



**ANÁLISIS POBLACIONAL DEL CÁNCER DE OROFARINGE
RELACIONADO A LA INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA
HUMANO EN LA CIUDAD DE CALI, COLOMBIA.**

Sara Isabel Hernández Ruiz

Maestría en Epidemiología
Escuela de Salud Pública.
Facultad de Salud
Universidad del Valle
Cali, Colombia
2025



ANÁLISIS POBLACIONAL DEL CÁNCER DE OROFARINGE RELACIONADO A LA INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN LA CIUDAD DE CALI, COLOMBIA.

Sara Isabel Hernández Ruiz

Trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:
Magíster en Epidemiología

Director:

MD; Esp; MSc, Edgar Julián Rojas Victoria

CoDirector:

MD; MSc, PhD Fabián Mendez Paz
Profesor titular. Escuela de Salud Pública
Universidad del Valle.

Coinvestigación:

MD; Esp, Armando Cortes
OD; MSc; PhD, Elvia Karina Grillo
Registro Poblacional de Cáncer de Cali - RPCC

Universidad del Valle

Facultad de Salud

Cali, Colombia

2025

Nota de aceptación

Firma del presidente del Jurado.

Firma del Jurado.

Firma del Jurado.

Santiago de Cali, Agosto de 2025

DEDICATORIA

A mi hija, Helena, mi eterna inspiración, quien me recordó que los sueños se cumplen con amor y disciplina. A mis padres, que cultivaron en mí los valores y la fuerza para alcanzar cada meta, su dedicación y esfuerzo me han motivado siempre para seguir adelante. A mi gran amor, por ser mi bastón.

AGRADECIMIENTOS

Al grandioso equipo de trabajo, a mis directores, especialmente al profesor Fabian Mendez, por su apoyo constante y paciencia.

Al equipo del Registro Poblacional de Cáncer de Cali, por la disposición y todo el conocimiento compartido.

A todos mis maestros de la Escuela de Salud Pública por sus valiosas enseñanzas y mostrarme el camino de la investigación y el amor por la epidemiología.

A los grandiosos compañeros y amigos que conocí gracias a la Maestría.

A mi familia, a mi esposo, por la confianza y amor incondicional.

A la Universidad del Valle, por ser un espacio constante de sabiduría, libertad y cambios positivos para nuestra sociedad.

CONTENIDO

RESUMEN	9
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
2. ESTADO DEL ARTE	14
3. MARCO TEÓRICO	19
3.1 Oncopatogénesis del Virus del papiloma humano	21
3.2 Pruebas diagnósticas	21
3.3 Tratamiento y rehabilitación	22
3.4 Registro poblacional de Cáncer en Cali, Colombia.	23
4. OBJETIVOS	24
4.1 Objetivo General	24
4.2 Objetivos específicos	24
5. METODOLOGÍA	25
5.1 Tipo de estudio	25
5.2 Área de estudio	25
5.3 Población y muestra	25
5.3.1 Criterios de inclusión	25
5.3.2 Criterios de exclusión	25
5.4 Variables	26
5.5 Recolección de información	27
5.6 Manejo y Control de los datos	28
5.7 Análisis de la información	28
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS	30
7. RESULTADOS	31
7.1 Características de los pacientes con cáncer de orofaringe en la ciudad de Cali, Colombia	32
7.2 Ocurrencia de cáncer de orofaringe relacionado a vph en la ciudad de Cali, Colombia	38
7.3 Tasas de Incidencia de cáncer de orofaringe en la ciudad de Cali, Colombia por año de estudio	39
7.4 Cáncer de orofaringe y factores relacionados a la infección por VPH en la ciudad de Cali, Colombia. Análisis bivariado	44
7.5 Modelo de regresión logística múltiple	47
8. DISCUSIÓN	51
9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	57
10. BIBLIOGRAFÍA	59
11. ANEXOS	64

CONTENIDO DE TABLAS

Tabla 1. Tipos de VPH según riesgo oncológico	20
Tabla 2. Códigos de clasificación internacional CIE-O, 3ra edición, para Cáncer de Orofaringe y sub localizaciones	26
Tabla 3. Operacionalización de las variables para incidencia de cáncer de orofaringe en la ciudad de Cali y factores relacionados a la infección por VPH, en el periodo 2013-2020	26
Tabla 4. Características sociodemográficas y tumorales por año de estudio del cáncer de orofaringe en Cali, Colombia, en el periodo 2013-2020	33
Tabla 5. Cálculo de la tasa de incidencia de cáncer de orofaringe en la ciudad de Cali, en el periodo 2013-2020.	39
Tabla 6. Cálculo de la tasa de incidencia de cáncer de orofaringe por sublocalización en la ciudad de Cali, en el periodo 2013-2020	41
Tabla 7. Cálculo de la tasa de incidencia de cáncer de orofaringe por sublocalización en la ciudad de Cali, en el periodo 2013-2020	44
Tabla 8. Prueba de Significancia estadística para variables independientes (Test de Fisher)	45
Tabla 9. Análisis bivariado para infección por VPH en pacientes con cáncer de orofaringe en Cali, Colombia. 2013-2020	46
Tabla 10. Modelo final con factores relacionados a infección por VPH en pacientes con cáncer de orofaringe, en Cali, Colombia	48
Tabla 11. Comparación de modelos de regresión logística por prueba de Akaike	49

CONTENIDO DE FIGURAS

Figura 1. Tasas de Incidencia de cáncer de orofaringe para ambos sexos, en el año 2022, GLOBOCAN.	15
Figura 2. Anatomía de la Orofaringe	21
Figura 3. Ruta de selección de datos para el análisis estadístico del cáncer de orofaringe en Cali. 2013-2020	31
Figura 4. Incidencia por reporte de patología de cáncer de orofaringe por año de estudio, en la ciudad de Cali, Colombia, en el periodo 2013-2020.	35
Figura 5. Incidencia de cáncer de orofaringe por sublocalización en la ciudad de Cali, Colombia, en el periodo 2013-2020.	35
Figura 6. Incidencia de tipos de carcinoma escamocelular de orofaringe en la ciudad de Cali, Colombia, en el periodo 2013-2020	37
Figura 7. Incidencia de cáncer de orofaringe relacionado a infección por VPH en Cali, Colombia, en el periodo 2013-2020	38
Figura 8. Tasa de incidencia de cáncer de orofaringe por cada 100.000 personas-año, en la ciudad de Cali, Colombia, en el periodo 2013-2020	40
Figura 9. Tasas de incidencia de cáncer de orofaringe por sublocalización en la ciudad de Cali, Colombia. 2013-2020	42
Figura 10. Tasas de incidencia de cáncer de orofaringe según histopatología en Cali, Colombia, en el periodo 2013-2020	43

RESUMEN

Introducción: En las últimas décadas ha surgido un nuevo problema en salud pública: el aumento de otros cánceres asociados al virus del Papiloma Humano (VPH). Entre estos cánceres figura el de orofaringe, un tipo único dentro de los tumores de cabeza y cuello, que en el año 2020 representaron un 5% de todos los casos de cáncer en el mundo. Aunque la exposición a tabaco y alcohol se han identificado como los principales factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad, actualmente se reconoce que el VPH es un factor importante asociado con mayor frecuencia con el carcinoma de células escamosas orofaríngeo, especialmente al VPH subtipo 16. Por lo tanto, es importante evaluar los factores relacionados de acuerdo con las características poblacionales, clínicas y del comportamiento tumoral, que son necesarios para fortalecer los protocolos institucionales, las políticas en salud, los programas de promoción y prevención como la vacunación y correcta evaluación de la salud oral, tratamientos más individualizados y la optimización del sistema de salud.

Objetivo: Estimar la incidencia de cáncer de orofaringe asociado a infección por VPH y sus factores relacionados, según el registro poblacional de cáncer de Cali (RPCC), en el periodo 2013-2020.

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo de la ocurrencia del cáncer de orofaringe del periodo 2013-2020 con base en los datos del Registro Poblacional de Cáncer de Cali, Colombia. Se realizó un análisis exploratorio de las variables categóricas de interés mediante el cálculo de frecuencias absolutas y relativas, y de las variables cuantitativas utilizando medidas de tendencia central y dispersión. Además, se describieron las incidencias y tasas de incidencia de cada año de estudio. Posteriormente, se realizaron análisis bivariados para evaluar asociación entre X y Y, utilizando test de Fisher. Para estimar la fuerza de la asociación, se calcularon los Odds Ratio (OR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Para el análisis de ajuste del mejor modelo se utilizó la prueba de Akaike y el test de verosimilitud buscando parsimonia en el modelo final.

Resultados: Se registraron 333 casos nuevos de cáncer de orofaringe en el periodo 2013-2020, la mayoría de ellos en hombres, y con una edad promedio de 62,7 años. El 85% de los casos corresponden a carcinoma escamocelular y el 59% ocurrieron en la amígdala. El 92% de los carcinomas escamocelulares de orofaringe, con reporte por inmunohistoquímica para detección del marcador, fueron positivos para el subtipo p16. El sexo, la edad y el estadio clínico no se encontraron asociados significativamente en los análisis bivariados. El Régimen de afiliación presentó una tendencia a estar relacionado con la infección positiva por VPH. La sub-localización tuvo una relación fuerte con la infección por VPH, y en particular los pacientes con cáncer a nivel de amígdala tuvieron 5 veces la probabilidad (OR=5,09; IC95% 1,04-24,98) de tener infección por VPH positivo en comparación con los pacientes con cáncer en otras sub-localizaciones de la orofaringe.

Conclusiones: La incidencia de cáncer de orofaringe presentó una tendencia al aumento en el periodo 2013-2020, principalmente de tipo carcinoma escamocelular. Las tasas de incidencia del cáncer de orofaringe en la ciudad de Cali tuvieron un aumento significativo a nivel de la amígdala y base de la lengua. Los pacientes con cáncer a nivel de amígdala tuvieron cinco veces la probabilidad de tener infección por VPH positivo en comparación con los pacientes con cáncer en otras sub-localizaciones de la orofaringe. Se requieren más investigaciones a futuro para evaluar estas asociaciones.

Palabras clave: VPH, virus del papiloma humano, cáncer, orofaringe, tumores de cabeza y cuello, cabeza y cuello, Cali, Colombia.

1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En las últimas décadas, se ha logrado obtener valiosa información sobre el virus de papiloma humano (VPH) y su relación con el desarrollo de cáncer. Especialmente, se describió su papel fundamental en el cáncer de cérvix, lo que impactó en la evolución del uso de las pruebas de tamizaje y en el desarrollo de programas de vacunación. Sin embargo, se ha descrito el aumento de otros cánceres asociados a VPH como los de cabeza y cuello, específicamente del cáncer de orofaringe, como un nuevo problema de salud pública. En consecuencia, surgió la necesidad de incluir pruebas de detección de VPH que son de utilidad para el pronóstico, elección de estrategias terapéuticas y sobrevida del paciente, demostrado a través de modelos de riesgo que tienen en cuenta la presencia de este virus (1,2).

El cáncer de cabeza y cuello, por lo tanto, ha tomado lugares importantes en las estadísticas. En el año 2020, representó un 5% a nivel mundial, con una carga anual estimada de 931,931 nuevos casos (2). Aunque la exposición a tabaco y alcohol han sido conocidos como los principales condicionantes de la aparición de estos tumores, en los últimos años, el VPH se ha convertido en un factor importante asociado con mayor frecuencia, especialmente con el carcinoma de células escamosas orofaríngeo en más de la mitad de los casos. (3)

A nivel de Latinoamérica, hay descripciones que concuerdan con los datos de la epidemiología global. (4) En 2016, se reportaron incidencias para localizaciones anatómicas de orofaringe y cavidad oral, siendo Brasil el país con mayor incidencia con 19,7 y 5,0/100.000 habitantes para hombres y mujeres, respectivamente; en Centroamérica para el mismo año Cuba reportó la mayor tasa de incidencia, siendo 10,0 y 3,6/100.000 habitantes para hombres y mujeres, respectivamente. Adicional a esto, según registros de GLOBOCAN (5), para el año 2022, se reportaron 9492 casos nuevos de cáncer de orofaringe y los reportes son respectivamente para Brasil en un primer lugar con el 59.5%, Cuba y Colombia con casi 7% y Argentina menos del 5%. Teniendo en cuenta los problemas de subregistro y acceso a servicios de salud en estos países, estas cifras se hacen para nada despreciables, lo que nos da una nueva alerta en salud pública. Por lo tanto, el cáncer de orofaringe, especialmente aquel asociado a VPH, debe analizarse de manera independiente y como un cáncer único dentro de los casos de cabeza y cuello o de la cavidad oral.

Una de las principales limitantes para esto, es la falta de pruebas de tamizaje y/o acceso a pruebas de detección del virus en países de menores recursos que nos permitan identificar y caracterizar a esta población. Esto es importante destacar, ya que estas pruebas no solo ayudan a clasificar correctamente a los pacientes con cáncer de orofaringe, sino también a conocer los subtipos de VPH oncogénicos relacionados. El subtipo 16 es el principal involucrado en el cáncer de orofaringe, por lo que es utilizado también como factor pronóstico (6,7), cumpliendo un papel importante para las decisiones en cuanto al desenlace clínico de estos pacientes. Así mismo, se ha descrito que el curso de la infección depende principalmente del subtipo de VPH, y no solo de otros factores como la edad de adquisición de la infección y el estado inmune del paciente. (8) Se cuenta con diferentes estrategias de detección del virus, como el marcador p16 a través de pruebas de inmunohistoquímica, que a diferencia de otras pruebas moleculares, se hace directamente sobre el tumor o pieza quirúrgica.

Es importante mencionar también, el papel de los equipos de salud desde el nivel primario de atención y en todos los niveles de atención, para un diagnóstico, educación (9) y manejo oportuno, ya que el pronóstico de estos pacientes difiere significativamente comparado con los pacientes con cáncer de orofaringe que no son causados por VPH (10). Esto se traduce, por ejemplo, en que los pacientes que son positivos al virus tienen mayor probabilidad de tener una respuesta efectiva al tratamiento, por lo que una valoración y evaluación de la salud oral de manera adecuada y temprana también marca la diferencia en estos pacientes.

En Colombia, ya se venía presentando alarmas sobre el número de caso de cánceres relacionados al VPH, como el cáncer de cérvix, por lo que, a través de la ley 1626 de 2013, el programa de vacunación contra VPH fue incluido en el programa ampliado de inmunizaciones (PAI) (11). En consecuencia, la vacunación no solo es importante para disminuir los casos de cáncer de cérvix en las mujeres, sino que también es una estrategia para prevenir otros cánceres relacionados al VPH, en la población en general.

En la ciudad de Cali, se desarrolló un estudio observacional con base en el registro poblacional de cáncer en Cali y de los registros individuales de defunción de la Secretaría de Salud Pública Municipal, para determinar la tendencia de las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer oral. En dicho estudio se reportaron 1.637 casos nuevos entre el periodo 1967 y 2007, de los cuales el 25.2% correspondían a cáncer de orofaringe, con edad promedio de 60 años a la fecha de diagnóstico y más frecuente en hombres (12), pero sin reporte de su relación al VPH ni otros antecedentes como tabaquismo o alcohol. En otro estudio similar en la ciudad para el periodo 1962-2012, se reportaron 1.866 casos de cáncer

oral, de los cuales 532 (28,6%) estaban asociados al virus del papiloma humano. Estos reportes de la relación con el VPH se realizaron según su sub-localización anatómica (13), pero no reportaron datos por inmunohistoquímica ni otras pruebas de detección, lo cual nos deja una brecha en la información sobre el comportamiento real y diferente de este tipo de cáncer relacionado a infección por VPH a través del reporte de pruebas moleculares.

En otro estudio transversal más reciente, publicado en 2023, donde se reportaron casos de cáncer de orofaringe asociado a VPH de 3 países sudamericanos (14) en total, se incluyeron 168 muestras con diagnóstico confirmado en el período 2011-2019, donde 23,2% de los casos pertenecía a Colombia. La prevalencia de infección por VPH fue de 97.43% para Colombia, representando un mayor valor porcentual que en los otros países incluidos Brasil y Argentina. (14). Las ciudades que se tuvieron en cuenta para Colombia no incluyeron a la ciudad de Cali. Por lo tanto, tampoco contamos con datos actualizados de estas tendencias en esta región del país y sus factores relacionados.

Adicionalmente, la ciudad de Cali es una de las principales ciudades del país, que cuenta con uno de los registros poblacionales de cáncer más antiguos en Latinoamérica: el Registro Poblacional de cáncer de Cali, que nos ha permitido identificar los factores relacionados para fortalecer estrategias de prevención y control efectivas en salud pública. Además, este tipo de datos secundarios son muy útiles para el análisis de tendencias de tasas, desarrollo de modelos de riesgo que nos puedan ayudar a identificar factores de riesgo en poblaciones vulnerables, entre otros. Por lo tanto, el objetivo de este estudio es, estimar la ocurrencia de cáncer de orofaringe asociado a infección por VPH y sus factores relacionados, según el registro poblacional de cáncer de Cali (RPCC), en el periodo 2013-2020.

2. ESTADO DEL ARTE:

El cáncer de cabeza y cuello ha tomado un lugar importante en la incidencia y mortalidad relacionada con el cáncer en todo el mundo. Se han reportado cambios significativos, específicamente con el cáncer de orofaringe, que se han descrito como alarmantes en los últimos años, en las cifras de las lesiones neoplásicas relacionadas cada vez más con la infección por virus del papiloma humano (VPH), y la evaluación de nuevos factores asociados. (1,2,15). Actualmente, para la OMS, la infección por VPH es la infección por transmisión sexual más común en todo el mundo.

Debido al cambio importante en la epidemiología del cáncer de orofaringe, especialmente asociado a la infección por VPH, el sistema de estadificación más usado para cáncer de cavidad oral y orofaringe, el American Joint Committee on Cancer (AJCC), incluyó en su última edición, al cáncer escamocelular de orofaringe/VPH positivo y el cáncer escamocelular de orofaringe/VPH negativo, como dos entidades diferentes, ya que no comparten características tanto a nivel molecular, clínico ni tumoral. (15,16) Esto debido a que, aunque el uso de alcohol y tabaco siguen jugando un papel importante como factores de riesgo en la oncopatogénesis, la infección por VPH ha tomado cada vez más fuerza en el desarrollo de cáncer.

Aunque las prevalencias más altas continúan siendo la infección por VPH genital (20-70%) (17), en poblaciones sanas se han documentado tasas alrededor del 10% de VPH oral, especialmente en hombres, como en un estudio de cohortes publicado en 2020, donde describen alrededor de 3000 individuos masculinos sanos de México, Brasil y Estados Unidos, con una prevalencia de VPH oral entre 7 y 10%, sin diferencias estadísticamente significativas por país, a pesar de las diferencias significativas en los comportamientos sexuales entre estos 3 países. Con respecto a la edad si hubo diferencias. En Estados Unidos, la mayor prevalencia de los subtipos de VPH de alto riesgo en esta población sana, se presentó entre los 31 y 40 años, mientras que en México y Brasil el rango de edad estuvo entre 41 y 50 años (18). Estas tendencias nos orientan a evaluar otros factores de riesgo asociados además a la infección por VPH y el desarrollo de cáncer de orofaringe como el sexo, estrato socioeconómico, comportamiento y hábitos sexuales de riesgo, entre otros.

Tendencias a nivel mundial del cáncer de orofaringe

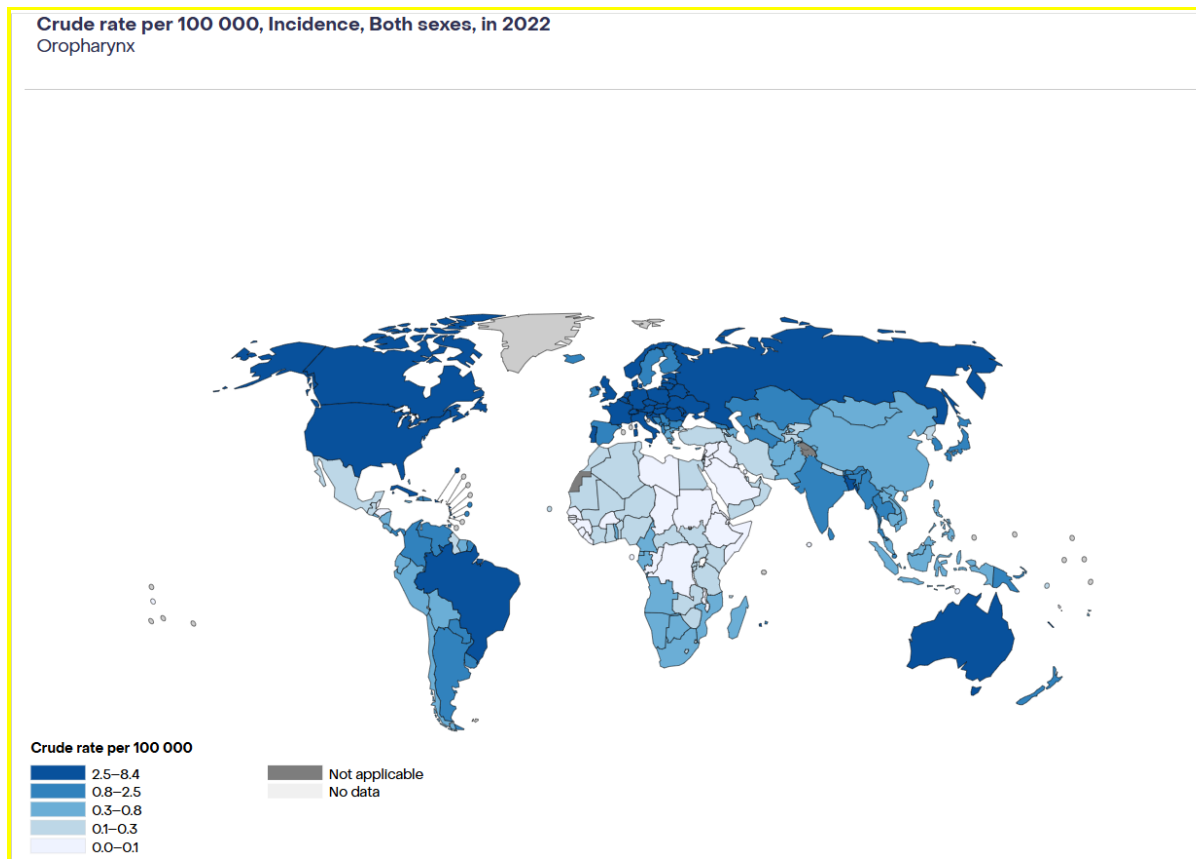


Figura 1. Tasas de Incidencia de cáncer de orofaringe para ambos sexos, en el año 2022, GLOBOCAN.

Recordemos que, según registros de GLOBOCAN, las zonas con las más altas tasas de incidencia se encuentran en países desarrollados, donde usualmente se han mantenido estables o en descenso las tasas de incidencia de otros tipos de cáncer oral. También encontramos tasas de incidencia importantes que se han sostenido en el tiempo en algunos países en vía de desarrollo, como se puede observar en la anterior imagen.

En latinoamérica, Brasil ha liderado las cifras y aunque Colombia presenta tasas de incidencia menores, la tasa de infección por el virus del papiloma humano en pacientes con cáncer de orofaringe en ambos países son altas (más del 90% de los casos). En otro estudio transversal en el 2023 sobre la prevalencia de infección por VPH en pacientes con cáncer de orofaringe de Brasil, Argentina y Colombia, por pruebas de inmunohistoquímica, Colombia registró la mayor prevalencia con 97.43% (14).

En la ciudad de Cali, se ha venido registrando y analizando las tendencias del cáncer de cavidad oral, en general, desde los inicios del registro poblacional de cáncer en Cali hasta la primera década de los 2000's, de los cuales un cuarto de los casos nuevos correspondían a cáncer de orofaringe, con edad promedio de 60 años, en su mayoría hombres y casi un 30% estaban asociados al virus del papiloma humano según su sub localización. (12,13) Aunque no se cuenta con registro de los resultados de pruebas moleculares para estos pacientes, ya se diferenciaba una tendencia del cáncer de orofaringe al resto de los tumores de cabeza y cuello.

Características del cáncer de orofaringe asociado a VPH

Con respecto a la oncopatogénesis del VPH en el cáncer de orofaringe, el subtipo oncogénico p16, es uno de los principales subtipos de alto riesgo que ha sido asociado con alrededor del 60% de los casos de cáncer de cérvix y en más del 90% de los casos de cáncer de orofaringe (17). También se ha logrado identificar, además, el papel importante que cumplen otras sustancias como las proteínas E6 Y la E7. Todo esto ha contribuido no sólo al entendimiento del desarrollo tumoral o alteración celular que ocurre en estos casos, sino para el desarrollo de diferentes estrategias y/o pruebas de detección del virus.

En cuanto al curso de la enfermedad, el cáncer de orofaringe VPH positivo es, por lo general, más avanzado y menos diferenciado que los casos de cáncer de orofaringe que son VPH negativo. (7) Pero con mejores respuestas al tratamiento, por ejemplo un estudio retrospectivo publicado en 2023(19), quiso evaluar el pronóstico de los pacientes con cáncer de orofaringe VPH positivo vs los que no son asociados al VPH. Los resultados sugieren mejores resultados en la terapia estándar en aquellos pacientes con marcadores VPH positivo, en este caso en una población china, siendo el VPH positivo un factor independiente y con mayor sensibilidad a la quimioterapia.(19) Así mismo, se ha evaluado la prevalencia y pronóstico en poblaciones del Reino Unido, con diagnóstico de cáncer de orofaringe y su asociación con VPH, con resultados similares en cuanto a pronóstico según si eran positivo a VPH o no, con mejores desenlaces estadísticamente significativos a nivel clínico. (20). Estas diferencias en cuanto a desenlaces clínicos son importantes para tener en cuenta a la hora de implementar y ejecutar, por ejemplo, políticas en salud para un sistema más eficiente especialmente en los programas de pacientes oncológicos con terapias dirigidas multidisciplinariamente, teniendo en cuenta que son pacientes con buen pronóstico pero con diagnósticos tardíos y/o estados avanzados de la enfermedad, especialmente en población cada vez más joven.

Estas diferencias biológicas y moleculares, se han logrado identificar gracias al estudio de mecanismos moleculares como la correlación de VPH positivo y el incremento de actividad citolítica y expresión de células proinflamatorias y su utilidad para predecir la eficacia de inhibidores de PD-1, avanzando aún más, en alternativas individualizadas como la inmunoterapia.(21) Por lo tanto, en la última década los tratamientos se han guiado no sólo por los factores sociodemográficos de cada país y antecedentes médicos, sino también por factores genéticos, celulares y la detección en sí, de la infección por VPH. (15) En términos generales, se debe evaluar como una entidad única entre los tumores de cabeza y cuello.

Adicional a esto, en términos de la clasificación del TNM, los pacientes con cáncer de orofaringe relacionado a VPH serían pacientes con estadio T bajo y estadio N alto, mientras que los pacientes con cáncer de orofaringe no asociado a VPH tendrían, en su mayoría, estadio T alto y estadio N bajo. (22) Estas clasificaciones basadas en la clínica y reporte de patología del paciente, ayudan a caracterizar correctamente estos pacientes y no solo para conocer el estadio clínico, sino que son fundamentales para modelos predictivos en oncología ya que proporcionan información relevante a través de análisis de sobrevida, evaluación de respuesta a tratamiento, entre otros.

Factores de riesgo del cáncer de orofaringe

En la década los 60's, cuando se inició el registro poblacional de la zona urbana de Cali, Colombia, liderada especialmente por docentes y estudiantes del departamento de patología de la universidad del valle, las principales causas conocidas de cáncer de orofaringe, y en en general de cavidad oral, era tabaco y alcohol. En estos primeros análisis, se empezaron a reportar disminución de las tasas de incidencia del cáncer de cavidad oral relacionadas a estos factores de riesgo, pero el cáncer de orofaringe, por el contrario, ya empezaba a ocupar cifras importantes en las tasas, especialmente sublocalizaciones como amígdala. (12,13). Cuando analizamos precisamente tendencias como estas, podemos identificar algunos factores de riesgo importantes, como se ha venido registrando no solo a nivel local, sino a nivel mundial y con tendencias similares.

Así que, el principal factor de riesgo actualmente conocido para el cáncer de orofaringe es la infección por VPH, quienes son individuos en su mayoría hombres, edades cada vez más tempranas, con masa en amígdala, sin antecedente de consumo de alcohol y tabaco, estrato socioeconómico alto o ingresos altos y conductas sexuales de riesgo. (15) Es importante recordar, además, que en estos pacientes con factores de riesgo, una correcta evaluación de la cavidad oral por personal del área de salud puede hacer la diferencia en un diagnóstico oportuno.

Medidas en Salud Pública

Se estima que el cáncer de orofaringe relacionado a la infección por VPH corresponderá a la mayoría de casos de cáncer de cabeza y cuello en el mundo, pero en su mayoría, es posible evitarse a través de medidas de prevención primaria como lo es la vacunación. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha hecho énfasis en reforzar los programas de inmunización, debido al aumento significativo de estas enfermedades relacionadas con el VPH, y recomienda, como parte de las estrategias para reducir la morbilidad, incluir en los programas de prevención primaria a la vacunación contra el VPH(23) . Dentro de las vacunas que se cuentan actualmente en el mercado, tenemos la de mejor impacto a nivel cérvico uterino, la nonavalente o comercialmente Gardasil 9, con cobertura para los serotipos de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 Y 58 (24) En el momento, se recomienda tanto a niñas como niños a partir de los 9 años con dosis adicionales de refuerzo, jóvenes no vacunados hasta de 21 años, en el caso de los hombres y hasta los 26 años, en mujeres no vacunadas previamente. Pero las recomendaciones se pueden extender hasta los 45 años.

En la ciudad de Cali, se realizó un estudio (25) para la detección de VPH en muestras de cavidad oral de estudiantes de 21 colegios, hombres y mujeres, entre 14 y 17 años. 944 niñas estaban vacunadas, 95 niñas no vacunadas y 745 niños no vacunados. La probabilidad de tener la infección por VPH-16 en estudiantes vacunados frente a los no vacunados fue de 0,28 (IC95% 0,07-0,88), es decir, una reducción del 72% en la detección de VPH en estudiantes vacunados. La probabilidad de detección del virus en los niños no vacunados fue de 3,6 veces mayor que en las niñas vacunadas (IC95% 1,21-12,81) y este riesgo aumentaba, si ya se había iniciado actividad sexual. Estos hallazgos son acordes con otros estudios donde se ha podido evaluar la efectividad de la vacuna desde los 5 años de la aplicación de esta medida en Colombia, la cual ha tenido impacto en los tipos de VPH oncogénicos, especialmente antes del inicio de una vida sexual activa.(26)

Por lo tanto, seguir contribuyendo al enriquecimiento del conocimiento de patologías con gran impacto en muchos países del mundo, como el cáncer de orofaringe, es de gran importancia no solo para conocer el comportamiento de esta, sino fortalecer las políticas públicas en salud locales, actualización de los protocolos institucionales, elaboración o mejora de las guías de atención y la oportunidad de garantizar información confiable para pacientes, personal de salud y comunidad científica.

3. MARCO TEÓRICO:

Desde la antigüedad, los papilomas cutáneos conocidos como verrugas ya habían sido descritos e incluso, a comienzos del siglo XX, ya se había dado a conocer su etiología viral. Más adelante, se estableció su relación con algunos tipos de cáncer y finalmente, con el surgimiento de nuevas líneas de investigación como la biología molecular, fue posible la caracterización molecular de este virus (8). Actualmente, la enfermedad secundaria a la infección por el VPH es la ITS más común alrededor del mundo. (24)

Los virus del papiloma se pueden encontrar, de manera específica, en diferentes especies de animales vertebrados; En el caso de los seres humanos, se trata del virus del papiloma humano o VPH y se caracteriza, por su tropismo por los epitelios, afectando las superficies cutáneas y mucosas, incluido el epitelio anogenital y orofaringe (27). El virus del papiloma humano se transmite de diferentes maneras, entre las que se encuentran perinatal, sexual por contacto con epitelio escamoso de las mucosas como en el cáncer de orofaringe, e indirecta a través del contacto con las manos. (28).

Morfológicamente es un virus ADN y no posee envoltura, su estructura está compuesta por una doble cadena circular de aproximadamente 8000 pares de bases y está constituido por ocho genes de los cuales se destacan dos tipos de genes: aquellos que se codifican en las fases tempranas de la infección, los genes E y, aquellos que son codificados durante las fases tardías del ciclo de replicación, conocidos como genes L. Dentro de los genes tempranos tenemos los genes E1, E2, E4, E5, E6 y E7, encargados de codificar las proteínas que participan en la etapa de replicación y regulación viral, así como en su capacidad carcinogénica. Por otro lado, tenemos los genes tardíos: L1 y L2, los cuales codifican las proteínas estructurales que constituyen la cápside viral. (29) Estas proteínas, especialmente las proteínas de la fase temprana, juegan un papel importante, por ejemplo, como prueba diagnóstica para el cáncer de orofaringe relacionado a infección por VPH.

Hasta el momento, se han descrito más de 100 tipos de VPH que se manifiestan con lesiones proliferativas en piel y mucosas (oral, laríngea y anogenital). Estos diferentes tipos de VPH se diferencian según el epitelio afectado y se clasifican en tipos de “alto riesgo”, es decir, oncogénicos o asociados con el cáncer, siendo el 16, 18 y 35 los más frecuentes, y están relacionados especialmente con el cáncer de cérvix y orofaringe; y los tipos de “bajo riesgo”, más comúnmente el 6 y el 11. (ver **tabla 1**) (29)

Tabla 1. Tipos de VPH según riesgo oncológico. (29)

TIPOS DE VPH	ALTO RIESGO	BAJO RIESGO
	ONCOGÉNICOS	NO ONCOGÉNICOS
Tipos comunes	16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82.	6,11,40,42,43,44,54,61, 72, 73, 81.
Características	Lesiones escamosas de alto grado. Cáncer invasivo de cérvix, vulva, pene, ano, orofaringe, entre otros.	Cambios benignos o de bajo grado. Verrugas genitales/condilomas/papilomas laríngeos

- **Cáncer de cabeza y cuello y el cáncer escamocelular de orofaringe**

Los cánceres de cabeza y cuello son un grupo de neoplasias que afectan el epitelio escamoso del tracto digestivo superior, que comprende la cavidad oral, la faringe y la laringe (CECC), siendo el sexto cáncer más común en todo el mundo (30) pero su prevalencia, con la asociación con la infección por el virus del papiloma humano, varía según el subsitio anatómico, siendo en la orofaringe el sitio más común, principalmente del subtipo oncogénico 16 (18), que tiende a aumentar sus cifras en la epidemiología a diferencia de otros lugares de la cavidad oral o de cabeza y cuello. En cuanto a las sub localizaciones, la orofaringe se puede dividir en 4 grandes grupos: amígdalas, paladar, base de la lengua y otros sitios de la orofaringe, (ver **Figura 2**). en términos de límites anatómicos, la orofaringe va desde el paladar blando hasta el borde superior de la epiglotis (a nivel de C2-C3) y sus paredes laterales se relacionan con las amígdalas palatinas o tonsilas palatinas. Usualmente el cáncer de orofaringe se presenta en las criptas tonsilares (31, 32), es decir, a nivel de amígdala, región abundante de tejido linfático y ausencia de membrana basal, lo que la hace un sitio ideal para la replicación del virus del papiloma humano.

El cáncer de orofaringe por lo tanto puede ser tipo linfoma, pero el tipo más común es de tipo carcinoma escamocelular, que se clasifica de acuerdo a las características histopatológicas y su asociación o no con el VPH, en queratinizantes y no queratinizantes, y en menor frecuencia, tenemos de tipo basaloide, adenoescamosos y verrugoso. (33)

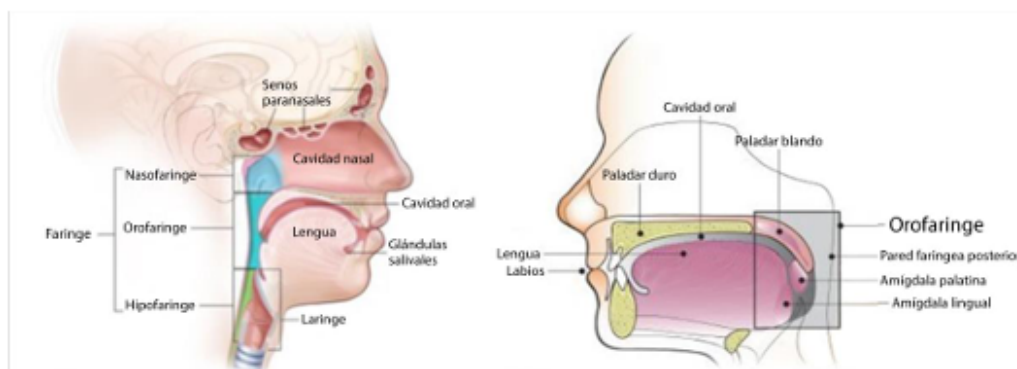


Figura 2. Anatomía de la Orofaringe. (Imágen modificada (31))

3.1 Oncopatogénesis del virus del papiloma humano VPH

Cuando ocurre la infección por VPH, posteriormente entra en contacto con el epitelio de la mucosa, este se adhiere a las células y como consecuencia se pueden presentar 2 situaciones: la primera, se deriva de una a infección activa o productiva, es decir que, la replicación viral se desarrolla en células ya diferenciadas, específicamente en las capas más superficiales del epitelio escamoso, en donde ocurre alta actividad de replicación del ADN viral. En la segunda situación posible, la infección que se presenta es de tipo latente, ocurre principalmente en las células basales o células potenciales de este epitelio, por lo que el ADN viral permanece sin replicarse. Esto es clave ya que, no se encuentran cambios morfológicos en las pruebas tisulares o de citología, por lo que la detección viral, en este caso, se realiza a través de pruebas moleculares. Además de todo lo anterior, debemos tener en cuenta otros factores de riesgo como el antecedente de alcohol, tabaquismo, la presencia de otros virus, estado inmunológico, mutaciones genéticas, fármacos, entre otros. Ya que estos factores de riesgo actúan como inductores de inestabilidad cromosómica, alteraciones de los mecanismos reguladores, etc. y pueden favorecer también, el desarrollo de un fenotipo maligno. (8)

Los mecanismos de oncogénesis del virus al epitelio descritos se continúan desarrollando en presencia de infección latente en la membrana basal o en las células pluripotenciales, adicionalmente se ha descrito que, en las lesiones premalignas como la displasia temprana, hay integración del genoma del virus e inicio de actividad de las proteínas oncogénicas (34,35)

3.2 Pruebas diagnósticas

El diagnóstico del cáncer de orofaringe relacionado al VPH se hace principalmente a través del marcador de inmunohistoquímica conocido como P16 cuya muestra positiva confirma la presencia del virus como desencadenante de la progresión neoplásica (36,37), ya que se toma de manera directa en el tumor o pieza quirúrgica. Otros métodos diagnósticos usados son la detección de DNA viral por medio de reacción en cadena de la polimerasa y también la detección de RNAm y las mencionadas proteínas E6 y E7, codificadoras tempranas, mediante medición cuantitativa de la transcriptasa inversa de estas. Debemos tener en cuenta que, la progresión de la enfermedad se da posterior a la infección epitelial desencadenada por la supresión de proteínas reguladoras para lo cual son determinantes factores como el rápido recambio epitelio mucoso del área anatómica mencionada (38).

3.3 Tratamiento y rehabilitación

Una vez se ha confirmado la presencia en el tejido neoplásico del VPH como desencadenante de el carcinoma escamocelular de orofaringe y se ha hecho la adecuada clasificación clínica y estadificación (39,40), se inicia la fase de tratamiento y rehabilitación que, al igual que las herramientas diagnósticas en las últimas décadas, con las descripciones detalladas de la fisiopatología y diferenciaciones en puntos críticos como factores de riesgo y respuesta al tratamiento entre el carcinoma escamocelular de cabeza y cuello negativo para VPH, se han desarrollado nuevos algoritmos específicos de manejo para la enfermedad orofaríngea ligada a la infección por el serotipo 16 que difieren de los tradicionales debido a las diferencias en las manifestaciones clínicas, eventos como la progresión de la enfermedad, el pronóstico, y en factores individuales como la mayor tendencia a infecciones en edad temprana, entre otros.

Al detenernos a examinar las aproximaciones terapéuticas más frecuentemente ofrecidas encontramos (20,39) el manejo quirúrgico (41) que puede ser abierto por vía transoral y cervical, como tradicionalmente se ha manejado a los cánceres escamocelulares de orofaringe, y es muy frecuente encontrarlo como primera y única opción en la mayoría de los centros hospitalarios en países en vía de desarrollo pero también, en pacientes en estadios intermedios de la enfermedad, otros tipos de manejo quirúrgico con intención radical, que se han desarrollado y perfeccionado en las últimas décadas, son aquellos realizados por medio de cirugía láser o robótica transoral los cuales actualmente son el estándar de oro en fases tempranas de la enfermedad, sobre todo en países desarrollados

y con acceso fácil y oportuno a este tipo de tecnologías. Por otro lado, en las guías de manejo de esta enfermedad, se incluye como estrategia terapéutica, con intención radical, otros modelos de atención como son la concomitancia entre quimioterapia y radioterapia y la combinación de estas estrategias según sea individualizado el estadio de la enfermedad. (42)

Para finalizar, nuevas terapias cada día son desarrolladas y el continuo aprendizaje ha permitido que durante la última década hayan sido adicionadas al arsenal terapéutico nuevas estrategias de manejo como son cambios en los modelos de radioterapia, inmunoterapia como los inhibidores de PD1, entre otras, (20,41,43) mejorando con estas estrategias el pronóstico y los desenlaces clínicos de los pacientes con cáncer de orofaringe asociado a VPH.

En cuanto a su rehabilitación, al influir en funciones vitales como la respiración y la alimentación, se debe involucrar un grupo multidisciplinario que cuente con expertos en nutrición en estos paciente con tumores de cabeza y cuello, así como fonoaudiólogos, fisioterapeutas, fisiatras, cirujanos plásticos y maxilofaciales, en conjunto con soporte psicológico y psiquiátrico, tanto para el paciente como su núcleo familiar, durante todo la historia natural de la enfermedad y posterior opciones terapéuticas.

3.4 Registro Poblacional de Cáncer en Cali, Colombia.

Finalmente, una de las principales herramientas que contamos en salud pública son los registros poblacionales, que no solo almacena información valiosa, sino que sirven para analizar el impacto de patologías tan importantes y en crecimiento continuo como el Cáncer de orofaringe. El Registro Poblacional de Cáncer de Cali o RPCC, es un grupo de investigación de la Universidad del Valle, reconocido por Colciencias. Tiene sus comienzos en el año 1962, y ha sido línea de base para el diseño de importantes estrategias de prevención y promoción y manejo de estas entidades, como el Plan Nacional para el Control de Cáncer en Colombia (2012-2020) y actualmente, se considera uno de los registros de cáncer más importantes, no solo a nivel de Latinoamérica, sino del mundo. Por lo que sus datos contribuyen a esta investigación de manera significativa, bajo directrices de confidencialidad y además, cumpliendo con las pautas de calidad de IARC (Centro Internacional de Investigación en Cáncer) (44), por lo que su contribución en este trabajo de investigación ha sido muy importante para garantizar calidad de la información.

4. OBJETIVOS:

4.1 OBJETIVO GENERAL

- o Estimar la incidencia de cáncer de orofaringe asociado a infección por VPH y sus factores relacionados, según el registro poblacional de cáncer de Cali (RPCC), en el periodo 2013-2020.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características sociodemográficas y tumorales de los pacientes con cáncer de orofaringe en el periodo 2013-2023, con base en el Registro Poblacional de Cáncer de Cali (RPCC), Colombia.
- Determinar la frecuencia de infección por VPH identificada por inmunohistoquímica (marcador p16) en pacientes con cáncer de orofaringe en la ciudad de Cali.
- Evaluar los factores relacionados con la infección por VPH en pacientes con cáncer de orofaringe en la ciudad de Cali, según el RPCC.

5. METODOLOGÍA:

5.1 TIPO DE ESTUDIO: Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal de la ocurrencia del cáncer de orofaringe del periodo 2013-2020 con base en los datos del RPCC de Cali, Colombia.

5.2 ÁREA DE ESTUDIO: El área de estudio corresponde a la ciudad de Santiago de Cali, capital del departamento del Valle del Cauca. Cali es una de las principales ciudades del país y cuenta con uno de los mejores y más antiguos registros poblacionales de cáncer de la región. La ciudad tiene una población actual, según las proyecciones del DANE para el 2025, de unos 2,3 millones de habitantes. Cuenta con grandes centros oncológicos como la Fundación Valle de Lili, el Centro Médico Imbanaco, el Hospital Universitario del Valle y la Clínica de Occidente que nutren el sistema de información del RPCC.

5.3 POBLACIONES Y MUESTRA: En el estudio se incluyeron todas las personas con cáncer de orofaringe en el periodo 2013-2020, incluidas en el registro poblacional de cáncer de Cali. Al tomar toda la población en dicho periodo no se tomaron medidas de tamaño de muestra. Además, al obtener los datos de una fuente secundaria como el RPCC, no se incluyeron otras variables sociodemográficas diferentes a sexo, edad y régimen de afiliación que son las obtenidas en esta base de datos. Se tuvieron en cuenta los datos de reporte de inmunohistoquímica y patología provenientes de todos los centros de atención médica oncológica de la ciudad de Cali, Colombia y verificados por expertos, para la obtención de las variables clínicas y tumorales.

5.3.1 Criterios de inclusión: Se incluyeron en el estudio a todos los hombres y mujeres, de todos los grupos de edad, que fueron reportadas en el RPCC en el periodo de 2013-2020 con diagnóstico de cáncer de todas aquellas localizaciones anatómicas correspondientes a orofaringe, de acuerdo con los códigos de clasificación internacional CIE-O, 3ra edición. (Ver **tabla 2**).

5.3.2 Criterios de exclusión: Se excluyen los casos nuevos que no corresponden a las sub localizaciones descritas en la **tabla 2**.

Tabla 2. Códigos de clasificación internacional CIE-O, 3ra edición, para diagnóstico de cáncer de orofaringe de acuerdo a sub localizaciones.

Código CIE-O3	LOCALIZACIÓN DEL TUMOR	SUB LOCALIZACIÓN
C01	BASE DE LA LENGUA	C01.9 Base de la lengua
C09	AMÍGDALA	C09.0 Fosa amigdalina C09.1 Pilar amigdalino C09.8 Lesión solapada de la amígdala C09.9 Amígdala, amígdala faucal y amígdala palatina
C05	PALADAR	C05.1 Paladar blando C05.2 Úvula
C10	OROFARINGE	C10.0 Vallécula epiglótica C10.1 Cara anterior de la epiglotis C10.2 Pared lateral de la orofaringe C10.3 Pared posterior de la orofaringe C10.8 Lesión solapada de la orofaringe C10.9 Orofaringe, Istmo de las fauces

5.4 VARIABLES:

Las variables sociodemográficas edad, sexo y régimen de afiliación, y la variable localización del tumor, según clasificación CIE-O3, se obtuvieron directamente de la base de datos del RPCC. Las demás variables clínicas y/o tumorales se obtuvieron de los datos de inmunopatología de cada caso (Ver **Tabla 3**).

Tabla 3. Operacionalización de las variables para incidencia de cáncer de orofaringe en la ciudad de Cali y factores relacionados a la infección por VPH, en el periodo 2013-2020

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	REPORTE DE VARIABLE
EDAD	Edad en años cumplidos a la fecha de diagnóstico	Variable Discreta	Números enteros
SEXO	Sexo según reportado en el RPCC	Categórica Nominal	Hombre/Mujer
REGIMEN DE AFILIACION	Tipo de aseguramiento en salud en Colombia	Categórica Nominal	Contributivo, Subsidiado, Regímenes especiales, no afiliado/no reporte
LOCALIZACIÓN DEL TUMOR	Localización del tumor según clasificación CIE-O3	Categórica Nominal	C01, C05, C09, C10 y sub-localizaciones

DX HISTOPATOLÓGICO DEL TUMOR	Tipo Histopatológico del tumor según reporte de patología	Categórica Nominal	Linfoma, Carcinoma, Sarcoma, Indiferenciado
TIPO DE CARCINOMA	Tipo de carcinoma según reporte de histopatología	Categórica Nominal	Escamocelular queratinizante, no queratinizante, basaloide, escamocelular SAI, SAI.
INFECCIÓN POR VPH	Reporte en histopatología para infección por VPH por inmunohistoquímica.	Categórica Nominal	Positivo/Negativo
SUBTIPO DE VPH	Reporte del subtipo de VPH por inmunohistoquímica para marcador p16 y/o otros subtipos	Categórica Nominal	p16/otro subtipo
FECHA DE DIAGNÓSTICO	Fecha en que se realiza el diagnóstico	Variable Continua	DD/MM/AAAA
ESTADIO AL DIAGNÓSTICO	Estadificación clínica del paciente al momento del diagnóstico según patología	Categórica Ordinal	ESTADIO I, II, III, IV

5.5 RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN: La información se obtuvo de datos secundarios del Registro Poblacional de Cáncer, ubicado en el Departamento de Patología de la Universidad del Valle, en la ciudad de Cali, Colombia, con previa autorización del uso de datos y aprobación del comité de investigación del Registro Poblacional de Cáncer de Cali y comité de ética humana de la facultad de salud de la Universidad del Valle. Las variables sociodemográficas se obtuvieron directamente de la base de datos. Las variables clínicas y tumorales se obtuvieron del reporte de patología e inmunohistoquímica disponible de cada paciente incluido en el estudio. Se revisaron cada una de las variables de interés en los equipos autorizados del RPCC, organizadas en la plataforma REDCap por personal del RPCC, en modo de cuestionario para diligenciar de acuerdo con la información de cada reporte de patología y la definición de nuestras variables, verificada por patólogo experto. Adicionalmente, se compararon las variables tumorales por patología con el diagnóstico morfológico registrado para cada paciente según CIE-03 en la fuente de datos del RPCC. Las variables infección por VPH y subtipo, se obtuvieron del reporte de inmunohistoquímica solicitado para aquellos tumores tipo carcinoma. La variable estadio a la fecha de diagnóstico, se obtuvo con al menos 2 de 3 criterios de la clasificación TNM dependiendo si es cáncer de orofaringeVPH+ o cáncer de orofaringeVPH-, obtenidos de la patología o resumen de historia clínica con los reportes de resultados de cada paciente.

5.6 MANEJO Y CONTROL DE LOS DATOS: Los datos secundarios del RPCC se obtuvieron en formato STATA 15, previamente a la recolección y validación de datos a través de la plataforma REDCap, siguiendo los lineamientos éticos, legales y académicos de la institución. Los datos fueron protegidos por personal del RPCC para evitar su uso diferente de los investigadores del estudio y fuera de la Universidad del Valle. Siempre bajo supervisión del comité de investigación de Registro Poblacional de Cáncer de Cali y/o docente a cargo, con previa aprobación por el Comité de Ética en Investigación en Salud. De igual manera, se respetó la confidencialidad de la información, protegiendo la identidad de cada uno de los pacientes incluidos e información relevante de los participantes encontrada en la base de datos. El RPCC ejecuta estrategias de validación y auditoría de datos para minimizar los sesgos de información y garantizar la calidad de los datos, a través de herramientas tecnológicas para revisar procesos de recolección y verificar la precisión de los datos, así como sistemas de gestión de datos para almacenar y procesar la información de una manera más eficiente y de calidad. Se diligenció acta de confidencialidad por investigador principal.

5.7 ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN: Inicialmente se realizó un análisis exploratorio de la base de datos para identificar la calidad de la información reportada y limpiar potenciales errores en los datos. Se analizaron los datos con respecto a las fichas del reporte de patología de cada uno de los casos para así poder identificar inconsistencias. Se definieron los casos excluidos de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión, previamente mencionados.

Durante la etapa exploratoria, las variables categóricas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas, mientras que las variables cuantitativas se resumieron utilizando medidas de tendencia central y dispersión. Para las variables con distribución normal, se reportó la media y la desviación estándar, y para las variables con distribución no normal, se utilizó la mediana y el rango intercuartílico. Posteriormente, se realizó la estimación de tasas de incidencia, teniendo como numerador, todos los casos nuevos en cada año de cáncer de orofaringe y como denominador, la población expuesta proyectada para cada año, de acuerdo con los registros del DANE para la ciudad de Cali, Colombia, por 100.000.

Continuando con el procesamiento de los datos, se realizó un análisis bivariado para evaluar la asociación entre la infección por VPH y cada uno de los factores explicativos categóricos mediante tablas de contingencia 2x2 o 2xN, donde se recategorizaron las variables en dos grupos cada una. La significancia estadística se determinó mediante prueba exacta de Fisher para cada una de las variables. Para cuantificar la fuerza de la asociación, se calcularon los Odds Ratio (OR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95%.

Finalmente, las variables que presentaron un valor de $p < 0,25$ en los análisis bivariados fueron considerados para la construcción del modelo de regresión logística multivariado. La inclusión de variables se basó en criterios de significancia estadística y/o clínica. El método de selección de variables fue hacia atrás ("backward"). Para el análisis de ajuste del mejor modelo se utilizó la prueba de Akaike (AIC) y la prueba de verosimilitud buscando el modelo más parsimonioso y con mejor bondad de ajuste.

En cada uno de los análisis, se incluyeron tablas resumen para comparar las asociaciones entre las variables categóricas explicativas y el VPH. Todos los análisis fueron realizados por medio del paquete estadístico STATA 15 con licencia de la Universidad del Valle y los gráficos elaborados en programa R.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS:

El estudio fue conducido de acuerdo con las recomendaciones sobre investigación consignadas en la declaración de Helsinki en 1964, y posteriores revisiones (2013), y los principios éticos para la investigación en sujetos humanos. Además, según la resolución 8430 de 1993 del ministerio de salud de Colombia, este estudio retrospectivo representa un mínimo riesgo ya que no se realizó una intervención intencionada de las variables mencionadas de los individuos que se han incluido en el registro poblacional de Cáncer.

El proyecto se ejecutó dentro del periodo académico estipulado por la universidad del valle, calendario 2024-II/2025-I, por la investigadora principal y estudiante, acompañada de sus docentes y comité de investigación del Registro Poblacional de Cáncer de Cali, previo aval del Comité de Ética en Investigación en Salud, con código de aprobación **E 016 -025 (Ver Anexo 1)**. Los datos fueron extraídos y analizados dentro de las instalaciones del registro de manera digital encriptada, utilizando además paquete estadístico Stata 15 autorizado por la universidad del valle.

6.1. Consentimiento informado: Este estudio obtuvo la información de la base de datos (fuente secundaria) otorgada por el Registro Poblacional de Cáncer de Cali, por lo que no se diligenció consentimiento informado.

6.2 Riesgos: Según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, este estudio retrospectivo representa un mínimo riesgo.

6.3 Beneficios: Este proyecto de investigación tuvo como objetivo conocer el panorama de la ocurrencia del cáncer de orofaringe asociado a la infección por VPH, con el propósito de divulgar los hallazgos en los programas académicos médico-quirúrgicos de la Universidad del Valle, en todos los niveles de educación. El énfasis que se propone es aportar al mejor manejo desde un enfoque de atención primaria, incluyendo el proveer conocimientos que ayuden a reforzar programas de vacunación, promuevan el diagnóstico oportuno y contribuyan en la implementación de medidas de prevención de la infección por VPH y promoción de la salud. Los resultados podrían además aportar en la actualización de protocolos institucionales y guías de manejo, y en consecuencia generar impactos en salud pública, en particular en la población oncológica. Los datos personales de los individuos fueron manejados con toda la confidencialidad. Se archivaron de manera digital, sin riesgos potenciales.

6.4 Conflicto de interés: Los investigadores declaramos no haber tenido potenciales conflictos de interés en el curso de la investigación.

7. RESULTADOS

Durante el periodo 2013-2020, se registraron 334 casos nuevos de cáncer de orofaringe en la ciudad de Cali, Colombia, según el Registro Poblacional de Cáncer de Cali (RPCC). Entre ellos, 244 contaban con diagnóstico histopatológico confirmado y verificado por medio de patología reportada por un experto de los diferentes hospitales y clínicas de la ciudad que nutren al RPCC. Luego de la revisión de estos casos, se excluyó uno que no correspondía a localización de orofaringe, según CIO-3, para un total de 243 casos que fueron incluidos para la evaluación de factores relacionados.

El total de los 333 casos se tuvieron en cuenta para la estimación de tasas de incidencia por todos los tipos de cáncer de orofaringe en la ciudad de Cali, en el periodo de estudio de 2013 a 2020, y para estimar las tasas de incidencia por sub localización y tipo histopatológico por cada año de estudio.

Los 243 reportes de patología se revisaron para validar características histopatológicas, obtener las demás variables clínicas y/o tumorales y documentar reporte de inmunohistoquímica para marcador p16 a los tumores tipo carcinoma. Finalmente, de todos los casos de cáncer de orofaringe, la mayoría eran hombres, con 164 casos, y 79 eran mujeres. La edad promedio al momento del diagnóstico para todos los cánceres de orofaringe fue de 62,7 años (IC 95%). (Ver **Figura 3**).



Figura 3. Ruta de selección de datos para el análisis estadístico del cáncer de orofaringe en Cali. 2013-2020.

El tipo histopatológico de tumor más frecuente fue de tipo carcinoma con 85%, de tipo escamocelular, seguido del tipo linfoma con un 14%. La sublocalizaciones anatómicas donde se presentaron la mayoría de los casos de carcinoma escamocelular fueron la amígdala (59%) y la base de la lengua (23%). De los 207 casos con reporte de patología correspondientes a carcinoma escamocelular, a quienes se les realiza prueba de inmunohistoquímica para VPH, 89 patologías, casi la mitad, reportaban prueba de inmunohistoquímica para marcador p 16, con un 92% de las muestras positivas para infección por virus de papiloma humano, subtipo 16.

7.1 Características de los pacientes con cáncer de orofaringe en la ciudad de Cali, Colombia

- **Características sociodemográficas**

De acuerdo con los datos secundarios obtenidos del Registro poblacional de Cáncer de Cali, condensados en la **tabla 4**, de los 243 casos nuevos de cáncer de orofaringe validados por reporte de patología, en su mayoría corresponden a hombres con 164 casos nuevos (73%) y 79 casos a mujeres (27%). Esta distribución se mantuvo en todos los años de estudio incluidos. La edad a la fecha de diagnóstico presentó una media para el periodo analizado de 62,7 años (13,8 DE) con edad mínima presentada al momento del diagnóstico de 25 años y la máxima de 103 años. En el 2013 se registra una edad media de 62 años, que disminuyó entre 2017 y 2018 hasta una media de 59 años a la fecha de diagnóstico de cáncer de orofaringe.

En cuanto a régimen de afiliación al sistema de salud colombiano, el 64% de las personas pertenecían al régimen contributivo, seguido del subsidiado con un 31%, 4% pertenecían a regímenes especiales y solo un 1% estaban en la categoría sin dato/no afiliado. A diferencia del año 2016, cuando las personas afiliadas al régimen subsidiado fueron la mayoría con un 54% de los casos para ese año.

Tabla 4. Características sociodemográficas y tumorales por año de estudio del cáncer de orofaringe en Cali, Colombia, en el periodo 2013-2020

Característica	AÑOS								
	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	(N) TOTAL
Sexo									
Hombre	8(73%)	13(65%)	13(81%)	16(53%)	24(67%)	31(61%)	37(76%)	22(73%)	164(73%)
Mujer	3(27%)	7(35%)	3(19%)	14(47%)	12(33%)	20(39%)	12(24%)	8(27%)	79(27%)
Edad									
Media (DE)	62.6 (9.6)	62.8 (14.2)	66.4 (11.5)	67 (13)	60.3 (13)	59.3 (16.4)	62.9 (11.7)	65.2 (12.5)	62.7 (13.8)
Régimen de afiliación									
Contributivo	8(73%)	14(70%)	9(56%)	13(43%)	26(72%)	32(63%)	34(69%)	18(60%)	154(64%)
Subsidiado	2 (18%)	6(30%)	6(38%)	16(54%)	7(20%)	16(31%)	12(25%)	11(37%)	76(31%)
Regímenes Especiales	1(9%)	0(0%)	1(6%)	0(0%)	3(8%)	2(4%)	3(6%)	1(3%)	11(4%)
No afiliado/No reporte	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(3%)	0(0%)	1(2%)	0(0%)	0(0%)	2(1%)
Localización del tumor									
Amígdala	8(73%)	8(40%)	11(69%)	19(64%)	17(49%)	30(59%)	37(76%)	13(43%)	143(59%)
Base de la Lengua	1(9%)	4(20%)	2(12,5%)	7(23%)	13(35%)	16(31%)	4(8%)	10(33%)	57(23%)
Paladar	0(0%)	3(15%)	1(6%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	2(7%)	6(3%)
Otros Orofaringe	2(18%)	5(25%)	2(12,5)	4(13%)	6(16%)	5(10%)	8(16%)	5(17%)	37(15%)
Diagnóstico Histopatológico									
Carcinoma	11(100%)	20(100%)	11(69%)	23(77%)	29(80%)	43(84%)	44(90%)	26(87%)	207(85%)
Linfoma	0(0%)	0(0%)	5(31%)	7(23%)	6(17%)	8(16%)	5(10%)	3(10%)	34(14%)
Sarcoma	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(3%)	1(0.5%)
Indiferenciado/tumor maligno	0(0%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(3%)	0(0%)	0(0%)	0(0%)	1(0.5%)
Tipo de Carcinoma									
E. No Queratinizante	2(18%)	2(10%)	5(46%)	7(30%)	4(14%)	9(21%)	20(45%)	2(8%)	51(25%)
E. Queratinizante	1(9%)	3(15%)	2(18%)	2(9%)	3(10%)	2(4%)	4(9%)	0(0%)	17(8%)
Basaloide	1(9%)	2(10%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)	0(0%)	0(0%)	1(4%)	5(2%)

Escamocelular SAI No Especificado	7(64%) 0(0%)	9(45%) 4(20%)	3(27%) 1(9%)	12(52%) 2(9%)	16(55%) 5(17%)	23(54%) 9(21%)	17(39%) 3(7%)	22(84%) 1(4%)	109(53%) 25(12%)
Reporte de VPH en Patología SI NO	3(27%) 8(73%)	3(15%) 17(85%)	4(25%) 12(75%)	9(30%) 21(70%)	12(33%) 24(67%)	18(35%) 33(65%)	28(57%) 21(43%)	12(40%) 18(60%)	89(37%) 154(63%)
Infección por VPH por IMQH (Marcador p16) Positivo Negativo	3(100%) 0(0%)	3(100%) 0(0%)	4(100%) 0(0%)	9(100%) 0(0%)	11(92%) 1(8%)	17(94%) 1(6%)	24(86%) 4(14%)	11(92%) 1(8%)	82(92%) 7(8%)
Subtipo VPH VPH-16 otro	3(100%) 0(0%)	3(100%) 0(0%)	4(100%) 0(0%)	9(100%) 0(0%)	11(100%) 0(0%)	17(100%) 0(0%)	24(100%) 0(0%)	11(100%) 0(0%)	82(100%) 0(0%)
Estadio al Diagnóstico Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV Sin dato	0(0%) 0(0%) 1(33%) 0(0%) 2(67%)	1(25%) 0(0%) 0(0%) 0(0%) 2(75%)	0(0%) 1(25%) 2(50%) 0(0%) 1(25%)	0(0%) 0(0%) 0(0%) 3(33%) 6(67%)	0(0%) 0(0%) 2(17%) 0(0%) 10(83%)	1(5,5%) 0(0%) 1(5,5%) 0(0%) 16(89%)	0(0%) 0(0%) 5(18%) 0(0%) 23(82%)	0(0%) 0(0%) 0(0%) 0(0%) 12(100%)	2(2.25%) 1(1.12%) 11(12.36%) 3(3.37%) 72(80.9%)

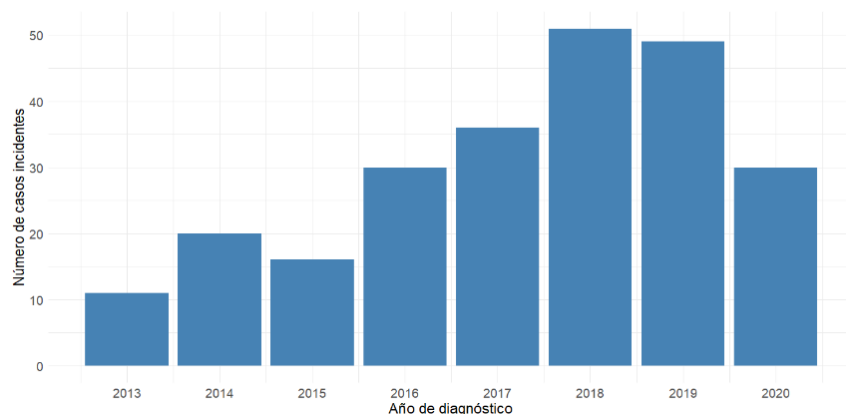


Figura 4. Incidencia por reporte de patología de cáncer de orofaringe por año de estudio, en la ciudad de Cali, Colombia, en el periodo 2013-2020.

En general, de acuerdo con los reportes por patología, la incidencia de cáncer de orofaringe aumentó en toda la población, tanto para hombres como para mujeres, pasando de registrar 11 casos nuevos en el año 2013 a 49 casos nuevos en el año 2019. (Ver **figura 4**). En el 2020 se presentó una disminución de los registros de casos nuevos, en coincidencia temporal con la pandemia por COVID-19, por lo que ese año podría considerarse atípico.

- **Características tumorales**

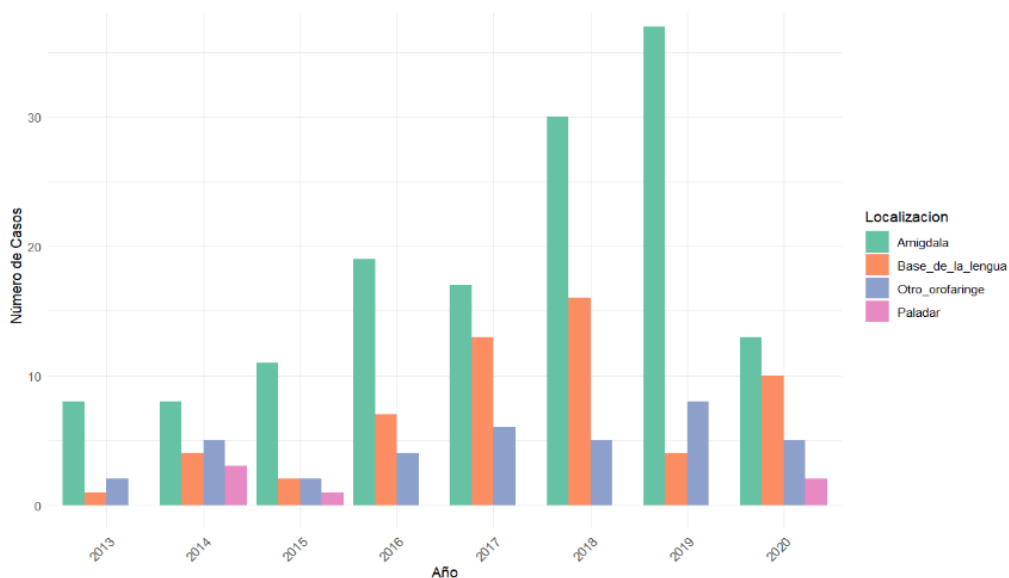


Figura 5. Incidencia de cáncer de orofaringe por sublocalización en la ciudad de Cali, Colombia, en el periodo 2013-2020.

- **Localización del tumor:** En cuanto a las sublocalizaciones anatómicas de los cánceres de la orofaringe, según los reportes de patología, la amígdala presentó el mayor número de casos nuevos registrados con un 59%, seguido de la base de la lengua con un 23% de los casos. Ambas localizaciones tuvieron un aumento en la incidencia a través de los años. La amígdala, por ejemplo, reportó una incidencia de 8 casos nuevos para el año 2013, mientras que en los años 2018 y 2019 registró más de 30 casos nuevos por año, es decir, 3.75 veces la ocurrencia de 2013. Por otro lado, otras sublocalizaciones de orofaringe y paladar, representaron un 15% y 3%, respectivamente, del total de los casos nuevos en todo el periodo de estudio, cifras que se mantuvieron casi estables en todos los años incluidos. (Ver **Figura 5**).

- **Diagnóstico Histopatológico:** El tipo histopatológico con mayor frecuencia reportado fue el de tipo carcinoma, con 207 casos nuevos en total, que representa el 85% del cáncer de orofaringe en la población de estudio. Seguido de linfoma, con un 14% de los casos nuevos. Se registró un caso de sarcoma de Kaposi y uno de tumor maligno indiferenciado, que corresponden al 1% restante de los casos nuevos. Inicialmente, entre 2013 y 2016, se reportaban entre 11 y 20 casos nuevos al año de cáncer tipo carcinoma, y en los últimos años, entre 30 y 40 casos nuevos por año. Mientras que el linfoma se mantiene entre 5 y 8 casos nuevos al año durante el periodo de estudio.

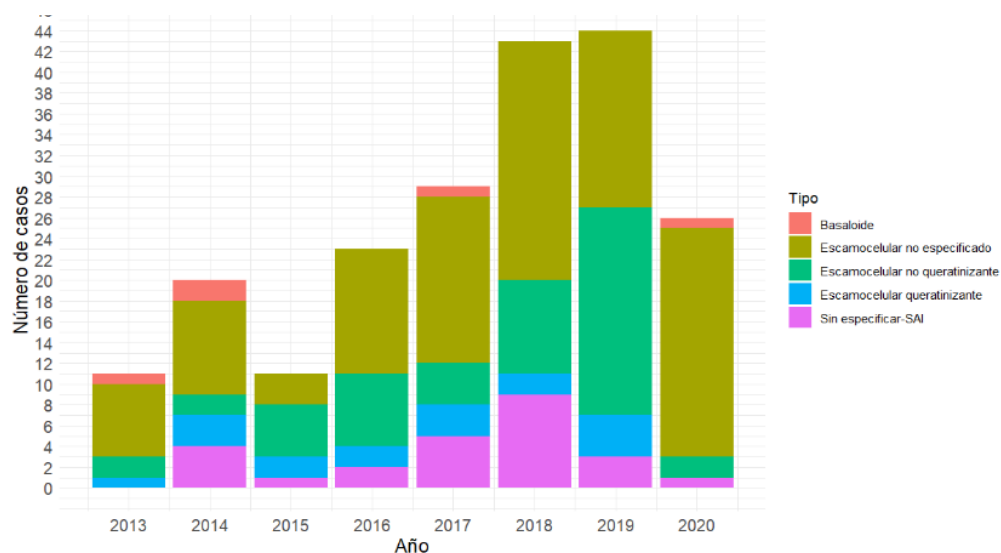


Figura 6. Incidencia de tipos de carcinoma escamocelular de orofaringe en la ciudad de Cali, Colombia, en el periodo 2013-2020.

- **Tipo de Carcinoma:** La gran mayoría de los casos de cáncer de orofaringe son tipo carcinoma escamocelular, los cuales son los principalmente relacionados a la infección por Virus del Papiloma Humano. En todas las patologías revisadas se reportan diferentes patrones histopatológicos, como carcinoma escamocelular tipo no queratinizante en un 25% de los casos; carcinoma no especificado, con el 12% de los casos nuevos; carcinoma escamocelular queratinizante con un 8%; y 5 casos se reportaron como escamocelular tipo basaloide, con un 2% del total de la población de estudio. Todos los carcinomas escamocelulares registran un aumento importante en la incidencia anual, a excepción del basaloide y tipo queratinizante, que usualmente no están relacionados al VPH. (Ver **Figura 6**).

7.2 Ocurrencia de casos cáncer de orofaringe relacionados con VPH en la ciudad de Cali, Colombia

De los 207 casos de cáncer de orofaringe reportados en la patología como carcinoma escamocelular, a quienes se le deben tomar pruebas de inmunohistoquímica, se solicitaron o reportaron en 89 de los casos nuevos registrados en todo el periodo de estudio. De los cuales, 82 fueron positivos para el marcador p16 y 7 negativos para infección por virus del papiloma humano.



Figura 7. Incidencia de cáncer de orofaringe relacionado a infección por VPH en Cali, Colombia, en el periodo 2013-2020.

La ocurrencia de cáncer de orofaringe VPH positivo fue de 3 casos nuevos por año en 2013 y 2014 y 4 casos en 2015, según reporte de inmunohistoquímica. El número de casos aumentó significativamente cada año, a partir del año 2016 y para el año 2019, ya alcanzó 24 casos nuevos de cáncer de orofaringe positivos para VPH subtipo p16. (Ver **figura 7**).

En cuanto al estadio clínico al momento del diagnóstico, en la mayoría de los casos con cáncer escamocelular de orofaringe no se lograron obtener los datos necesarios. En total, en 17 casos de los 89 reportados, se determinó estadio al momento del diagnóstico, resultando en que 11 de ellos estaban en el estadio III de la enfermedad. Es decir, la mayoría de los casos, se diagnosticaron en estadios avanzados de la enfermedad.

7.3 Tasas de Incidencia de cáncer de orofaringe en la ciudad de Cali, Colombia por año de estudio

Para la estimación de las tasas de interés se tuvieron en cuenta los 333 casos registrados en el RPCC entre 2013 y 2020 reportados por cada una de las entidades que atienden pacientes oncológicos en la ciudad de Cali, Colombia. Se calculó teniendo como numerador, todos los casos nuevos en cada año de cáncer de orofaringe para todos los tipos de tumor y por sublocalización del tumor presentados en cada año del periodo de estudio. Como denominador, la población expuesta proyectada para cada año, de acuerdo con los registros del DANE para la ciudad de Cali, Colombia, por 100.000.

Encontramos que, la ocurrencia de nuevos casos aumentó a partir del año 2016, presentando una caída en el año 2020, con un número ligeramente menor que en los años iniciales del estudio, lo que coincide con inicio de la pandemia por COVID-19. Se necesitan años adicionales de estudio para verificar la tendencia. Hasta el momento del estudio, se encontraba validada la información en el RPCC hasta el año 2020 y no se pudo obtener información de los años 2021, 2022 y 2023. Pero gracias a la descripción de tasas de incidencia se pueden observar tendencias de una enfermedad y son importantes en las decisiones de salud pública.

- **Tasa de incidencia del cáncer de orofaringe por año:** El cáncer de orofaringe, incluyendo todos los tipos histopatológicos, muestra una tendencia a aumentar las tasas de incidencia por año, como se puede observar en la **tabla 5**, representando todos los casos nuevos de cáncer de orofaringe reportados en la ciudad de Cali en el periodo 2013-2020.

Tabla 5. Cálculo de la tasa de incidencia de cáncer de orofaringe en la ciudad de Cali, en el periodo 2013-2020.

Tasa de incidencia cáncer de orofaringe								
año	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Número de casos nuevos (n)	37	33	34	50	48	53	49	29
Población expuesta (DANE)	2172204	2178842	2186576	2195915	2205615	2227642	2241491	2264427
Tasa de incidencia X 100.000 personas-año	1,7	1,51	1,55	2,27	2,17	2,37	2,18	1,28

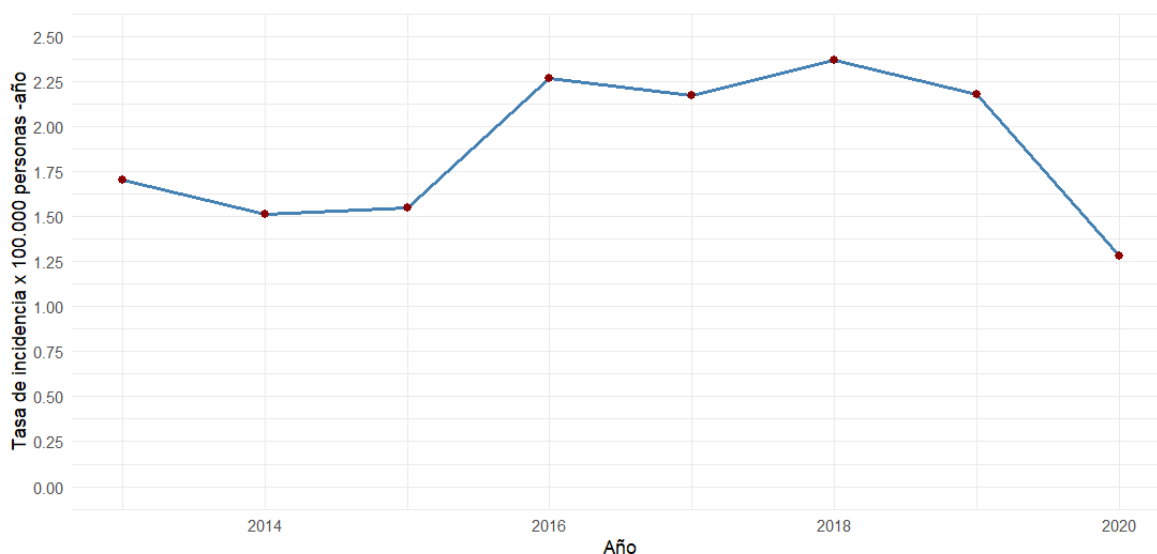


Figura 8. Tasa de incidencia de cáncer de orofaringe por cada 100.000 personas-año, en la ciudad de Cali, Colombia, en el periodo 2013-2020.

Como se observa en la **figura 8**, En los primeros años, desde el 2013 hasta el 2015, se presentan tasas de incidencia que rodean valores de 1,5x100.000 personas-año, aumentado sustancialmente los valores para los años siguientes, especialmente los años 2018 y 2019 con tasas de incidencia hasta de 2,37 y 2,18/100.000 personas año en la ciudad de cali, respectivamente. En el año 2020, se presenta una disminución de la tasa por debajo de los valores presentados en todos los años de estudio anteriores con una tasa de incidencia de 1,28/100.000 personas-año. Nuevamente, debemos tener en cuenta, que puede ser un año atípico ya que coincide temporalmente con la crisis de la pandemia por COVID-19.

- **Tasa de incidencia de cáncer de orofaringe por sublocalización:** En la **Tabla 6**, se reportan las tasas de incidencia por cada 100.000 personas-año, de acuerdo a la sublocalización anatómica del cáncer de orofaringe en cada año de estudio en el periodo 2013-2020. La localización a nivel de amígdala, obtuvo las tasas más altas de incidencia, con valores de 0,97/100.000 personas-año en el 2013 y 0,64/100.00 personas-año en el 2014, hasta alcanzar una tasa de incidencia de 1,65/100.000 personas-año al final del periodo, en el año 2019.

Tabla 6. Cálculo de la tasa de incidencia de cáncer de orofaringe por sublocalización en la ciudad de Cali, en el periodo 2013-2020.

Tasa de incidencia por cada 100.000 personas-año									
Sublocalización		2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Amígdala	casos nuevos	20	14	24	35	28	32	37	12
	población a riesgo (DANE)	2172204	2178842	2186576	2195915	2205615	2227642	2241491	2264427
	Ti x100.000	0,97	0,64	1,05	1,59	1,27	1,44	1,65	0,57
Base de la lengua	casos nuevos	5	7	4	9	14	16	4	10
	población a riesgo (DANE)	2172204	2178842	2186576	2195915	2205615	2227642	2241491	2264427
	Ti x100.000	0,23	0,32	0,18	0,41	0,63	0,72	0,18	0,44
otro Orofaringe	casos nuevos	7	9	2	5	6	5	8	5
	población a riesgo (DANE)	2172204	2178842	2186576	2195915	2205615	2227642	2241491	2264427
	Ti x100.000	0,32	0,41	0,09	0,23	0,27	0,22	0,36	0,22
Paladar blando	casos nuevos	5	3	4	1	0	0	0	2
	población a riesgo (DANE)	2172204	2178842	2186576	2195915	2205615	2227642	2241491	2264427
	Ti x100.000	0,23	0,14	0,14	0,05	0	0	0	0,09

Base de lengua también presentó un aumento en las tasas a través de los años de estudio, aunque no es una tendencia tan fuerte como en amígdala, presentó su mayor tasa de incidencia en 2018 con un valor de 0,72/100.000 personas-año. A diferencia de amígdala, al final del periodo, en el año 2020 presentó un aumento de la tasa con 0,44/100.000 personas-año. Con respecto a otras sublocalizaciones de cáncer de orofaringe, estas tuvieron tasas entre 0,2-0,3 por cada 100.000 personas-año, con la mayor tasa de incidencia en el año 2014 con 0,4/100.000 personas-año. Comportamiento muy similar observado con paladar, con una tendencia casi estable en todo el periodo de estudio. (Ver **Figura 9**)

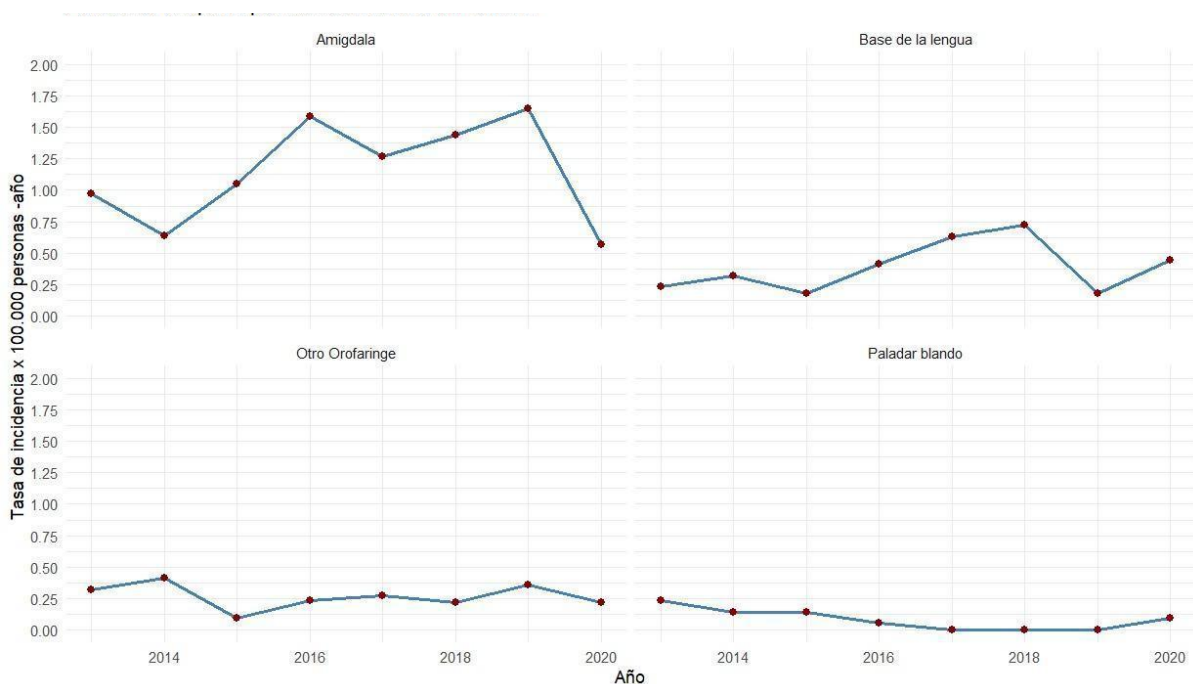


Figura 9. Tasas de incidencia de cáncer de orofaringe por sublocalización en la ciudad de Cali, Colombia. 2013-2020.

- Tasa de incidencia por tipo histopatológico por año de estudio:** Con respecto al diagnóstico histopatológico del cáncer de orofaringe, se tuvieron en cuenta únicamente los 243 casos con reportes de patología para conocer el tipo histopatológico de cada caso. En los primeros años de estudio, en algunos grupos no se pudieron estimar tasas de incidencia, con un valor de cero, ya que en dichos grupos no se registraron casos nuevos de cáncer de orofaringe como en los cáncer de orofaringe de tipo Linfoma en el año 2013 y 2014.

El cáncer de orofaringe tipo linfoma, mantuvo tasas de incidencia sin mucha variaciones durante la mayoría de años de estudio incluidos, con tasas menores de 0,4 por cada 100.000 personas-año. El carcinoma escamocelular, por el contrario, si muestra una tendencia a aumentar las tasas de incidencia por año, como se puede observar también en la **Figura 10**, representando la mayoría de los casos nuevos de cáncer de orofaringe en la ciudad de Cali.

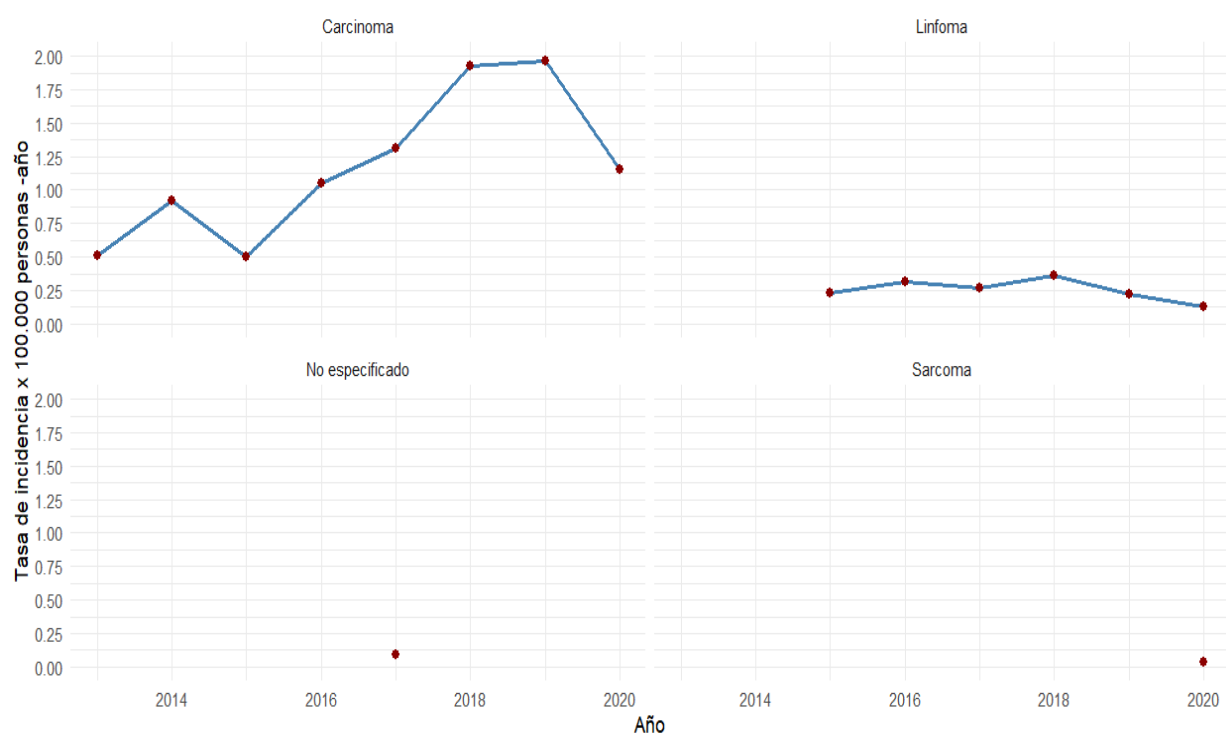


Figura 10. Tasas de incidencia de cáncer de orofaringe según histopatología en Cali, Colombia, en el periodo 2013-2020.

El carcinoma escamocelular presentó entonces, una tasa de incidencia de 0,51 por cada 100.000 personas-año en el año 2013, triplicando los valores de las tasas para el año 2018 y 2019 con tasas de incidencia de 1,93 y 1,96/100.000 personas año en la ciudad de Cali, respectivamente. Con una disminución del valor de la tasa de incidencia en 2020.

Esto demuestra que es el carcinoma escamocelular el que predomina en los casos nuevos de cáncer de orofaringe, que además ha estado en aumento en las tendencias de tasas, a diferencia de otros cánceres de cavidad oral, generalmente relacionados a tabaco y alcohol.

7.4 Cáncer de orofaringe y factores relacionados a la infección por VPH en la ciudad de Cali, Colombia. Análisis bivariado

Para evaluar los factores relacionados a la infección por VPH en el cáncer de orofaringe en la ciudad de cali, en el periodo 2013-2020, se desarrolló un análisis bivariado en términos de razones de oportunidad (OR, IC95%), entre la variable resultado (infección positiva para VPH) y cada una de las variables explicativas (sociodemográficas y tumorales). Estos análisis se basan en modelos de riesgo para población con cáncer de orofaringe explicado en diferentes estudios para evaluar factores clínicos, tumorales y marcadores moleculares relacionados a la infección por VPH en el cáncer de orofaringe, importantes ante la ausencia actual de pruebas de tamizaje.

Para los cálculos de los Odds Ratio (OR) con sus respectivos intervalos de confianza al 95%, previamente se recategorizaron las variables explicativas para obtener resultados binarios y se escogió como grupo de referencia a la categoría con menos riesgo de presentar el evento (infección por VPH). (Ver **tabla 7**).

Tabla 7. Recategorización de variables independientes para evaluar factores relacionados a infección por VPH en pacientes con cáncer de orofaringe en Cali, Colombia. 2013-2020.

Características	Variable dicotómica	Definición
Sexo	Hombre Mujer	Sexo que se considera el paciente. Grupo de referencia: Mujeres.
Edad	<50 años ≥50 años	años cumplidos a la fecha del diagnóstico. Grupo de referencia: igual o mayor a 50 años
Régimen de afiliación	Contributivo Subsidiado/no afiliado	Grupo al que pertenece en el sistema general de salud en Colombia, tomando como grupo referencia al régimen subsidiado
Localización del tumor	Amígdala Otros Orofaringe	Sublocalización del tumor en la Orofaringe, tomando como grupo de referencia otras sublocalizaciones de la Orofaringe
Tipo de Carcinoma	Carcinoma Escamocelular Queratinizante Otros Escamocelular	Tipo de carcinoma escamocelular de acuerdo a reporte de patología. El grupo de referencia es el tipo escamocelular queratinizante

Estadio al Diagnóstico	Estadio Avanzado Estadio no Avanzado	Estadio Avanzado: estadios clínicos III y IV Estadio no Avanzado: estadios clínicos I y II, esta categoría se tomó como grupo de referencia.
-------------------------------	---	---

Para la variable continua edad, se dividió en un grupo de menores de 50 años y otro grupo igual o mayores de 50 años, tomando como referencia a los mayores de 50 años, ya que a partir de esta edad se relaciona más con otros factores de riesgo como tabaco y alcohol y el rango de edad de los casos VPH positivos suele ser menor (15). Las 4 categorías obtenidas del RPCC para el régimen de afiliación, se organizaron en dos grupos generales de afiliación del sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) en Colombia: contributivo y subsidiado. los casos del régimen contributivo y regímenes especiales se incluyeron en la primera categoría, y los casos del subsidiado y sin afiliación en la segunda. Para sublocalización del tumor, se agruparon en amígdala y el resto de casos como otras localizaciones de la orofaringe, se hace esta división teniendo en cuenta que, amígdala, tiene diferencias importantes con otras regiones anatómicas de la misma orofaringe, empezando porque no cuenta con membrana basal que favorece el desarrollo del VPH. En cuanto al tipo de carcinoma tomado del RPCC, se tomó al grupo de referencia los carcinomas escamocelulares tipo queratinizante con respecto a los otros escamocelulares y estadio clínico al momento del diagnóstico, se categorizó en estadio avanzado y no avanzado. El primero incluye los estadios clínicos III y IV y el segundo estadios I y II. Posteriormente, se aplicó el test de Fisher en todas las variables, para evaluar la significancia estadística de cada una de estas variables independientes y su relación con el VPH. (Ver **Tabla 8**). En este análisis se excluye la variable subtipo de VPH y la variable tipo histopatológico.

Tabla 8. Prueba de Significancia estadística para variables independientes
(Test de Fisher)

Características n total=89	VPH positivo n=82	VPH negativo n=7	Valor P
Sexo Hombre Mujer	64 18	5 2	0.652
Edad <50 años ≥50 años	12 70	1 6	1

Régimen de afiliación Contributivo Subsidiado	62 20	4 3	0.3686
Localización del tumor Amígdala Otros Orofaringe	65 17	3 4	0.0508
Tipo de Carcinoma Carcinoma Escamocelular Queratinizante Otros Escamocelular	6 76	0 7	1
Estadio al Diagnóstico Estadio Avanzado Estadio no Avanzado	13 3	1 0	1

Con el fin de continuar la evaluación de los factores relacionados con la infección por el virus del papiloma humano en pacientes con cáncer de orofaringe en la ciudad de cali, se realizaron análisis bivariados entre la variable dependiente Infección por VPH con cada una de las variables explicativas sociodemográficas y tumorales anteriormente descritas, obteniendo los siguientes valores para cada característica y su fuerza de asociación resumidos en la **Tabla 9**.

Tabla 9. Análisis bivariado para infección por VPH en pacientes con cáncer de orofaringe en Cali, Colombia. 2013-2020.

Variable Explicativa	Variable Resultado: Infección VPH		
	OR crudo	IC (95%)	Valor P
Sexo Mujer Hombre	1 1.42	- 0.12 - 9.57	0.6520
Edad ≥50 años <50 años	1 1.028	- 0.10-51.19	1
Régimen de afiliación Subsidiado Contributivo	1 2.325	- 0.31-14.88	0.3686
Localización del tumor Otros Orofaringe Amígdala	1 5.09	- 0.76-37.29	0.0508
Tipo de Carcinoma Carcinoma Escamocelular Queratinizante Otros Escamocelular	1 0	-	1
Estadio al Diagnóstico Estadio no Avanzado Estadio Avanzado	1 0.0	-	1

De acuerdo con el análisis bivariado, la variable sexo presentó un OR era de 1,4 (IC95% 0,12 - 9,57), es decir los hombres presentaron 1,4 veces la oportunidad de presentar la infección por VPH con respecto a las mujeres, aunque con intervalos de confianza amplios y no fue significativa la asociación ($p>0,25$). La variable independiente edad tampoco fue estadísticamente significativa, con un test de Fisher de 1 y OR cercano al 1, con valor de $p>0,25$. El régimen de afiliación, por su parte, presentó un OR de 2,32 (IC95% 0,31-14,88), con una tendencia no significativa de asociación. Específicamente, el grupo de las personas afiliadas al régimen contributivo tuvieron 2,3 veces la oportunidad de una infección por VPH en comparación con las personas del régimen subsidiado. El estadio al momento del diagnóstico tampoco fue estadísticamente significativo.

En cuanto a la variable tipo histológico, no se tuvo en los análisis bivariados, por no presentar variabilidad en relación con la infección por VPH, debido a que todos los casos con reporte de VPH, tanto negativos como positivos, pertenecen a la categoría tipo carcinoma, que son a quienes se le solicitan pruebas moleculares de detección de VPH. Tampoco se tuvo en cuenta la variable Subtipo de VPH, aunque tiene una fuerte asociación con la infección por el virus en pacientes con cáncer de orofaringe y se ha incluido en modelos de riesgo, dado la alta expresividad del marcador p16 en este estudio y sin ningún reporte de otro marcador, tampoco se pudo incluir en un modelo de regresión por su colinealidad perfecta con la variable dependiente.

La única variable explicativa con una relación fuerte con la infección por VPH fue la sub-localización, con un OR de 5,09 (IC95% 0,76-37,29). Es decir, los pacientes con cáncer de orofaringe localizado en la amígdala tuvieron 5.09 veces la probabilidad de tener infección por VPH positivo en comparación con los pacientes con cáncer en otras sub-localizaciones de la orofaringe. Esta asociación tuvo un valor de p en el borde de la significancia ($p=0.0508$), por tanto, tuvo un intervalo de confianza que incluye el valor nulo.

7.5 Modelo de regresión logística múltiple

Para desarrollar un modelo de regresión logística múltiple, entre una variable resultado y las variables explicativas, se deben tener en cuenta los resultados del análisis bivariado, para incluir aquellas variables con una significancia estadística. En este estudio, no solo se incluyeron aquellas variables con valores de $p < 0,25$, como sub-localización, sino también aquellas variables que clínicamente son relevantes para incluir en el modelo de regresión, como sexo y régimen de afiliación y que mostraron una tendencia a presentar una relación con la infección por VPH en nuestra población de estudio. (Ver **tabla 10**)

Tabla 10. Modelo final con factores relacionados a infección por VPH en pacientes con cáncer de orofaringe, en Cali, Colombia.

Variable Explicativa	Variable Resultado: Infección VPH			
	OR crudo	Valor P	OR ajustado	Valor P
Sexo Mujer Hombre	1 1.42 (0.12 - 9.57)	- 0.6520	1 1.66(0.25-10.67)	0.591
Régimen de afiliación Subsidiado Contributivo	1 2.32 (0.31-14.88)	- 0.3686	1 1.87(0.35-9.94)	0.461
Localización del tumor Otros Orofaringe Amígdala	1 5.09 (0.76-37.29)	- 0.0508	1 5.15(1.001-26.5)	0.050

Sexo y sublocalización del tumor aumentan la magnitud de la asociación, aunque la variable sexo continua con un valor $p > 0,25$, sin significancia estadística. El régimen de afiliación disminuye su fuerza de asociación pasando de un OR crudo de 2,32 (IC95% 0,31-14,88) a un OR ajustado de 1,87 (IC95% 0,35-9,94), es decir que el efecto de esta variable se reduce al ajustar por las otras variables del modelo. Lo más destacado es que la variable sublocalización, se mantiene fuerte y logra ser estadísticamente significativa, y por tanto podría considerarse como un factor importante relacionado a la infección por VPH. En términos generales, el ajuste del modelo ha cambiado la significancia estadística de los efectos de las variables independientes.

Por lo anterior, comparamos el anterior modelo de regresión múltiple con el modelo más simple que incluye una sola variable explicativa, sublocalización, que fue estadísticamente significativa. El propósito fue conocer si la inclusión de las otras variables aportaba una mejoría en la bondad de ajuste. Para este análisis de ajuste del mejor modelo se utilizó la prueba de Akaike, aunque no estamos ante un modelo de riesgo predictivo, es una herramienta útil para comparar modelos. (Ver **tabla 11**)

Tabla 11. Comparación de modelos de regresión logística por prueba de Akaike.

Modelo de regresión logística	OR ajustado	IC (95%)	valor p	Prueba Akaike
MODELO 1 sexo régimen de afiliación sublocalización	1.66 1.87 5.15	0.25-10.67 0.35-9.94 1.001-26.5	0.591 0.461 0.050	AIC 52
MODELO 2 sublocalización	5.09	1.04-24.98	0.045	AIC 49

De acuerdo con los valores registrados en la anterior tabla de comparación de modelos, el modelo 1, que incluye las variables sexo, régimen de afiliación y sublocalización, en su conjunto, es estadísticamente significativo. Además, con AIC de 52, que debemos tener en cuenta para comparar con otro modelo.

Por otro lado, tenemos el modelo 2, con una única variable explicativa que es sublocalización. Este modelo presenta un valor p y un IC95% estadísticamente significativo. La prueba de Akaike obtuvo el valor más bajo con 49. Es decir que, estadísticamente, el modelo más simple con una sola variable explicativa tuvo una mejor bondad de ajuste y es más parsimonioso. Se debe validar estas estimaciones ya que puede deberse a subregistro de los casos de cáncer de orofaringe asociados a infección por VPH o tamaño de muestra.

Igualmente, se realizó una prueba de razón de verosimilitud entre el modelo 1 y el modelo 2, con el fin de determinar si el modelo simple (modelo 2) es suficiente o si el modelo más ajustado (modelo 1) es necesario. Obtuvimos un LR chi2 de 0,98 con un valor p=0,61, esto indica que la diferencia entre el modelo 1 y el modelo 2 no es estadísticamente significativa, en otras palabras, la inclusión de variables adicionales en el modelo 2 (Régimen de afiliación y sexo), no aporta una mejora significativa en la bondad de ajuste en comparación con el modelo 1.

Es importante destacar que, para descartar multicolinealidad en nuestros datos, se calculó adicionalmente, el factor de inflación de la varianza (VIF) en el modelo ajustado, obteniendo un VIF menor de 10 para cada variable explicativa (Media VIF 1,03). En general, estos resultados sugieren que las variables del estudio (sublocalización, régimen de afiliación y sexo) no están altamente correlacionadas entre sí.

Por otro lado, recordemos que la probabilidad de tener una prueba positiva para infección por VPH, frente a un resultado negativo entre todos los casos con cáncer de orofaringe, se expresa en OR, pero al ser un estudio de análisis de casos retrospectivo, no debe interpretarse como un causal para infección por VPH en la población.

A pesar de las limitaciones del estudio, gracias a la comparación de modelos de regresión, se puede caracterizar y entender no solo el comportamiento del cáncer de orofaringe asociado a VPH, en este caso, sino también entender el aporte de cada característica de un individuo para tener más o menos probabilidad de presentar un evento y como estos modelos pueden servir como base para estrategias de estratificación de riesgo en ausencia de prueba de tamizaje.

8. DISCUSIÓN

Conocer el comportamiento de enfermedades de alto impacto en salud pública como lo es el cáncer, a través de la descripción y análisis de tendencias e identificación de factores de riesgo, fortalece políticas en salud y la continua retroalimentación a nivel académico y científico, por lo que, además de realizar un análisis descriptivo, se pretende con este estudio, evaluar los factores relacionados a la infección por virus del papiloma humano y el cáncer de orofaringe en la ciudad de Cali, Colombia. De acuerdo con los resultados obtenidos en nuestro estudio, se pudo desarrollar diferentes análisis clínicos y estadísticos que inician con una fase descriptiva de las características de la población de estudio, seguido de la evaluación de la frecuencia de eventos de interés y factores relacionados. Finalizamos con el análisis de diferentes modelos de regresión logística para escoger el que mejor explicara una asociación entre la infección del VPH y las variables explicativas. Debemos tener en cuenta que, la probabilidad de presentar un diagnóstico positivo de infección por VPH frente a un resultado para VPH negativo, entre los casos con cáncer de orofaringe, se expresa en razones de probabilidades (OR), pero al ser un estudio de análisis de casos, no refleja una medida de asociación causal para VPH en la población. Pero facilita mucho la interpretación de los datos especialmente en asuntos de salud pública.

- **Primer Objetivo:** *Describir las características sociodemográficas y tumorales de los pacientes con cáncer de orofaringe en el periodo 2013-2023, con base en el RPCC.*

En la primera fase, se describieron las características sociodemográficas y tumorales de los casos nuevos de cáncer de orofaringe reportados en el Registro Poblacional de Cáncer de Cali, en el periodo 2013-2020. Se pudo observar que, hubo una tendencia al aumento en el número de casos nuevos por año, con una diferencia en la incidencia entre hombres y mujeres, diferencia que se mantuvo en todos los años de estudio incluidos. Estas diferencias en las proporciones por sexo coinciden con las tendencias tanto a nivel de Latinoamérica, como a nivel global (4) Recordemos que, en el año 2016, se reportaron en Brasil incidencias para localizaciones anatómicas de orofaringe y cavidad oral de 19,7 y 5,0/100.000 habitantes para hombres y mujeres, respectivamente, y para el mismo año, Cuba reportó una tasa de incidencia diferencial de 10,0/100.000 habitantes para hombres y 3,6/100.000 habitantes para mujeres. En términos generales o de oportunidad, de acuerdo con la Sociedad Americana de Cáncer, los hombres presentan hasta 2 veces el riesgo de presentar cáncer de orofaringe, especialmente asociado a VPH, comparado con el grupo de las mujeres, muy acorde a los resultados de este estudio.

Continuando con el análisis descriptivo, la edad a la fecha de diagnóstico en este estudio presentó una media total de 62,7 años (13,8 DE), con una edad mínima de 25 años al momento del diagnóstico. Datos muy acordes a lo descrito en otros estudios similares en la ciudad de Cali, donde han reportado en años anteriores una media de alrededor de 60 años de cáncer en cavidad oral y orofaringe (12,13) y media de 63 años en otras ciudades del país. A nivel mundial, también se habían descrito medias similares para la edad y con inicio de presentación de los casos a edades cada vez más tempranas (alrededor de los 30-40 años).(18) Esto nos alerta a identificar nuevos factores relacionados a este cáncer fuera de los comúnmente conocidos como el cigarrillo y el tabaco, que predominan en poblaciones mayores de 50 años, el cáncer de orofaringe relacionado a la infección por VPH, por el contrario, se asocia a otros hábitos de riesgo como el sexo oral sin protección y gran número de parejas sexuales a edades cada vez más tempranas. (15,45)

Es importante en este sentido, sensibilizarnos de que es una infección que genera cáncer en ambos sexos en todo el mundo, y que medidas como la vacunación, debe enfocarse tanto en hombres como mujeres. Esta información, por lo tanto, se debe incluir en campañas de promoción y prevención en colegios y universidades, ya que hemos conocido que va ligado fuertemente a factores de riesgo sociales, que sería interesante e importante de incluir y comparar en futuros estudios y análisis.

En cuanto a la afiliación del sistema de salud, la mayoría de los casos nuevos de cáncer de orofaringe, en general, pertenecían al régimen contributivo, que puede ser sugestivo de que son personas de estratos socioeconómicos medios o altos o al menos laboralmente activas, en el mismo sentido de las estadísticas mundiales sobre las características de estas poblaciones a riesgo de presentar cáncer de orofaringe relacionado a VPH, como lo es el estrato socioeconómico alto, nivel educativo superior y/o ingresos altos (15,46). Por lo tanto, podríamos inferir, de manera indirecta, que nuestra población de riesgo también tiende a tener mayores ingresos económicos o son activos económica y/o laboralmente. Aunque, esto también podría dar a entender que es un grupo que puede tener mejor oportunidad y acceso a servicios de salud en la ciudad o accesos a pruebas de detección del virus, es decir, como resultado de la dinámica de nuestro sistema de salud.

Por otro lado, tenemos las características tumorales de la población del estudio, donde las sub-localizaciones anatómicas con más casos nuevos fue a nivel de la amígdala, con más de la mitad de los casos (59%), seguido de la base de la lengua (23%). Ambas localizaciones tuvieron un aumento en la incidencia anual en todo el periodo de estudio, a diferencia de otras sublocalizaciones de orofaringe y a nivel de paladar blando, que se

mantuvieron estables en todos los años incluidos. Estas principales sublocalizaciones, son consideradas altamente relacionadas con la infección por el virus del papiloma humano y han tomado valores significativos en la epidemiología local y global, especialmente en amígdala, ya que se ha descrito que no cuenta con membrana basal, lo que la hace un sitio ideal para la propagación y replicación del virus en esa área anatómica con un alta expresividad de p16 (47). Es precisamente en esta sub localización, donde se iniciaron los primeros estudios sugestivos de la relación del virus del papiloma humano y el cáncer de orofaringe.

- **Segundo objetivo:** *Determinar la frecuencia de infección por VPH identificada por inmunohistoquímica (marcador p16) en pacientes con cáncer de orofaringe en la ciudad de Cali.*

Se logró identificar en este estudio que, de los 207 casos de carcinoma escamocelular, a quienes se les solicita prueba de inmunohistoquímica para detección del virus, 89 casos nuevos en el periodo de estudio contaban con reporte para marcador p16. 82 casos positivos para VPH-16 y 7 casos negativos. Además, se reportaron más pruebas para VPH en los años más actuales y no se reportaron marcadores para otros subtipos. En este caso, se pudo observar que el 92% de los casos positivos para infección por virus del papiloma humano, todos, subtipo p16. Esto es acorde con resultados previos en regiones donde se ha estudiado minuciosamente la relación cáncer y VPH, con prevalencias alrededor del 90% de muestras analizadas en diferentes poblaciones, especialmente de subtipo p16 positivo, y un porcentaje muy mínimo de otros subtipos de alto riesgo, como el p 18, pero usualmente, en compañía o coinfección del subtipo p16. (14, 15, 17)

Todo lo anterior, refuerza la necesidad de establecer protocolos actualizados en las instituciones de salud y socializar la solicitud de pruebas dmoleculares en los tumores de cabeza y cuello, especialmente de orofaringe y con sospecha de su relación con la infección por VPH (pacientes jóvenes, sexo masculino, estratos/nivel académico alto, conductas sexuales de riesgo, etc.), así mismo, incluir diferentes marcadores tumorales y datos clínicos adicionales en los reporte de patología, información que sería útil para incluir en el desarrollo de modelos predictivos que nos permitan identificar y evaluar aquellos factores asociados a la infección, o de igual manera, factores pronósticos para la evaluación de la eficacia de los tratamientos e impacto en la sobrevida del paciente. De esta manera, estos modelos y análisis podrían servir para evaluar mejor el comportamiento en poblaciones a riesgo y clasificar de manera correcta a los pacientes en ausencia de pruebas de tamizaje

como ocurre para este tipo de cáncer en la actualidad. Cabe resaltar que, los reportes de patología más completos, que incluían más marcadores moleculares como el p53 y proteínas E, provenían de los dos centros médicos más grandes de la ciudad, que cuentan con equipos de cirugía de cabeza y cuello, que incluye tanto cirujanos como patólogos expertos.

En cuanto al estadio, la mayoría de los casos con cáncer escamocelular de orofaringe, tanto positivo para VPH como negativo, no se lograron obtener los datos suficientes para el cálculo de su correspondiente TNM y posteriormente asignar un estadio a la fecha de diagnóstico para todos los casos, ya que se requieren al menos 2 datos de la clasificación TNM para obtener el estadio clínico del paciente. Los estadios que se pudieron determinar se calcularon utilizando el TNM clínico o patológico de acuerdo al reporte de historia clínica/patología de la base de datos del RPCC. En total, la mayoría de los casos, se diagnosticaron en estadios avanzados, especialmente, estadio III. En países como Brasil y Argentina, el estadio al momento del diagnóstico de pacientes con cáncer de orofaringe relacionado a la infección por VPH se encuentra entre III y IV (14). Igualmente, estadios avanzados. En este sentido, se debería evaluar también en estudios futuros, los factores relacionados para estos diagnósticos tardíos, empezando por la presentación clínica de estos tumores, con fases asintomáticas prolongadas o carcinomas muy agresivos, la facilidad o no para acceder a una valoración por un experto y una adecuado reporte y evaluación de la patología del tumor o biopsia de éste. Esto es muy importante porque, aunque no contamos con pruebas de tamizaje actualmente, estratificar riesgo e identificar factores relacionados oportunamente, podría mejorar la sobrevida de alguna manera en esta población, sin olvidar que es un tipo de cáncer que, además, se puede prevenir.

El cáncer de orofaringe, en general, ha aumentado en la ciudad de Cali, de acuerdo con nuestra población de estudio, pasando de registrar alrededor de 30 casos nuevos en los primeros años, hasta un máximo de 53 casos nuevos en el año 2018. Tanto el carcinoma escamocelular como el linfoma, han liderado el número de casos en la ciudad. Aunque en el 2020, se presentó una disminución de los casos nuevos reportados, debemos tener en cuenta que, estas tendencias en la incidencia pueden no tener un comportamiento real, ya que coincide temporalmente con eventos importantes como la pandemia por COVID-19 donde pudieron presentarse subregistros por problemas de oportunidad y acceso dada la contingencia mundial y podría considerarse, por lo tanto, un año atípico. Tampoco se lograron incluir los años siguientes 2021, 2022 y 2023 pensados inicialmente en el proyecto de investigación, para determinar una tendencia más actualizada, pero no se encontraba disponible la información. Por lo tanto, se requiere nuevos estudios para seguir analizando

estos datos a través del tiempo, incluyendo otras variables que puedan explicar asociaciones con los cánceres de orofaringe por infección por VPH y estos cambios en las tasas de incidencia.

- **Tercer Objetivo:** *Evaluar los factores relacionados con la infección por VPH en pacientes con cáncer de orofaringe en la ciudad de Cali, según el RPCC.*

Continuando con el análisis estadístico, al analizar cada una de estas características sociodemográficas y tumorales con la variable respuesta: infección por VPH, se desarrolló un modelo basado en otros modelos de riesgo en población con cáncer de cavidad oral y orofaringe y a lo descrito con anterioridad en la revisión de la literatura (1,45,46,47). Es decir que, aunque algunos de los valores de p de nuestras variables de estudio, no fueron estadísticamente significativos, es importante igualmente, analizar estas variables independientes clínicamente relevantes y su relación con la variable resultado. Se excluyeron aquellas que por alta colinealidad o poca variabilidad, no se podían incluir en el modelo, como en el caso del subtipo de VPH, donde todos los reportes para la identificación del virus del papiloma humano por inmunohistoquímica eran para p16, con una alta expresividad (>90%) del marcador.

En el análisis bivariado, fueron pocas las variables estadísticamente significativas y el tamaño de muestra para los análisis de los modelos se redujo a 89 observaciones, ya que menos de la mitad de los casos de carcinoma escamocelular (207), tenían reporte de VPH y, 90 casos no contaban con reporte verificado de patología. Por eso, se decidió sugerir un modelo con variables que además son clínicamente importantes para los objetivos del estudio como sexo y régimen de afiliación. Además, se analizó los 89 casos si cumplían con características similares de todos los demás casos de carcinoma escamocelular y evaluar sesgos de selección.

Finalmente, obtuvimos un modelo con una única variable explicativa que es sublocalización, el más simple. Este modelo, se ajusta muy bien a los datos, con adecuada bondad de ajuste en comparación con modelos más complejos. Además, al ajustar por todas estas variables, la fuerza de asociación entre presentar un tumor en la amígdala vs otros lugares de la orofaringe, con la probabilidad de tener infección por VPH positiva, siempre se mantuvo fuerte. Aunque no estamos ante un modelo predictivo, herramientas como la prueba de Akaike y la prueba de razón de verosimilitud, son útiles para comparar modelos con el fin de determinar si el modelo simple es suficiente o si el modelo más complejo es necesario.

Aunque debemos tener en cuenta que, en la práctica clínica, siempre valoramos todas las características del individuo y su entorno, los modelos de regresión, nos permiten evaluar los factores, como ente caso, más fuertemente relacionados a la infección por VPH en los pacientes con cáncer de orofaringe, que en el caso de nuestra población, fue la sub localización amígdala, con una fuerte relación con la infección por VPH en el cáncer de orofaringe en la ciudad de Cali.

Fortalezas y Debilidades

Este trabajo de investigación tiene fortalezas para destacar como el tipo de información y calidad de los datos incluidos en los análisis del estudio. Los casos provienen del Registro Poblacional de Cáncer de Cali, que recoge información de todos los centros de atención en salud que atiende población oncológica en la ciudad, con patologías evaluadas por personal experto. Aunque no tenemos datos actualizados a partir del 2020, logramos realizar análisis descriptivos interesantes que mostraban claramente una tendencia al aumento de los casos nuevos en este cáncer relacionado cada vez más al virus del papiloma humano en las últimas dos décadas. Se pudo conocer, por lo tanto, no solo la frecuencia de infección por el virus del papiloma humano en la mayoría de pacientes con carcinoma escamocelular de orofaringe de acuerdo con la prueba de inmunohistoquímica, sino tener un contexto más preciso del comportamiento de esta patología en la ciudad de Cali en el periodo 2013-2020 por pruebas moleculares. Es importante describir las características tumorales y clínicas, como una entidad única, para fortalecer políticas institucionales y de salud pública más enfocadas, especialmente a nivel local, a través del desarrollo o actualización de las guías y los protocolos de atención.

No obstante, este estudio presenta debilidades como la distribución de pacientes entre los grupos con prueba de VPH positivo y prueba de VPH negativo no fue uniforme, debido al pequeño número de pacientes que finalmente se redujo a 89 observaciones incluidos para el desarrollo de un modelo, y al diseño retrospectivo. Además, los datos no se pueden extrapolar a la población general. También se podría sobreestimar o subestimar variables explicativas importantes, por lo que se debe verificar los resultados en estudios posteriores. Aun así, fueron convenientes para hacer un análisis descriptivo considerable y dejar un precedente para nuevos proyectos de investigación y desarrollo de modelos de riesgo aplicables a la población en general.

9. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- La incidencia de cáncer de orofaringe, según datos secundarios del Registro poblacional de Cáncer de Cali, presentó una tendencia al aumento en el periodo 2013-2020, principalmente de tipo carcinoma escamocelular. A diferencia del segundo cáncer en frecuencia, el tipo linfoma, que presentó incidencias estables en todos los años de estudio.
- La mayoría de los casos nuevos de cáncer de orofaringe, se presentaron en hombres, para todos los tipos de cáncer, en todo el periodo 2013-2020. Con una edad promedio, en general, de 62,7 años.
- Las tasas de incidencia del cáncer de orofaringe en la ciudad de Cali, Colombia, tuvieron un aumento significativo a partir del 2016 presentando las tasas de incidencia más altas en 2018 y 2019. Esta tendencia al aumento, se registra igualmente para las tasas de incidencia de acuerdo con sublocalización, a nivel de amígdala y base de la Lengua.
- De 207 casos con cáncer de orofaringe tipo carcinoma escamocelular, 89 contaban con reporte por inmunohistoquímica para el marcador p16, de los cuales 92% fueron positivos para VPH.
- El sexo, la edad y el estadio clínico, no se encontraron significativamente asociados en los análisis estadísticos bivariados. Por su parte, el régimen de afiliación presentó una importante tendencia a estar relacionado con la infección positiva por VPH.
- La variable sublocalización tuvo una relación fuerte con la infección por VPH y fue estadísticamente significativa. Los pacientes con cáncer a nivel de amígdala tuvieron 5 veces la oportunidad de tener infección por VPH en comparación con los pacientes con cáncer en otras sublocalizaciones de la orofaringe en nuestra población de estudio.

- Este estudio permitió conocer la frecuencia y características poblacionales del cáncer de orofaringe relacionado a la infección por VPH por reporte de inmunohistoquímica, según el RPCC, y contribuir significativamente a la epidemiología local y nacional para futuras investigaciones en salud y cáncer.
- Se requieren más estudios a futuro para continuar describiendo y analizando el comportamiento del cáncer de orofaringe, especialmente relacionado a infección por VPH, en lugares con población a riesgo como la ciudad de Cali, Colombia y factores de riesgo asociados.
- Se sugiere la actualización de las guías clínicas y los protocolos institucionales para la correcta clasificación y estratificación del riesgo de los pacientes con carcinoma escamocelular de orofaringe en la ciudad de Cali a través de inclusión de pruebas de inmunohistoquímica para VPH de manera rutinaria así como la correcta evaluación de la cavidad oral y orofaringe en etapas tempranas.
- Es importante reforzar los programas de vacunación contra el virus del papiloma humano, tanto en hombres como mujeres, idealmente antes del inicio de actividad sexual, así como otros programas de atención primaria con enfoque en salud oral y conductas sexuales de riesgo.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Budhathoki S, Diergaarde B, Liu G, Olshan A, Ness A, Waterboer T, et al. A risk prediction model for head and neck cancers incorporating lifestyle factors, HPV serology and genetic markers. *Int J Cancer*. 2023 May 15;152(10):2069–80.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021; 71(3): 209-249. doi:10.3322/caac.21660
3. Habbous S, Chu KP, Qiu X, La Delfa A, Harland LTG, Fadhel E, et al. The changing incidence of human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer using multiple imputation from 2000 to 2010 at a Comprehensive Cancer Centre. *Cáncer Epidemiol*. 2013 Dec;37(6):820–9.
4. Perdomo S, Martin Roa G, Brennan P, Forman D, Sierra MS. Head and neck cancer burden and preventive measures in Central and South America. *Cancer Epidemiol*. 2016 Sep;44:S43–52.
5. GLOBOCAN. Incidencia de cancer de orofaringe en latinoamerica para el 2022 [Internet]. [cited 2024 Nov 16]. Available from: https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/pie?mode=population&group_populations=0&cancers=3&populations=152_170_188_192_214_218_222_254_312_32_320_328_332_340_388_44_474_484_52_558_591_600_604_630_662_68_740_76_780_84_858_862
6. Melkane AE, Auperin A, Saulnier P, Lacroix L, Vielh P, Casiraghi O, et al. Human papillomavirus prevalence and prognostic implication in oropharyngeal squamous cell carcinomas. *Head Neck*. 2014 Feb;36(2):257–65.
7. Whitmarsh A, Pring M, Thomas SJ, Waylen A, Ness AR, Dudding T, et al. Survival advantage in patients with human papillomavirus-driven oropharyngeal cancer and variation by demographic characteristics and serologic response: Findings from Head and Neck 5000. *Cancer*. 2021 Jul 15;127(14):2442–52.
8. De La Fuente-Villarreal D, Guzmán-López S, Barboza-Quintana O, Adrián González-Ramírez R. Medicina universitaria Biología del Virus del Papiloma Humano y técnicas de diagnóstico. *Medicina Universitaria* [Internet]. 2010;12(49):231–8. Available from: www.elsevier.es
9. Milbury K, Rosenthal DI, El-Naggar A, Badr H. An exploratory study of the informational and psychosocial needs of patients with human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2013 Nov;49(11):1067–71.

10. Khoo A, Boyer M, Jafri Z, Makeham T, Pham T, Khachigian LM, et al. Human Papilloma Virus Positive Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma and the Immune System: Pathogenesis, Immunotherapy and Future Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2024 Feb 28;25(5):2798.
11. Congreso de la República de Colombia. LEY 1626 DE 2013. Actualización del programa ampliado de inmunización PAI [Internet]. Available from: http://www.secretariasenado.gov.co/senado/basedoc/ley_1626_2013.html#1
12. Aragón N, Ordóñez D, García LS, Collazos PA, Bravo LE. Análisis poblacional de cáncer oral en Cali-Colombia (1962-2012): incidencia, mortalidad y supervivencia. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2017 Jan;21(1):72.
13. Ordóñez D, Aragón N, Bravo LE. Tendencias del cáncer oral asociado con el virus del papiloma humano según sublocalizaciones en Cali, Colombia. *Revista Colombiana de Cancerología*. 2017 Jan;21(1):58.
14. Ramos AE. Prevalencia de la infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) y posibles factores de riesgo en pacientes diagnosticados con cáncer de orofaringe de tres países de América del Sur [Internet]. 2023 [cited 2024 Nov 16]. Available from: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://repositorio.unal.edu.co/bitstream/handle/unal/85662/1110525325.2023.pdf?sequence=2>
15. Lechner, M., Liu, J., Masterson, L. et al. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol* 19, 306–327 (2022).
16. Lydiatt WM, Patel SG, O'Sullivan B, Brandwein MS, Ridge JA, Migliacci JC, et al. Head and neck cancers—major changes in the American Joint Committee on cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar 27;67(2):122–37.
17. LeConte BA, Szaniszlo P, Fennewald SM, Lou DI, Qiu S, Chen NW, et al. Differences in the viral genome between HPV-positive cervical and oropharyngeal cancer. *PLoS One*. 2018 Aug 30;13(8):e0203403.
18. Bettampadi D, Villa LL, Ponce EL, Salmeron J, Sirak BA, Abrahamsen M, et al. Oral human papillomavirus prevalence and type distribution by country (Brazil, Mexico and the United States) and age among HPV infection in men study participants. *Int J Cancer*. 2020 Jun;146(11):3026–33.
19. Zhu Y, Zhu X, Diao W, Liang Z, Gao Z, Chen X. Correlation of immune makers with HPV 16 infections and the prognosis in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Clin Oral Investig*. 2023 Apr 1;27(4):1423–33.

20. You EL, Henry M, Zeitouni AG. Human Papillomavirus–Associated Oropharyngeal Cancer: Review of Current Evidence and Management. *Current Oncology*. 2019 Apr 1;26(2):119–23.
21. Wang J, Sun H, Zeng Q, Guo XJ, Wang H, Liu HH, et al. HPV-positive status associated with inflamed immune microenvironment and improved response to anti-PD-1 therapy in head and neck squamous cell carcinoma. *Sci Rep*. 2019 Sep 16;9(1):13404.
22. Organización Mundial de la Salud. Vol. 33, *Vaccine*. 2015 [cited 2024 Nov 16]. p. 4383–4 Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, December 2022. Available from: [https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers/human-papillomavirus-\(hvpv\)](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/policies/position-papers/human-papillomavirus-(hvpv))
23. Riethmuller D, Jacquard AC, Lacau St Guily J, Aubin F, Carcopino X, Pradat P, et al. Potential impact of a nonavalent HPV vaccine on the occurrence of HPV-related diseases in France. *BMC Public Health*. 2015 Dec 2;15(1):453.
24. Jensen JE, Becker GL, Jackson JB, Rysavy MB. Human Papillomavirus and Associated Cancers: A Review. *Viruses*. 2024 Apr 26;16(5):680.
25. Castillo, A., Osorio, J. C., Fernández, A., Méndez, F., Alarcón, L., Arturo, G., Herrero, R., & Bravo, L. E. (2019). Effect of vaccination against oral HPV-16 infection in high school students in the city of Cali, Colombia. *Papillomavirus research (Amsterdam, Netherlands)*, 7, 112–117.
26. Combita, A. L., Reyes, V., Puerto, D., Murillo, R., Sánchez, R., Nuñez, M., Hernandez-Suarez, G. A., & Wiesner, C. (2022). Reduction in Vaccine HPV Type Infections in a Young Women Group (18-25 Years) Five Years after HPV Vaccine Introduction in Colombia. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.)*, 15(1), 55–66.
27. HATAKEYAMA H, MIZUMACHI T, SAKASHITA T, KANO S, HOMMA A, FUKUDA S. Epithelial-mesenchymal transition in human papillomavirus-positive and -negative oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oncol Rep*. 2014 Dec;32(6):2673–9.
28. Wierzbicka M, San Giorgi MRM, Dikkers FG. Transmission and clearance of human papillomavirus infection in the oral cavity and its role in oropharyngeal carcinoma – A review. *Rev Med Virol*. 2023 Jan 22;33(1).
29. Sanabria Negrín JG. Virus del Papiloma humano Human Papilloma virus (HPV).

30. Johnson DE, Burtress B, Leemans CR, Lui VWY, Bauman JE, Grandis JR. Head and neck squamous cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Nov 26;6(1):92.
31. Gil JM, Palau EM, Ramos Macías Á. Libro virtual de formación en ORL III. CAVIDAD ORAL Y FARINGE. In [cited 2024 Nov 16]. Available from: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/https://seorl.net/PDF/Cavidad%20oral%20faringe%20esofago/070%20-%20SEMIOLOG%C3%8DA%20Y%20EXPLORACI%C3%93N%20CL%C3%8DNICA%20DE%20LA%20CAVIDAD%20ORAL%20Y%20LA%20FARINGE.pdf>
32. Cardemil F, Castro S, Segui G, Contreras JM. Actualización en carcinoma escamoso orofaríngeo Update in oropharyngeal squamous cell carcinoma.
33. Chernock R. D. (2012). Morphologic features of conventional squamous cell carcinoma of the oropharynx: 'keratinizing' and 'nonkeratinizing' histologic types as the basis for a consistent classification system. *Head and neck pathology*, 6 Suppl 1(Suppl 1), S41–S47.
34. Ducatman BS. The role of human papillomavirus in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2018 Jun 1;142(6):715–8.
35. Pan C, Issaeva N, Yarbrough WG. HPV-driven oropharyngeal cancer: current knowledge of molecular biology and mechanisms of carcinogenesis. *Cancers Head Neck*. 2018 Dec;3(1).
36. Gougousis S, Mouchtaropoulou E, Besli I, Vrochidis P, Skoumpas I, Constantinidis I. HPV-Related Oropharyngeal Cancer and Biomarkers Based on Epigenetics and Microbiome Profile. Vol. 8, *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
37. Thavaraj S, Stokes A, Guerra E, Bible J, Halligan E, Long A, et al. Evaluation of human papillomavirus testing for squamous cell carcinoma of the tonsil in clinical practice. *J Clin Pathol [Internet]*. 2011 Apr [cited 2024 Nov 16];64(4):308–12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21345874/>
38. Vieira GV, Dos Santos FS, Lepique AP, da Fonseca CK, Innocentini LMAR, Braz-Silva PH, et al. Proteases and HPV-Induced Carcinogenesis. Vol. 14, *Cancers*. MDPI; 2022.
39. Lechner M, Liu J, Masterson L, Fenton TR. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. Vol. 19, *Nature Reviews Clinical Oncology*. Nature Research; 2022. p. 306–27.
40. Mesia R, Iglesias L, Lambea J, Martínez-Trufero J, Soria A, Taberna M, et al. Correction to: SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer (2020) (*Clinical and Translational Oncology*, (2021), 23, 5, (913-921),

- 10.1007/s12094-020-02533-1). Vol. 23, Clinical and Translational Oncology. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 1001.
41. Maniaci A, Hao SP, Cancemi F, Giardini D, Checcoli E, Soprani F, et al. Surgical Treatment for Advanced Oropharyngeal Cancer: A Narrative Review. Vol. 59, Medicina (Lithuania). MDPI; 2023.
 42. Parmar A, Macluskey M, Mc Goldrick N, Conway DI, Glennly AM, Clarkson JE, et al. Interventions for the treatment of oral cavity and oropharyngeal cancer: chemotherapy. Vol. 2021, Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2021.
 43. Kang JJ, Yu Y, Chen L, Zakeri K, Gelblum DY, McBride SM, et al. Consensus, controversies, and future directions in treatment deintensification for human papillomavirus-associated oropharyngeal cancer. CA Cancer J Clin. 2023 Mar;73(2):164–97.
 44. RPCC, UNIVALLE. Registro Poblacional de Cáncer de Cali [Internet]. [cited 2024 Nov 16]. Available from: <http://rpcc.univalle.edu.co/index.php/articulos-simples/122-que-es-rpcc>
 45. Nguyen, N. P., Nguyen, L. M., Thomas, S., Hong-Ly, B., Chi, A., Vos, P., Karlsson, U., Vinh-Hung, V., & International Geriatric Radiation Oncology Group (2016). Oral sex and oropharyngeal cancer: The role of the primary care physicians. *Medicine*, 95(28), e4228.
 46. Tuomi, L., Parris, T. Z., Rawshani, A., Andersson, E., Orozco, A., & Finizia, C. (2025). Genetic, clinical, lifestyle and sociodemographic risk factors for head and neck cancer: A UK Biobank study. *PloS one*, 20(4), e0318889.
 47. Kim, T. W., Choi, S. Y., Ko, Y. H., Baek, C. H., & Son, Y. I. (2012). The Prognostic Role of p16 Expression in Tonsil Cancer Treated by Either Surgery or Radiation. *Clinical and experimental otorhinolaryngology*, 5(4), 207–212. <https://doi.org/10.3342/ceo.2012.5.4.207>

ANEXO 1

Carta de Aceptación Comité de ética en Investigación en Salud

Comité de Ética en Investigación en Salud
Facultad de Salud



Santiago de Cali, 21 de abril de 2025

Docente Responsable

EDGAR JULIÁN ROJAS VICTORIA

Docente Asesor

FABIÁN MÉNDEZ PAZ

ARMANDO CORTES

Estudiante Posgrado

SARA ISABEL HERNÁNDEZ RUIZ

Escuela de Salud Pública

Facultad de Salud

Universidad del valle

Asunto: Aprobación de una propuesta sin participación directa de seres humanos

Cordial saludo.

El Comité de Ética en Investigación en Salud en sesión plenaria, deja constancia que en la propuesta **“ANÁLISIS POBLACIONAL DEL CÁNCER DE OROFARINGE RELACIONADO A LA INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN LA CIUDAD DE CALI, COLOMBIA”** con código **E 016-025**, se trabajará con bases de datos.

Esta propuesta fue revisada, aprobada y clasificada sin riesgo según la resolución 8430 de 1993. Se considera que no involucra la participación directa de seres humanos y cumple con los lineamientos éticos.

La presente propuesta ha sido aprobada por un periodo de un (1) año a partir de la fecha de expedición; si la duración de la propuesta es mayor a un año, una vez transcurrido este, deberán solicitar la renovación del aval.

Atentamente,

LUIS ALEXANDER LOVERA MONTILLA

Presidente

Comité de Ética en Investigación en Salud

***Este comité considera el riesgo de confidencialidad que se pueda presentar con los datos provenientes de personas.**

"Estamos en la renovación de la acreditación institucional en alta calidad 2024- 2034. ¡La vamos a lograr!"

Calle 4B N° 36 – 00 Edificio 100 oficina 221. Tel. (602) 518 56 77 eticasalud@correounivalle.edu.co Cali, Colombia

ANEXO 2

Carta de aprobación Registro Poblacional de Cáncer de Cali

Santiago de Cali, 18 noviembre de 2024

Señores:
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN SALUD (CEIS)
Facultad de Salud
Universidad del Valle

Asunto: Autorización para uso de base de datos del proyecto de investigación titulado **ANÁLISIS POBLACIONAL DE CÁNCER DE OROFARINGE ASOCIADO A INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN LA CIUDAD DE CALI, COLOMBIA.**

Teniendo en cuenta que el Registro de Cáncer de Cali (RPCC), ligado al departamento de Patología de la universidad del Valle, es considerado como una de las fuentes de epidemiología descriptiva de cáncer más importante de Latinoamérica, con una base de datos que comprende datos demográficos, de tumor y de base diagnóstica cáncer en el área urbana de Cali, producto de la búsqueda activa y permanente de datos, siempre bajo parámetros de confidencialidad. Esto ha permitido conocer y analizar la tendencia en la incidencia de cáncer en la ciudad, importante para actividades de prevención y control de cáncer en la región y en el país, en la asesoría para la formación de nuevos registros de cáncer en otras ciudades, en la docencia en epidemiología de cáncer a nivel de pre y postgrado y en proyectos de investigación terminados, en curso y en fase de planeación. Autorizamos a **SARA ISABEL HERNANDEZ RUIZ**, estudiante de la maestría en Epidemiología de la Universidad del Valle e investigadora principal del proyecto titulado: **ANÁLISIS POBLACIONAL DE CÁNCER DE OROFARINGE ASOCIADO A INFECCIÓN POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN LA CIUDAD DE CALI, COLOMBIA**, que haga uso de nuestra base de datos y pueda extraer la información necesaria para la elaboración y ejecución del trabajo de investigación, siguiendo los lineamientos ético-legales y las buenas prácticas clínicas en investigación en salud.

Atentamente.



ARMANDO CORTES

Director RPCC
Departamento de Patología
Facultad De Salud. Universidad Del Valle.
registro.cancer Cali@correounivalle.edu.co