



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO

TIPIFICACION DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN EPITELIO
RESPITARIO

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGIA DE CABEZA Y CUELLO

INVESTIGADOR

DRA. ERIKA YOLANDA HERRERA MARTINEZ

ASESOR

DR. JORGE AMADOR AGUILAR SANCHEZ



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIÓN

DR. Carlos Viveros Contreras
Jefe de la División de Enseñanza del
Hospital Juárez de México

Dr. Guillermo Hernández Valencia
Profesor Titular del Curso Universitario de Otorrinolaringología
y Cirugía de Cabeza y Cuello

Dra. María del Carmen Del Ángel Lara
Médico Encargado del Servicio Otorrinolaringología
y cirugía de cabeza y cuello

Dr. Jorge Amador Aguilar Sánchez
Medico Adscrito al Servicio Otorrinolaringología
y cirugía de Cabeza y cuello

ASESOR DE TESIS

Agradecimiento

A mi familia, mi mamá y mi hermana,
que siempre me han apoyado y
me han impulsado.

A mis amigos en la Residencia,
Al Hospital Juárez de México
y sobre todo a mis pacientes que fueron
parte importante en la culminación
de este sueño, la especialidad.

in memmorian

Juan Manuel Herrera Aguilar, mi Padre
por que eres mi ejemplo y mi fuerza

Isidro Martinez Cruz por todo el amor y
dedicación a tu vida y a tu familia.

INDICE

Capitulo 1

1.1 Antecedentes.....	5
1.2 Epidemiología.....	5
1.3 Sintomatología.....	7
1.4 Tratamiento quirúrgico.....	9
1.5 Terapia adyuvante.....	9
1.51 Interferón.....	9
1.52 Antivirales.....	10
1.53 Terapia fotodinámica.....	10
1.54 Vacunación y terapia genética.....	10

Capitulo 2

2.1 Delimitación e identificación del problema.....	11
2.2 pregunta del investigador.....	11
2.3 Objetivo general.....	11
2.4 Planteamiento de la hipótesis.....	11
2.5 Tamaño de la muestra.....	11
2.6 Diseño del estudio.....	11
2.7 Material y métodos.....	12
2.8 Resultados.....	13
GRÁFICAS.....	14
DISCUSIÓN.....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	18

1.1 ANTECEDENTES

La papilomatosis en el epitelio respiratorio, es una enfermedad de etiología viral, causada por el virus del papiloma humano, serotipos 6 y 11. Da como resultado lesiones exofíticas en la vía aérea. Aunque se considera una enfermedad benigna tiene una morbilidad potencial ya que envuelve la vía aérea, tiende a la recurrencia y puede malignizarse.

Horan Green fue el primero en describir lesiones que llamo en coliflor en la laringe, las trataba con cauterizan con nitrato de plata. Chevalier Jackson hizo adelantos en la laringo-esófago-broncoscopia, en 1922, describiendo dos tipos: enfermedad agresiva y no agresiva, en 1923, Ullmann describió el origen infeccioso de esta entidad, inyectaba papiloma de laringe en niños con esta enfermedad en la frente y veía crecimiento de lesiones exofíticas 90 días después. En 1973 se identificaron partículas virales en los núcleos de las células, en 1980 por Southerblot se identifico DNA, en 1982 se identifico por Mounts los serotipos 6 y 11. (6)

1.2 EPIDEMIOLOGIA

La papilomatosis laríngea se ha descrito desde los primeros meses de edad hasta los 84 años. Se diagnostica entre los 2 a 4 años de edad, se encuentra un segundo pico de edad en adultos de 20 a 40 años, distribución mujeres-hombres es igual, no hay una predilección por grupo étnico.

La papilomatosis laríngea es la primera causa de neoplasia en laríngea en la edad pediátrica y la segunda causa de disfonía en este mismo periodo. Se diagnostica desde los 2 años de edad, con promedio al 5 to año. Se estima hay 1,200 a 1,500 nuevos casos al año y la incidencia de 4.3 por 100, 000.

Se ha identificado dos cursos de enfermedad, la primera, la juvenil, agresiva y recurrente y la del adulto, menos agresiva. Puede definirse con agresividad: más de 4 procedimientos en un año, diseminación distal de la infección y la transformación a carcinoma escamoso. Los niños que se diagnostican antes de los 3 años de edad, tienen mayor posibilidad de recurrir y de tener más de dos sitios afectados. (4). Se considera un tercer tipo, la forma juvenil que continua en la edad adulta. En los niños que padecen asma, se ha encontrado una relación con enfermedad agresiva, ya que se relaciona con alteraciones de la inmunidad mediada por Th2, hay inflamación de la vía aérea, incluyendo la laringe que predispone a lesiones papilomatosas, se ha propuesto el uso de esteroides

inhalados depleta células inmunológicas en la mucosa y favorece genes virales E6 y E7 por lo que hay una mayor replicación viral (16).

El papiloma en cavidad nasal y senos paranasales como una lesión exofítica, es una neoplasia epitelial benigna e hiperplasia de la mucosa nasal secundaria a inflamación, se pueden encontrar áreas de metaplasia en 83% de los casos (20) se asocia a transformación a carcinoma invasor, hasta en 13% de los casos.

El papiloma en la cavidad nasal, se observa en personas de edad media, de 25 a 80 años, rara vez afecta a niños, con predominio en varones, en proporciones de 2:1 hasta 8:1 en algunas series (21), lo más común es que provenga de la pared lateral nasal, puede provenir del cornete medio, puede crecer y envolver senos paranasales, destruyendo lámina papirácea. (21)

El virus del papiloma humano es un virus de la familia de papovaviridae, DNA icosaédrico, de 20 caras, no envuelto, con su cápside viral con una doble capa de ácido desoxirribonucleico de 7,900 pares de bases, de 55 nm, el DNA viral se ha obtenido en todas las muestras del papiloma, hay 50 serotipos, se ha encontrado el 6 y 11 más comúnmente; son los mismos relacionados con infección genital. El serotipo 11 se relaciona con mayor obstrucción de la vía aérea, mayor recurrencia e involucro de tráquea (6). Los serotipos 16 y 18 se asocian más a malignidad, y el 31 y 33 de potencia intermedia. En la literatura se describen un 85% de pacientes con serología positiva al VPH 6 y 11 y un 15% positivos para VPH 16, 18, 20 y 30, estos últimos se relacionan a malignización (23). En caso de la cavidad nasal, el serotipo 16 se relaciona con involucro septal.

Para la tipificación del virus del papiloma humano, se puede obtener una reacción en cadena de la polimerasa, a las muestras frescas se les añade proteinasa K, se amplifica el DNA, se digiere con enzimas, y coloca con un gel de electroforesis para observar el serotipo del que se trate.

Hibridación in situ, se adiciona PCR, se usan riboproteínas de E4 y E5 de VPH 6 y 11.

El virus del papiloma lleva a cabo inducción de proliferación celular. El genoma consiste en tres regiones, una región reguladora (upstream) URPP y dos regiones llamadas de acuerdo a la etapa de infección en la que se encuentra, E para la fase temprana y L para la tardía. Los genes E están mayormente involucrados en la oncogénesis.

La inmunidad del huésped también es importante en el desarrollo de la enfermedad. La respuesta inmunitaria ante la entrada de un virus, inicia con la célula presentadora de antígeno, los linfocitos T cooperadores, producen

interleucina 1 y 2, Se ha relacionado disminución en la actividad y cantidad de IL 2 y su receptor en pacientes con papilomatosis laríngea recurrente. (2)

Las citocinas 2, 4 y 10 y la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad, se ha demostrado en el mal funcionamiento de la respuesta celular. De este último la expresión de HLA-BDR-1 102 se relaciona con Papilomatosis y una disminución de la actividad del interferon α . (10) El virus puede infectar células del estroma basal del epitelio. En el periodo de latencia, se presenta poco RNA, de hecho, se puede detectar DNA en la mucosa sin lesiones.

Histológicamente el papiloma respiratorio aparece como una masa pediculada, con digitaciones que se proyectan al epitelio no queratinizado que se encuentra sobre una capa de tejido conectivo muy vascularizado en el estroma. Los coilocitos, son células vacuoladas con citoplasma claro y cuerpos de inclusión que sugieren infección viral, La diferenciación celular se ve anormal con alteración en la producción de queratina. La expresión y producción de queratina está alterada, puede observarse: disqueratosis, paraqueratosis e hiperplasia de la membrana basal. Las lesiones se encuentran más comúnmente en sitios donde el epitelio ciliado y el escamoso se unen, en el epitelio respiratorio estos son: el limen vestibular, la nasofaringe, el paladar blando, la línea medio de la superficie laríngea y la epiglotis. Los márgenes superior e inferior del ventrículo, la superficie de la cuerda vocal y la carina.

La histología del papiloma nasal, por lo regular se presenta como proliferación de células basales, que producen la apariencia de células transicionales, que pueden crecer de forma exofítica o bien de forma invertida, esto es con surcos hacia la lesión. Por lo regular no se encuentran atipias celulares.

Hay un porcentaje similar en niños y adultos de enfermedad agresiva, 17% en niños y 18% en adultos.

1.3 SINTOMATOLOGIA

La sintomatología del papiloma nasal es similar a la reportada en poliposis, varían en duración de semanas a años, son insidiosos y progresivos, caracterizados por obstrucción nasal, rinorrea, dificultad para respirar, por lo general unilateral, epistaxis, estornudos, dificultad a la percepción de olores y de sabor.

La papilomatosis en laringe o en alguna otra parte del sistema respiratorio da síntomas de obstrucción nasal, en niños da la triada disfonía, estridor y dificultad respiratoria. Es menos común presentar tos crónica, neumonía recurrente, disnea, disfagia.

El modo de transmisión no está bien establecido. Tiene una transmisión vertical, si nacen por parte vaginal tiene una mayor posibilidad de transmisión y si es el primer parto, por la prolongación del trabajo de parto. Se ha identificado 30% de los pacientes con papilomatosis respiratoria estuvo expuesta a secreciones vaginales en el canal del parto. Hay reportes de papilomatosis en recién nacidos, lo que sugiere infección in útero. Así se ha identificado DNA viral en cordón umbilical de niños con madres con VPH o condilomas que nacieron por cesárea y se han encontrado en amígdalas de niños sin papilomatosis respiratoria DNA viral en el 2% de la población general, lo que sugiere, no es suficiente la infección para el desarrollo de la enfermedad. (10). El riesgo de contagio cuando la madre tiene condiloma genital es de 1 en 250 a 400 casos (14)

El 25% de los casos de papilomatosis laríngea se presenta en la infancia (6).

Se ha identificado receptores de estrógenos en el epitelio laríngeo, de hecho, la elevación de esta hormona durante la pubertad mejora la evolución, la aplicación tópica de estrógenos se ha propuesto, sin embargo, adelgaza la mucosa, si se administran durante el embarazo, exacerban las lesiones. (6)

El factor A de permeabilidad vascular se ha encontrado implicado en el desarrollo de las recurrencias en papilomatosis laríngea, esta es una proteína que incrementa la permeabilidad vascular, está regulado por dos receptores, promueve la angiogénesis. (24)

Dentro de los factores adquiridos es bien conocido el tabaquismo, se ha relacionado la coinfección con citomegalovirus y herpesvirus, con enfermedad mas a agresiva, también se relaciona con bajo nivel socioeconómico es más frecuente en primavera.

El tiempo, el volumen y la superficie a la que está expuesto el virus del papiloma humano también son importantes en la transmisión vertical.

El reflujo gastroesofágico se identificado como causa de persistencia de la patología, se ha descrito la cimetidina y ranitidina, inhibidores de receptor H2 como tratamiento sintomático con efecto inmunomodulador. La frecuencia de sitios afectados de forma secundaria son más frecuente: cavidad oral, tráquea y bronquios,

Los papilomas respiratorios se han reportado con riesgo del 13% de malinzación en las vías respiratorias, en ocasiones no existen factores oncogénicos demostrables, el HPV tiende más a la severidad y transformación a malignidad, se han encontrado alteraciones espontaneas en el p 53 a nivel de la transición del codón 273, induce que el ciclo celular se detenga y se evite la apoptosis celular, el

HPV 6 se ha relacionado con el cromosoma 10q24, que sugiere alteración molecular y alteraciones en el crecimiento celular (9). El HPV 11 y HPV 16 se ha descrito falla en el gen E6 que promueve la regeneración celular, inhibiendo p53 por lo que no hay generación de DNA a nivel celular. En cuanto al DNA viral la expresión del gen E2 produce mala regulación del crecimiento celular.

1.4 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En caso del papiloma nasal, se ha descrito la resección de las lesiones con un 73% de recidiva y posibilidad de malignización, por lo que se sugiere tratamiento más radical, como maxilectomía o etmoidectomía según el sitio donde se encuentre la lesión. (20)

Lo más importante en la terapia es quitar las lesiones, con la preservación de las estructuras normales, en los pacientes que los que la comisura anterior y posterior, se relaciona con una enfermedad más agresiva. Los objetivos de tratamiento quirúrgico son: permeabilizar la vía aérea, mejorar las condiciones de la voz, y la posibilidad de remisión de la enfermedad.

Se ha descrito métodos de crioterapia, curetaje, electrocauterio y laser ablación con CO2. (8)

El láser de CO2 ha demostrado resección de lesiones durante su utilización, con poco sangrado, y poco edema. El laser 585 pulsos de nanómetros, erradica la microvasculatura del tumor, sin daño epitelial, atrofia o fibrosis se ha propuesto disminución en las recurrencias (8).

El laser KTP, se ha utilizado, se ha descrito con mejores resultados cuando el árbol traqueo bronquial se encuentra involucrado, hay reportes de regresión en 75% de los pacientes (14)

Existen complicaciones del tratamiento quirúrgico: lesión de los tejidos blandos que puede causa estenosis, membranas, y sinequias laríngeas

1.5 TERAPIA ADYUVANTE

1.51 INTERFERON: el más comúnmente utilizado es el Alfa interferon, para estimular la respuesta inmune, aumentar la producción de proteínasas y de endonucleasa para evitar la reproducción viral. Las enzimas afectan a las células y hacen que el virus no se replique en ellas tiene efectos adversos: agudos: fiebre, malestar general, mialgias, náuseas y crónicas: falla en el crecimiento, elevación de enzimas hepáticas, fiebre nocturna, se ha reportado trombocitopenia, alopecia, prurito generalizado. Se inicia a dosis de 5 millones por m2 de superficie corporal por 28 días, posteriormente 3 días por semana durante 6 meses. Después de los 6

meses se disminuye la dosis a 3 millones por m², 3 veces a la semana. Se ha descrito una menor respuesta al tratamiento en pacientes con serotipo HVP 11 en comparación con HPV6, (23)

1.52 ANTIVIRALES

RIVAVIRINA antiviral 23 mg kg día, dividido 4 veces al día.

ACICLOVIR: la actividad depende de la presencia de timidin-cinasa,

CIDOFOVIR: Se utiliza posterior a la cirugía en el lecho. El metabolito activo, cidofovir difosfato se incorpora al DNA viral e inhibe la DNA polimerasa, con mayor afinidad que la humana, sin embargo también en grandes cantidades se ha demostrado relación con adenocarcinoma (3). Hay reportes de tratamiento sistémico en involucro de vías respiratorias bajas. (14)

1.53 TERAPIA FOTODINAMICA: se utiliza éter de dihematiporfirina intravenoso, se coloca 4.25 mg/kg y se activa fármaco con láser, por al menos 2 a 8 semanas, un nuevo foto sensibilizador: m-tetra hydroxiphenyl colorín reduce el tamaño y las recurrencias de papilomas (12).

Indol 3 carbinol: se encuentra en grandes cantidades en vegetales crucíferos como: calabaza, coliflor y brócoli. Se utiliza por 3 meses (6)

RETINOIDES: que son metabolitos y análogos de la vitamina A, se conocen como modulares de la diferenciación celular y la diferenciación de diversos tipos histológicos similares. En el tracto aereo digestivo el exceso de vitamina A suprime la diferenciación escamosa y provoca metaplasia mucosa, al contrario, la deficiencia provoca metaplasia escamosa.

1.54 VACUNACIÓN Y TERAPIA GENÉTICA

DEL VIRUS DE LA PAROTIDITIS, Se usa en casos refractarios, se inyecta en lecho posterior a la resección de la lesión en 4 dosis con intervalo de 6 meses (6).

TERAPIA GENICA. Se basa en el conocimiento de los genes virales que se expresan en el epitelio, E2, E 5 , E 7 inhibidores del receptor cinasa, disminuye el crecimiento celular y la diferenciación.

VACUNA, recientemente se ha desarrollado una vacuna contra serotipos: 6,11,16 y 18, estas actúan como profilaxis, protegiendo de la infección viral. Existen vacunas terapéuticas contra proteínas virales, en específico contra la proteína E6 de VPH 11, que pueden controlar la enfermedad. (19), estas vacunas fabricadas a partir de plásmidos, se encuentran en fase de experimentación.

Se ha descrito en niños en los que se le aplicó a vacuna con VPH 16, un periodo inter quirúrgico mayor (14)

La secuela funcional más comúnmente encontrada en pacientes con papilomatosis respiratoria, en específico, laríngea, es la disfonía, la cual puede limitar la vida social, estilo de vida pasivo y salud mental (11). Sin embargo, puede haber datos graves de obstrucción de vías respiratorias donde se puede necesitar asegurar la vía aérea, la traqueotomía se ha asociado a diseminación del papiloma a tráquea o a bronquios. Además la posibilidad de malignización, está presente.

2.1.- DELIMITACION DEL PROBLEMA

La papilomatosis en epitelio respiratorio es un problema de salud pública con factores no bien establecidos, el cual tiende a hacer recidivas, se ha planteado numerosos tratamientos entre ellos, el más efectivo, es la resección quirúrgica, hay tratamientos experimentales entre cuadros, sin embargo, no existe tipificación de este virus en nuestra población. Los reportes de la literatura internacional asocian la papilomas a infección vertical con papiloma genito-urinario, sin embargo, nuestra población es en su mayoría adultos

2.2- PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuáles son los serotipos asociados a papiloma en el epitelio respiratorio en nuestra Población ?

2.3- OBJETIVO GENERAL

Tipificar el virus de papiloma humano en lesiones de vías respiratorias de nuestra población. Identificar los serotipos

2.4.- PLANTEAMIENTO DE LA HIPOTESIS:

Los serotipos del virus del papiloma humano en la población mexicana son iguales a los relacionados en la literatura mundial, se han reportado VPH 6 y 11, los mismos que dan lesiones ano-genitales.

2.5.- TAMAÑO DE LA MUESTRA

$$N = \frac{Za^2 * p * q}{d^2}$$

$$N = \frac{(1.96)^2 * 0.0043 * 0.995}{(0.05)^2} \quad 7$$

2.6.- DISEÑO DE ESTUDIO: ESTUDIO INCIDENCIAL

Descriptivo, observacional, prospectivo, transversal.

2.7.- MATERIAL Y METODOS

Criterios de Entrada: todos los pacientes a los que se realice resección de lesión en aparato respiratorio superior identificado como: papiloma por histopatología operados en el Hospital Juárez de México de septiembre del 2009 a junio del 2011.

Criterios de salida: muestras que no reporten en estudio de patología: papiloma

DEFINICIÓN DE VARIABLES: variable cualitativa

TECNICAS

Las muestras se enviaran en tubos en medio de mantenimiento para su tipificación al Instituto Nacional de Salud Pública, Dirección de Infecciones Crónicas y Cáncer

Centro de Investigaciones en Enfermedades Infecciosas

Instituto Nacional de Salud Pública

Cuernavaca, Morelos, México

Tel: +52(777) 3293056

Este proceso se llevara a cabo por Kirvis Janneth Torres Poveda. QBP. Esp. Gerencia de la Salud Pública. Maestra en Ciencias. Candidata a Doctor en Ciencias de la Salud Pública. Y el Dr. Vicente Madrid Marina. Director de Infecciones crónicas y Cáncer del Instituto Nacional de salud Pública.

ESQUEMA TERAPEUTICO: Resección quirúrgica

ESTUDIOS DE LABORATORIO: identificación de lesiones identificadas como papiloma por el laboratorio de patología.

ESTUDIOS ESPECIALES: tipificación del Virus de papiloma humano

METODOLOGIA: Recopilación de datos

PRUEBAS ESTADISTICAS: Análisis de la variante

CONSIDERACION ETICA:

CONSENTIMIENTO INFORMADO (ver anexo)

CONVENIO DE SALIDA DE MUESTRAS (ver anexo)

2.8 RESULTADOS

Se obtuvieron 18 muestras al realizar la resección quirúrgica, 11 muestras de lesiones laríngeas y 7 de lesiones nasales, en el caso de larínge, existía la sospecha clínica y en dos casos ya se había hecho resección quirúrgica anteriormente con resultado histopatológico de papilomatosis laríngea.

En el caso de lesiones nasales incluimos aquellas que por estudio histopatológico ya se había confirmado el diagnóstico con biopsia incisional. Las edades de los pacientes fueron de los 19 a 56 años, (media de 35.94 años) el periodo en el que se recabaron las muestras fue de agosto del 2009 a junio del 2011.

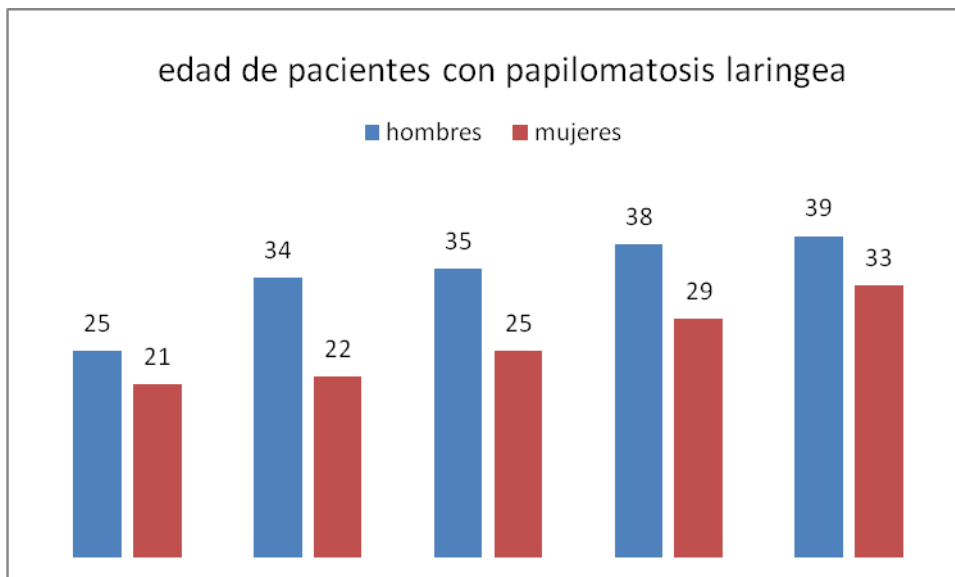
Pacientes con tumor laríngeo en estudio

Paciente	edad	Genero	Fecha de toma	Diagnostico histopatológico	Serología
1	33	F	9 /07/09	Papilomatosis laríngea	VPH 6
2	21	F	07/07/09	Papilomatosis laríngea	VPH 6
3	38	M	7/07/09	Papilomatosis laríngea	VPH 6
4	34	F	31/08/09	Nódulo laríngeo	Negativo
5	22	F	09/03/10	Papilomatosis laríngea	VPH 11
6	35	M	23/06/10	Papilomatosis laríngea	VPH 6
7	25	M	30/09/10	Papilomatosis laríngea	VPH 11
8	25	F	30/09/10	Papilomatosis laríngea	VPH 11
9	34	M	23/06/10	Papilomatosis laríngea	VPH 11
10	29	F	16/02/11	Papilomatosis laríngea	VPH 11
11	39	M	21/12/10	Papilomatosis laríngea anterior y actual: tumor mioblastico	VPH 11

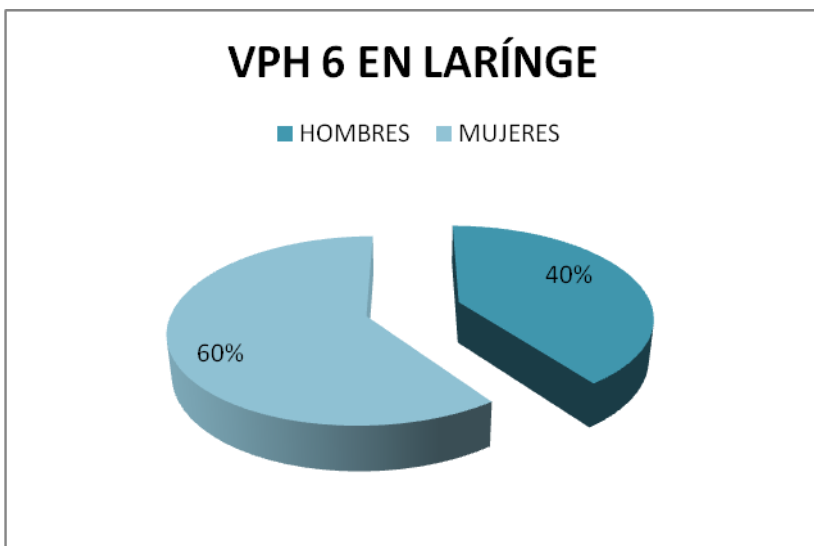
De los 11 pacientes con tumor laríngeo en estudio, 6 hombres y 5 mujeres, se confirmó el diagnóstico de papilomatosis laríngea en 10, 90.9%. 5 hombres y 5 mujeres, (el caso negativo fue un nódulo laríngeo).



Las edades de los pacientes confirmados fueron de 21 a 38 años de edad, con una media de 30.1 años. Encontramos por PCR, 5 pacientes positivos a VPH 6, 50% (2 mujeres (40%) y 3 hombres (60%)) y 5 pacientes positivos para VPH 11 (3 mujeres y 2 hombres)



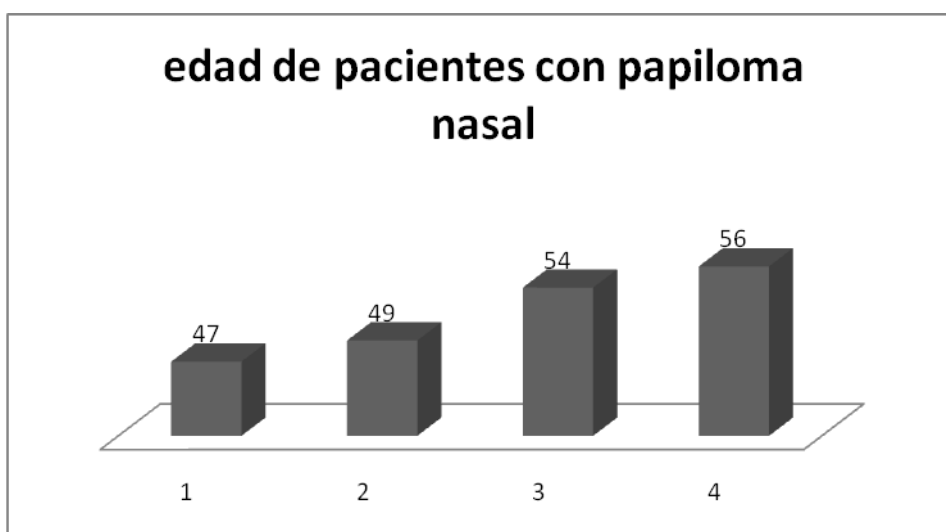
Encontramos por PCR, 5 pacientes positivos a VPH 6, 50% (2 mujeres 40% y 3 hombres 60%) y 5 pacientes positivos para VPH 11 (3 mujeres y 2 hombres)



En cuanto a los pacientes con tumor nasal 7 pacientes se analizó por histopatología encontrando 4 con papiloma nasal invertido, y el resto, pólipo antrocoanal. Todos los pacientes fueron hombres, con una edad de 47 a 54 años, con una media de edad de 51.5 años.

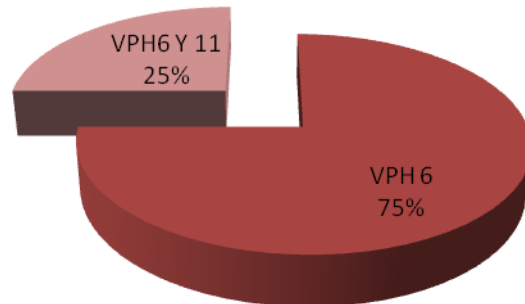
RESULTADOS DE PACIENTES CON TUMOR NASAL

Paciente	edad	gen	Fecha de toma	Diagnostico histopatológico	Serología
1	19	M	17/07/10	Pólipo antrocoanal	Negativo
2	52	M	15/07/10	Pólipo antrocoanal	Negativo
3	56	M	18/01/10	Papiloma nasal invertido	VPH 6
4	50	F	20/12/10	Pólipo antrocoanal	Negativo
5	49	M	11/01/11	Papiloma nasal invertido	VPH 6
6	47	M	05/10/10	Papiloma nasal invertido	VPH 6
7	54	M	11/10/10	Papiloma nasal invertido	VPH 6 Y 11

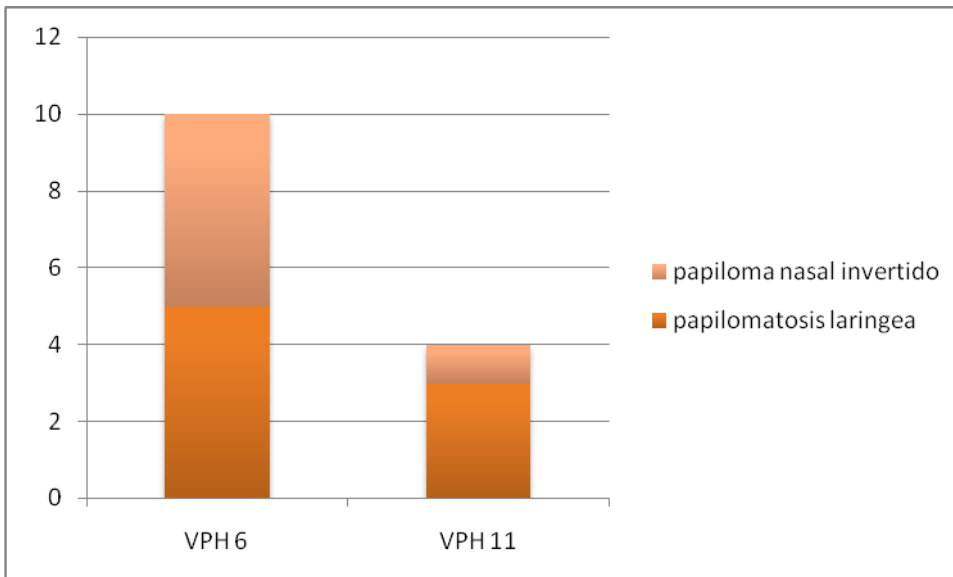


Los resultados que encontramos por PCR fueron todos positivos a VPH 6 solo un paciente se encontró otro serotipo en coinfección con el 6, el VPH 12.

Serología del papiloma nasal invertido



SEROLOGIA POR AREA DE LESIÓN EN EL EPITELIO RESPIRATORIO SUPERIOR



DISCUSIÓN

El tipo de papilomatosis laríngea que observamos en nuestro hospital con más frecuencia es la forma adulta, el tratamiento que se realiza es la escisión quirúrgica y se envía al Servicio de patología, los cambios histopatológicos son característicos y sugieren la enfermedad, estudios específicos como PCR nos indican serotipos del virus.

El papiloma nasal invertido es una enfermedad que al confirmar diagnóstico por patología nos ayuda a planear resección quirúrgica, realizamos maxilectomía medial, disminuyendo la recurrencia notablemente.

En nuestro país no existen datos específicos de los serotipos y en muy pocos laboratorios se manejan estudios tan especializados, con detección de ADN y proteínas virales, sin embargo, podrían ser de utilidad para detectar aquellos pacientes que por su serología viral sean más propensos a la malignización, así también existen diferentes cursos de la enfermedad dependiendo el serotipo, asociándose el virus 11 con mayor recurrencia y sitios de afección en epitelio respiratorio en la literatura.

En la literatura se describen un 85% de pacientes con serología positiva al VPH 6 y 11 Y un 15% positivos para VPH 16, 18, 20 y 30, estos últimos se relacionan a malignización (23)

Es posible que en un futuro, se maneje de rutina investigar la serología para ver el pronóstico y tratamiento, así como terapias adyuvantes más efectivas

La intención de realizar este estudio fue comprobar con estudios por (RFLP), polimorfismo de región variable, la serología viral, lo que podría ayudarnos a hacer protocolos en un futuro cercano, ya conociendo la epidemiología de nuestra población

CONCLUSIONES

Los serotipos virales encontrados en este estudio, el VPH 6 y 11, son congruentes con la literatura mundial, lo que puede dar lugar a averiguar el impacto que pueda tener la vacunación que ya se aplica en nuestro país contra serotipos 6, 11, 16 y 18.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Paolo Campisi, et al. The Epidemiology of Juvenile Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis Derived From a Population Level National Database. *The Laryngoscope* 000, 2010. Pag. 1-7.
- (2) R. Todd Snowden et al, The Predictive Value of Serum Interleukinsin Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Preliminary Study *Laryngoscope*, 111:404–408, 2001
- (3) Hina T. Gupta, MD et al. Degrees of Dysplasia and the Use of Cidofovir in Patients with Recurrent Respiratory Papillomatosis *Laryngoscope*, 120:698–702, 2010
- (4) Craig S. Derkay, MD Recurrent Respiratory Papillomatosis *Laryngoscope*, 111:57–69, 2001
- (5) Wiatrak, Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Longitudinal Study Comparing Severity Associated With Human Papilloma Viral Types 6 and 11 and Other Risk Factors in a Large Pediatric Population. *Laryngoscope*, 114(Suppl. 104):1–23, 2004.
- (6) Brian J. Wiatrak, Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Longitudinal Study Comparing Severity Associated With Human Papilloma Viral Types 6 and 11 and Other Risk Factors in a Large Pediatric Population. *Laryngoscope*, 114(Suppl. 104):1–23, 2004
- (7) Masato Ushikai Detection and cloning of human papillomatosis DNA associated with recurrent respiratory papillomatosis in thailand. *Jpn J. cáncer Res.* 85, 699-703, julio 1994.
- (8) McMillan et al. A 585-Nanometer Pulsed Dye Laser Treatment of Laryngeal Papillomas: Preliminary Report *Laryngoscope*, 108:968-972,1998.
- (9) Rady et al. Malignant Transformation of Recurrent Respiratory Papillomatosis Associated With Integrated Human Papillomavirus Type 11 DNA and Mutation of p53. *Laryngoscope*, 108:735-740,1998
- (10) sisk J. et al. Presence of Human Papillomavirus DNA in Tonsillectomy Specimens. *Laryngoscope*, 116:1372–1374, 2006.
- (11) van Nieuwenhuizen et al. Patient Reported Voice Outcome in Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Laryngoscope*, 120:188–192, 2010
- (12) Richard G. Lee. Et al Photodynamic Therapy of Cottontail Rabbit Papillomavirus-Induced Papillomas in a Severe Combined Immunodeficient Mouse Xenograft System. *Laryngoscope*, 120:618–624, 2010.
- (13) Shikowitz et al. Efficacy of DHE Photodynamic Therapy for Respiratory Papillomatosis: Immediate and Long-Term Results. *Laryngoscope*, 108962-967,1998.

- (14) Derkay et al. Recurrent Respiratory Papillomatosis A Review. *Laryngoscope*, 118:1236–1247, 2008.
- (15) Harrison W. Lin et al. Malignant transformation of HPV-11-associated recurrent respiratory papillomatosis
- (16) Paul Weinberger Predictors of Clinically Aggressive Recurrent Respiratory Papillomatosis
- (17) Buchinsky et al. Multicenter Initiative Seeking Critical Genes in Respiratory Papillomatosis *Laryngoscope*, 114:349-357, 2004
- (18) Rimell et al. Pediatric Respiratory Papillomatosis Prognostic Role of Viral Typing and Cofactors *Laryngoscope*, 107:915-918,1997.
- (19) Peng et al. Characterization of Human Papillomavirus Type 11-Specific Immune Responses in a Preclinical Model. *Laryngoscope*, 120:504–510, 2010
- (20) RICHARD PAPILLOMATOSIS OF NASAL CAVITY AND PARANASAL SINUSES (INVERTED PAPILLOMA, SQUAMOUS PAPILLOMA) A Clinicopathologic Study. *Cáncer* 1972.
- (21) BRANDWEIN Human Papillomavirus 6/11 and 16/18 in Schneiderian Inverted Papillomas In Situ Hybridization With Human Papillomavirus RNA Probes. *Cancer* 63:1708-1713, 1989.
- (22) BRANDWEIN, Human Papillomavirus 6/11 and 16/18 in Schneiderian Inverted Papillomas In Situ Hybridization With Human Papillomavirus RNA Probes. *Cáncer* 63:1708-1713, 1989.

ANEXOS

México DF a 30 de agosto 2010

DR. JOSE MANUEL CONDE MERCADO
DIRECTOR MEDICO
HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO


Por medio de la presente, solicito a usted autorización para extracción de muestras de biopsias excionales realizadas por nuestro Servicio: Otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello, de lesiones papilomatosas del epitelio Respiratorio, con el fin de analizarlas en el Instituto Nacional de Salud Publica para completar el trabajo tesis: TIPIFICACION DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN EPITELIO RESPIRATORIO. Que será registrada como tesis de titulación, por la Dra. Erika Yolanda Herrera Martínez, residente de Tercer año de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello.

Sin más por el momento, agradezco su atención.

ATTE



Dra. Erika Yolanda Herrera Martínez
Residente de tercer año de otorrinolaringología
y Cirugía de Cabeza y Cuello



VoBo. Dr. Jorge Amador Aguilar Sánchez
Médico Adscrito al Servicio de Otorrinolaringología
Y cirugía de Cabeza y cuello



VoBo Dra. María del Carmen Del Ángel Lara
Médico Encargado del Servicio Otorrinolaringología y Cirugía de cabeza y cuello

c.c.p Dra. María Dolores Delgado Ochoa Dirección de Investigación Hospital
Juárez de México



SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

México DF a de del 201

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado: TIPIFICACION DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN LESIONES DE VIAS RESPIRATORIAS

Registrado ante el Comité Local de Investigación en Salud o la Comisión Nacional de Investigación

El objetivo del estudio es: tipificar el virus e identificar su grado de malignidad.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en: hacer estudios especiales de la biopsia excisional realizada en quirófano

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: los propios que el procedimiento quirúrgico, al que será sometido.

El Investigador Responsable se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee, acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con Mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo.

El Investigador Responsable me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de

Este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán tratados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar mi parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma del paciente

Nombre, firma del
Médico Responsable

Testigo
Nombre y firma

Testigo
Nombre y firma



INSTITUTO NACIONAL
DE SALUD PÚBLICA

Avenida Universidad 655,
Colonia Santa María Ahuacatlán
62508 Cuernavaca, Morelos, México

Telefono: +52 (777) 329 30 00 Ext. *****
e-mail: *****@correo.insp.mx

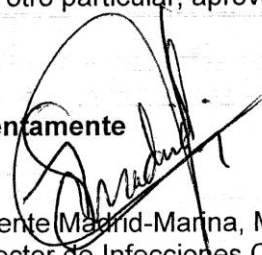
Cuernavaca, Mor. a 13 de agosto de 2010.

Dra. Erika Yolanda Herrera Martínez
Residente III año
Otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello

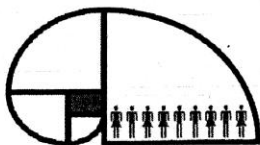
Por medio del presente certifico que el análisis para la detección y tipificación del Virus del Papiloma Humano en muestras de lesiones papilomatosas de laringe y nariz del Hospital Juárez de México, realizado en el Laboratorio de Diagnóstico Molecular de Virus (L4PB) de la Dirección de Infecciones Crónicas y Cáncer del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), no tienen ningún costo, en contraprestación, sólo se pide incluir a los investigadores participantes por parte del INSP en los artículos científicos que se generen con estos análisis.

Sin otro particular, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente


Vicente Madrid-Marina, MD, PhD
Director de Infecciones Crónicas y Cáncer
Investigador en Ciencias Médicas "F", SNI III
Instituto Nacional de Salud Pública
vmarina@correo.insp.mx

Teléfono: 7773293056



2003
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA