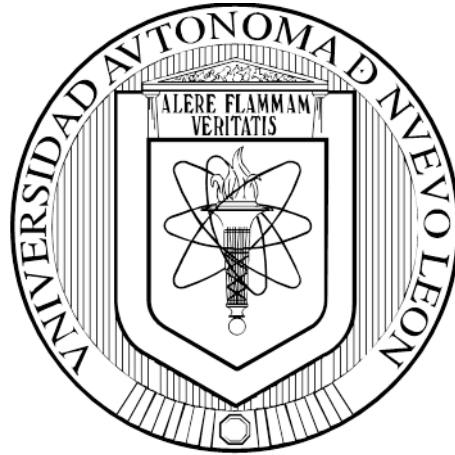


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
FACULTAD DE MEDICINA**



**LA PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO  
EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA ESPINOCELULAR  
DE CAVIDAD ORAL, OROFARINGE Y LARINGE**

**POR**

**VICENTE JOSÉ VILLAGÓMEZ ORTÍZ**

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE  
DOCTOR EN MEDICINA**

**ENERO, 2016**

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**LA PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO  
EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA ESPINOCELULAR  
DE CAVIDAD ORAL, OROFARINGE Y LARINGE**

**Por**

**DR. VICENTE JOSÉ VILLAGÓMEZ ORTÍZ**

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE  
DOCTOR EN MEDICINA**

**ENERO, 2016**

LA PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO  
EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA ESPINOCELULAR  
DE CAVIDAD ORAL, OROFARINGE Y LARINGE

**Aprobación de la tesis:**

---

**Dr. med. Carlos Alberto Montero Cantú**  
Director de la tesis

---

**Dr. med. Jorge Enrique Cruz Ponce**  
Miembro

---

**Dr. med. Mario Jesús Jr. Villegas González**  
Miembro

---

**Dr. C. Adrián Geovanni Rosas Taraco**  
Miembro

---

**Dr. med. Raquel Garza Guajardo**  
Miembro

---

**Dr. med. GERARDO ENRIQUE MUÑOZ MALDONADO**  
Subdirector de Estudios de Posgrado

## **DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mi amada esposa Verónica por el apoyo moral e incondicional que siempre me ha brindado, a mis hijos quienes son el impulso y alegría de mi trabajo. A mí estimado amigo y asesor Dr. med. Carlos Montero en su invaluable ayuda. Agradezco también al "Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud de la UANL" y al Servicio de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" por su apoyo para la realización de esta investigación y a todos los pacientes que aceptaron participar en este estudio.

## TABLA DE CONTENIDO

	Página
Capítulo I	
1.1 RESÚMEN.....	9
1.2 ABSTRACT.....	10
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN.....	11
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS.....	14
Capítulo IV	
4.1 JUSTIFICACIÓN	
4.2 OBJETIVOS	
4.3 OBJETIVO ESPECÍFICO.....	15
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
Capítulo VI	
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	19
Capítulo VII	
7. RESULTADOS.....	20
Capítulo VIII	
8. DISCUSIÓN.....	25
Capítulo IX	
9. CONCLUSIÓN.....	28

Capítulo X

10. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO. . . . .29

Capítulo XI

11. BIBLIOGRAFÍA. . . . .35

Capítulo XII

12. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO. . . . .37

Capítulo XIII

13.1 anexos CARTA DE ACEPTACIÓN  
REVISTA PARA PUBLICACIÓN . . . . .38

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla</b>	<b>Página</b>
1. Características generales de la población en estudio .....	21

## INDICE DE FIGURAS

<b>Figura</b>	<b>Página</b>
1. Distribución de localización primaria de carcinoma espinocelular de Cabeza y cuello .....	22
2. Distribución por etapas clínicas de la enfermedad al diagnóstico.....	23
3. Distribución por grupo de edad al diagnóstico de la enfermedad.....	24



## **LISTA DE ABREVIATURAS**

**PCR:** Reacción en Cadena de la Polimerasa  
**VPH:** Virus del Papiloma Humano  
**ADN:** Ácido desoxirribonucleico  
**CECC:** carcinoma epidermoide de cabeza y cuello  
**E6:** Early gene 6  
**E7:** Early gene 7  
**CACU:** Cáncer Cérvico Uterino

## **CAPÍTULO I.**

### **RESUMEN**

**Antecedentes:** El carcinoma de cabeza y cuello comprende un grupo de neoplasias que comparten un origen anatómico similar. La mayoría se originan de la mucosa del tracto Aero digestivo y más del 90% corresponden al carcinoma espinocelular, En los últimos 15 años se observó un incremento en la incidencia de carcinoma espinocelular inducido por el VPH en jóvenes, principalmente los serotipos 16 y 18 los cuales son los más estudiados en cáncer de cavidad oral y orofaringe, y los serotipos 6 y 11 en cáncer de laringe. Existen reportes en la literatura sobre el VPH como principal causa de carcinoma espinocelular principalmente de orofaringe.

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de infección por virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo en pacientes con diagnóstico de carcinoma espinocelular de cavidad oral, orofaringe y laringe.

**Material y métodos:** Estudio observacional, transversal, descriptivo, no ciego. Se determinó la prevalencia de infección por virus del papiloma humano por medio de la extracción de ADN de tejido tumoral en pacientes con carcinoma espinocelular de cavidad oral, orofaringe y laringe. Se realizó tipificación de serotipos de alto riesgo.

**Resultados:** Se aisló VPH en dos pacientes lo cual representó una prevalencia global del 4% en nuestra población y del 10% para los tumores de laringe.

**Conclusiones:** Existe una baja prevalencia de carcinoma espinocelular de cabeza y cuello asociado a infección por VPH en nuestra población. Estudios prospectivos en población más joven con cáncer de cabeza y cuello podrían aportar mayor información sobre la influencia del VPH en dicha patología.

## **ABSTRACT**

**Background:** Cancer of the head and neck comprises a group of neoplasms that share a similar anatomical origin. Most originate from the epithelium of the aerodigestive tract and 90% correspond to squamous cell carcinoma. In the last 15 years, an increase in the incidence of squamous cell carcinoma induced by HPV has been seen, mainly types 16 and 18, which are the most frequently found in cancers of the oral cavity and oropharynx, and types 6 and 11 in laryngeal cancer. There are reports in the literature in which HPV is the leading cause of oropharyngeal squamous cell carcinoma. **Objective:** Determine the prevalence of infection with high-risk human papillomavirus (HPV) in patients diagnosed with squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx and larynx. **Subjects and Methods:** An observational, cross-sectional, descriptive, unblinded study was made. Prevalence of HPV infection was determined by polymerase chain reaction (PCR) in DNA samples from tumoral tissue of patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx and larynx. A subsequent typing was performed in HPV positive samples in order to detect types 18, 16, 11 and 6, using custom primers.

**Results:** 45 patients were included. The association between laryngeal squamous cell carcinoma and HPV was established in two patients, which represented an overall prevalence of 4.4% in our population.

**Conclusions:** There is a low prevalence of HPV infection in squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx and larynx, in our population. Prospective studies on younger patients could provide more information.

## **CAPÍTULO II.**

### **Introducción**

El carcinoma de cabeza y cuello comprende un grupo de neoplasias que comparten un origen anatómico similar. La mayoría se originan de la mucosa que recubre el epitelio del tracto Aero digestivo y más del 90% corresponden al carcinoma espinocelular, ocupan el sexto lugar mundial entre las neoplasias de todas las localizaciones; el sitio afectado con más frecuencia es la cavidad oral.<sup>1</sup>

Se estima que aproximadamente 400 mil nuevos casos al año son diagnosticados en todo el mundo, con mayor prevalencia en el hombre; los sitios de origen más comunes son cavidad oral y orofaringe. En la cavidad oral, la región más afectada es la lengua, seguida de encía y piso de boca; en la orofaringe, la región amigdalina.<sup>2</sup>

En México, el 5 % de todas las neoplasias corresponden al carcinoma epidermoide de cabeza y cuello (CECC), por lo general se identifica en etapas avanzadas, sobre todo en la lengua.<sup>3</sup>

Diversos mecanismos han sido descritos en la génesis de los tumores originados en vías aerodigestivas superiores; Los efectos carcinogénicos del alcohol y el tabaco son reconocidos como los principales factores de riesgo y juegan un papel importante en su etiopatogenia debido a su potencial para inducir mutaciones en el gen supresor tumoral p53.<sup>4</sup>

Sin embargo, ahora se reconoce el rol del virus del papiloma humano como factor independiente en el desarrollo de estas neoplasias. En los últimos 15 años se ha observado un incremento en la incidencia de carcinoma espinocelular inducido por virus del papiloma humano (VPH) incrementando la frecuencia en pacientes jóvenes y en no fumadores o

bebedores. Asociado sobre todo a serotipos de alto riesgo como el subtipo viral 16. Apoyado por reportes en la literatura vinculando al VPH como principal causa de carcinoma espinocelular de orofaringe.<sup>5,6</sup>

Se conocen más de 180 subtipos virales, de los cuales más de 40 subtipos del VPH son transmitidos sexualmente e infectan el tracto ano genital y de esta forma son transmitidos a cavidad oral.<sup>7</sup>

Los VPH han sido clasificados como de alto riesgo, riesgo intermedio y bajo riesgo dependiendo de su asociación con neoplasias malignas, serotipos 16 y 18 considerados de alto riesgo se han relacionado con cáncer de cavidad oral y orofaringe mientras que los serotipos 6 y 11 considerados de bajo riesgo, al cáncer de laringe.<sup>8</sup>

El mecanismo por el cual el virus induce CECC no ha sido del todo aclarado y es controvertido, El potencial oncogénico para insertar fragmentos específicos de ADN (E6 y E7) en el genoma del huésped, teniendo como resultado la supresión de factores supresores de tumores p53 o Rb y la capacidad de inducir lesiones displásicas y neoplasias malignas.<sup>9</sup>

La mayoría de los individuos inmunocompetentes son capaces de eliminar la infección sin manifestaciones clínicas, sólo el 10% desarrollarán lesiones. La integración del ADN del virus en el genoma del huésped es un predictor de la progresión de una infección a la formación de una neoplasia.<sup>10</sup>

A pesar de incrementar el riesgo de CECC, se ha relacionado a un mejor pronóstico, los pacientes en quienes el ADN viral es detectado tienen mejor control y supervivencia, de acuerdo a un estudio realizado en Estados Unidos en el 2010, se demostró que el carcinoma espinocelular VPH positivo presentó una reducción del 58% de riesgo de muerte, mientras que la edad, índice tabáquico, y la infiltración linfática, continúan siendo factores determinantes en la supervivencia.<sup>11</sup>

Por lo tanto el objetivo del presente artículo es determinar la prevalencia de VPH de *alto riesgo* (16, 18) y *bajo riesgo* (6, 11) en pacientes con carcinoma espinocelular de cavidad oral, orofaringe y laringe.

### **CAPITULO III.**

**HIPÓTESIS:** Existe una asociación entre la infección del Virus del Papiloma Humano y pacientes con carcinoma espinocelular de cavidad oral, orofaringe y laringe.

#### **CAPÍTULO IV.**

**JUSTIFICACIÓN:** En los últimos años se ha reportado un incremento en la incidencia de cáncer de cabeza y cuello asociado a VPH de alto riesgo (6,11,16,18)

Las medidas preventivas para la infección de VPH pueden ayudar a disminuir la incidencia de cáncer de cabeza y cuello

**OBJETIVO:** Determinar la prevalencia de infección por virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo en pacientes con diagnóstico de carcinoma espinocelular de cavidad oral, orofaringe y laringe.

**OBJETIVO ESPECÍFICO:** Determinar la asociación de virus del papiloma humano de alto riesgo (6, 11, 16, 18) en pacientes con carcinoma espinocelular de cavidad oral, orofaringe y laringe



## **CAPÍTULO V.**

### **Material y métodos**

Se efectuó un estudio observacional, transversal, descriptivo, no ciego que incluyó a todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma espinocelular de cavidad oral, orofaringe y laringe que acudieron al Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del "Hospital Universitario José Eleuterio González" entre 1 enero de 2011 y 31 de diciembre de 2013, obteniendo un total de 45 pacientes.

Se incluyeron en el estudio pacientes de ambos géneros con diagnóstico histopatológico de CECC primario entre 1 de enero de 2011 a 31 de diciembre de 2013. Fueron excluidos los pacientes con carcinoma de cavidad oral, orofaringe y laringe con otro tipo histológico diferente al espinocelular, pacientes menores de 18 años y pacientes previamente radiados o que habían recibido quimioterapia.

Se realizó una historia clínica completa en cada paciente buscando intencionadamente factores de riesgo para el desarrollo de carcinoma espinocelular como alcoholismo, tabaquismo, enfermedad periodontal, presencia de papilomatosis laríngea y antecedentes familiares de CECC. Se realizó una exploración otorrinolaringológica completa, incluyendo exploración instrumentada, como endoscopio flexible mediante fibra óptica: Karl Storz RP1® y sistema de digitalización Endodigi®. Se realizó la búsqueda de material genético de VPH por la técnica de reacción en cadena de polimerasa de punto final.

La extracción de ADN de tejido tumoral fresco se realizó en nueve pacientes y en el resto se obtuvo de tejido almacenado en bloques de parafina. Se obtuvieron bloques de parafina de 10 µm de grosor, Se recolectaron en tubos de 1.5 ml, se deparafinizaron y posteriormente fueron deshidratados. Se realizó extracción de ADN por el método de proteinasa K/fenol. Se determinó la concentración de ADN por espectrofotometría en el

NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, Inc., Wilmington, DE) y una cantidad se corrió por electroforesis en gel de agarosa al 1% para evaluar visualmente su calidad. Para la detección del VPH se utilizó la técnica de PCR punto final, utilizando los iniciadores generales MY09/MY11 y GP5/GP6 para la detección de la región L1 y Cpl/CpII para detección del gen E1. Se utilizó un termociclador Eppendorf Mastercycler Gradient (Eppendorf AG, Hamburg, Alemania) para realizar las PCR.

A las muestras positivas para el virus del papiloma humano, se rastreó la presencia de los subtipos virales 6, 11, 16 y 18 mediante iniciadores específicos de VPH.

### **Muestras de ADN y análisis por reacción en cadena de la polimerasa**

El ADN fue extraído de 8 muestras frescas tumorales de las biopsias y 36 de biopsias tumorales embebidas en parafina, ambas muestras fueron extraídas usando el protocolo de K/fenol; sin embargo los bloques de parafina fueron cortados en rebanadas de 10 micras de grosor y desparafinizadas con xilol previo a la digestión de proteinasa K. La concentración de ADN fue determinada por espectrofotometría usando NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, Inc., Wilmington, DE). Corriendo a su vez una pequeña cantidad en gel de agarosa al 1% para electroforesis y valorando su calidad. Para la detección del VPH se utilizó la técnica de PCR de punto final con iniciadores generales MY09/MY11 (MY09: 5'-CGTCCMARRGGAWACTGATC-3', MY11: 5'-GCMCAGGGWCATAAAYAATGG-3') and GP5/GP6 (GP5 5'-TTTGTTACTGTGGTAGATACTAC-3'; GP6 5'-GTAGTATCTACCACAGTAACAAA-3') para detectar el gen viral L1 y Cpl/CpII (Cpl: TTATCAWATGCCCAYTGTACCAT-3'; CpII: 5'- G ATGTTAATWSAGCCWCCAAAATT-3') los iniciadores para la detección del Gen E1. PCR se realizó utilizando termociclador de gradiente Eppendorf (Eppendorf AG,

Hamburg, Germany) y GoTaq-GreenMaster Mix (PROMEGA, USA), de acuerdo a los protocolos recomendados por la compañía manufacturera.

Una vez identificadas las muestras positivas para el VPH por cualquiera de los iniciadores generales (MY, GP y CP), la presencia de los subtipos virales 6, 11, 16 y 18 se determinó por PCR empleando iniciadores específicos diseñados para identificar un fragmento dentro del genoma viral de la región larga de control específico para dichos subtipos (VPH-6 5'-TATTCGTACCGGTGTTAAGCGCC-3'/5'-TTGGCAGGGCAATGTGTACCTG-3', VPH-11 5'-GCTGTGTCTAAGCCCTCTACAG-3'/5'-GTACCTTGGCACACAACATATGG-3', VPH-16 5'-ACCTCATCTACCTCTACAACCTGC-3'/5'-GGCAAGCAGTGCAGGTC AGG-3' y VPH-18 5'-AACCTGCCAAGCGTGTGCGTG - 3'/5'-TAAGCCAAAGGCAACCGAAATCG-3').

## **CAPÍTULO VI**

### **Análisis estadístico**

Para analizar las características de la muestra se utilizó la estadística descriptiva utilizando las medianas y rangos para variables continuas y porcentaje para las variables categóricas, además de medias y desviación estándar según la variable descrita. Se utilizó el programa IBM SPSS Statics versión 20.0.

## **CAPÍTULO VII**

### **Resultados**

Se analizaron un total de 45 pacientes, 32 hombres y 13 mujeres, la mediana de edad fue de 58 años. El 49% de los pacientes presentaban antecedente de tabaquismo, 36% con antecedente de alcoholismo y la enfermedad periodontal se encontró en 76% de los pacientes. El resto de las características demográficas de los pacientes se encuentra en la tabla 1. Los sitios de localización encontrados fueron: laringe en 19 pacientes, representando el 42.2%, lengua en 12 pacientes, amígdala y labio con 4 cada uno, piso de boca, paladar duro y reborde alveolar 2 pacientes (Figura 1). La distribución por etapa clínica de la enfermedad al momento del diagnóstico fue: 17 pacientes en etapa clínica IV, 11 pacientes en etapa III, 10 pacientes en etapa II y 7 en etapa I . (Figura 2). La infección por VPH se detectó en 2 pacientes (4.4%), ambos diagnosticados con cáncer de laringe. El subtipo viral detectado en ambos pacientes fue el tipo 11. En la figura 3 se muestra la distribución por grupo de edad al diagnóstico.

<b>Características</b>	<b>Pacientes (N = 45)</b>
Edad (años)	58 (39 – 92)
Género (%)	
Masculino	32 (71)
Femenino	13 (29)
Factores de riesgo, N (%)	
Alcoholismo	16 (36)
Tabaquismo	22 (49)
Enf. Periodontal	34 (76)
VPH +, N (%)	2 (4.4)

**Tabla 1. Características generales de la población en estudio**

### Localización de carcinoma de cabeza y cuello

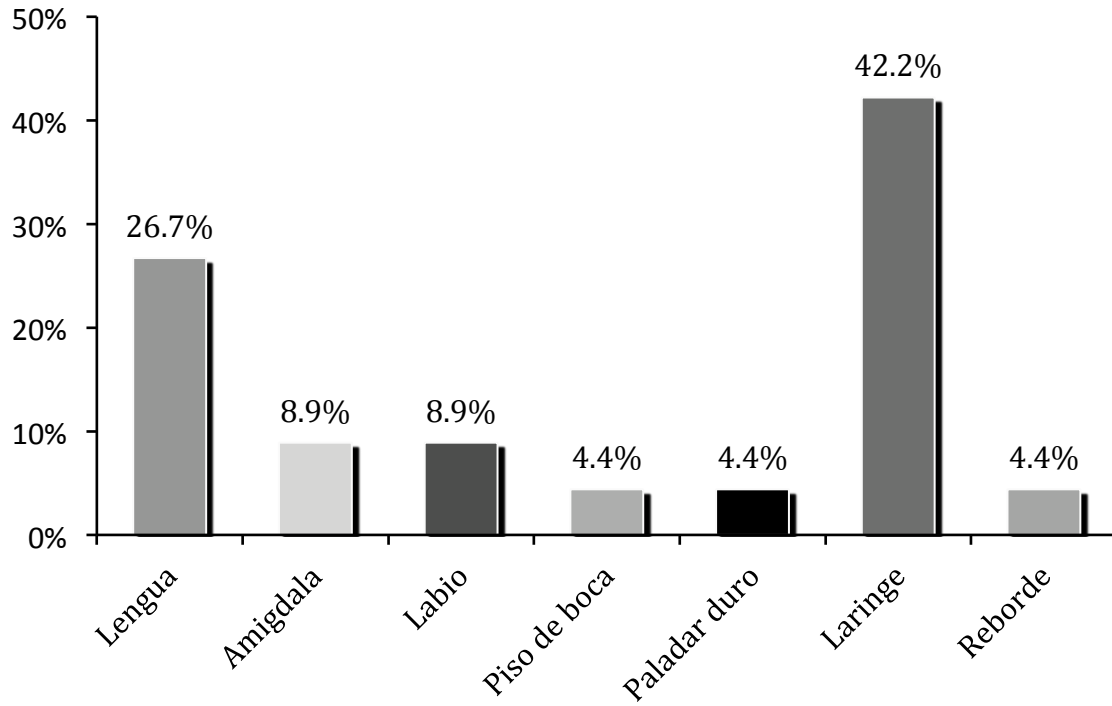


Figura 1. Distribución de localización primaria de carcinoma espinocelular de cabeza y cuello

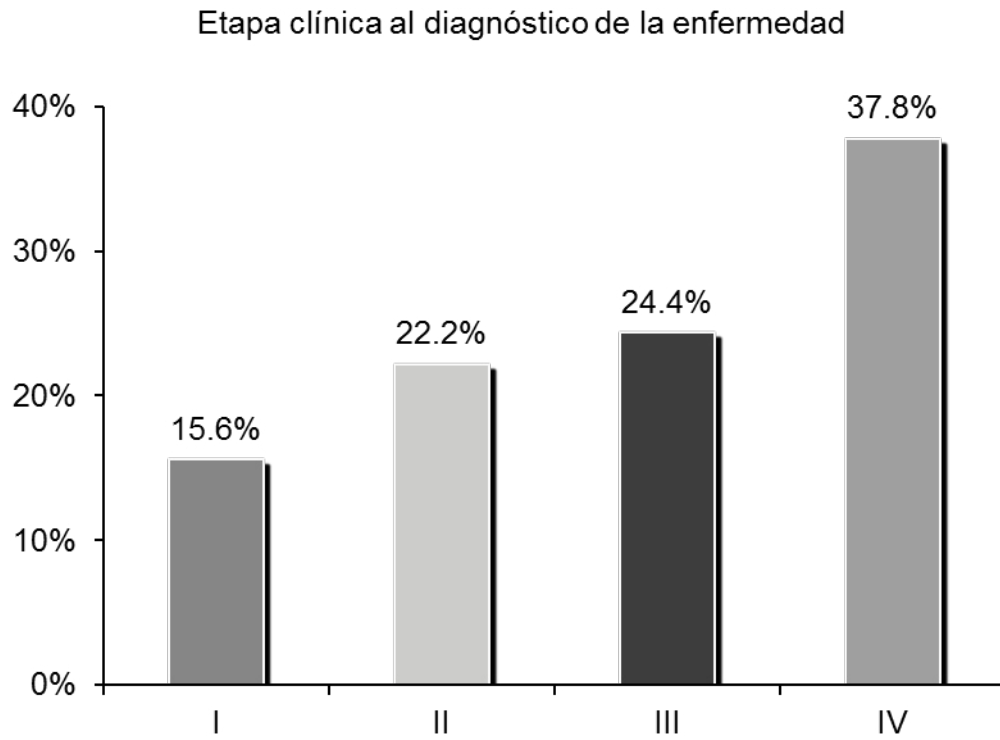


Figura 2. Distribución por etapas clínicas de la enfermedad al diagnóstico.



Etapa clínica al diagnóstico de la enfermedad

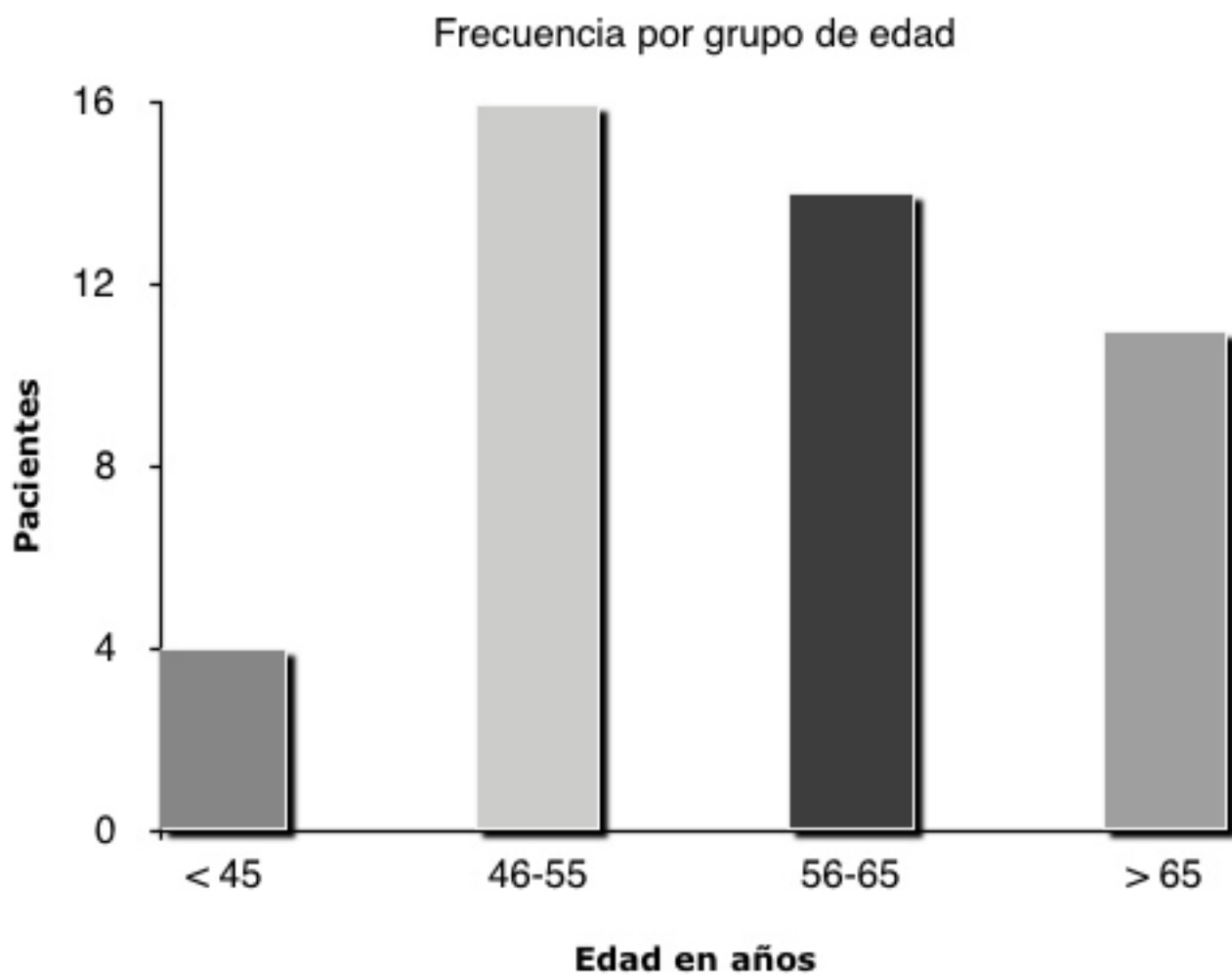


Figura 3. Distribución por grupo de edad al diagnóstico de la enfermedad.

## **CAPÍTULO VIII.**

### **Discusión**

La prevalencia encontrada de cáncer de cabeza y cuello según su localización descrita por Parkin et al, en globocan 2000, resalta la cavidad oral como el sitio más comúnmente afectado (50%), concordando con nuestros resultados (57.8%). El cáncer de laringe se detectó en 42.2% de nuestra población a diferencia del 32% reportado por este mismo estudio<sup>1</sup>.

En la mayoría de nuestros pacientes (62%) se detectó en una etapa clínica avanzada (etapa III y IV), Esto se ve reflejado en las condiciones de nuestra población, caracterizada por un nivel socioeconómico bajo, con difícil acceso a centros hospitalarios de alta especialidad lo que permite el avance de la enfermedad hasta etapas avanzadas.

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de CECC. El 90 % de los cánceres de la cavidad oral en hombres y 60 % en mujeres se atribuyen al consumo del tabaco<sup>12</sup>. El hábito de colocarse tabaco en la mucosa oral (sublingual o en el carrillo) aumenta el riesgo de cuatro a seis veces más de cáncer de la cavidad oral en labios, lengua y mucosa de carrillo; este hábito es infrecuente en México pero popular en algunas regiones de Estados Unidos y Europa<sup>13</sup>, en nuestra población no encontramos pacientes dicho hábito.

El consumo de alcohol se asocia a incremento en el riesgo de padecer CECC, segundo agresor en importancia después del tabaco. El riesgo de cáncer en bebedores es seis veces mayor que en no bebedores, y el riesgo de muerte por cáncer de orofaringe es cuatro veces mayor en los bebedores por lo tanto hay una relación estrecha con el carcinoma espinocelular originado en la cavidad oral, orofaringe, hipofaringe y supraglotis<sup>14</sup>.

La intoxicación alcohol-tabaco es sinérgica en la génesis del carcinoma epidermoide disparando el riesgo relativo a 16 veces con su combinación<sup>15</sup>.

Observamos en nuestra población una prevalencia de 35% de bebedores y 51% de fumadores. Existe también una prevalencia cáncer en el género masculino del 71%, concordando con lo descrito en la literatura. Sabemos que hay un incremento en la incidencia de cáncer de cabeza y cuello en la mujer debido al aumento en el hábito tabáquico llevando la relación 6:1 en los años sesenta a 4:1 en la actualidad en relación al hombre<sup>16, 17</sup>. En nuestro trabajo la relación aproximada hombre:mujer fue de 3:1 con inclinación hacia el género masculino.

Al inicio de la década de los ochenta, poco después del reconocimiento del VPH como factor etiológico del cáncer cérvico uterino (CACU), se reconoció la participación de este virus en el cáncer de cabeza y cuello, de acuerdo a lo descrito por Syrjänen y col<sup>18</sup>.

Sin embargo a pesar de los esfuerzos para disminuir el índice de uso de tabaco, se ha disparado 3 veces el desarrollo de cáncer en orofaringe y amígdalas palatinas tanto en los Estados Unidos como en Europa<sup>19, 20</sup>.

De acuerdo a un meta-análisis realizado por Termine y col. en el 2008 estableció una prevalencia del HPV en cáncer de cabeza y cuello originados en cavidad oral, faringe o laringe del 34.5%<sup>21</sup>

Los subtipos virales más frecuentes son el 16 y 18 en cabeza y cuello, teniendo la capacidad de inmortalizar a la célula infectada debido a sus oncogenes E6 y E7 y factores de supresión de RB y p53<sup>22, 23</sup>. Existe evidencia en la literatura de un mejor pronóstico en la

sobrevida 33% mayor en pacientes con carcinoma epidermoide con VPH (+) comparado con los VPH (-) <sup>24</sup>.

La infección por VPH se detectó en 2 pacientes (4.4%), ambos diagnosticados con cáncer de laringe. El subtipo viral detectado en ambos pacientes fue el tipo 11. Para el resto de los tumores no se estableció una asociación con VPH lo cual difiere con lo reportado en la literatura. Los pacientes en los que se identificó VPH tenían el antecedente de papilomatosis laríngea con displasia severa que progresó a carcinoma epidermoide. Estos pacientes fueron detectados en un estadio temprano (etapas clínicas I y II).

Los posibles motivos por los cuales no se aisló VPH en la mayoría de nuestra población pudiera deberse a varios factores; primero, el virus es epigenético al inicio de la infección y por consiguiente es posible detectarlo en el ADN celular mucho antes de inducir lesiones displásicas; una vez integrado al genoma del huésped y producir cambios en la morfología celular es más difícil su detección como se reporta Koskinen y colaboradores en un estudio reportado en el 2003 <sup>25</sup>.

Otro punto a considerar es la mediana de edad de nuestros pacientes (58 años), debido a que el VPH se ha aislado en general en población más joven <sup>5,6</sup>.

## **CAPÍTULO IX.**

### **Conclusión**

La frecuencia por localización de los diferentes CECC fue similar a lo reportado en la literatura, predominando la cavidad oral como sitio afectado. Se encontró una alta incidencia de los factores de riesgo típicamente mencionados (tabaquismo, alcoholismo, enfermedad periodontal), siendo la enfermedad periodontal el más frecuentemente encontrado. El VPH solo fue aislado en 4.4% de nuestros pacientes, sin embargo la mediana de edad de la población estudiada era alta; el VPH ha sido aislado en población más joven con diagnóstico de carcinoma de cabeza y cuello. Realizar estudios prospectivos en pacientes de menor edad pudiera esclarecer mejor el papel de dicho virus en esta enfermedad.

## CAPÍTULO X.

### Carta consentimiento Informado

## **CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LA PLANTILLA**

### **CONSENTIMIENTO PARA SER UN SUJETO EN LA INVESTIGACIÓN**

*Este documento se presenta de conformidad con el artículo 100 Sección IV de la Ley General de Salud en vigor con la última modificación del mismo, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 28 de junio del 2005. El consentimiento informado por escrito debe ser obtenido de la sujeto en quien se llevará a cabo la investigación, o de su representante legal en el caso de incapacidad legal de la sujeto, una vez que hayan sido informados de los objetivos de la investigación y de las posibles consecuencias positivas o negativas que podría tener para su salud.*

*Esta forma de consentimiento describe el estudio de investigación y su papel como participante. Por favor lea este formulario cuidadosamente. No dude en hacer cualquier pregunta con respecto a la información proporcionada. Esto debería estimular sus preguntas. Su médico, enfermera, o una persona del equipo le describirá el estudio y responderá a sus preguntas.*

---

#### **1.- CONSENTIMIENTO INFORMADO**

*“ Prevalencia de Infección por Virus del papiloma humano en carcinoma espinocelular de Cavidad oral y Laringe“*

*Se le pide participar en un estudio de investigación. Antes de dar su consentimiento para ser voluntario, es importante que lea la siguiente información y hacer tantas preguntas como sea necesario para asegurarse de que entiende lo que se le pide que haga.*

#### **2.- LOS INVESTIGADORES:**

*2.- Dr. Vicente Villagómez Ortiz: Coordinador de Pregrado/ Departamento: Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Investigador Principal*

*1.- Dra. Diana Estela Paz Delgadillo: Residente de cuarto grado/ Departamento: Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Co- autor*

*3.- Dr. Jorge Enrique Cruz Ponce: Docente/ Departamento: Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Co-director*

*3.- Dr. José Luis Treviño González: Jefe del Servicio/ Departamento: Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Co- Investigador*

*4.- Dr. Ramiro Santos Lartigue: Jefe de Enseñanza/ Departamento: Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Co-investigador*

*5.- Dr. Med. Mario Jesús Jr Villegas González: Docente/ Departamento: Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Co-investigador*

*6.- Dr. Baltazar González Andrade: Docente/ Departamento: Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Co-investigador*

*7.- Dr. Iván Marino: Investigador/ Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud de la UANL, Co- investigador*

*8.- Dr. Ceseñas Falcón: Departamento de Anatomía Patológica Co- Investigador*

*9.- Dra. Alim Rincón: Residente de Primer año de anatomía Patológica, Co-Investigador*

*Ave. Madero y Gonzalitos C.P. 64460 Monterrey, Nuevo León, México  
Tel: (81)8333 4299, 83473615, 8333 2917*

### **3.- INTRODUCCIÓN**

*Deberá de explicar de una forma clara, todo lo relacionado a su trabajo de investigación, así como estudios previos reportados en la literatura.*

### **4.- OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN**

*Este estudio está diseñado para obtener datos que nos permitan determinar la prevalencia de infección por virus del papiloma humano de alto riesgo oncogénico en cáncer de cavidad oral y laringe. Por medio de una muestra de tumor se realizará búsqueda de serotipos de alto riesgo de virus del papiloma humano y se documentara el resultado.*

*Los datos de esta investigación serán utilizados para determinar la relación de infección de virus de papiloma humano con cáncer de cavidad oral y laringe en nuestra población ya que no hay documentos que muestren un aproximado o un resultado porcentual de pacientes con este padecimiento.*

### **5.- PROCEDIMIENTOS**

*Si usted se ofrece como voluntario para participar en este estudio, se le pedirá que conteste un interrogatorio de manera correcta y veraz, caso de que su padecimiento lo requiera se tomará una muestra de tejido durante su cirugía y muestra de sangre; una parte de tejido se enviará y será analizada en el Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud de la Universidad Autónoma de Nuevo León, para realizar análisis de ADN y búsqueda de virus de papiloma humano ,principalmente de serotipos que se han relacionado con cáncer.*

*En ese cuestionario que usted contestará se registrará sus hábitos, medicamentos que se encuentra usando, antecedentes de enfermedades, consumo de tabaco, alcohol y características clínicas de su enfermedad como signos y síntomas.*

*Si usted decide que no quiere participar en el estudio, no se le penalizará, no perderá ningún beneficio ni cambiará la atención que reciba.*

*Es importante que usted este enterado que esta muestra que se tomó se usará también para realizar el diagnóstico definitivo de su enfermedad.*

### **6.- ENTRE LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS**

*Son los mismos relacionados con la toma de biopsia los cuales pueden ser dolor en el área de la lesión, inflamación, sangrado y las relacionadas con cada tipo de cirugía.*

## **7.- LOS BENEFICIOS POTENCIALES DE LA INVESTIGACIÓN/JUSTIFICACION**

*Los beneficios que se le pueden ofrecer al participar en este estudio es que usted conozca si su enfermedad tiene relación con la infección por virus del papiloma humano, participar en el estudio no le ayudará ni modificará el pronóstico de su enfermedad pero podría ayudar a personas con infección por virus del papiloma humano en el futuro.*

## **8.- CONFIDENCIALIDAD Y ALMACENAMIENTO DE DATOS**

*Todo resultado de estudio será de uso exclusivo del investigador, director de tesis, co-investigadores y colaboradores, y se mostrara solamente a usted como paciente y a los involucrados en el estudio antes mencionados. Se guardaran los estudios por como mínimo 5 años, de manera segura y solo se tendrá acceso a ellos por los involucrados en el estudio, su nombre será confidencial en los resultados del estudio, los resultados se publicaran en la investigación final de la tesis, abierto a que se publique, si es aceptado, en revistas médicas de acceso público.*

## **9.- PARTICIPACIÓN EN EL RETIRO**

*Su participación en este estudio es voluntaria. Como participante, usted puede negarse a participar en cualquier momento y la atención que reciba no cambiara. Para retirarse del estudio por favor contacte a la Dra. Diana Estela Paz Delgadillo.*

## **10.- LAS PREGUNTAS SOBRE LA INVESTIGACIÓN**

*Si usted tiene alguna pregunta acerca de la investigación, por favor hable con la Dra. Diana Estela Paz Delgadillo, Teléfono: (81)8333 4299, 8347 3615 y 83332917*

## **12.- COSTOS:**

*Participar en el estudio no tendrá ningún costo adicional para usted.*

## **13.- INCENTIVOS PARA PARTICIPAR**

*Si usted acepta participar en el estudio está apoyando a la investigación del cáncer de cabeza y cuello asociado a infección por virus del papiloma humano y así conocer mejor los mecanismos por los cuales el VPH se puede integrar a las células y ocasionar alteraciones en su genética. Con esto, contribuiremos al mayor conocimiento de este virus, a implementar mejores métodos para prevenir la infección y poder evitar el desarrollo de cáncer de cabeza y cuello.*



#### **14.- LAS RAZONES PARA LA EXCLUSIÓN DE ESTE ESTUDIO**

*Pacientes en los cuales se diagnostique un resultado histopatológico diferente al carcinoma espinocelular de cabeza y cuello.*

*Este proyecto ha sido revisado y aprobado por el Comité de Ética y el Comité de Investigación de la Facultad de Medicina y del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad de Autónoma de Nuevo León. Si usted cree que hay alguna violación a sus derechos como sujeto de investigación, puede comunicarse con el Presidente del Comité,*

*Dr. José Gerardo Garza Leal  
Presidente del Comité de Ética  
Teléfono de Contacto: 8329-4050 ext 2870-74*

*Se le ha dado la oportunidad de hacer preguntas y éstas han sido contestadas a su satisfacción. Si firma abajo indica que está de acuerdo para participar como voluntario en este estudio de investigación.*

## **PARTE 2: FIRMAS QUE DOCUMENTAN EL ACUERDO**

### **15.- ACUERDO**

*Su consentimiento para participar en la investigación será voluntario e informado. Si usted está de acuerdo en participar y si sus preguntas han sido contestadas a su entera satisfacción, usted deberá firmar esta forma. Una vez firmada la forma, usted está de acuerdo en participar en este estudio. En caso de que usted se rehúse a participar, usted podrá retirarse sin pérdida de alguno de sus beneficios médicos.*

*Una vez que usted haya consentido, usted aún tendrá el derecho de retirarse en cualquier momento sin que esto afecte su atención médica. Para retirarse, lo único que usted deberá hacer es informar a su médico de su decisión.*

*Se le ha proporcionado una copia de esta forma para quedársela y para que haga referencia a ella cuando sea necesario.*

---

<i>Fecha</i>	<i>Firma de la Sujeto</i>	<i>Nombre en letra de molde</i>
--------------	---------------------------	---------------------------------

---

<i>Fecha de molde</i>	<i>Firma del Primer Testigo</i>	<i>Nombre en letra</i>
---------------------------	---------------------------------	------------------------

---

*Relación del Primer Testigo con la Sujeto del Estudio Dirección*

---

<i>Fecha molde</i>	<i>Firma del Segundo Testigo</i>	<i>Nombre en letra de</i>
------------------------	----------------------------------	---------------------------

---

*Relación del Primer Testigo con la Sujeto del Estudio Dirección*

## **II. ASEGURAMIENTO DEL INVESTIGADOR O DEL MIEMBRO DEL EQUIPO**

*He comentado lo anterior con esta persona. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.*

\_\_\_\_\_  
*Fecha  
molde*

\_\_\_\_\_  
*Firma de la Persona que Obtuvo el  
Consentimiento/Investigador Principal*

\_\_\_\_\_  
*Nombre en letra de*

## CAPÍTULO XI

### Referencias

- 1 Parkin DM, Bray FI, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001;94: 153-156.
2. Warnakulasuriya S. Global trends in the epidemiology of oral cancer; the current position. *Oral Oncol* 2005;1:27.
3. Secretaria general de vigilancia epidemiología. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México. México: Secretaría de Salud;2011.
4. Tribius S, Hoffmann M. Human papilloma virus infection in head and neck cancer. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110:184–190.
5. Tomik J, Składzień J, Modrzejewski M, Konior M. Analysis of patients under 45 years of age with cancer of the larynx. *Otolaryngol Pol* 2005;59:665-669.
6. Kreimer Aimee R, Alberg Anthony J, Viscidi Raphael, Gillison Maura L. Gender differences in sexual biomarkers and behaviors associated with human papillomavirus 16, 18 and 33 seroprevalence. *Sex Transm Dis* 2004;31:247-256.
7. Andrew W. Joseph, Gypsyamber D'Souza, Epidemiology of Human Papillomavirus-Related Head and Neck Cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 2012;45:739–764.
8. Mineta H, Ogino T, Amano HM, Ohkawa Y, Araki K, Takebayashi S, et al. Human papilloma virus (HPV) type 16 and 18 detected in head and neck squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 1998;18:4765-4768
9. Pannone G, Santoro A, Papagerakis S, Lo Muzio L, De Rosa G, Bufo P. The role of human papilloma virus in the pathogenesis of head and neck squamous cell carcinoma: an overview. *Infect Agent Cancer* 2011;6:4.
10. G Sanclemente, DK Gill. Human papillomavirus molecular biology and pathogenesis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16:231-240.
11. Claude A. Fischer, Inti Zlobec, Edith Green, Simone Probst, Claudio Storck, Alessandro Lugli, et al. Is the improved prognosis of p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma dependent of the treatment modality?. *Int J Cancer* 2010;126:1256-1262.
12. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006. U.S. National Institutes of Health, Bethesda, MD 2008. p. 9-55.
13. Anna Wray, W. Frederick McGuirt. Smokeless Tobacco Usage Associated With Oral Carcinoma Incidence, Treatment, Outcome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993;119:929-933.

14. G.J. Macfarlane, T. Zheng, J.R. Marshall, P. Boffetta, S. Niu, J. Brasure et al. Alcohol, tobacco, diet and the risk of oral cancer: a pooled analysis of three case-control studies. *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncol* 1995;31:181-187.
15. Marandas P, Marandas N. Situation actuelle des cancers des voies aéro-digestives supérieures en France et données épidémiologiques. En: Marandas P, ed. *Cancers des voies aéro-digestives supérieures. Données actualles*. Masson. Issy-les-Moulineaux; 2004. p. 3-19.
16. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2002;52:23–47.
17. Stimson P, Schantz, ; Guo-Pei Yu. Head and Neck Cancer Incidence Trends in Young Americans, 1973-1997, With a Special Analysis for Tongue Cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128:268-274.
18. Peter KC Goon, Margaret A Stanley, Jörg Ebmeyer, Lars Steinsträsser, Tahwinder Upile, Waseem Jerjes, et al. HPV & head and neck cancer: a descriptive update. *Head Neck Oncol* 2009;1:36.
19. Morten Frisch, Hjalgrim , Ane Bonnerup Jæger, Robert J. Biggar. Changing patterns of tonsillar squamous cell carcinoma in the United States. *Cancer Causes Control*. 2000;11:489-495.
20. Shiboski CH, Schmidt BL, Jordan RC. Tongue and tonsil carcinoma: increasing trends in the U.S. population ages 20-44 years. *Cancer* 2005;103:1843–1849.
21. N. Termine, V. Panzarella, S. Falaschini , A. Russo, D. Matranga, L. Lo Muzio et al. HPV in oral squamous cell carcinoma vs head and neck squamous cell carcinoma biopsies: a meta-analysis (1988–2007). *Ann Oncol* 2008;19:1681-1690.
22. NH Park, BM Min, S Li, MZ Huang, J Doniger. Immortalization of normal human oral keratinocytes with type 16 human papillomavirus. *Carcinogenesis* 1991;12:1627-31.
23. Dolphine Oda, Lenora Bigler, Peggy Lee, Rebecca Blanton. HPV Immortalization of Human Oral Epithelial Cells: A Model for Carcinogenesis. *Exp Cell Res* 1996;226:1164–1169.
24. Fakhry C, Westra WH, Li S, Cmelak A, Ridge JA, Pinto H, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:261-269.
25. Koskinen WJ, Chen RW, Leivo I, Mäkitie A, Bäck L, Kontio R, et al. Prevalence and physical status of human papillomavirus in squamous cell carcinomas of the head and neck. *Int J Cancer*. 2003;107:401-406.

## **CAPÍTULO XII.**

### **RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO**

Vicente José Villagómez Ortiz

Candidato para el Grado de  
Doctor en Medicina

Tesis: DETERMINAR LA PREVALENCIA DE INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO (VPH) DE ALTO RIESGO EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CARCINOMA ESPINOCELULAR DE CAVIDAD ORAL, OROFARINGE Y LARINGE

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Datos Personales: Nacido en Monterrey Nuevo León en 1970, hijo de Vicente Héctor Villagómez González y Mercedes Ortiz Lambretón.

Educación posgrado: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León obteniendo el grado de Especialista en: Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello en 2000.

Experiencia Profesional: Maestro de Pregrado y Posgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León en la materia de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello desde 2002.

## CAPÍTULO XIII.

### CARTA DE ACEPTACIÓN. (Revista para publicación)



**CIRUGÍA  
Y CIRUJANOS**  
Órgano de Difusión  
Científica de la  
Academia Mexicana de  
Cirugía  
FUNDADA EN 1933

**CUERPO EDITORIAL  
EDITOR**

Acad. Dr. Alejandro Reyes Fuentes

**EDITORES ASOCIADOS**

Acad. Dr. Raúl Carrillo Esper  
Acad. Dr. Alberto Lifshitz Guinzberg  
Acad. Dr. José Alejandro Madrigal Fernández

**CONSEJO EDITORIAL**

**Coordinador**

Acad. Dr. Jesús Tapia Jurado  
Acad. Dr. Francisco Javier Ochoa Carrillo  
Acad. Dr. José Antonio Carrasco Rojas

**COMITÉ EDITORIAL**

Acad. Dr. Joaquín S. Aldrete (EUA)  
Acad. Dr. Carlos Baeza Herrera (México)  
Acad. Dr. Jacques Baulieux (Francia)  
Acad. Dra. Maureen Birmingham (OPS)  
Acad. Dr. Jacques Brotschi (Bélgica)  
Acad. Dr. José de Jesús Curiel Valdés (México)  
Acad. Dr. Antonio de la Torre Bravo (México)  
Dr. Tom DeMeester (EUA)  
Dr. Brent Eastman (EUA)  
Acad. Dr. Francisco Hernández Orozco (México)  
Acad. Dr. Francisco Navarro Reynoso (México)  
Acad. Dra. Alena Officer M (OMS)  
Dr. André Laurent Parodi (Francia)  
Acad. Dr. José Félix Patiño Restrepo (Colombia)  
Acad. Dr. Ruy Pérez Tamayo (México)  
Dr. Sami René Achem (EUA)  
Acad. Dr. Thomas N. Robinson (EUA)  
Acad. Dr. Leobardo Carlos Ruiz Pérez (CSG)  
Acad. Dr. Alfredo Sancho (EUA)  
Acad. Dr. Luis Horacio Toledo Pereyra (EUA)  
Acad. Dr. Harald zur Hausen (Alemania)  
**ASISTENTE EDITORIAL**  
Dra. Gloria Loera Romo  
M. en C. Gloria Esther Mercado Sánchez

## ACADEMIA MEXICANA DE CIRUGÍA

Órgano Consultivo del Gobierno Federal, Fundada el 13 de Enero de 1933

México, D. F., a 11 de Enero del 2016

Dr. Vicente José Villagómez-Ortiz.

Distinguido Dr.:

Me permito dirigir a usted para informarle, que su manuscrito titulado "Prevalencia de infección por virus del papiloma humano en carcinoma espinocelular de cavidad oral, orofaringe y laringe" ha sido aceptado para su publicación como, en el Vol. 84 No. 5 (Septiembre- Octubre), 2016.

Hacemos constar que los coautores son:  
*Diana Estela Paz-Delgadillo, Iván Marino-Martínez, Luis Ángel Ceseñas-Falcón, Anabel Sandoval-de la Fuente, Alfonso Reyes-Escobedo*

Aprovecho la oportunidad para comentarle que podrá encontrar su artículo en línea en la sección "Avance on-line" en la siguiente dirección:

<http://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-cirujanos-139>

Ello le permitirá, desde el momento en que el artículo sea aceptado para su publicación digital, consultarlo en prensa desde la plataforma de Elsevier, contar con un DOI y la garantía de ser enviado automáticamente a los índices Pubmed, Thompson ISI y Scopus

En espera de futuras colaboraciones, reciba un cordial saludo.

Atentamente

*"Docta ars chirurgica bene salutis"*

Acad. Dr. Alejandro Reyes Fuentes  
Editor

Av. Cuauhtémoc 330, Ser. piso Bloque B, Unidad de Congresos del Centro  
Médico Nacional Siglo XXI, Col. Doctores, C.P. 06720, México D.F.  
Tel. y Fax: (55) 5761-2581, (55) 5761-0808 Computador IMSS:  
(55) 5627-6900, Ext. 21298 y 21299  
E-mail: [cirugiaycirujanos@prodigy.net.mx](mailto:cirugiaycirujanos@prodigy.net.mx)  
Web page: [www.amc.org.mx](http://www.amc.org.mx)