó el cubreobjetos. Este procedimiento fue realizado por el mismo histotecnólogo en cada una de las muestras, para hacer un total de 40 laminillas, 20 de IHC VHP16 E6, y 20 IHC VPH18 E6

Se evaluaron los resultados de las inmunohistoquímicas HPV 16 E6 y HPV 18 E6, en un microscopio PRIMOSTAR 3, muestras evaluadas en conjunto con la patóloga del estudio. Al obtuvieron los resultados tabulados.

## 6.7 Instrumento de recolección de datos

El instrumento incluye datos epidemiológicos (edad, sexo, procedencia, grado de escolaridad, profesión, vacuna contra VPH, tabaquismo y alcoholismo) y clínicos (sitio anatómico de lesión, resultados de las pruebas de inmunohistoquímica de los anticuerpos para VPH 16 y VPH 18) .

## 6.8 Procesamiento y análisis de datos

### 6.8.1. Plan de procesamiento

Los datos obtenidos a través de boletas se tabularon en una hoja electrónica de Excel.

### 6.8.2. Plan de análisis de datos

Para el análisis estadístico se utilizó Excel versión 10.

Para las medidas de estadística descriptiva se calcularon frecuencias y porcentajes para las variables de naturaleza cualitativa.

La medida de frecuencia se calculó a través de una prevalencia utilizando la siguiente fórmula: Prevalencia subtipos VPH 16 y VPH 18.

$$P = \frac{\text{Número de pacientes diagnosticados con VPH 16 y VPH 18}}{\text{Total de pacientes diagnosticados con carcinoma de células escamosas en la cavidad bucal}} (x 10n)$$

Los resultados obtenidos de prevalencia se calificaron en función de las variables sexo, grupos de edad, procedencia, profesión, escolaridad, vacuna contra VPH, sujetos que consuman alcohol y tabaco, sitio anatómico donde se encontró la lesión, VPH 16 y VPH 18 positivo o negativo.

### **6.8.3. Presentación de resultados**

Los datos se presentaron y organizaron a través tablas y gráficas.

### **6.9 Aspectos bioéticos**

Al revisar los expedientes clínicos se tomaron los datos de ellos, no se publicaron ni compartieron con personas ajenas al estudio los nombres, ningún identificador personal. No se alteraron ninguno de los datos y no se lucrará con los resultados de esta investigación. Durante este estudio no se sometió a ningún paciente a procedimientos que pusieran en riesgo su integridad.

#### **6.9.1 Bioética principalista**

Los principios principalistas de la bioética fueron considerados de la siguiente manera:

- **Autonomía:** No se sometió a ningún paciente a estudios o experimentos. Se trataron únicamente con tejidos inertes. Cada formulario de recopilación de datos fue asociado con un número único que se vinculó a una lista de pacientes almacenada electrónicamente con una contraseña conocida únicamente por el investigador. Una vez recopilada toda la información, se procedió a la destrucción del documento que contenía la lista de pacientes.
- **No maleficencia:** No se infligió ningún daño a algún paciente que pudiera causar sufrimiento o dolor.
- **Beneficencia:** La relación entre beneficios y riesgos fue cuidadosamente considerada, ya que, al tratar únicamente con bloques y muestras, no se dañó la integridad de ningún individuo. Este estudio contribuyó a la identificación de futuros protocolos que ayudaran a pacientes.
- **Justicia:** Todas las muestras fueron tratadas de la misma forma, sin importar el resultado ni el paciente de quien provenían.

### **6.9.2 Bioética personalista**

Los principios de la bioética personalista fueron considerados de la siguiente manera:

- Principio de defensa de la vida física: Este principio fue cuidadosamente considerado para asegurar que en ningún momento se pusiera en riesgo la vida de los participantes en el estudio, ya que se usaron tejidos tomados en cirugías anteriores.
- Principio de libertad y responsabilidad: no se sometió a ningún paciente a procedimientos.
- Principio de totalidad: Se evidencia claramente que la tinción inmunohistoquímica sobre laminillas no conlleva ningún tipo de morbilidad. La identificación de VPH en laminillas conlleva beneficios como prevención de contagios al informar al portador.
- Principio de Sociabilidad y Subsidiaridad: En este estudio, ningún paciente incurrió en gastos, garantizando al mismo tiempo la calidad del procedimiento con cirujanos, patólogo e histotecnólogo calificados, e insumos de primera calidad.

### **6.9.3. Categorías de riesgo**

La categoría del estudio es I, en los niveles éticos de la investigación.

### **6.9.4. Descargo de conflicto de intereses**

El investigador asegura que no existieron conflictos de interés en el desarrollo de la investigación. Los reactivos empleados en el estudio están incluidos en el listado farmacoterapéutico de la FDA. La elección de las marcas de medicamentos se basó en las decisiones del Departamento de Estomatología y Patología, así como de los asesores de tesis, que se guiaron por niveles de especificidad de las pruebas. Es

relevante destacar que no se experimentó escasez de estos reactivos durante el período de recopilación de datos.

## VII. RESULTADOS

A continuación, se presentan los resultados de esta investigación en donde se evaluó la prevalencia de virus papiloma humano subtipos 16 y 18, a un total 20 pacientes con diagnóstico carcinoma de células escamosa en cavidad bucal, que asistieron al servicio de cirugía oral y maxilofacial del Hospital Roosevelt de Guatemala, de enero 2019 a marzo 2022.

Debido a criterios de selección de un total de 43 pacientes diagnosticados en el periodo de tiempo establecido, únicamente se lograron recuperar 20 muestras.

Para los resultados obtenidos de características sociodemográficas, factores de riesgo asociados y sitio anatómico de lesión, se tomaron únicamente en cuenta los pacientes positivos para el VPH, siguiendo los objetivos del estudio. Por ello el número total estudiado en estos casos fue de 18 pacientes. En cuanto a los resultados de prevalencia del VPH se tomaron en cuenta todos los sujetos del estudio por lo que el total estudiado fue de 20 pacientes.

**Tabla 1.** Características sociodemográficas (sexo, edad, procedencia, escolaridad, ocupación y vacuna contra VPH) de los pacientes diagnosticados con carcinoma de células escamosas en cavidad bucal positivos a VPH 16y/o 18 que asistieron al servicio de cirugía oral y maxilofacial del Hospital Roosevelt de Guatemala de enero 2019 a marzo 2022, n = 18.

	f	%
<b>Sexo</b>		
Femenino	7	38.9%
Masculino	11	61.1%
<b>Edad (años)</b>		
30 - 50	4	22.2%
51 - 60	9	50.0%
61-70	2	11.1%
71-90	3	16.7%
<b>Procedencia</b>		
Ciudad de Guatemala	8	44.4%
Chimaltenango	3	16.7%
Quetzaltenango	2	11.1%
Chiquimula	1	5.6%
Izabal	1	5.6%
El progreso	1	5.6%
Sacatepequez	1	5.6%
Jutiapa	1	5.6%
<b>Escolaridad</b>		
Primaria	7	38.9%
Secundaria	2	11.1%
Diversificado	7	38.9%
Universitario	2	11.1%
<b>Ocupación</b>		
Comerciante	4	22.2%
Ama de casa	6	33.3%
Economía informal	3	16.7%
Iniciativa privada	3	16.7%
Profesional Universitario	2	11.1%

Fuente: base de datos del estudio

Resultados en base al total de pacientes positivos a VPH = 18

En la Tabla 1 se observa que el sexo predominante fue el masculino con 11 pacientes (61.1%), la edad predominante de 51 – 60 años (50%), siendo la media de edad de 59 años, una mediana de 58 años al igual que la moda. La mayoría de los pacientes provenían de la Ciudad de Guatemala (44.4%). Se identificó que, en el grado de escolaridad, la mayoría se encuentran distribuidos en primaria y diversificado con el mismo porcentaje cada uno (38.9%). La ocupación que predominó es de ama de casa (33.3%) seguidos por comerciantes (22.2%).

Siguiendo los objetivos del estudio, las características sociodemográficas a investigar fueron únicamente de los pacientes con resultados positivos, por ende, se observa un número total de 18 pacientes.

**Tabla 2.** Consumo de alcohol y tabaco en pacientes diagnosticados con carcinoma de células escamosas en cavidad bucal positivos a VPH 16 y/o 18 que asistieron al servicio de cirugía oral y maxilofacial del Hospital Roosevelt de Guatemala de enero 2019 a marzo 2022, n = 18.

	f	%
factores de riesgo asociados		
Tabaco	0	0.0%
Alcohol	2	11.1%
Ninguno	16	88.9%

Fuente: base de datos del estudio  
Resultados en base al total de pacientes positivos a VPH = 18

En la tabla 2 se observa que dentro de los pacientes estudiados ninguno indicó consumo de tabaco de manera pasiva o activa. 2 pacientes refirieron consumo de alcohol de manera crónica (11.1%), ambos pacientes indicaron haber bebido por más de 20 - 30 años, por lo menos 2 veces a la semana. Cesando el consumo hace 5 - 10 años. La mayoría de pacientes refirieron no haber consumido ninguno de los dos (88.9%).

Siguiendo los objetivos del estudio, los resultados sobre los factores de riesgo asociados a investigar fueron únicamente de los pacientes con resultados positivos a VPH, por lo tanto, se observa un número total de 18 pacientes.

**Tabla 3.** *Evaluación de sitio anatómico donde se presentó la lesión de los pacientes diagnosticados con carcinoma de células escamosas en cavidad bucal que asistieron al servicio de cirugía oral y maxilofacial del Hospital Roosevelt de Guatemala de enero 2019 a marzo 2022, n = 18.*

	<i>f</i>	%
Sitio anatómico de lesión		
Piso de boca	1	5.6%
Bordes laterales de Lengua	8	44.4%
Surco yugal superior	3	16.7%
Surco yugal inferior	2	11.1%
Otros*	4	22.2%

Fuente: base de datos del estudio.

\*En otros sitios anatómicos se encontraron: cuerpo mandibular derecho, labio inferior y mucosa de carrillo.

Resultados en base al total de pacientes positivos a VPH = 18

En la tabla 3 se observa que el sitio anatómico de lesión más predominante fueron los bordes laterales de la lengua (44.4%). En la categoría de otros se observaron 2 pacientes en mucosa de carrillo, y uno en cuerpo mandibular derecho.

Siguiendo los objetivos del estudio, los resultados sobre sitio anatómico de lesión a investigar fueron únicamente de los pacientes con resultados positivos a VPH, por lo tanto, se observa un número total de 18 pacientes.

**Tabla 4.** *Presencia de VPH en pacientes diagnosticados con carcinoma de células escamosas en cavidad bucal que asistieron al servicio de cirugía oral y maxilofacial del Hospital Roosevelt de Guatemala de enero 2019 a marzo 2022, N = 20.*

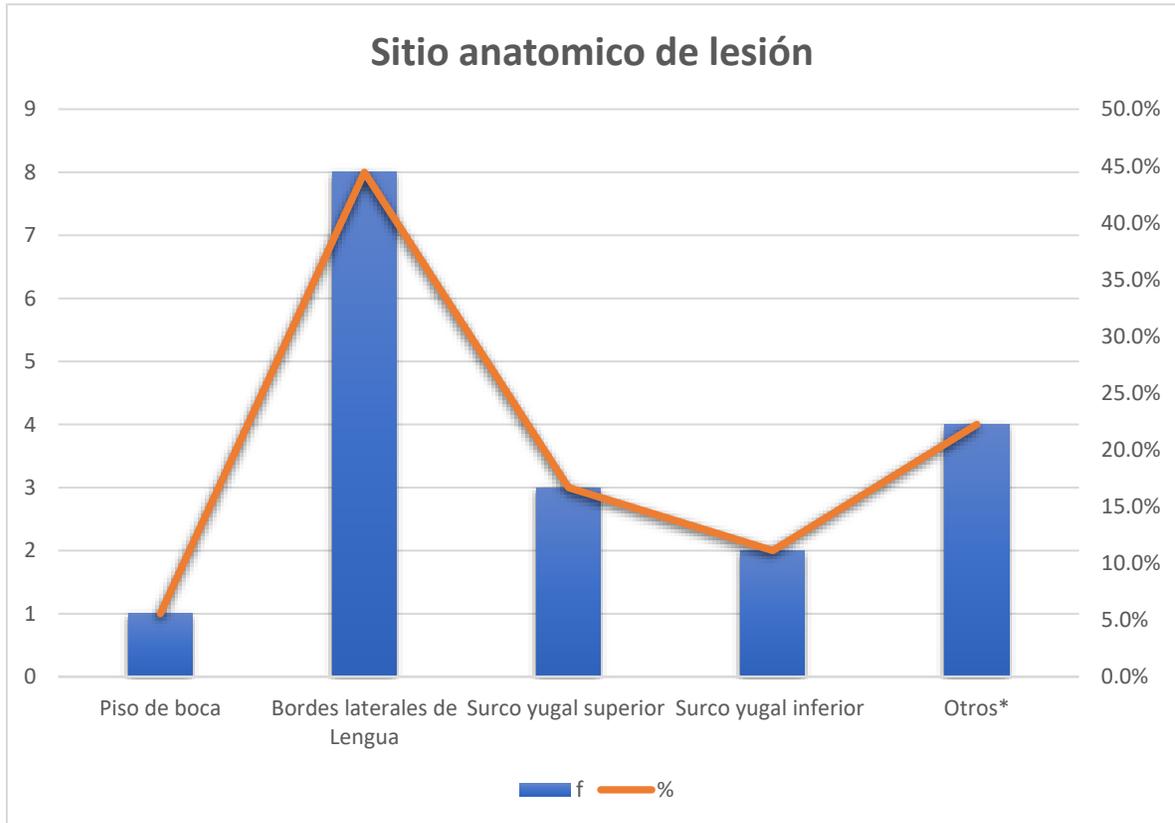
	<i>f</i>	%
Presencia de VPH		
16	13	65.0%
18	0	0.0%
16 y 18	5	25.0%
ninguno	2	10.0%

fuentes: base de datos del estudio

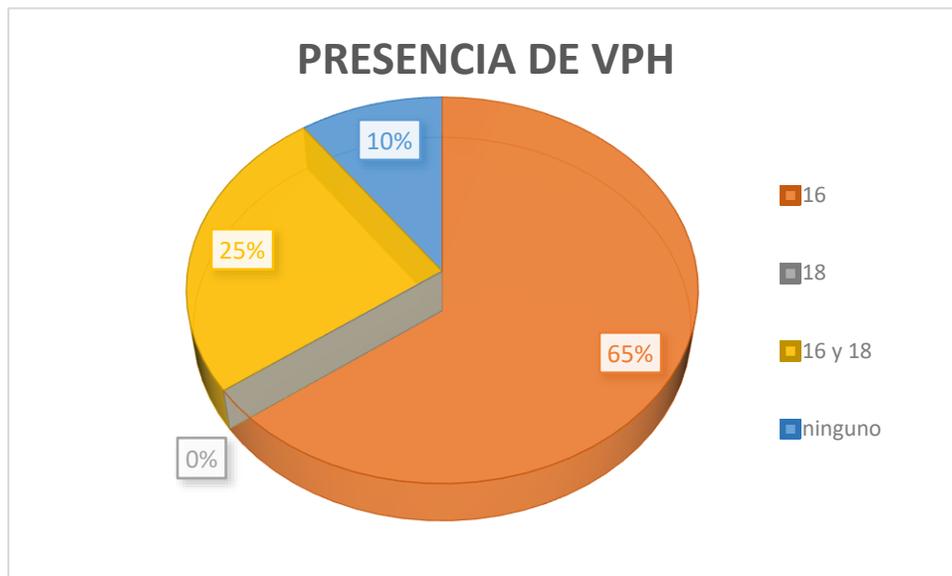
En la tabla 5 se puede observar que el virus de papiloma humano se encontró en 18 pacientes (90%), presentándose el VPH 16 aislado en 13 pacientes (65%). El VPH 18 aislado no se encontró en ninguna muestra. Se observó en conjunto el VPH 16 más el VPH 18, en 5 pacientes (25%). No se observó el virus en ninguno de los subtipos en 2 pacientes (20%). La prevalencia a positividad de VPH en subtipos 16 y 18 es de 0.9.

Siguiendo los objetivos del estudio, los resultados sobre la prevalencia del VPH fue sobre el total de muestras en el estudio, por lo tanto, se observa un número total de 20 pacientes.

**Grafica 1.** Comparación del sitio anatómico de lesión de mayor predominancia, en pacientes diagnosticados con carcinoma de células escamosas en cavidad bucal, que asistieron al servicio de cirugía oral y maxilofacial del Hospital Roosevelt de Guatemala, de enero 2019 a marzo 2022, n = 18



**Grafica 2.** Presencia de VPH 16 y 18 en los pacientes diagnosticados con carcinoma de células escamosas en cavidad bucal, que asistieron al servicio de cirugía oral y maxilofacial del Hospital Roosevelt de Guatemala, de enero 2019 a marzo 2022, n = 20.



## VIII. ANALISIS Y DISCUSIÓN

Se ha evidenciado en la literatura que la única localización no genito-anal, en la que se asocia al VPH como agente etiológico, corresponde a un grupo de cánceres de cabeza y cuello, entre ellos se encuentra el carcinoma de células escamosas de cavidad bucal. (Pennacchiotti et al., 2016; Termine et al., 2008) Por lo que el propósito de esta investigación fue determinar la prevalencia del virus de papiloma humano subtipos 16 y 18, en pacientes diagnosticados con carcinoma de células escamosas en cavidad bucal, que asistieron al servicio de cirugía oral y maxilofacial del Hospital Roosevelt de Guatemala, de enero 2019 a marzo 2022.

Se contó con una muestra no probabilística de bloques de parafina de 20 pacientes a los que se diagnosticó carcinoma de células escamosas en la cavidad bucal, de enero de 2019 a marzo de 2022, mayores de 18 años de edad, de ambos sexos. Se les realizaron inmuistoquímicas para detección de VPH 16 y VPH 18, de los cuales 18 fueron positivos a VPH.

Al realizar la caracterización de los pacientes con resultados positivos a VPH 16 y/o 18, se determinó que la mayoría de los pacientes eran de sexo masculino (61.1%), con edad media de 59 años. En la relación de sexo y edad, el 45.5% de los hombres estaban en el rango entre 51 – 60 años, mientras que las mujeres el 42.8% en ese mismo rango. Lo cual concuerda con lo obtenido en otros estudios, en donde se indica mayor predilección masculina (Contreras & Venegas, 2015; Li & Sturgis, 2006; Miller & White, 1996; Ringström et al., 2002), Algunos estudios arrojan hasta un 70% de predilección por hombres (Li & Sturgis, 2006; Villagómez-Ortíz et al., 2016). Con respecto a la media de edad, se encontró en los estudios Ringström y Li, en donde presentaban una edad media de 59 y 60 años, o de 60.5 años (Gillison et al., 2012; Li & Sturgis, 2006; Ringström et al., 2002)

La mayoría eran procedentes del departamento de Guatemala (44.4%), seguido por Chimaltenango (16.7%). No se encontraron estudios similares a este en población

guatemalteca, que provean datos sobre la procedencia de los pacientes. El 45.5% de los hombres provenía de Guatemala, seguido por el 18.8% de Chimaltenango. En mujeres el resultado fue de 42.8% provenientes de Guatemala.

En un artículo realizado por Mandani, de casos y controles, se estudió la relación entre factores sociodemográficos seleccionados y cáncer de cavidad oral, y demostró a través de un análisis multivariante, que, la educación particularmente la baja, las ocupaciones como agricultura y el trabajo manual, con salarios bajos, eran los principales factores de riesgo independientes. (Madani et al., 2010) Lo anterior concuerda con los resultados obtenidos en nuestro estudio, en cuanto a escolaridad o grado de educación y ocupación, se observaron resultados en donde la mayoría tiene nivel primario y diversificado con el mismo porcentaje cada uno (38.9%). La ocupación que predominó es de ama de casa (33.3%) seguidos por comerciantes (22.2%). En este estudio la relación que más se repitió entre ocupación y profesión fue para las mujeres amas de casa con educación primaria (71.4%), mientras que en hombres comerciantes con nivel diversificado (27%) En el total de la muestra, sin subdividir en base a sexo, la profesión y grado de escolaridad más relacionados fueron amas de casa con nivel primario (27.7%). Según diversas investigaciones, en general, las personas con nivel socioeconómico y grado de escolaridad bajos, muestran mayor incidencia y mortalidad, y menor calidad de vida y tasas de supervivencia, en casos de cáncer oral. (Boing & Ferreira, 2011; Vargas-Ferreira, Nedel, Etges, Gomez, et al., 2012)

En el estudio de Miller y White, se relaciona manera significativa el alcohol y tabaco en pacientes con cáncer oral que contaban con la presencia de VPH (68.9 %). (Miller & White, 1996) Villagómes y colaboradores reportan en su investigación que el 49% de los pacientes presentaban antecedente de tabaquismo; el 36%, antecedente de alcoholismo. (Villagómez-Ortíz et al., 2016) En contraste, en este estudio se observó que, de los pacientes positivos a VPH, únicamente 2 referían antecedentes de alcoholismo (11%) y ninguno de tabaco. Dando soporte a los resultados de nuestro estudio, se ha encontrado una correlación significativa entre la integración del VPH

y la reducida o ausente exposición a factores de riesgo, observándose que la presencia del VPH predice una menor tasa de consumo del alcohol y tabaco. (Gillison et al., 2012; Portugal et al., 1997; Ringström et al., 2002) En su estudio Gillison y colaboradores, reportan que los tumores VPH positivos tenían menos probabilidades de ocurrir entre bebedores moderados y fumadores intensos. (Gillison et al., 2012) Los pacientes fumadores desarrollan hiperqueratosis en las mucosas, haciendo más difícil al VPH poder ingresar a los tejidos, por lo tanto, se cree que al no fumar los individuos tienen una mayor probabilidad de desarrollar tumores relacionados con el VPH que las personas que fuman. (Vargas-Ferreira, Nedel, Etges, Gomez, et al., 2012) Diferentes estudios muestran la relación entre la infección con el VPH 16 y el canceres orofaríngeos, independientemente de otros factores de riesgo tales como el consumo de alcohol o tabaco, similares a hallazgos de otras investigaciones. (Hansson et al., 2005; M. Howard, 2010) Otros estudios concluyen que, los pacientes con positivos a VPH y cáncer oral o faríngeo, son menos propensos a consumir tabaco y alcohol en comparación con los pacientes negativos a VPH. (Benson et al., 2014) En nuestro estudio, el 100% de los pacientes positivos a VPH fueron no fumadores. Debido al tamaño de nuestra muestra, no se puede determinar si el alcohol y tabaco fueron factores de riesgo predisponentes o no.

En cuanto al sitio anatómico de lesión, este estudio mostró que, de las muestras positivas a VPH, el sitio predominante de la lesión fue en bordes laterales de lengua (44%). Similar a nuestros resultados, Miller y White describen mayores porcentajes de localización en carcinomas escamosos en cavidad bucal en el labio (36.3%) seguido por lengua (32.3%), y el sitio con mayor positividad al VPH era la lengua (29.1%) seguido por piso de la boca (19.7%). (Miller & White, 1996). Otros autores muestran mayor predilección por sitio anatómico en lengua (50%) y piso de boca en (35%). (National Cancer Institute José Alencar Gomes da Silva (INCA), 2013) en estudios como el de Hansson, se ha reportado que, sitios anatómicos como orofaringe y base de lengua, tienen una proporción atribule a relación con VPH de alto riesgo de 54%. (Hansson et al., 2005)

En nuestro estudio, la relación entre la edad y el sitio anatómico de lesión que predominó en mujeres fue la de 30 - 50 años + lesiones en bordes laterales de lengua (42.8%). En cambio, los hombres presentaron diferente distribución, entre 51 - 60 años + borde lateral de lengua, repitiéndose la misma cantidad en el rango entre 51 - 60 años + mucosa de surco yugal superior (18.18% cada uno).

Se dio a conocer que los pacientes de este estudio no se habían colocado la vacuna contra el VPH. En la literatura, no se encontraron registros relacionando vacunación con VPH y cáncer oral. En Guatemala se han autorizado tres vacunas contra VPH, que protegen principalmente contra los tipos de VPH 16 y 18 con alto riesgo. Vacuna bivalente: protege contra los tipos 16 y 18. Vacuna tetravalente: protege contra los tipos 16, 18, 6 y 11; Vacuna nonavalente: protege contra los tipos 16, 18, 31, 33, 45, 52, 53, y además 6, 11. Según la Guía de atención integral para la prevención, detección y tratamientos de lesiones precursoras de Cáncer Cérvico Uterino, publicada en 2020 se espera para el año 2030 alcanzar cobertura de vacunación de 90%, según recomendaciones de OMS-OPS. (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, 2020)

La prevalencia del virus del papiloma humano en Subtipos 16 y 18, de los pacientes que fueron diagnosticados con carcinoma de células escamosas de la cavidad bucal, en el periodo de enero 2019 a marzo 2022 en el Hospital Roosevelt, fue de 0.9. Del total de 20 pacientes que se incluyeron en el estudio, 18 pacientes dieron positivo VPH (90%). De los 2 subtipos estudiados predominó el VPH 16, que se encontró en el 100% de las muestras positivas. Aislado, el VPH 16 se encontró en el 65% de las muestras, y en conjunto con VPH 16 y VPH 18 en el 25%. El VPH 18 aislado, no se encontró en ninguna de las muestras. Estos resultados coinciden con Howard, que indica que subtipo 16 es responsable de más del 90% de los casos de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello positivos para el VPH, o con los resultados de Miller, que indican que en la mayoría de los casos se encontraba la presencia de VPH de alto riesgo 16 y 18 (80%). (M. Howard, 2010; Miller & White, 1996)

Gillison reporta que el VPH 16 se encontró en el 90% de los casos de su estudio, y el VPH 18 solo en el 2%. (Gillison et al., 2012) La detección de otros VPH oncogénicos excluyendo 16 y 18 es rara. (Kreimer et al., 2005)

## **8.1 Conclusiones**

- 8.1.1** El Virus de papiloma Humano en subtipos de alto riesgo 16 y 18 tiene una prevalencia de 0.9, y se encuentra presente en el 90% de los pacientes con carcinoma de células escamosas de la cavidad bucal del Hospital Roosevelt.
- 8.1.2** El VPH 16 es más común que el 18 en los pacientes con carcinoma de células escamosas de cavidad oral del Hospital Roosevelt.
- 8.1.3** El mayor porcentaje de pacientes que asisten al Hospital Roosevelt, con carcinoma de células escamosas de la cavidad bucal y VPH 16 y 18 son del sexo masculino, la media de edad fue 59 años.
- 8.1.4** El carcinoma de células escamosas en cavidad bucal positivo a VPH se encuentra en mayor proporción en mujeres y hombres que asisten al Hospital Roosevelt, con bajos grados de escolaridad.
- 8.1.5** La lengua es el sitio más frecuente de localización de VPH Carcinoma de células escamosas de cavidad bucal, del Hospital Roosevelt.
- 8.1.6** Los pacientes que asistieron al Hospital Roosevelt de enero 2019 a marzo 2022, positivos a VPH con Carcinoma de células escamosas en cavidad bucal no consumen alcohol ni tabaco.

## **8.2 Recomendaciones**

- 8.2.1** Realizar estudios con mayor población y muestras que determinen la prevalencia del virus VPH 16 y VPH 18 en poblaciones jóvenes y adultos.
- 8.2.2** Concientizar sobre la importancia de la prevención y vacunación contra VPH, para hombres y mujeres a través de campañas ministeriales, para disminuir el riesgo de lesiones y cáncer bucal.
- 8.2.3** Difundir información sobre los riesgos de contracción del VPH a través de programas de prevención en medios de comunicación para tener alcance a personas que no tienen acceso a educación, o son bajos grados de escolaridad.
- 8.2.4** Establecer rutinas de las inmunohistoquímicas en cada paciente con resultado positivo a carcinoma escamoso en cavidad bucal.
- 8.2.5** Capacitación a odontólogos y personal de salud sobre cómo se observan las lesiones potencialmente malignas y las lesiones en lengua, para poder detectar el cáncer en etapas iniciales.
- 8.2.6** Adquirir métodos de identificación histopatológicas con precios accesibles para que los pacientes puedan costear estudios de esta índole.

### **8.3 Alcances y limitaciones**

**8.3.1** Dentro de los límites se encuentra que algunas de las muestras de pacientes con este diagnóstico no se pudieron analizar debido a fallecimiento de pacientes, a que fueron enviadas a patólogos que no puedan ser contactados o que las muestras se encuentren en otro país.

**8.3.2** Se indica en esta investigación que debido al número bajo de casos el estimado de los resultados obtenidos sólo pueden referirse a la población estudiada en esta investigación.

## IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aggarwal, N., Yadav, J., Thakur, K., Bibban, R., Chhokar, A., Tripathi, T., Bhat, A., Singh, T., Jadli, M., Singh, U., Kashyap, M. K., & Bharti, A. C. (2020). Human Papillomavirus Infection in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: Transcriptional Triggers and Changed Disease Patterns. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 10(December). <https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.537650>
- Atienzo, P. C., María, ;, Memíje, E. V., Zambrano Galván, G., Graciela, A., Calderón, G., Araceli, I., García, M., Carlos Cuevas González, J., & Cháirez, A. P.; (2015). Presencia del Virus Papiloma Humano en la Cavidad Oral: Revisión y Actualización de la Literatura Presence of Human Papillomavirus in Oral Cavity: Review and Update of Literature. *Int. J. Odontostomat*, 9(2), 233–238.
- Benson, E., Li, R., Eisele, D., & Fakhry, C. (2014). The clinical impact of HPV tumor status upon head and neck squamous cell carcinomas. *Oral Oncology*, 50(6), 565–574. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.09.008>
- Bernal Aguirre, L. E., Mongelós-Dacunte, P. E., Alfonso Salinas, T. M., Cardozo, F., & Mendoza Torres, L. P. (2018). Optimización de una técnica de PCR convencional para detección de virus de papiloma humano tipo 16 y 18. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud*, 16(3), 6–12. [https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2018.016\(03\)06-012](https://doi.org/10.18004/mem.iics/1812-9528/2018.016(03)06-012)
- Boing, A., & Ferreira, J. (2011). Condições socioeconômicas e câncer de cabeça e pescoço: uma revisão sistemática de literatura. *Ciência & Saúde Coletiva*, 16(2), 615–622.
- Boza, Y. v, & Dds, O. (2016). Carcinoma oral de células escamosas: Reporte de caso y revisión de literatura Oral Squamous Cell Carcinoma: A Case Report and Review of Literature. *ODOVTOS-Int. J. Dent. Sc. | No.18 Special Clinical, Issue(18)*, 53–60. <https://doi.org/10.15517/ijds.v0i0.26303>
- Brad, N., Carl, A., Douglas, D., & Angela, C. (2016). *Oral and Maxillofacial Pathology* (Elsevier, Ed.; 4th ed.). Elsevier Inc.
- Bravo, L. E., Ordóñez, D., Oral, C., Aragón, N., Luz, ), García, S., Collazos, P., Luis, ), & Bravo, E. (2014). Cáncer oral en Santiago de Cali, Colombia: análisis poblacional de la tendenciade incidencia y mortalidadincidencia y mortalidad. *salud pública de méxico*, 56(5), 465–472. [www.seer.cancer.gov/](http://www.seer.cancer.gov/)

- Cárcamo, M. (2018). Epidemiología y generalidades del tumor de cabeza y cuello. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 29(4), 388–396. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2018.06.009>
- Chacón, J., Sanz, I., Rubio, M. D., De La Morena, M. L., Díaz, E., Mateos, M. L., & Baquero, F. (2007). Detección y genotipado del virus del papiloma humano de alto riesgo en muestras de lesiones cervicales. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 25(5), 311–316. <https://doi.org/10.1157/13102266>
- Contreras, W., & Venegas, B. (2015). Virus Papiloma Humano en Cáncer Oral y Orofaringeo. Revisión de la Literatura Human Papilloma virus in Oral and Oropharyngeal Cancer. Review of the Literature. *Int. J. Odontostomat*, 9(3), 427–435. <https://doi.org/10.4067/S0718-381X2015000300012>
- de Abreu, P. M., Có, A. C. G., Azevedo, P. L., do Valle, I. B., de Oliveira, K. G., Gouvea, S. A., Cordeiro-Silva, M. F., Louro, I. D., de Podestá, J. R. V., Lenzi, J., Sena, A., Mendonça, E. F., & von Zeidler, S. L. V. (2018). Frequency of HPV in oral cavity squamous cell carcinoma. *BMC Cancer*, 18(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4247-3>
- De la Fuente, J., Ramirez, M. de los A., Muñoz Mujica, P., Patron, C., & Acosta, L. (2014). Aumento de la incidencia de carcinoma oral de células escamosas Increased incidence of oral squamous cell carcinoma. *Salud(i)Ciencia*, 20, 636–642.
- Del Pilar Archila Gómez, M., Carolina, J., & Ruiz, N. (2008). Artículo de investigación Inmunohistoquímica con P16ink4a, VIROACTIV® y Ki67. *Repertorio de Medicina y Cirugía*, 17(3), 135–143.
- Du, E., Mazul, A. L., Farquhar, D., Brennan, P., Anantharaman, D., Abedi-Ardekani, B., Weissler, M. C., Hayes, D. N., Olshan, A. F., & Zevallos, J. P. (2019). Long-term Survival in Head and Neck Cancer: Impact of Site, Stage, Smoking, and Human Papillomavirus Status. *Laryngoscope*, 129(11), 2506–2513. <https://doi.org/10.1002/lary.27807>
- Fakhry, C., Westra, W. H., Li, S., Cmelak, A., Ridge, J. A., Pinto, H., Forastiere, A., & Gillison, M. L. (2008). Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *Journal of the National Cancer Institute*, 100(4), 261–269. <https://doi.org/10.1093/jnci/djn011>
- Figuro Ruiz, E., Carretero Peláez, M. Á., Cerero Lapiedra, R., Esparza Gómez, G., & Moreno López, L. A. (2004). Efectos del consumo de alcohol etílico en la cavidad oral: Relación con el cáncer oral. *Medicina Oral*, 9(1), 14–23.

- García-Cuellar, C. M., González-Ramírez, I. D. C., & Granados-García, M. (2009). VPH y los Carcinomas de Cavidad Bucal y Bucofaringe. *Cancerología Revista del Instituto Nacional de Cancerología*, 30(22), 181–191.  
<http://www.incan.org.mx/revistaincan/elementos/documentosPortada/1272302362.pdf>
- Gillison, M. L., Koch, W. M., Capone, R. B., Spafford, M., Westra, W. H., Wu, L., Zahurak, M. L., Daniel, R. W., Viglione, M., Symer, D. E., Shah, K. V., & Sidransky, D. (2012). Evidence for a Causal Association Between Human Papillomavirus and a Subset of Head and Neck Cancers. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(9), 709–720. <http://jnci.oxfordjournals.org/>
- Godinez, R. (2012). *Cáncer oral en pacientes del INCAN [Licenciatura ]*. Universidad Mariano Galvez.
- González Díaz, M., Motta Vargas, L. A., Moreno Torres, A., Chala Galindo, A. I., Tupaz Erira, H. A., & García Robayo, D. A. (2015). La infección por virus del papiloma humano afecta el pronóstico del cáncer orofaríngeo escamocelular. Revisión de la literatura / Human Papillomavirus Infection Affects Squamous Oropharyngeal Cancer Prognosis. Literature Review. *Universitas Odontologica*, 33(71), 67.  
<https://doi.org/10.11144/javeriana.uo33-71.ivph>
- Hansson, B. G., Rosenquist, K., Antonsson, A., Wennerberg, J., Schildt, E. B., Bladström, A., & Andersson, G. (2005). Strong association between infection with human papillomavirus and oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma: A population-based case-control study in southern Sweden. *Acta Oto-Laryngologica*, 125(12), 1337–1344.  
<https://doi.org/10.1080/00016480510043945>
- Hernandez, Y. (2012). *Detección y tipificación de virus del papiloma humano en pacientes con diagnóstico de cáncer cérvico uterino en el Instituto de Cancerología (INCAN) de Guatemala por medio de PCR anidado multiple*. Universidad San Carlos De Guatemala.
- Howard, J. D., & Chung, C. H. (2012). Biology of Human Papillomavirus-Related Oropharyngeal Cancer. *Seminars in Radiation Oncology*, 22(3), 187–193.  
<https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2012.03.002>
- Howard, M. (2010). El cáncer bucal y su asociación con el virus del papiloma humano. *Revista Científica Odontologica*, 6(2), 73–81.
- Huang, S. H., & O'Sullivan, B. (2017). Overview of the 8th Edition TNM Classification for Head and Neck Cancer. En *Current Treatment Options in Oncology* (Vol. 18, Número 7). Springer New York LLC.  
<https://doi.org/10.1007/s11864-017-0484-y>

- Ilesanmi, A. O, Hawkins, D. A., & Lessey, B. A. (1993). Immunohistochemical Markers of Uterine Receptivity in the Human Endometrium. *Microscopy research and technique*, 25, 208–222.
- Instituto Nacional del Cáncer. (2015, enero 18). Virus del papiloma humano y el cáncer. NCI. <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/riesgo/germenes-infecciosos/vph-y-cancer>
- Kreimer, A. R., Clifford, G. M., Boyle, P., & Franceschi, S. (2005). Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14, 467–475.  
<http://cebp.aacrjournals.org/content/14/2/467>  
<http://cebp.aacrjournals.org/content/14/2/467.full.html#ref-list-1>  
<http://cebp.aacrjournals.org/content/14/2/467.full.html#related-urls>
- Li, G., & Sturgis, E. M. (2006). The Role of Human Papillomavirus in Squamous Carcinoma of the Head and Neck. *Current Oncology Reports*, 8, 130–139.
- Lifsics, A., Groma, V., Cistjakovs, M., Skuja, S., Deksnis, R., & Murovska, M. (2021). Identification of high-risk human papillomavirus dna, p16, and e6/e7 oncoproteins in laryngeal and hypopharyngeal squamous cell carcinomas. *Viruses*, 13(6). <https://doi.org/10.3390/v13061008>
- López, R. (2021). Lesiones potencialmente malignas de la cavidad bucal. *encia en la frontera: revista de ciencia y tecnología de la UACJ. Suplemento I*, 1, 141–147.
- Madani, A. H., Dikshit, M., Bhaduri, D., Jahromi, A. S., & Aghamolaei, T. (2010). Relationship between selected socio-Demographic Factors and cancer of Oral cavity-A case control study. *Cancer Informatics*, 9, 9–163.  
<http://www.la-press.com>.  
<http://www.la-press.com>.
- Marina, C., & Díaz, M. (2013). Comparación de pruebas para la detección de Virus de Papiloma Humano (VPH) en cervix y orina de mujeres infectadas con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) [Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias, Instituto de Biotecnología Bogotá]. <https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/60070/01186900.2013.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Mazzei, P., Juchli, M., Ramírez, Z., Marengo, R., Moreno, J., Barrios, S., Adler, I., García, A., Muiño, A., Cuello, M., Avagnina, A., Elsner, B., Denninghoff, V., & Monge, F. (2016). Lesiones por virus de papiloma humano de la vía aerodigestiva superior, incidencia de subtipos TT - Human papilloma virus related lesions of the upper aerodigestive tract, incidence of subtypes TT - Lesões por vírus do papiloma humano do trato aerodiges. *Revista Federação Argentina de Sociedades de Otorrinolaringologia*, 23(2), 5–12.

- Miller, C. S., & White, D. K. (1996). Human papillomavirus expression in oral mucosa, premalignant conditions, and squamous cell carcinoma A retrospective review of the literature. *Oral Surgery Oral Medicine Pathology*, 82(1), 57–68.
- Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. (2020). Guía de atención integral para la prevención, detección y tratamientos de lesiones precursoras de Cáncer Cérvico Uterino. En Programa Nacional De Salud Reproductiva (2; Vol. 2).
- Moreno, G., Esperanza, M., Valdés, S., Nahúm, E., Carrillo, L., & Morales, A. H. (2022). Carcinoma oral de células escamosas, gravedad del diagnóstico tardío : reporte de caso y revisión de la literatura Carcinoma oral de células escamosas , gravedad del diagnóstico tardío : reporte de caso y revisión de la literatura *Oral squamous cells car.* 28(2021), 0–10.
- Mungarro G, Muñiz K, Garcia A, Espinosa L, Donohue A, Cuevas J, & Fornelli L. (2019). El carcinoma oral de células escamosas como un reto diagnóstico en nuestra población: una revisión de literatura. *Ciencia en la frontera: revista de ciencia y tecnología de la UACJ*, 16(1), 21–31. <http://erevistas.uacj.mx/ojs/index.php/cienciafrontera/article/view/3919/3134>
- Napier, L., Costa Reis, da v, López Alvarenga, R. V., Paiva, N., & Horizonte, B. (2010). Carcinoma escamocelular bucal diagnosticado precozmente Oral squamocellular carcinoma with early diagnosis. En *Revista Cubana de Estomatología* (Vol. 47, Número 3). <http://scielo.sld.cu>
- National Cancer Institute José Alencar Gomes da Silva (INCA). (2013). Cancer in Brazil Cancer in Brazil. Data from the Population-Based Registries executive summary. Ministry of Health (4a ed., Vol. 4). Ministerio de Salud. [www.inca.gov.br](http://www.inca.gov.br)
- Nygård, M., Aagnes, B., Bray, F., Moller, B., & Mork, J. (2012). Population-based evidence of increased survival in human papillomavirus-related head and neck cancer. *European Journal of Cancer*, 48(9), 1341–1346. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.03.014>
- Ortiz Hidalgo, C. (2018, marzo). Breve nota sobre la historia de la inmunohistoquímica. *Patología Revista Latinoamericana*, 56(2), 46–59. [www.revistapatologia.com](http://www.revistapatologia.com)
- Pennacchiotti, D. G., Sáez, R., Martínez, M. J., Cárcamo, M., & Montes, R. (2016). Prevalencia del Virus Papiloma Humano en pacientes con diagnóstico de carcinoma escamoso de la cavidad oral. *Revista Chilena de Cirugía* , 68(2), 137–142.

- Perez-Ordóñez, B., & Marchese, N. (2013). Diagnostic Pathology: Head and Neck. En *Journal of Clinical Pathology* (Vol. 66, Número 9). <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2011-200515>
- Piña, A. R., Jimenez, L. S., Mariano, F. V., De Andrade, B. A. B., Carlos, R., Altemani, A., & De Almeida, O. P. (2016). Human papillomavirus in tonsillar squamous cell carcinomas from Guatemala and Brazil. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 121(4), 412–418. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2015.12.002>
- Portugal, L., Goldenberg, J., Wenig, B., Ferrer, K., Nodzenski, E., Sabnani, J., & Javier, C. (1997). Human Papillomavirus Expression and p53 Gene Mutations in Squamous Cell Carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 123, 1230–1233.
- Ragin, C. C. R., & Taioli, E. (2007). Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: Review and meta-analysis. *International Journal of Cancer*, 121(8), 1813–1820. <https://doi.org/10.1002/ijc.22851>
- Rebolledo Cobos, M., Arango Fernández, H., Rebolledo Cobos, R., & Alonso Brujes, I. (2016). Rol del virus del papiloma humano en el desarrollo de carcinoma oral: Una revisión. *Avances en Odontoestomatología*, 32(3), 135–144.
- Ressler, S., Scheiden, R., Dreier, K., Laich, A., Müller-Holzner, E., Pircher, H., Morandell, D., Stein, I., Viertler, H. P., Santer, F. R., Widschwendter, A., Even, J., Jansen-Dürr, P., Capesius, C., & Zwerschke, W. (2007). High-risk human papillomavirus E7 oncoprotein detection in cervical squamous cell carcinoma. *Clinical Cancer Research*, 13(23), 7067–7072. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-1222>
- Reyes Rojas, M. (2014). “Asociación entre la detección de Virus Papiloma Humano y la expresión de p16, pRb, p53 y Ki-67 en Carcinoma Oral de Células Escamosas” [Magister en ciencia odontológicas mención patología y medicina oral]. Universidad de Chile.
- Ringström, E., Peters, E., Hasegawa, M., Posner, M., Liu, M., & Kelsey, K. T. (2002). Human Papillomavirus Type 16 and Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Clinical Cancer Research*, 8, 3187–3192. <http://aacrjournals.org/clincancerres/article-pdf/8/10/3187/2081541/df1002003187.pdf>
- Rodrigues, L. C., de Gois Speck, N. M., de Azevedo Focchi, G. R., Schimidt, M. A., Marques, R. M., & Lascasas Ribalta, J. C. (2016). Immunoexpression of HPV 16/18 E6 and E7 oncoproteins in high-grade cervical squamous

- intraepithelial lesions in HIV-positive women. *Genetics and Molecular Research*, 15(1). <https://doi.org/10.4238/gmr.15017220>
- Sanketh, D., Patil, S., Rao, R., & Amrutha, N. (2014). Analysis of human papilloma virus in oral squamous cell carcinoma using p16: An immunohistochemical study. *Journal of International Society of Preventive and Community Dentistry*, 4(1), 61. <https://doi.org/10.4103/2231-0762.131269>
- Sarradin, V., Siegfried, A., Uro-Coste, E., & Delord, J. P. (2018). WHO classification of head and neck tumours 2017: Main novelties and update of diagnostic methods. *Bulletin du Cancer*, 105(6), 596–602. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2018.04.004>
- Smith, J. S., Melendy, A., Rana, R. K., & Pimenta, J. M. (2008). Age-Specific Prevalence of Infection with Human Papillomavirus in Females: A Global Review. *En Journal of Adolescent Health* (Vol. 43, Número 4 SUPPL., p. S5.e1-S5.e62). Elsevier USA. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2008.07.009>
- Smith, T. J., Mendez, A., Donald, C., & Nagel, T. H. (2017). HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Journal of the American Academy of Physician Assistants*, 30(1), 14–19. <https://doi.org/10.1097/01.JAA.0000510985.76167.ed>
- Sritippho, T., Chotjumlong, P., & Iamaroon, A. (2015). Roles of human papillomaviruses and p16 in oral cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16(15), 6193–6200. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.15.6193>
- Tanaka, T. I., & Alawi, F. (2018). Human Papillomavirus and Oropharyngeal Cancer. *Dental Clinics of North America*, 62(1), 111–120. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2017.08.008>
- Termine, N., Panzarella, V., Falaschini, S., Russo, A., Matranga, D., Lo Muzio, L., & Campisi, G. (2008). HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: A meta-analysis (1988-2007). *En Annals of Oncology* (Vol. 19, Número 10, pp. 1681–1690). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn372>
- Vargas-Ferreira, F., Nedel, F., Etges, A., Gomes, A. P. N., Furuse, C., & Tarquinio, S. B. C. (2012). Etiologic factors associated with oral squamous cell carcinoma in non-smokers and non-alcoholic drinkers: A brief approach. *Brazilian Dental Journal*, 23(5), 586–590. <https://doi.org/10.1590/S0103-64402012000500020>

- Villagómez-Ortíz, V. J., Paz-Delgadillo, D. E., Marino-Martínez, I., Ceseñas-Falcón, L. Á., Sandoval-de la Fuente, A., & Reyes-Escobedo, A. (2016). Prevalencia de infección por virus del papiloma humano en carcinoma espinocelular de cavidad oral, orofaringe y laringe. *Cirugía y Cirujanos*, 84(5), 363–368. <https://doi.org/10.1016/j.circir.2016.01.006>
- Yang, L., Zhu, Y., Bai, Y., Zhang, X., & Ren, C. (2017). The clinical application of HPV E6/E7 mRNA testing in triaging women with atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intra-epithelial lesion Pap smear: A meta-analysis. En *Journal of Cancer Research and Therapeutics* (Vol. 13, Número 4, pp. 613–620). Medknow Publications. [https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT\\_56\\_17](https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_56_17)

## X. ANEXOS

### 10.1 Ficha de recolección de datos

Universidad San Carlos de Guatemala  
Facultad De Odontología  
Escuela de estudios de postgrado  
Maestría en cirugía Oral y Maxilofacial



**Departamento de Estomatología  
Hospital Roosevelt**

Fecha: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

#### 1. Datos generales

- 1.1 Número de registro hospitalario:  
1.2 Sexo: Hombre  Mujer   
1.3 Edad: (años)  
1.3 Lugar de procedencia:  
1.5 Grado de escolaridad:  
1.6 Profesión u ocupación:  
1.7 Vacuna contra VPH: si  no

#### 2 Factores de riesgo relacionados al paciente (marcar con X el correspondiente, si la respuesta es "sí" indicar hace cuanto tiempo consume o cuanto tiempo consumió):

- 2.1 Alcohol: Sí  No  Hace cuanto: cantidad de alcohol:  
2.2 Tabaco: Sí  No  Hace cuanto: número de cigarrillos al día:

#### 3 Datos de la muestra

- 3.1 Sitio anatómico de la lesión en cavidad oral  
3.1.1 Trígono retromolar   
3.1.4 Piso de boca   
3.1.5 Bordes laterales de lengua

- 3.1.6 Vientre de lengua
- 3.1.7 Dorso de lengua
- 3.1.8 Paladar blando
- 3.1.9 Mucosa de surco yugal superior
- 3.1.10 Mucosa de surco yugal inferior
- 3.1.11 Reborde alveolar superior
- 3.1.10 Reborde alveolar inferior
- 3.1.11 Paladar duro
- 3.1.12 Otros: \_\_\_\_\_

3.2 Número de reporte histopatológico:

3.3 Diagnóstico Histopatológico:

3.4 Diagnóstico realizado por:

**4 Resultado de Inmunohistoquímica** (marcar con X el resultado correspondiente)

4.1 VPH 16 positivo:

4.2 VPH 18 positivo:

4.3 VPH 16 y 18 negativo

## 10.2 Cortes histológicos inmunohistoquímicas

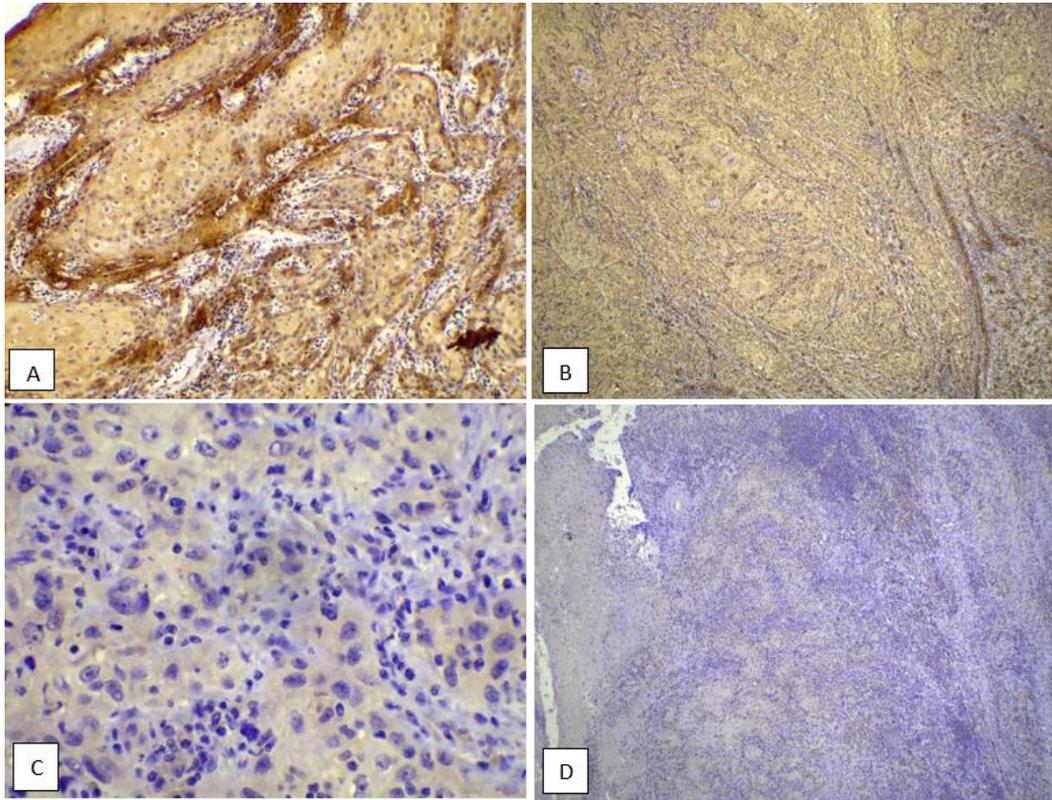


IMAGEN 1. Cortes histopatológicos paciente 1 inmunohistoquímicas, A y B VPH 16 E6, donde se observa tinciones citoplásmica y nuclear positivas. C y D VPH 18 E6 negativos. *Imágenes cortesía Dra. Ileana Hurtado.*

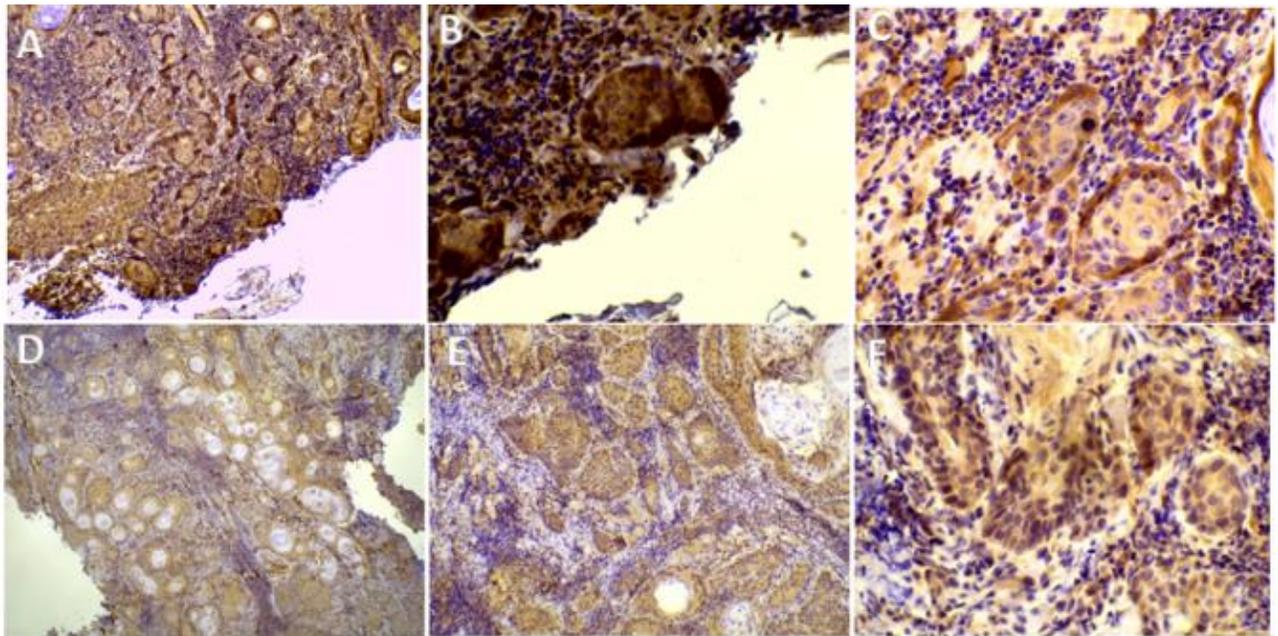


IMAGEN 2. Cortes histopatológicos Inmunohistoquímica paciente #13, A, B y C VPH 16 E6, donde se observan tinciones citoplásmicas y nucleares positivas. D, E y F VPH 18 E6 positivos. En imagen D se logra observar presencia de coilocitos. *Imágenes cortesía Dra. Ileana Hurtado*



Escuela de Estudios de Postgrado  
 Facultad de Odontología  
 Universidad de San Carlos de Guatemala

**PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN  
 HOJA DE FIRMAS**

Título del Protocolo de Investigación:

Prevalencia del uso de papiloma humano subtipos 16 y 18 en  
 pacientes diagnosticados con carcinoma de células escamosas en  
 cavidad bucal que asistieron al servicio de cirugía maxilofacial  
 del Hospital Roosevelt de Guatemala de enero 2019 a marzo 2022

Profesor Asesor:

Jaime Enrique matta RIOS

Ileana del Rosario Pineda Castillo

(nombre completo)

(firma)

Dr. Bruno Manuel Wenncke A.  
 CIRUJANO ORAL Y MAXILOFACIAL  
 Col. 2765

VoBo:

Bruno Manuel Wenncke

(nombre completo del Coordinador de la Maestría)

(firma)

Carlos Alvarado Bonilla

(nombre completo del Director de la Maestría)

(firma)



APROBACIÓN FINAL DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:

Jaime Enrique Matta Rios

Ileana del Rosario Hurtado Castillo

(nombre completo del Profesor Asesor)

(firma)

Leonel Adolfo Roldán

(nombre completo del Coordinador de Investigación)

(firma)

Bruno Manuel Wehncke

(nombre completo del Coordinador de Maestría)

(firma)

Dr. Bruno Manuel Wehncke A.  
 CIRUJANO ORAL Y MAXILOFACIAL  
 Col. 2765

Carlos Alvarado Bonilla

(nombre completo del Director de Postgrado)

(firma)

Nombres y firmas de los profesores nombrados miembros del equipo evaluador de Postgrado que aprobaron el protocolo (además de los Coordinadores y del Director):

Dra. Candy Aragón Ventura  
 CIRUJANA ORAL Y MAXILOFACIAL  
 COL. 2646

Candy Rocío Aragón Ventura



Escuela de Estudios de Postgrado  
 Facultad de Odontología  
 Universidad de San Carlos de Guatemala

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
 HOJA DE FIRMAS**

Título del Trabajo de Investigación:

Prevalencia del virus de papiloma humano subtipos 16 y 18 en pacientes diagnosticados con carcinoma de células escamosas en cavidad bucal, que asistieron al servicio de cirugía oral y maxilofacial del Hospital Roosevelt de Guatemala, de enero 2019 a marzo 2022.

APROBACIÓN FINAL DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN:

Jaime Enrique Matta Ríos Ileana Del Rosario Hurtado Castillo  
 (nombre completo del Profesor Asesor)

Dr. Jaime Enrique Matta Ríos  
 SUBDIRECTOR DE SERVICIOS  
 TÉCNICOS DE APOYO  
 HOSPITAL ROOSEVELT



(firma)

Dra. Ileana Del Rosario Hurtado Castillo  
 CIRUJANA DENTISTA  
 NO. Col. 2,401

Daniilo O. Morales Andrade

Bienvenido Arque

(nombre completo del Coordinador de Investigación)

DANILO O. MORALES ANDRADE  
 M.Sc. MEDICINA INTERNA  
 Colegiado 7131

B. Arque

(firma)

Alejandro César Contador

Dr. ALEJANDRO CURA  
 CIRUJANO MAXILOFAC.  
 COL. 3098

(nombre completo del Coordinador de Maestría)

[Firma]  
 (firma)



Carlo Alberto Ponce

(nombre completo del Director de Postgrado)

  
 (firma)



Nombres y firmas de los profesores nombrados en la terna examinadora que aprobaron la tesis final de investigación:

Juan Carlos Quiróez Hernández

(nombre completo)

  
 (firma)

Walter Ríos Molina

(nombre completo)



Dr. Walter Ríos Molina  
 M.Sc. Cirujía Oral y Maxilofacial  
 Colegiado 3,497

(firma)

Debora Almaraz Villatoro

(nombre completo)



Dr. Debora Almaraz Villatoro  
 Cirujía Oral y Maxilofacial  
 Colegiado 3796

(firma)