



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE GRADUACIÓN OPORTUNA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

U. M. A. E. "HOSPITAL GENERAL DR.GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"

CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

**"ASOCIACIÓN DE FACTORES DE DIFERENCIACIÓN
CELULAR Y SEROTIPO DEL VIRUS DEL PAPILOMA
HUMANO CON LA RECIDIVA Y MALIGNIZACIÓN DEL
PAPILOMA NASAL INVERTIDO"**

MODALIDAD DE GRADUACIÓN QUE PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

OTORRINOLARINGOLOGÍA Y
CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

PRESENTA:

Dr.Enrique Fernando Serrano Cruz

TUTOR:

Dra.Bertha Beatriz Montaña Velázquez

Núm. De Registro **R-2015-3502-134**

México, Distrito Federal Agosto 2015



SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA **20/08/2015**

DRA. BERTHA BEATRIZ MONTAÑO VELAZQUEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

ASOCIACION DE FACTORES DE DIFERENCIACIÓN CELULAR Y SEROTIPO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO CON LA RECIDIVA Y MALIGNIZACIÓN DEL PAPILOMA NASAL INVERTIDO

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3502-134

ATENTAMENTE

DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

ALUMNO:

Dr. Enrique Fernando Serrano Cruz
Médico Residente de Cuarto Año de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, U.M.A.E. Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS
Tel: 559-144-98-77 y 477-144-69-04 enser_02@hotmail.com

INVESTIGADOR RESPONSABLE:

Dra. Bertha Beatriz Montaña Velázquez
Médico Adscrito al Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, U.M.A.E. Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS
Tel. 57245900, ext. 23446 beamont_2000@yahoo.com.mx

COLABORADORES:

Dr. Silvio Jurado Hernández
Jefe de servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello,
UMAE HG GGG CMN La Raza, IMSS.
Tel. 57245900, ext. 23446 silviojurado@yahoo.com.mx

Dr. Francisco García Vázquez (Participación intelectual)
Área Inmunohistoquímica Departamento de Patología.
Instituto Nacional de Pediatría
Tel. 10845515, 10840900 ext. 1119. momoxco@hotmail.com

Dra. María del Rosario Mora Campos
Jefe de servicio de Patología,
UMAE HE AFM CMN La Raza, IMSS.
Tel. 57245900, ext. 23052-23053 maria.morac@imss.gob.mx

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

U.M.A.E. “HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA”

AUTORIZADO POR:



DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO

DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO

PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE OTORRINOLARINGOLOGIA Y CIRUGIA DE CABEZA Y
CUELLO

DR. SILVIO JURADO HERNANDEZ

JEFE DEL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGIA Y CIRUGIA DE CABEZA Y CUELLO

DRA. BERTHA BEATRIZ MONTAÑO VELAZQUEZ

OTORRINOLARINGOLOGIA Y CIRUGIA DE CABEZA Y CUELLO
ASESORA

DR. ENRIQUE FERNANDO SERRANO CRUZ

RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE OTORRINOLARINGOLOGIA Y CIRUGIA DE CABEZA Y CUELLO

CONTENIDO

● RESUMEN	1
● MARCO TEÓRICO	3
● PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
● JUSTIFICACIÓN	10
● OBJETIVO	11
● HIPÓTESIS	11
● MATERIAL Y MÉTODOS:	14
● DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO	15
● CONSIDERACIONES ÉTICAS	18
● BIBLIOGRAFÍA	36
● ANEXOS	41

A Dios por ser motivación, fortaleza, consuelo y esperanza en este camino.

A mi padre Fernando Serrano Ramírez, por ser ejemplo de orden y disciplina.

A mi madre Beatriz Cruz Ortiz, por ser apoyo seguro e incondicional en todo.

A mi hermano Eduardo F. Serrano Cruz, por su generosidad y nobleza.

A mi tía Ma. Dolores Serrano Ramírez, por estar siempre presente.

A mi abuela Delfina Ortiz Morales, por sus bendiciones.

A mi abuelo Gregorio Serrano Ornelas q.e.p.d. porque intercede por nosotros.

A mi maestra Lucero Montoya Rodríguez, por incentivar la excelencia.

A mis maestros, los médicos adscritos al servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de cabeza y cuello del Centro Médico Nacional "La Raza" y del H.G.Z.25 porque sin su paciente enseñanza, no hubiera posible realizar este sueño.

Al personal de enfermería de este hospital, dispuesto a ayudar.

A mis pacientes, porque sin ellos, ésta profesión no tendría razón de existir.

A todos ellos, gracias, porque su presencia contribuyó a lograr la culminación de esta labor.

RESUMEN

“ASOCIACIÓN DE FACTORES DE DIFERENCIACIÓN CELULAR Y SEROTIPO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO CON LA RECIDIVA Y MALIGNIZACIÓN DEL PAPILOMA NASAL INVERTIDO”

El papiloma nasal invertido (PNI) es un tumor benigno de etiología desconocida, representa 0.5-4% de todos los tumores sinonasales y se origina más frecuentemente en la pared lateral de la cavidad nasal, con un patrón de crecimiento localmente destructivo, con tendencia a recurrir y a malignizarse. Se ha sugerido una importante participación del virus del papiloma humano (VPH) y la mutación del gen supresor tumoral p53 en la malignización del PNI se ha sugerido. Otros factores descritos como probablemente relacionados con las recurrencias y malignización del PNI son el tabaquismo, incremento en EGFR (factor de crecimiento epidermoide) y TNF-beta (Factor de necrosis tumoral beta). Una mayor expresión del Ki-67 en el PNI con displasia ha sido reportado, así como VPH.

OBJETIVO: Identificar la frecuencia de expresión de factores de diferenciación celular (Ki67, p53, TNF-beta) y serotipo del virus del papiloma humano (VPH 2/6/11/16/18/31/33/35/52/58) con la recidiva y malignización del papiloma nasal invertido.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio transversal analítico, retrospectivo. Posterior a la autorización del protocolo de estudio por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, se recabaron los bloques de parafina 48 muestras postquirúrgicas de pacientes con diagnóstico de papiloma nasal invertido, con diversos grados de displasia y malignización. Un colaborador cegado a los diagnósticos procesó las muestras por inmunohistoquímica para la determinación de diversos marcadores moleculares, tales como la presencia de virus de papiloma humano (VPH 2/6/11/16/18/31/33/35/52/58), su subtipo, determinación de Ki67, p53, TNF-beta y la presencia de recidiva y malignización.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se realizó estadística descriptiva de acuerdo a la distribución de los datos con medidas de tendencia central y de dispersión así como estadística analítica con prueba de X², T Student y U de Mann-Whitney y ANOVA según correspondió con nivel de significancia de 0.05.

CONSIDERACIONES ÉTICAS: Se solicitó el consentimiento informado, para la obtención de un fragmento de la muestra que se envió a Patología posterior a la cirugía y que exclusivamente se utilizó para las determinaciones planteadas en este estudio, de los pacientes con diagnóstico de papiloma nasal invertido, con recidiva y con carcinoma de células escamosas secundario a papiloma nasal invertido. De acuerdo con la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos se considera una investigación con riesgo menor al mínimo.

RESULTADOS: La edad promedio en años, en la población estudiada fue de 56.4 (D.E. 12.4), para el género masculino fue de 57.6 (D.E. 11.6) y el femenino de 55 (D.E. 13.4). El 54% de la población estudiada presentó comorbilidades. Se encontró tabaquismo positivo en el 31% de la población estudiada, suspendido en 13% y negativo en 56%. La exposición a tabaquismo se encontró en los pacientes con papiloma nasal invertido, positivo en 29% (n=8/28) y suspendido en 11% (n=3/28); de la población sin recidiva, positivo en 27% (n=4/15) y suspendido en 13% (n=2/15) de la población con recidiva y positivo en 60% (n=3/5), suspendido en 20% (n=1/5) en la población con malignización. Se encontró asociación positiva de tabaquismo para malignización del papiloma nasal invertido. El 46% de la población presentó exposición a ambiente adverso, que consistió en el 43% (n=12/28) de la población sin recidiva, 40% (n=6/15) en la población con recidiva y 80% (n=4/5) en la población con malignización, la cual fue estadísticamente significativa ($X^2, p < 0.05$). Los agentes involucrados más frecuentemente en la exposición a ambiente adverso fueron humo de leña (13% n=6/48), solventes y derivados del benceno (10% n=5/48) y polvo de hule e hidrocarburos (8% n= 4/48). El lado derecho fue el más frecuentemente involucrado (56% vs 44%), en ambos géneros. Con respecto a la escala de Krouse, la más frecuente al momento del diagnóstico fue 2 en ambos géneros (M 60% vs F 70%), seguido del 3 (M 24% vs F 21%). Se recabaron 30 muestras de patología, que correspondieron a 15 sujetos de género masculino y 15 femenino, los cuales se desglosaron de la siguiente manera: 9 sin recidiva, 3 con recidiva y 3 con malignización en el género masculino, 7 sin recidiva, 8 con recidiva y 0 con malignización en el género femenino. Ki67 y p53 marcaron positividad solamente en un caso. Ninguno de los serotipos buscados del virus del papiloma humano ni TGF-beta resultaron positivos.

CONCLUSIÓN: No se encontró asociación de la presencia de antígenos de virus del papiloma humano 2/6/11/16/18/31/33/35/52/58 ni de la expresión proteica de los marcadores TGF-beta, p53 y Ki67 con la recidiva y malignización del papiloma nasal invertido. Se encontró asociación de tabaquismo y exposición a ambiente adverso con la malignización del papiloma nasal invertido. Su asociación con la recidiva es menos clara.

ANTECEDENTES

El papiloma nasal invertido (PNI) constituye uno de los tres tipos de papiloma Schneideriano de la cavidad nasal y senos paranasales, es un tumor benigno de etiología desconocida, primeramente descrito por Ward en 1854. PNI representa 0.5-4% de todos los tumores sinonasales y se origina más frecuentemente en la pared lateral de la cavidad nasal, casi siempre de forma unilateral y por un radio hombre mujer de 3:1; con un pico en la incidencia entre la quinta y sexta década de la vida, patrón de crecimiento localmente destructivo, tendencia a recurrir y, ocasionalmente, a malignidad. [1]. El PNI se caracteriza por epitelio hiperplásico con un patrón de crecimiento endofítico, mientras que la membrana basal se encuentra intacta y morfológicamente normal [2]. Consisten en epitelio respiratorio columnar o ciliado con grados variables de diferenciación escamosa. Tres diferentes tipos de papilomas sinonasales se han clasificado por la Organización Mundial de la Salud, estos son: 1. Exofítico, 2. Invertido, 3. Columnar. La mayoría de los pacientes se presenta con obstrucción nasal (96%), rinorrea (81%), epistaxis ocasional (56%) [3]. La duración de los síntomas es variable, con un promedio de >5 años, aunque se ha descrito incluso mayor a 45 años. [1]. La mayoría de los casos involucra al seno maxilar y celdillas etmoidales además de la cavidad nasal[3]. La cirugía constituye el tratamiento de elección [1]. La recurrencia local varía de menos de 5% a más de 50%, dependiendo de la extensión de la resección. No se encuentra una diferencia significativa en el riesgo de recurrencia local posterior a una resección abierta en comparación con la resección endoscópica. Las tasas de recurrencia para los diferentes estadios de Krouse son: T1 0%, T2 16%, T3 25%, T4 60%. [4]

La clasificación histológica de Lühn y Hörmann se divide en 3 categorías: 1) Papiloma nodal solitario, 2) PNI multilocular nodal, 3) PNI mixoide. Asimismo, existe en una escala de 4 niveles para la clasificación del PNI, que van desde estadios I y II, denominados como PNI benigno, estadio III o displásico, estadio IV con carcinoma [7]. La clasificación de Krouse data del año 2000, divide en 4 estadios, en los cuales T1 es un tumor limitado solamente a la cavidad nasal, sin invasión a los senos paranasales o más allá. No hay malignidad en T1. T2 es localizado en senos y celdillas etmoidales, puede involucrar la pared medial del seno maxilar y cavidad nasal. No hay malignidad en T2. T3 se localiza en contacto con las paredes seno maxilar, independientemente del contacto con la pared medial, así como seno esfenoidal y/o seno frontal. No hay malignidad en T3. T4 involucra las áreas más allá de la cavidad nasal o senos paranasales, como órbita, intracraneal, apófisis pterigoides. T4 puede mostrar malignización[5] Existen otras clasificaciones con la de Cannady, que divide en grupos A, B y C basada en los hallazgos endoscópicos [6]. En el estudio llevado a cabo por Eggers G et al, en el que se recabaron muestras de 93 pacientes con PNI, 13

que presentaron recurrencia tumoral, y 12 que desarrollaron CCE, se compararon las características histológicas que pudieran servir como factores pronósticos de malignización del PNI, tomando en los casos de CCE con PNI muestras de tejido con y sin malignización y comparándolo con PNI sin CCE, encontrando mayor número de mitosis y discariosis en los PNI con CCE, mientras que el tipo de epitelio, la relación epitelio:estroma, contenido de fibras de tejido conectivo, la eosinofilia y la infiltración inflamatoria resultaron con diferencias no significativas entre los grupos estudiados [19].

Clasificación de Krouse (Tomográfica)		
1	Tumor limitado a la cavidad nasal	Sin malignidad
2	Tumor localizado en senos y celdillas etmoidales, pared medial de seno maxilar con o sin involucro de cavidad nasal	Sin malignidad
3	Tumor localizado en pared anterior, posterior, lateral, techo o piso del seno maxilar; involucro del seno esfenoidal y/o celdillas etmoidales, puede involucrar celdillas etmoidales o cavidad nasal	Sin malignidad
4	Tumor con involucro extranasosinusal, como órbita, intracraneal, pterigoides.	Malignidad presente/ausente
Clasificación de Cannady (Endoscópica)		
A	Tumor confinado a la cavidad nasal, senos etmoidales, pared medial del seno maxilar	
B	Tumor con involucro de cualquier pared del seno maxilar (a excepción o además de pared medial), seno frontal o esfenoidal	
C	Tumor con extensión más allá de los senos paranasales	

La mayoría de las recurrencias de PNI ocurren en los primeros 2 años posteriores a la cirugía, no obstante se requiere seguimiento a largo plazo (>2

años) y probablemente de por vida. Hasta 17.5% de PNI recurrirán después de 5 años, y 6% lo harán después de 10 años. Mirza et al reportan que el tiempo medio para desarrollar un carcinoma metacrónico es de 52 meses (6-180 meses), con una frecuencia estimada de 3.6%. Los factores relacionados a recurrencia son la presencia de tumores de alto grado, y etapa IV de Krouse y C de Cannady en >35%, por lo que pacientes con PNI de alto grado deberán ser vigilados más estrechamente [7]. Los pacientes con enfermedad persistente posterior a la cirugía presentan un mayor riesgo de malignización (11%) comparado con aquellos que tienen resecciones completas.

La frecuencia de carcinoma en los pacientes con PNI es de alrededor de 11%. En dos tercios de los casos, el carcinoma ocurre de forma sincrónica con PNI, pero en algunos pacientes ocurre después, posterior a una resección de PNI (carcinoma metacrónico). [1] Las tasas de carcinoma sincrónico y metacrónico son 7.1% y 3.6% respectivamente [9]. El tipo de tumor predominantemente asociado es el carcinoma de células escamosas (CCE). [1]. No obstante, se ha reportado carcinoma mucoepidermoide, carcinoma sinonasal indiferenciado, entre otros no especificados [10]. El tipo de pacientes que desarrolla ésta entidad se caracteriza por una edad más avanzada y género masculino. Un rol etiológico del virus del papiloma humano (VPH) y la mutación del gen supresor tumoral p53 en la malignización del PNI se ha sugerido. Los tumores que se originan en el seno frontal o en el receso frontoetmoidal tienen tendencia a ser asociados a CCE [11]. En los casos que presentan carcinoma de células escamosas (CCE), la supervivencia promedio reportada es de 126 meses, con una supervivencia de 3 años estimada en 63%, lo cual se encuentra en el rango reportado a CCE no asociado a PNI [1]. El desarrollo de carcinomas metacrónicos ex PNI siempre se ha encontrado precedido de recurrencia de PNI en algunas series. Con respecto al patrón histológico, los papilomas oncocíticos no deben ser considerados de factor pronóstico negativo en términos de malignización o recurrencia [8].

De acuerdo a lo reportado por Hug et al y Gómez et al, la probabilidad de diseminación regional o sistémica del CCE asociado a PNI es baja, por lo que en sus estudios sugieren la radiación electiva de los ganglios linfáticos locorregionales sólo en los casos en los que se involucra la nasofaringe o metástasis evidentes clínica o radiológicamente en región cervical. [1]. La radioterapia postoperatoria debe ser considerada en la mayoría de los pacientes. La radioterapia definitiva, utilizando dosis de 65-70Gy controlará significativamente a la mayoría de los pacientes [12]. No obstante, algunos pacientes con PNI presentan una enfermedad altamente agresiva, que incluye metástasis a distancia [13].

FACTORES RELACIONADOS AL DESARROLLO DEL PAPILOMA NASAL INVERTIDO Y DE MALIGNIZACIÓN (CARCINOMA DE CÉLULAS ESCAMOSAS).

VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO → La teoría de que el virus del papiloma humano (VPH), juega un rol en la etiología del PNI surge a finales de 1980's, no obstante, casi tres décadas después, continúa siendo polémica y no aceptada de forma universal, esto en parte a las tasas de detección de VPH en el PNI tan variadas reportadas en la literatura. La presencia de pacientes VPH+ en el CCE de cabeza y cuello, en particular, en el de orofaringe, tienen un mejor resultado terapéutico, atribuido a radiosensibilidad y quimiosensibilidad aumentada, no obstante, debido a que en el CCE de orofaringe, los agentes etiológicos más frecuentemente asociados son el VPH 16 y 18, la aplicabilidad de estos datos en el CCE secundario a PNI es dudosa. [1]. En el estudio realizado por Kim et al, en el que se buscó la correlación entre el grado histológico del PNI y el serotipo del VPH, incluyendo 15 subtipos de alto riesgo y 7 de bajo riesgo, los resultados mostraron presencia del ADN de VPH en 12.3% de los especímenes, en todos los casos se encontró en los estadios tempranos del PNI (I-II), mientras que los PNI en estadio III y IV no mostraron presencia de ADN de VPH, asimismo, cabe destacar que el serotipo de VPH encontrado en dichos tumores, corresponde a serotipos de alto grado en 71% de los casos, mientras que en 29% fue de bajo grado. Dichos resultados permiten inferir que la infección por VPH, principalmente de los serotipos de alto grado, ocurre en el PNI como un evento temprano en la tumorigénesis del PNI, no obstante, otras alteraciones genéticas de carácter acumulativo pueden ser necesarias para progresar de un PNI benigno a uno displásico o con CCE. [14]. Existe asimismo la hipótesis de que los VPH de bajo riesgo pueden contribuir a la formación del PNI y que conforme crece el número de células infectadas existe un fenómeno detonante, en el que las tasas de detección de VPH se incrementan en los PNI displásicos y CCE ex PNI, con un incremento en el radio de serotipos de VPH de alto grado, comparado con los PNI no displásicos [15]. No obstante, se sugiere que la presencia de VPH constituye una colonización incidental más que un factor etiológico importante [16]. Según lo reportado por Jeb et al, [17] Klemen et al y Govindaraj et al [18] se concluye que el VPH no está relacionado a la patogénesis inicial del VPI ni a su tendencia a persistir o recurrir, se postula que debido a que el papiloma nasal invertido es más cercano a un pólipo inflamatorio, es susceptible a infección secundaria por VPH debido a la metaplasia [17].

Métodos para detectar el VPH: La PCR tradicional puede ser muy sensible, amplificando potencialmente al VPH del ambiente o de otros especímenes de laboratorio, VPH del estroma circundante o epitelio normal más que del tumor en sí, o de un tumor en el que el virus está presente pero no en cantidad suficiente para ser biológicamente importante en la tumorigénesis o en el comportamiento clínico. Los métodos cuantitativos de PCR permiten una medición más precisa de ADN o mRNA viral. La hibridación in situ (HIS) para VPH de alto riesgo es más práctico en un escenario clínico y es específico, permitiendo la visualización directa del virus en las células tumorales, no obstante, no es completamente sensible. Una estrategia comúnmente recomendada es utilizar una combinación de inmunohistoquímica seguido de HIS para VPH de alto grado.

Ki67 → La detección de ésta proteína por inmunohistoquímica, permite visualizar la distribución de las células en proliferación con respecto a simplemente determinar la tasa de proliferación celular. El anticuerpo monoclonal Ki67 reconoce a un antígeno nuclear que se encuentra presente en todas las fases del ciclo celular, pero que se encuentra ausente en las células en reposo, por lo que se utiliza para marcar las células que se encuentran en fases G1, S, G2 y M [21]. En el estudio llevado a cabo por Fan GK et al, se compararon dichos marcadores de apoptosis y proliferación celular entre pacientes con rinosinusitis crónica, PNI sin displasia, PNI con displasia, CCE secundario a PNI y CCE sinonasal primario, encontrando un índice de Ki-67 aumentado en los grupos de PNI con y sin displasia y aún mayor en el grupo de CCE secundario a PNI y CCE primario. El índice apoptótico fue bajo en el grupo de PNI con displasia, PNI con CCE y CCE primario. La sobreexpresión de p53 correlacionó directamente con el índice de proliferación Ki-67 en el grupo con CCE asociado a PNI. No se encontraron diferencias significativas con respecto a la expresión de Bcl-2 y Fas entre los diversos grupos, mientras que Bax solamente se encontró disminuída en el CCE primario. Dichos resultados sugieren que la inhibición de la apoptosis puede ser un signo temprano de malignización de PNI, mientras que una tasa de proliferación elevada es una característica del CCE secundario a PNI [20]. En el estudio de Mumbuc el índice de marcaje de Ki67 fue de 15.43 (0-60) en el grupo de PNI sin displasia vs 2.64 (0-16) en el grupo de poliposis nasal, resultando en una diferencia estadísticamente significativa. Asimismo, la inmunorreactividad para p53 entre PNI y poliposis nasal no fue estadísticamente significativa [20]. Esto concuerda con lo reportado por Oncel et al, quien en su estudio reveló un porcentaje superior de la expresión nuclear de Ki-67 en los pacientes con CCE con respecto a PNI [21]. En un estudio realizado por Katori, se encontró incremento en índice de Ki-67 en los casos de PNI con displasia severa, PNI con CCE y CCE invasivo con respecto a PNI sin displasia [22].

p53→ Proteína codificada por un gen supresor tumoral localizado en el cromosoma 17; la proteína salvaje tiene su función en la regulación negativa del crecimiento celular. Está ampliamente aceptado que las alteraciones que afectan al gen p53 se encuentran entre los cambios más frecuentes en el proceso de malignización. La sobreexpresión de p53 es comúnmente demostrable en las lesiones tumorales benignas sinonasales de estirpe epitelial, por lo que se ha concluido que la proteína p53 puede acumularse en la ausencia de la mutación de p53, y puede correlacionar con la actividad proliferativa epitelial [2]. Una compleja red de proteínas intracelulares regulan el ciclo celular y la apoptosis, Los complejos de ciclinas y quinasas dependientes de ciclinas (CDK) inducen a la transición entre las diferentes fases de los ciclos celulares, mientras que los inhibidores CDK tales como p21 y p27 restringen la función de éstos complejos y detienen el ciclo celular, la proteína p21 actúa como un inhibidor de CDK de G1 y regula la entrada de las células en la fase S. Las células que carecen de la expresión funcional de p53 expresan solamente cantidades disminuidas de p21. El promotor de p21 contiene sitios de unión de p53, lo que sugiere que la expresión de p21 requiere de la función de p53. No obstante, hay evidencia de que p21 puede ser inducida por vías alternas a p53. P27 es otro inhibidor de CDK que comparte cierta homología con p21 y se une a los complejos CDK. La proteína p27 se combina con la ciclina E-CDK2, ciclina A-CDK2 y ciclina D-CDK4, y previene su activación, o inhibe a los complejos previamente activados. Hay una evidencia considerable de que p27 juega un papel importante en algunos procesos celulares tales como proliferación y apoptosis. Se ha sugerido que p27 podría interactuar con CDK1, lo que provocaría proliferación del PNI y derivar en CCE [23]. En el estudio de Oncel et al, se comparó la presencia de p53 en un grupo con PNI vs CCE, mostrando ausencia de p53 en el PNI, mientras que 33.3% del grupo CCE mostró positividad a p53, resultando en una diferencia estadísticamente significativa [21]. Se ha reportado reacción positiva a p53 hasta en 83% de casos de CCE asociados a PNI [10]. A pesar de estos resultados, se ha encontrado que la expresión de p53 en pólipos nasales, puede simular al patrón de tinción del CCE, por lo que se debe tomar en cuenta para diferenciar a los pólipos nasales de CCE [24]. En el estudio conducido por Katori et al, se encontró también incremento en la tinción de p21 y p53 en los casos de PNI con displasia severa, PNI con carcinoma y CCE invasivo, con respecto a los controles con mucosa nasal sana. Se asoció un mayor grado de displasia en las muestras VPH 6/11 y 16/18 con respecto a las que eran negativas a dichos serotipos de VPH. Un decremento en la expresión de p21 y p53 fue observada en VPH 16/18+ con respecto a VPH 16/18-, por lo que concluyen que podría ser de utilidad la medición de p21, p53 y VPH para tamizaje del PNI con potencial

para displasia o carcinoma [25]. Dichos hallazgos concuerdan con lo reportado en el estudio realizado por Kim, en el que p53 fue encontrado en 44.4% de PNI con CCE, no obstante, la frecuencia de la expresión de p21 fue significativamente mayor en los pacientes con PNI con displasia (71.4%) y PNI con CCE (77.8%) comparado con los pólipos nasales (0%) [26]. Los tumores con displasia tienden a ser típicamente p53+ y exhibir una regulación a la alza de p21 y p27. El epitelio displásico muestra una reacción intensa a p16. La presencia de VPH correlaciona con la inmunotinción de p53.

Factor de crecimiento transformante Beta (TGF-B) → Es una proteína secretada que por diversas células, tales como los macrófagos, en una forma latente que se complementa con otros dos polipéptidos: La proteína de unión a TGF-beta latente (LTBP) y el péptido asociado a latencia (LAP). Las proteinasas séricas tales como la plasmina catalizan la liberación de la forma activa de TGF-Beta del complejo. TGF-B actúa como un factor antiproliferativo en células epiteliales normales en estadios tempranos de la oncogénesis. El carcinoma de células escamosas produjo más TGF-B que el PNI en el estudio realizado por Lou H et al. (52)

p63→ Se ha reconocido recientemente como una proteína importante en la tumorigénesis humana, es un nuevo miembro de las proteínas supresoras de tumores de p53. P63 ayuda a regular la diferenciación y proliferación en células epiteliales progenitoras. Su expresión es frecuentemente más elevada en tejido malignizado con respecto al tejido normal, y los carcinomas pobremente diferenciados frecuentemente muestran un número mayor de células p63 positivas que los tumores bien diferenciados [21]. En el estudio de Kim, se midió la expresión de p63, siendo su expresión en mayor cantidad de células en los casos de PNI con displasia y en PNI con CCE, con respecto a pólipos nasales y PNI sin displasia [26]. Esto concuerda con lo reportado por Oncel et al, quienes encontraron expresión de p63 mayor en PNI que en controles [21]. Asimismo, concuerda con lo reportado por Nudell et al, quienes mostraron reacción positiva en el CCE ex PNI en 83% de los casos [10].

Receptor de factor de crecimiento epidermoide (EGFR) y Factor de crecimiento transformante alfa (TGF-alfa) → Según el estudio realizado por Katori et al, en 44 pacientes con PNI y CCE, se observó un incremento significativo en EGFR y TGF-alfa en los casos de PNI con displasia severa, PNI

con carcinoma y CCE invasor, en comparación con PNI con displasia leve y mucosa nasal de control. Una regulación a la alza del índice Ki-67 en el PNI con displasia fue encontrado. Dentro del PNI, VPH 6/11 fue positivo en 42% de los casos y VPH 16/18 positivo fue encontrado en 31% de los tumores. Dentro de los tumores VPH 6/11 positivos y 16/18 positivos, un incremento considerable de EFGR y Ki.67 fueron observados, por lo que se concluyó que las lesiones precancerosas derivadas del PNI presentaron niveles de EFGR y TGF-alfa más elevados por lo que su expresión puede estar asociada a eventos tempranos en la carcinogénesis del PNI [27]. Estos hallazgos concuerdan con lo reportado por Jiung, quien midió la tasa de positividad por inmunotinción y la intensidad de la positividad por inmunotinción del receptor de factor de crecimiento epidermoide (EFGR) en pacientes control, pacientes con poliposis nasal, pacientes con PNI, PNI con CCE sincrónico, PNI con CCE metacrónico, encontrando que en los pacientes con PNI, CCE sincrónico y metacrónico con PNI, se encontraban elevadas la tasa de positividad y la intensidad por inmunotinción de EFGR, por lo que se sugiere su papel en la malignización del mismo [28].

Los reportes de la literatura de PNI asociado a CCE son escasos, describen solamente pequeñas cohortes de pacientes, manejados con terapias y resultados muy diversos.

No se ha encontrado correlación significativa entre la expresión de proteínas relacionadas al ciclo celular y variables clínicopatológicas, como la recidiva y malignización en pacientes con PNI con CCE[26]. Se han encontrado en diversos estudios niveles significativamente más elevados de Ki-67 y p27 en el PNI con transformación a CCE en comparación con PNI y controles. Los estudios epidemiológicos que sugieren una causalidad entre la expresión de marcadores moleculares de diferenciación celular e infección de virus de papiloma humano y la forma de presentación, así como evolución del papiloma nasal invertido presentan resultados diversos, no obstante, se ha encontrado asociación de forma independiente en algunos estudios. Asimismo, no se cuenta hasta la actualidad con estudios nacionales que comparen la expresión de éstos receptores con la recidiva y malignización en el papiloma nasal invertido.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿La frecuencia de expresión de factores de diferenciación celular (Ki67, p53, TGF-beta) y serotipo del virus del papiloma humano (VPH 2/6/11/16/18/31/33/35/52/58) se asocia con la presencia de recidiva y malignización del papiloma nasal invertido?

OBJETIVO:

Identificar la frecuencia de expresión de factores de diferenciación celular (Ki67, p53, TGF-beta) y serotipo del virus del papiloma humano (VPH 2/6/11/16/18/31/33/35/52/58) en muestras de pacientes con papiloma nasal invertido con recurrencia y malignización.

HIPÓTESIS:

La frecuencia de expresión de factores de diferenciación celular (Ki67, p53, TGF-beta) y serotipo del virus del papiloma humano (VPH 2/6/11/16/18/31/33/35/52/58) es mayor de al menos un 35% [21] ante la presencia de recidiva y malignización del papiloma nasal invertido

TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo Clínico, con Diseño analítico, transversal y retrospectivo

VARIABLES

INDEPENDIENTES

Cantidad de expresión de proteica de la presencia de antígenos de virus de papiloma humano (VPH 2/6/11/16/18/31/33/35/52/58) o en la expresión proteica de los marcadores TNF-beta, p53 y Ki67.

Definición conceptual. Cantidad de expresión de proteica de la presencia de antígenos de virus de papiloma humano (VPH 2/6/11/16/18/31/33/35/52/58) o de la expresión proteica de los marcadores TNF-beta, p53 y Ki67 en papiloma nasal invertido, carcinoma de células escamosas secundaria a papiloma nasal invertido, carcinoma de células escamosas no asociado a papiloma nasal invertido y pólipos nasales. Cantidad: Propiedad de lo que es capaz de número y medida. Marcadores moleculares: Antígenos de virus de papiloma humano (VPH 2/6/11/16/18/31/33/35/52/58) y marcadores TNF-beta, p53 y Ki67.

Definición operacional: La presencia de antígenos de virus de papiloma humano (VPH 2/6/11/16/18/31/33/35/52/58) o en la expresión proteica de los marcadores TNF-beta, p53 y Ki67 se identificarán a través de inmunohistoquímica en microarreglos de las muestras recabadas. Las muestras se observarán en un foto-microscopio de campo claro (Leica DM2000 + Leica LMD Software) con el objetivo de 40X. Se seleccionarán 10 campos al azar con el objetivo de 100X para determinar 1mm por cada muestra y cuantificar la expresión proteica de

cada uno de ellos, de acuerdo a la positividad que se considerará si adquiere tinción color café. La determinación de la cantidad de expresión proteica de los antígenos y marcadores se realizará por dos observadores ciegos a la procedencia de la muestra, previa estandarización.

Indicador: La cantidad de expresión proteica de los receptores serán los que tengan positividad a la presencia de antígenos de virus de papiloma humano (VPH 2/6/11/16/18/31/33/35/52/58) o en la expresión proteica de los marcadores TNF-beta, p53 y Ki67. Se cuantificaran en 10 campos al azar y se identificará la positividad por mm².

Escala de medición. Cuantitativa discreta.

DEPENDIENTES

Presencia de recidiva.

Definición conceptual. La recurrencia local varía de menos de 5% a más de 50%, dependiendo de la extensión de la resección. No se encuentra una diferencia significativa en el riesgo de recurrencia local posterior a una resección abierta en comparación con la resección endoscópica. Las tasas de recurrencia para los diferentes estadios de Krouse son: T1 0%, T2 16%, T3 25%, T4 60%. La mayoría de las recurrencias de PNI ocurren en los primeros 2 años posteriores a la cirugía

Definición operacional. Los pacientes que acudan al Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de cabeza y cuello de la U.M.A.E. Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" del Centro Médico Nacional "La Raza" con diagnóstico de papiloma nasal invertido, ya manejado quirúrgicamente por lo menos en 1 ocasión, que presenten en expediente clínico sintomatología, hallazgos en exploración física o en estudios radiológicos sugestivos de presencia de papiloma nasal invertido, corroborado por biopsia o resultado histopatológico de pieza quirúrgica obtenida en la reintervención y que cuenten con tomografía previa al tratamiento quirúrgico, con expedientes clínicos con registros completos con respecto a tiempo de evolución y sintomatología. Con 2 categorías: Presente o Ausente

Escala de medición: Nominal dicotómica.

Indicador: Dicotómica.

Presencia de malignización.

Definición conceptual. La frecuencia de carcinoma en los pacientes con PNI es de alrededor de 11%. En dos tercios de los casos, el carcinoma ocurre de forma sincrónica con PNI, pero en algunos pacientes ocurre después, posterior a una resección de PNI (carcinoma metacrónico). [1] Las tasas de carcinoma

sincrónico y metacrónico son 7.1% y 3.6% respectivamente [9]. El tipo de tumor predominantemente asociado es el carcinoma de células escamosas (CCE).

Definición operacional. Los pacientes que acudan al Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de cabeza y cuello de la U.M.A.E. Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico Nacional “La Raza” con diagnóstico de papiloma nasal invertido, así como de carcinoma de células escamosas de acuerdo al resultado de histopatología del espécimen quirúrgico y que cuenten con tomografía previa al tratamiento quirúrgico, con expedientes clínicos con registros completos con respecto a tiempo de evolución y sintomatología. Con 2 categorías: Presente o Ausente.

Escala de medición: Nominal dicotómica.

Indicador: Dicotómica.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS.

Edad.

Definición Conceptual. Medida de duración de vivir, lapso de tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el instante o periodo que se estima de existencia de una persona.

Definición operacional. Se identificará de acuerdo a la edad que tenía el paciente al momento de establecerse el diagnóstico.

Indicadores. Se expresarán en años cumplidos.

Escala de medición. Cuantitativa discreta.

Sexo.

Definición Conceptual. Diferencia física y de conducta que distingue a los organismos individuales, según las funciones que realizan en los procesos de reproducción y se dividen en hombres y mujeres.

Definición operacional. La que se observe según las características fenotípicas del paciente y por la letra especificada en los últimos dígitos de la filiación según corresponda la letra “M” o “F”.

Indicadores. Se expresaran con la letra “M” masculino, “F” femenino.

Escala de medición: Cualitativa nominal.

Ocupación.

Definición Conceptual. Trabajo o cuidado que impide emplear el tiempo en otra cosa. Acción o efecto de ocupar.

Definición operacional. Se considerará de acuerdo a lo que refiera el paciente.

Indicadores. Se expresará en estudiante, obrero (área de trabajo), empleado (técnico o profesional), empleador u otro.

Escala de medición: Cualitativa nominal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Luego de la autorización del protocolo de estudio por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, con el consentimiento informado de los pacientes, se obtuvieron 48 registros documentales tomográficos y en expedientes clínicos, de los cuales se obtuvieron bloques de parafina y laminillas adecuadas para el estudio de 30 pacientes con diagnóstico histopatológico de papiloma nasal invertido. Después de la estandarización de los procedimientos, se realizó la búsqueda intencionada de las características demográficas y clínicas de los pacientes, tomografía computadorizada y/o resonancia magnética nuclear prequirúrgica, se determinó en los registros del expediente la cirugía realizada y su evolución postquirúrgica. Un colaborador cegado al diagnóstico histopatológico y antecedentes procesó las muestras para la determinación de antígenos de virus de papiloma humano (VPH 2/6/11/16/18/31/33/35/52/58) y de expresión de factores de diferenciación celular (Ki67, p53, TNF-beta). En el área de inmunohistoquímica del servicio de Patología del CMN La Raza. De todas las muestras enviadas de forma consecutiva de acuerdo a los procedimientos quirúrgicos realizados en los pacientes con diagnóstico de papiloma nasal invertido desde el año 2010 hasta marzo 2014 y que cumplieron con los criterios de selección.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, sin distinción de género, con diagnóstico histopatológico de papiloma nasal invertido, con o sin grados variables de displasia o malignización (carcinoma de células escamosas), con o sin recidiva, manejados quirúrgicamente. Para el análisis demográfico, se consideró a las muestras con registros completos en expediente clínico, con estudio tomográfico y/o resonancia magnética pre y postquirúrgica. Para el análisis por inmunohistoquímica, se consideró a las muestras de patología adecuadamente procesadas, suficientes y disponibles, con registro detallado en expediente clínico, con estudio tomográfico y/o resonancia magnética pre y postquirúrgica.

Se excluyeron los pacientes con diagnósticos alternos, comorbilidades tales como fibrosis quística, síndrome de Samter, otras enfermedades sinonasales, pacientes sin estudio tomográfico completo pre y postquirúrgico, y pacientes con seguimiento menor a 1 año y aquellos que presentaron Falta de registro detallado en expediente clínico. Muestra incompleta o mal fijada para análisis inmunohistoquímico.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

Participaron en el estudio demográfico 48 pacientes con papiloma nasal invertido, con diversos grados de displasia y malignización, y se procesaron 30 muestras de patología con diagnóstico de papiloma nasal invertido, con diversos grados de displasia y malignización. Después de la estandarización de los procedimientos, los pacientes postoperados de resección quirúrgica de papiloma nasal invertido y que cumplieron con todos los criterios de selección se les invitó a participar en el estudio. Se registraron las características demográficas y clínicas de los pacientes de los pacientes que tenían registros completos en expediente. Todas las muestras postquirúrgicas en parafina y laminillas con tinción de hematoxilina y eosina de pacientes con papiloma nasal invertido obtenidas de forma consecutiva de enero 2010 a marzo 2014y que cumplieron los criterios de inclusión, se procesaron,hasta completar el tamaño de la muestra. Un colaborador cegado a la respuesta obtenida del expediente, procesó las muestras por inmunohistoquímica para la determinación de la presencia de antígenos de virus de papiloma humano (VPH 2/6/11/16/18/31/33/35/52/58) y la expresión proteica de los marcadores TGF-beta, p53 y Ki67 en el área de inmunohistoquímica del servicio de Patología del HG Centro Médico Nacional La Raza.

PROCEDIMIENTO.

Se obtuvo la información solicitada de los expedientes de los pacientes sometidos a resección quirúrgica de papiloma nasal invertido, que contaron con registro tomográfico y/o resonancia magnética pre y postquirúrgica, con diagnóstico histopatológico de papiloma nasal invertido, independientemente de su grado de displasia, o de malignización. Se realizó la búsqueda de muestras de los especímenes quirúrgicos preservadas adecuadamente en parafina y de sus respectivas laminillas con tinción de hematoxilina y eosina; se les dispuso en microarreglos y posteriormente se realizó medición por inmunohistoquímica de antígenos de virus de papiloma humano(VPH 2/6/11/16/18/31/33/35/52/58) y de la expresión proteica de los marcadores TGF-beta, p53 y Ki67. Las mediciones se efectuaron en la Departamento de Inmunohistoquímica de servicio de Patología del Hospital de Especialidades del C.M.N. La Raza. Las muestras teñidas fueron procesadas y fotografiadas bajo visión con foto-microscopio de campo claro (Leica DM2000 + Leica LMD Software) con el objetivo de 40X. Se seleccionaron 10 campos al azar con el objetivo de 100X para determinar 1mm por cada muestra y cuantificar la expresión proteica de cada uno de ellos, de acuerdo a la positividad que se considerará si adquiere tinción color café-ocre. La determinación de la cantidad de expresión proteica de los antígenos y

marcadores se realizó por dos observadores ciegos a la procedencia de la muestra (FJGV INP y Patólogo de La Raza), previa estandarización y sin conocer la expresión clínica de la muestra en cuanto a diagnóstico específico, grado de displasia, malignización o recidiva.

Procedimiento de Inmunohistoquímica:

1) Se obtienen de los cortes de tejido con parafina en las laminillas a las cuales se les realizará el proceso de desparafinización, introduciendo durante 30 minutos en estufa a 59°C.

2) Se inician lavados con: 1) 2 lavados de xileno de 3 minutos cada uno, 2) xileno en dilución 1:1 con etanol al 100% por 3 minutos, 3) etanol al 100% en 2 ocasiones por 3 minutos cada una, 4) etanol al 95% por 3 minutos, 5) etanol al 70% por 3 minutos, 6) etanol al 50% por 3 minutos y 7) enjuagar con agua destilada manteniendo los portaobjetos en ella hasta tener lista la preparación para la recuperación de antígenos evitando que se sequen.

3) La exposición de antígenos se lleva a cabo con la solución Immuno/DNA retriever with citrate (Bio SB, Cat BSB 0021) en olla de presión, colocando las muestras en vasos de Koplín y posteriormente colocadas a temperatura ambiente. Se realizan lavados con agua destilada y amortiguador de Tris-HCl 0.01 M (Tris) durante 4 minutos.

4) En seguida se bloquea la peroxidasa endógena con el peróxido de hidrógeno al 0.9% por 5 minutos a temperatura ambiente y se realizan lavados con amortiguador Tris durante 4 minutos, posteriormente se incuban los cortes con albúmina sérica bovina 0.1% durante 30 minutos a temperatura ambiente.

5) Sin dejar secar el tejido se le agrega el anticuerpo primario diluido (antígenos de virus de papiloma humano 2/6/11/16/18/31/33/35/52/58) y de la expresión proteica de los marcadores TGF-beta, p53 y Ki67), cada anticuerpo será aplicado en 5 laminillas de manera independiente. Se deja incubar toda la noche en cámara húmeda a 4 grados centígrados (°C)

6) Después de la incubación se realiza lavado con Tris durante 4 minutos, se agrega el sistema detector del anticuerpo biotinilado (Mouse/Rabbit immunodetector biotin-link), dejándolo 30 minutos y en seguida lavado con Tris durante 4 minutos. Posteriormente se coloca la estraptavidina-HRP (Mouse/Rabbit immunodetector HRP Label) durante 30 minutos a temperatura ambiente seguido de un lavado en Tris durante 4 minutos.

7) Finalmente se agrega 3,3'-Diaminobenzidina (DAB) en Peróxido de Hidrógeno (H₂O₂) al 2% monitoreando la reacción y deteniendo la reacción con agua destilada. Posteriormente los tejidos se tiñen con hematoxilina seguido de la deshidratación con alcoholes: 1) etanol al 50% por 3 minutos 2) etanol al 70% por 3 minutos 3) etanol al 95% por 3 minutos 4) etanol al 100% en 2 ocasiones por 3

minutos cada una 5) 2 baños de xileno. Se montan en resina Permout y se observan al microscopio óptico. Una reacción colorida café indica una reacción positiva.

Procesamiento de Datos

Los resultados de cada una de las determinaciones se registraron en la hoja de recolección de datos. Después se concentró la información en una hoja de cálculo (Excel 2000, Microsoft, Palo Alto) para efectuar su análisis estadístico mediante el programa computado CSS (Statsof, Tulsa).

- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó estadística descriptiva de acuerdo a la distribución de los datos con medidas de tendencia central y de dispersión así como estadística analítica con prueba de T Student y U de Mann-Whitney y ANOVA según correspondió con nivel de significancia de 0.05.

Cálculo para el tamaño de la muestra de acuerdo para comparar dos proporciones de variables dicotómicas (estadígrafo de z) se utilizó para determinar la proporción de p1 (11%) y p2 (45.5%) con una diferencia esperada de 35%, con una β del 0.20 y una α de 0.05 bilateral para la expresión de p53 de los pacientes con papiloma nasal invertido vs carcinoma de células escamosas [21], total de 48 muestras de pacientes con papiloma nasal invertido. En este grupo se efectuaron las primeras mediciones para efectuar el cálculo de tamaño de la muestra definitivo de acuerdo a la variabilidad en la expresión que se identifique.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se solicitó el consentimiento informado, para la obtención de un fragmento de la muestra que se envió a patología durante su cirugía y que exclusivamente se utilizó para las determinaciones planteadas en este estudio, de todos aquellos pacientes con diagnóstico de papiloma nasal invertido, con recidiva y con carcinoma de células escamosas secundario a papiloma nasal invertido, así como de 1 paciente con carcinoma de células escamosas no ex papiloma nasal invertido y 2 pacientes con poliposis nasal como controles. De acuerdo con la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos se considera una investigación con riesgo menor al mínimo. Los procedimientos a realizar se apegan a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas. El posible beneficio de este estudio es identificar los factores que contribuyen a la recidiva o malignización del papiloma nasal invertido. Se garantizó la confidencialidad de la información ya que se utilizaron códigos y en caso de publicación no se identificará a los sujetos. El consentimiento se obtuvo

por los investigadores participantes (BBMV y EFSC). Los sujetos que se identificaron y que cumplieron con los criterios de selección, se le aclaró que las muestras solo se utilizaron para este estudio.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 48 expedientes para el análisis demográfico, agrupados en diferentes grupos. Se obtuvieron 14 expedientes con registros completos correspondientes a pacientes masculinos con diagnóstico de papiloma nasal invertido (PNI) que no presentaron recidiva, 6 de pacientes masculinos con PNI con recidiva, 5 de pacientes que presentaron malignización. Asimismo, se obtuvieron 14 expedientes de pacientes femeninos con diagnóstico de PNI que no presentaron recidiva y 9 que presentaron recidiva. Con respecto a las características basales de los pacientes entre los grupos fueron similares sin presentar diferencias estadísticamente significativas (t-student, $p > 0.05$). Se realizó la clasificación de acuerdo al género, masculino y femenino, posteriormente de acuerdo a la evolución presentada en pacientes con papiloma nasal invertido no recidivante, papiloma nasal invertido con recidiva, papiloma nasal invertido con malignización, se determinó la edad promedio y la desviación estándar de cada grupo. La edad promedio, en años, en la población estudiada fue de 56.4 (D.E. 12.4), mientras que para el género masculino fue de 57.6 (D.E. 11.6) y el femenino fue de 55 (D.E. 13.4). El género masculino sin recidiva mostró una edad promedio de 57.9 años (D.E. 11.7), el que presentó recidiva de 56.1 (D.E. 10), mientras que el grupo que presentó malignización fue de 58.2 (D.E. 15.2). El género femenino sin recidiva mostró una edad promedio de 53.7 (D.E. 15.1) y 57.2 en el grupo con recidiva (D.E. 10.7). No se reportan pacientes con malignización en el género femenino. TABLA 1

TABLA 1. Características generales de la población			
Edad (años)	TOTAL n=48 Promedio 56.4 D.E. 12.4 SIN RECIDIVA 55.8 (D.E. 2.97) CON RECIDIVA 56.6 (D.E. 0.7) CON MALIGNIZACIÓN 58.2 (15.2)	MASCULINO TOTAL n=25 Promedio 57.6 D.E. 11.6	SIN RECIDIVA n=14 Promedio 57.9 D.E. 11.7
			CON RECIDIVA n=6 Promedio 56.1 D.E. 10
			CON MALIGNIZACIÓN n=5 Promedio 58.2 D.E. 15.2
		FEMENINO TOTAL n=23 Promedio 55 D.E. 13.4	SIN RECIDIVA n=14 Promedio 53.7 D.E. 15.1
			CON RECIDIVA n=9 Promedio 57.2 D.E. 10.7
			CON MALIGNIZACIÓN n=0
Comorbilidades	TOTAL 54% (N=26/48) SIN RECIDIVA 61% (n=17/28) CON RECIDIVA 47% (n=7/15) CON MALIGNIZACIÓN 40% (n=2/5)	MASCULINO TOTAL 48% (n=12/25)	SIN RECIDIVA 64% (n=9/14)
			CON RECIDIVA 16% (n=1/6)
			CON MALIGNIZACIÓN 40% (n=2/5)
		FEMENINO TOTAL 60% (n=14/23)	SIN RECIDIVA 57% (n=8/14)
			CON RECIDIVA 66% (n=6/9)
			CON MALIGNIZACIÓN 0%

Con respecto a las comorbilidades, el 54% (n=26/48) de la población estudiada presentó alguna enfermedad asociada tales como Hipertensión arterial sistémica (HAS), Dislipidemia (DLD), Diabetes Mellitus 2 (DM2), Hiperplasia prostática benigna (HPB), Cardiopatía, Nefropatía, Neumopatía u otras. La población de género femenino presentó mayor prevalencia de comorbilidades (60% n=14/23) con respecto a la población de género masculino (48% n=12/25). De éste último, el género masculino presentó mayor prevalencia de comorbilidades en la población sin recidiva (64% n=9/14) que en los grupos con recidiva (16% n=1/6) y malignización (40% n=2/5). En el género femenino el grupo más afectado fue el que presentó recidiva (66% n=6/9) con respecto al que no presentó recidiva (57% n=8/14). TABLA 1 Las comorbilidades más frecuentemente encontradas son Hipertensión arterial sistémica y Diabetes mellitus 2. Se consideraron por separado las comorbilidades concurrentes en el mismo paciente. TABLA 2

TABLA 2. Frecuencia de comorbilidades			
Comorbilidades *(Hipertensión arterial sistémica = H.A.S./ Diabetes mellitus 2 = D.M.2/ Hiperplasia prostática benigna = H.P.B.)	TOTAL	MASCULINO	SIN RECIDIVA
		TOTAL	H.A.S. 4 Neuropatía 1 Otras 1
	H.A.S. :11 D.M.2 :7 Otras: 5 Dislipidemia: 3 Neuropatía: 1 Nefropatía: 1 H.P.B. :1 Cardiopatía: 1	H.A.S: 5 Neuropatía: 1 Nefropatía: 1 H.P.B: 1	CON RECIDIVA
			Nefropatía 1
		CON MALIGNIZACIÓN	H.A.S. 1 H.P.B. 1
		FEMENINO	SIN RECIDIVA
		TOTAL	H.A.S. 4 D.M.2 4 Otras 4 Dislipidemia 2
		D.M.2: 7 H.A.S: 6 Otras: 5 Dislipidemia: 3 Cardiopatía: 1	CON RECIDIVA
			D.M.2 3 H.A.S. 2 Cardiopatía 1 Dislipidemia 1 Otras 1

En cuanto a factores de riesgo como tabaquismo, éste se encontró positivo en el 31% de la población estudiada (n=15/48), suspendido [Ausencia de hábito tabáquico por 12 meses hasta la actualidad] en 13% (n=6/48) y negativo en 56% (n=27/48). Se encontró en los pacientes con papiloma nasal invertido tabaquismo positivo en 29% (n=8/28) y suspendido en 11% (n=3/28) de la población sin recidiva; positivo en 27% (n=4/15) y suspendido en 13% (n=2/15) de la población con recidiva y positivo en 60% (n=3/5), suspendido en 20% (n=1/5) en la población con malignización. Se encontró asociación positiva de tabaquismo para malignización del papiloma nasal invertido ($\chi^2, p < 0.05$). TABLA 3

TABLA 3 Exposición a factores de riesgo						
TABAQUISMO						
	SIN RECIDIVA		CON RECIDIVA		CON MALIGNIZACIÓN	
POSITIVO	29%	8/28	27%	4/15	60%	3/5
NEGATIVO	60%	17/28	60%	9/15	20%	1/5
SUSPENDIDO	11%	3/28	13%	2/15	20%	1/5
EXPOSICIÓN A AMBIENTE ADVERSO						
	SIN RECIDIVA		CON RECIDIVA		CON MALIGNIZACIÓN	
POSITIVO	43%	12/28	40%	6/15	80%	4/5
NEGATIVO	57%	16/28	60%	9/15	20%	1/5

El género masculino fue notablemente el que presentó mayor prevalencia de tabaquismo positivo (44% n=11/25) y suspendido (20% n=5/25) con respecto al género femenino (Negativo 78% n=18/23). TABLA 4

Tabla 4. Tabaquismo por género y evolución.			
Tabaquismo	TOTAL POSITIVO 31% (n=15/48) NEGATIVO 56% (n=27/48) SUSPENDIDO 13% (n=6/48)	MASCULINO POSITIVO 44% (n=11/25) NEGATIVO 36% (n=9/25) SUSPENDIDO 20% (n=5/25)	SIN RECIDIVA POSITIVO 35% (n=5/14) NEGATIVO 42% (n=6/14) SUSPENDIDO 21% (n=3/14)
			CON RECIDIVA POSITIVO 50% (n=3/6) NEGATIVO 33% (n=2/6) SUSPENDIDO 17% (n=1/6)
			CON MALIGNIZACIÓN POSITIVO 60% (n=3/5) NEGATIVO 20% (n=1/5) SUSPENDIDO 20% (n=1/5)
		FEMENINO POSITIVO 18% (n=4/23) NEGATIVO 78% (n=18/23) SUSPENDIDO 4% (n=1/23)	SIN RECIDIVA POSITIVO 21% (n=3/14) NEGATIVO 79% (n=11/14) SUSPENDIDO 0%
			CON RECIDIVA POSITIVO 11% (n=1/9) NEGATIVO 78% (n=7/9) SUSPENDIDO 11% (n=1/9)
			CON MALIGNIZACIÓN 0%

Con respecto a la exposición a ambiente adverso (humo de leña, solventes y derivados del benceno, polvo de hule e hidrocarburos, polvo de yeso y construcción, fibras textiles, anilinas), el 46% (n=22/48) de la población presentó dicho factor; 43% (n=12/28) de la población sin recidiva, 40% (n=6/15) en la población con recidiva y 80% (n=4/5) en la población con malignización, lo cual constituyó una asociación estadísticamente significativa (X^2 , $p < 0.05$). Los agentes involucrados más frecuentemente en la exposición a ambiente adverso fueron humo de leña (13% n=6/48), solventes y derivados del benceno (10% n=5/48) y polvo de hule e hidrocarburos (8% n= 4/48). TABLAS 3 y 5

Exposición a ambiente adverso	TOTAL 46% (n=22/48)	MASCULINO TOTAL 56% (n=14/25)	SIN RECIDIVA 42% (n=6/14)
			CON RECIDIVA 66% (n=4/6)
			CON MALIGNIZACIÓN 80% (n=4/5)
		FEMENINO TOTAL 34% (n=8/23)	SIN RECIDIVA 42% (n=6/14)
			CON RECIDIVA 22% (n=2/9)
			CON MALIGNIZACIÓN 0%

Los solventes y derivados del benceno, así como el polvo de hule e hidrocarburos constituyeron la mayor parte de los agentes causales de ambiente adverso en el género masculino (16% c/u), mientras que en el género femenino predominó el humo de leña (22%). TABLA 6

Tabla 6. Agentes implicados en exposición a ambiente adverso			
TOTAL	Humo de leña: 13% (n=6/48) Solventes y derivados del benceno: 10% (n=5/48) Polvo de hule e hidrocarburos: 8% (n=4/48) Polvo de yeso y construcción: 6% (n=3/48) Fibras textiles: 4% (n=2/48) Polvo de expedientes: 2% (n=1/48) Anilinas: 2% (n=1/48)	MASCULINO	SIN RECIDIVA Polvo de hule e hidrocarburos: 21%(n=3/14) Humo de leña:7%(n=1/14) Solventes y derivados del benceno: 7%(n=1/14) Polvo de yeso y construcción:7%(n=1/14)
		Solventes y derivados del benceno: 16% (n=4/25) Polvo de hule e hidrocarburos: 16% (n=4/25) Polvo de yeso y construcción: 8% (n=2/25) Humo de leña: 4% (n=1/25) Polvo de expedientes: 4% (n=1/25) Fibras textiles: 4% (n=1/25) Anilinas: 4% (n=1/25)	CON RECIDIVA Solventes y derivados del benceno: 33%(n=2/6) Polvo de yeso y construcción:16%(n= 1/6) Polvo de expedientes: 16%(n= 1/6)
			CON MALIGNIZACIÓN Solventes y derivados del benceno: 20%(n=1/5) Polvo de hule e hidrocarburos: 20%(n=1/5) Fibras textiles: 20%(n=1/5) Anilinas: 20%(n=1/5)
		FEMENINO	SIN RECIDIVA Humo de leña: 29%(n=4/14) Solventes y derivados del benceno: 7%(n=1/14) Polvo de yeso y construcción: 7%(n=1/14)
		Humo de leña: 22% (n=5/23) Solventes y derivados del benceno: 4% (n=1/23) Polvo de yeso y construcción: 4% (n=1/23) Fibras textiles: 4% (n=1/23)	CON RECIDIVA Humo de leña: 11%(n=1/9) Fibras textiles: 11%(n=1/9)

El tiempo de exposición a ambiente adverso, se encontró más prolongado en el caso de malignización, en el género masculino (promedio 336 meses, D.E. 65), con respecto al tiempo promedio de los casos de recidiva (229.5 meses D.E. 158.4) y sin recidiva (266 meses D.E. 180). En el género femenino el tiempo promedio de exposición a ambiente adverso fue mayor en los casos de recidiva (408 meses D.E. 526) con respecto al promedio en el grupo sin recidiva (186 meses D.E. 92.5). TABLA 7

TABLA 7. Tiempo de exposición a ambiente adverso (meses)			
	TOTAL PROMEDIO 263 D.E. 179	MASCULINO PROMEDIO: 276 D.E. 145.3	SIN RECIDIVA PROMEDIO: 266 D.E. 180
			CON RECIDIVA PROMEDIO: 229.5 D.E. 158.4
			CON MALIGNIZACIÓN PROMEDIO: 336 D.E. 65
		FEMENINO PROMEDIO: 241.5 D.E. 237.1	SIN RECIDIVA PROMEDIO: 186 D.E. 92.5
			CON RECIDIVA PROMEDIO: 408 D.E. 526

Con respecto al lado afectado, el derecho fue el más frecuentemente involucrado (56% n=27/48 vs 44% n=21/48), sin diferencia en género (M 56% n=14/25 vs F 57% n=13/23). TABLA 8

Tabla 8. Lateralidad del tumor			
	TOTAL DERECHO 56% (n=27/48) IZQUIERDO 44% (n=21/48)	MASCULINO TOTAL DERECHO 56% (n=14/25) IZQUIERDO 44% (n=11/25)	SIN RECIDIVA DERECHO 50% (n=7/14) IZQUIERDO 50% (n=7/14)
			CON RECIDIVA DERECHO 50% (n=3/6) IZQUIERDO 50% (n=3/6)
			CON MALIGNIZACIÓN DERECHO 80% (n=4/5) IZQUIERDO 20% (n=1/5)
		FEMENINO TOTAL DERECHO 57% (n=13/23) IZQUIERDO 43% (n=10/23)	SIN RECIDIVA DERECHO 57% (n=8/14) IZQUIERDO 43% (n=6/14)
			CON RECIDIVA DERECHO 56% (n=5/9) IZQUIERDO 44% (n=4/9)

La sintomatología referida al inicio del padecimiento actual y en el transcurso antes de la cirugía, de forma global se describe como primer lugar en frecuencia la obstrucción nasal con 96%, rinorrea hialina en 85%, sensación de retrodescarga en 27%, hiposmia en 23% y plenitud centrofacial en 20%. Se encontraron diferencias entre género masculino y femenino, siendo en el primero más frecuente la epistaxis, mientras que en el segundo grupo fue más frecuente la plenitud centrofacial. TABLA 9

Tabla 9. Sintomatología referida.				
TOTAL	Obstrucción nasal 96% (n=46/48) Rinorrea hialina 85% (n=41/48) Retrodescarga 27% (n=13/48) Hiposmia 23% (n=11/48) Plenitud centrofacial 20% (n=10/48) Prurito nasal 14% (n=7/48) Estornudos en salva 14% (n=7/48) Cefalalgia 13% (n=6/48) Algia facial 10% (n=5/48) Epistaxis 10% (n=5/48) Rinorrea sanguinolenta 4% (n=2/48) Prurito ocular 4% (n=2/48)	MASCULINO	SIN RECIDIVA	
			Obstrucción nasal 100% (n=25/25)	Obstrucción nasal 100% (n=14/14)
			Rinorrea hialina 84% (n=21/25)	Rinorrea hialina 100% (n=14/14)
			Retrodescarga 28% (n=7/25)	Hiposmia 30% (n=4/14)
			Hiposmia 24% (n=6/25)	Retrodescarga 21% (n=3/14)
			Epistaxis 16% (n=4/25)	Plenitud centrofacial 21% (n=3/14)
			Plenitud centrofacial 16% (n=4/25)	Epistaxis 21% (n=3/14)
			Prurito nasal 12% (n=3/25)	Prurito nasal 14% (n=2/14)
			Estornudos en salva 12% (n=3/25)	Estornudos en salva 14% (n=2/14)
			Algia facial 4% (n=1/25)	Rinorrea sanguinolenta 7% (n=1/14)
Rinorrea sanguinolenta 4% (n=1/25)	Prurito ocular 7% (n=1/14)			
Cefalalgia 4% (n=1/25)	CON RECIDIVA			
Prurito ocular 4% (n=1/25)	Obstrucción nasal 100% (n=6/6)			
	Rinorrea hialina 50% (n=3/6)			
	Retrodescarga 50% (n=3/6)			
	Hiposmia 33% (n=2/6)			
	Plenitud centrofacial 17% (n=1/6)			
	Algia facial 17% (n=1/6)			
	Epistaxis 17% (n=1/6)			
	Cefalalgia 17% (n=1/6)			
	CON MALIGNIZACIÓN			
	Obstrucción nasal 100% (n=5/5)			
	Rinorrea hialina 80% (n=4/5)			
	Retrodescarga 20% (n=1/5)			
	Prurito nasal 20% (n=1/5)			
	Estornudos en salva 20% (n=1/5)			
	SIN RECIDIVA			
FEMENINO	Rinorrea hialina 93% (n=13/14)			
Obstrucción nasal 91% (n=21/23)	Obstrucción nasal 86% (n=12/14)			
Rinorrea hialina 87% (n=20/23)	Plenitud centrofacial 29% (n=4/14)			
Retrodescarga 26% (n=6/23)	Algia facial 29% (n=4/14)			
Plenitud centrofacial 26% (n=6/23)	Hiposmia 29% (n=4/14)			
Hiposmia 22% (n=5/23)	Prurito nasal 21% (n=3/14)			
Cefalalgia 22% (n=5/23)	Retrodescarga 21% (n=3/14)			
Algia facial 17% (n=4/23)	Cefalalgia 21% (n=3/14)			
Prurito nasal 17% (n=4/23)	Estornudos en salva 14% (n=2/14)			
Estornudos en salva 17% (n=4/23)	Epistaxis 7% (n=1/14)			
Epistaxis 4% (n=1/23)	Rinorrea sanguinolenta 7% (n=1/14)			
Rinorrea sanguinolenta 4% (n=1/23)	Prurito ocular 7% (n=1/14)			
Prurito ocular 4% (n=1/23)	CON RECIDIVA			
	Obstrucción nasal 100% (n=9/9)			
	Rinorrea hialina 78% (n=7/9)			
	Retrodescarga 33% (n=3/9)			
	Plenitud centrofacial 22% (n=2/9)			
	Estornudos en salva 22% (n=2/9)			
	Cefalalgia 22% (n=2/9)			
	Prurito nasal 11% (n=1/9)			
	Hiposmia 11% (n=1/9)			

La escala de Krouse al momento del diagnóstico en general fue 1:8% (n:4/48), 2: 65% (n:31/48), 3: 23% (n:11/48), 4:4% (n:2/48). La escala más frecuente al momento del diagnóstico fue 2 en ambos géneros (M 60% n:15/25 vs F 70% n:16/23), seguido del 3 (M 24% n=6/25 vs F 21% n=5/23). Sólo se presentaron casos en escala 4 en casos con malignización. TABLA 10

TABLA 10. Escala de Krouse al momento del diagnóstico			
	TOTAL 1: 8% (n=4/48) 2: 65% (n=31/48) 3: 23% (n=11/48) 4: 4% (n=2/48)	MASCULINO TOTAL 1: 8% (n=2/25) 2: 60% (n=15/25) 3: 24% (n=6/25) 4: 8% (n=2/25)	SIN RECIDIVA 1: 7% (n=1/14) 2: 64% (n=9/14) 3: 29% (n=4/14) 4: 0%
			CON RECIDIVA 1: 0% 2: 67% (n=4/6) 3: 33% (n=2/6) 4: 0%
			CON MALIGNIZACIÓN 1: 20% (n=1/5) 2: 40% (n=2/5) 3: 0% 4: 40% (n=2/5)
		FEMENINO TOTAL 1: 9% (n=2/23) 2: 70% (n=16/23) 3: 21% (n=5/23) 4: 0% (n=0/23)	SIN RECIDIVA 1: 14% (n=2/14) 2: 64% (n=9/14) 3: 21% (n=3/14) 4: 0%
			CON RECIDIVA 1: 0% 2: 78% (n=7/9) 3: 22% (n=2/9) 4: 0%
			CON MALIGNIZACIÓN 0%

El manejo quirúrgico más frecuentemente realizado en general fue el abierto (71% n=34/48), seguido del combinado (21% n=10/48) y por último el endoscópico (8% n=4/48). Dicha tendencia se mantuvo en ambos géneros, no obstante, hubo un porcentaje mayor de cirugía endoscópica en el grupo de género masculino (12% n= 3/25 vs 4% n=1/23). El manejo combinado fue más frecuentemente utilizado en el grupo de género femenino (26% n=6/23) con respecto al masculino (16% n=4/25). El manejo abierto fue similar en ambos grupos en total (M 72% n=18/25 vs F 70% n=16/23). No obstante, el género masculino fue el único que presentó casos de malignidad, los cuales fueron manejados en el 100% mediante un abordaje abierto. TABLA 11

Tabla 11. Manejo quirúrgico realizado			
**Ver anexo 1.	TOTAL Abierto: 71% (n=34/48) Endoscópico: 8% (n=4/48) Combinado: 21% (n=10/48)	MASCULINO TOTAL Abierto: 72% (n=18/25) Endoscópico: 12% (n=3/25) Combinado: 16% (n=4/25)	SIN RECIDIVA Abierto: 79% (n=11/14) Endoscópico: 21% (n=3/14) Combinado: 0% (n=0/14)
			CON RECIDIVA Abierto: 33% (n=2/6) Endoscópico: 0% (n=0/6) Combinado: 67% (n=4/6)
			CON MALIGNIZACIÓN Abierto: 100% (n=5/5) Endoscópico: 0% (n=0/5) Combinado: 0% (n=0/5)
		FEMENINO TOTAL Abierto: 70% (n=16/23) Endoscópico: 4% (n=1/23) Combinado: 26% (n=6/23)	SIN RECIDIVA Abierto: 93% (n=13/14) Endoscópico: 7% (n=1/14) Combinado: 0% (n=0/14)
			CON RECIDIVA Abierto: 33% (n=3/9) Endoscópico: 0% (n=0/9) Combinado: 67% (n=6/9)

La forma en que se clasificó el manejo como abierto, endoscópico o combinado se explica en el ANEXO 1. A la derecha se reporta la cirugía realizada de acuerdo al registro en el expediente.

Anexo 1. Tabla 11.		
Abordaje empleado	Endoscópico	Resección endoscópico
	Abierto	M MDF (Maxilectomia medial via desguante facial) Caldwell Luc Caldwell Luc+Etmoidectomia anterior Reseccion endonasal Maxilectomia medial+Etmoidectomia anterior y posterior Caldwell Luc + Resección endonasal Caldwell Luc + Resección endonasal + Etmoidectomia anterior Maxilectomia medial+Etmoidectomia anterior y posterior+Esfenoidotomia Maxilectomia medial via Weber Ferguson Reseccion endonasal+Etmoidectomia anterior+Turbinectomia
	Combinado	Resección endoscópica + Abordaje abierto

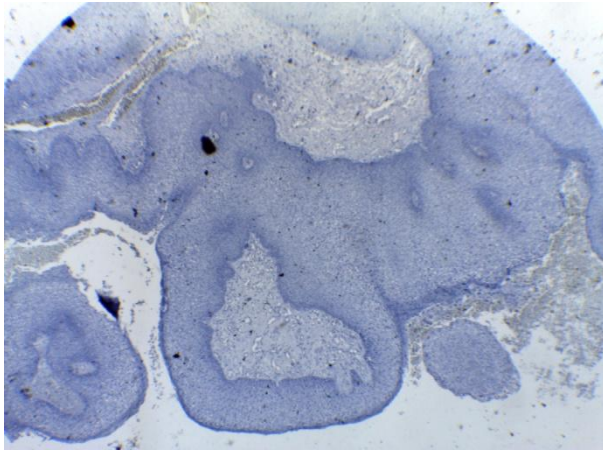
Con respecto a la evolución, se presentó un promedio de 2.6 recidivas (Moda 1, D.E. 2.7) con un tiempo de evolución de la sintomatología en cada recidiva de 2.2 años (D.E. 3.6). El rango de recidivas presentadas fue amplio, siendo desde 1 hasta 11. TABLA 12

Tabla 12. Evolución			
Número de recidivas y tiempo de evolución (años)	TOTAL	MASCULINO	NÚMERO DE RECIDIVAS PROMEDIO 3.33 (1-11) D.E. 5.5
	NÚMERO DE RECIDIVAS Promedio 2.6 Moda 1 D.E. 2.7		TIEMPO DE EVOLUCIÓN PROMEDIO 2.7 D.E. 4.1
	TIEMPO DE EVOLUCIÓN (AÑOS) Promedio 2.2 D.E. 3.6	FEMENINO	NÚMERO DE RECIDIVAS PROMEDIO 2.11 (1-6) D.E. 1.7
			TIEMPO DE EVOLUCIÓN PROMEDIO 1.9 D.E. 1.6

Se recabaron 30 muestras de patología, las cuales se encontraron en condiciones adecuadas para su proceso, tinción y análisis mediante inmunohistoquímica, las muestras correspondieron a 15 sujetos de género masculino y 15 femenino, los cuales se desglosaron de la siguiente manera: 9 sin recidiva, 3 con recidiva y 3 con malignización en el género masculino, 7 sin recidiva, 8 con recidiva y 0 con malignización en el género femenino. Algunos de los marcadores empleados (Ki67 y p53) marcaron positividad solamente en un caso, correspondiente a un caso del género femenino sin recidiva. Por otro lado, ninguno de los serotipos buscados ni TGF-beta resultaron positivos en ninguna de las muestras. Dichos resultados fueron corroborados mediante uso de testigos en los microarreglos. En el caso de TGF-beta y Ki 67 se empleó tejido proveniente de amígdala, mientras que en el caso de VPH se empleó un papiloma laríngeo. En el caso de p53 se empleó piel. No se encontró diferencia en la expresión de marcadores utilizados entre pólipos inflamatorios nasales ni carcinoma de células escamosas no originado en papiloma nasal invertido con respecto a papiloma nasal invertido sin recidiva, recidivante ni con malignización (ANOVA, $p > 0.05$) TABLA 13

Tabla 13. Inmunohistoquímica

Tabla 13. Inmunohistoquímica									
Expresión de antígenos de VPH (2/6/11/16/18/31/33/35/52/58) y de la expresión de factores de diferenciación celular (Ki67, p53, TNF-beta)	TOTAL VPH : 0 % P53 : 3% (n=1/30) Ki67 : 3% (n=1/30) TNF beta : 0 %	MASCULINO		SIN RECIDIVA n=9					
		n=15		VPH	0	P53	0		
		TOTAL		Ki67	0	TNF	0		
		VPH	0	beta	0	CON RECIDIVA n=3			
		P53	0	VPH	0	P53	0		
		Ki67	0	P53	0	Ki67	0		
		TNF beta	0	TNF	0	beta	0		
						CON MALIGNIZACIÓN n=3			
						VPH	0	VPH	0
						P53	0	P53	0
						Ki67	0	Ki67	0
						TNF beta	0	TNF beta	0
				SIN RECIDIVA n=7					
				VPH	0	VPH	0		
				P53	14% (n=1/7)	P53	14% (n=1/7)		
				Ki67	14% (n=1/7)	Ki67	14% (n=1/7)		
				TNF beta	0	TNF beta	0		
				CON RECIDIVA n=8					
				VPH	0	VPH	0		
				P53	0	P53	0		
				Ki67	0	Ki67	0		
				TNF beta	0	TNF beta	0		
				CON MALIGNIZACIÓN n=0					
				VPH	N.A.	VPH	N.A.		
				P53	N.A.	P53	N.A.		
				Ki67	N.A.	Ki67	N.A.		
				TNF beta	N.A.	TNF beta	N.A.		

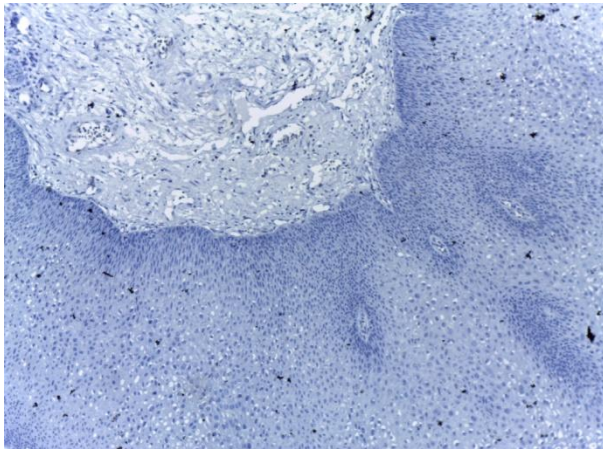


INMUNOHISTOQUÍMICA

VPH. Aumento 4X

Patrón homogéneo en el microarreglo.

Ausencia de positividad

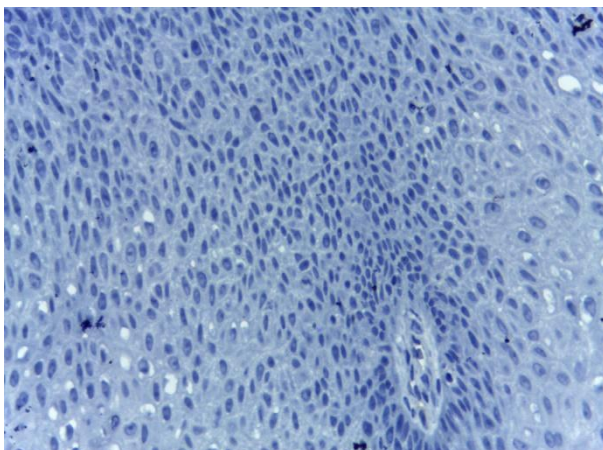


INMUNOHISTOQUÍMICA

VPH. Aumento 10X

Patrón homogéneo con atención a zonas basales y de transición en epitelio.

Ausencia de positividad.

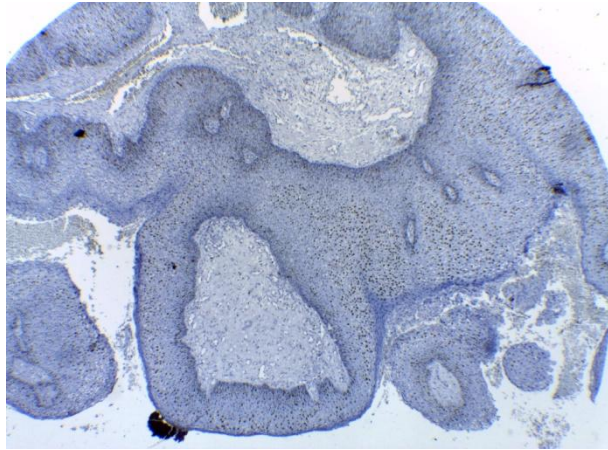


INMUNOHISTOQUÍMICA

VPH. Aumento 40X

Patrón homogéneo, con cambios en la relación núcleo-citoplasma.

Ausencia de positividad

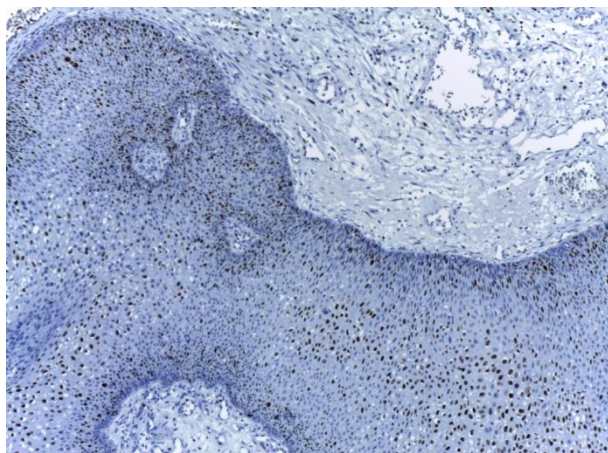


INMUNOHISTOQUÍMICA

Ki67. Aumento 4X

Patrón homogéneo en el microarreglo, positividad en estratos basales.

Hallazgos normales.

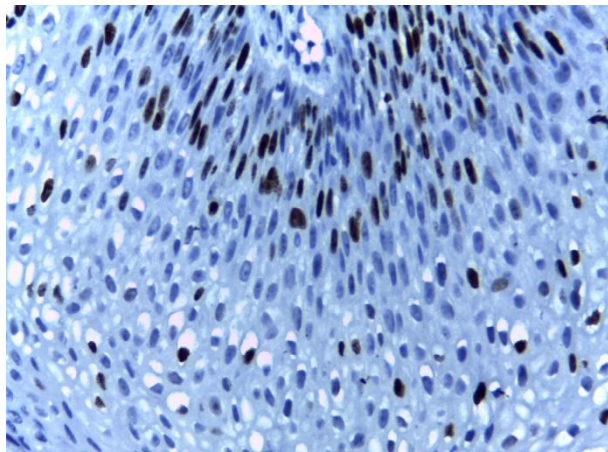


INMUNOHISTOQUÍMICA

Ki67. Aumento 10X

Positividad a nivel de estratos basales.

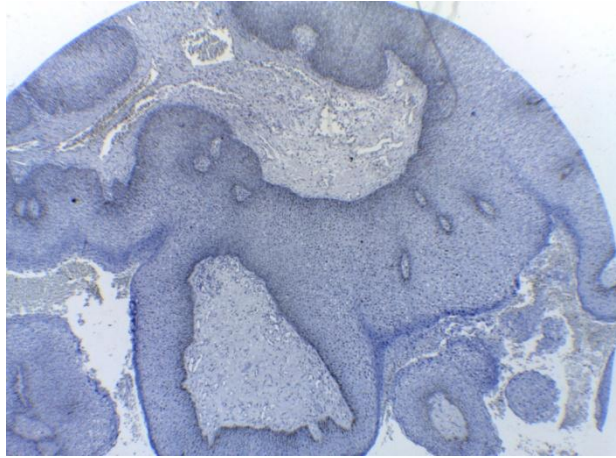
Hallazgos normales.



INMUNOHISTOQUÍMICA

Ki67. Aumento 40X

Ausencia de positividad.

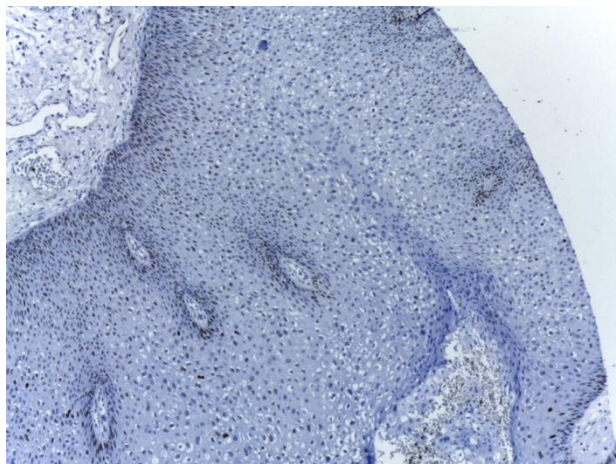


INMUNOHISTOQUÍMICA

P53. Aumento 4X

Patrón homogéneo en el microarreglo.

Sin evidencia de positividad.

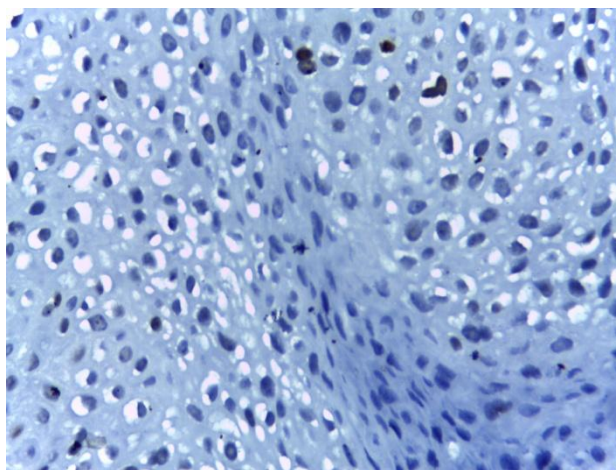


INMUNOHISTOQUÍMICA

P53. Aumento 10X

Patrón homogéneo.

Sin evidencia de positividad.



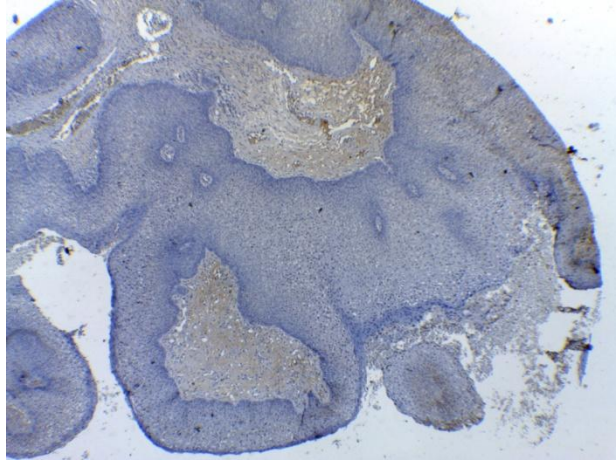
INMUNOHISTOQUÍMICA

P53. Aumento 40X

Patrón homogéneo.

Cambios en la relación núcleo-citoplasma.

Sin evidencia de positividad.



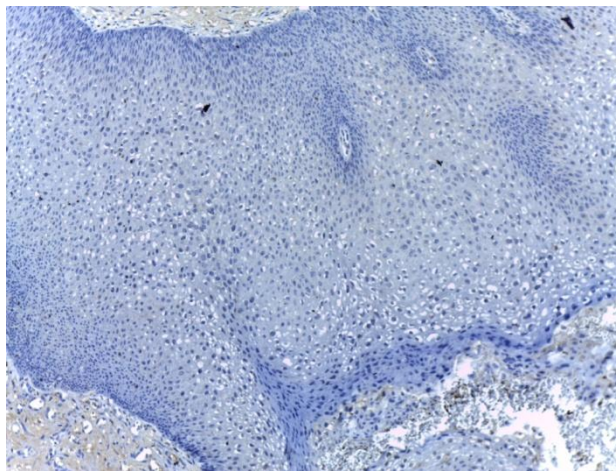
INMUNOHISTOQUÍMICA

TGF-Beta. Aumento 4X

Patrón homogéneo en el microarreglo.

Positividad en estrato epitelial.

Hallazgo normal.



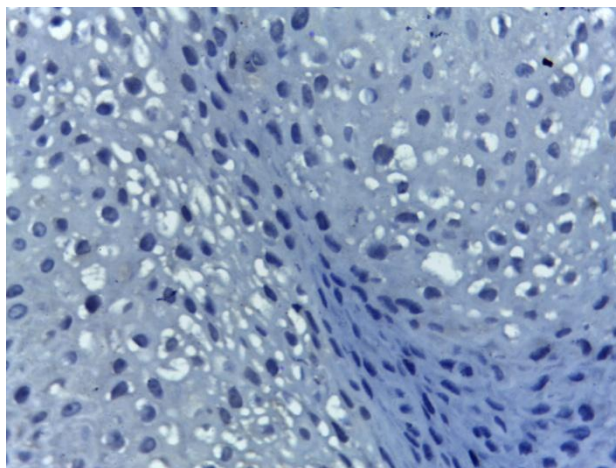
INMUNOHISTOQUÍMICA

TGF-Beta. Aumento 10X

Patrón homogéneo en el microarreglo.

Positividad en estrato epitelial.

Hallazgo normal.



INMUNOHISTOQUÍMICA

TGF-Beta. Aumento 40X

Patrón homogéneo en el microarreglo.

Positividad en estrato epitelial.

Hallazgo normal.

DISCUSIÓN

El papiloma nasal invertido continúa siendo objeto de diversos estudios para identificar los factores que se encuentran implícitos en su desarrollo, recidiva y malignización. El presente estudio buscó asociación entre antígenos de virus de papiloma humano (2/6/11/16/18/31/33/35/52/58) y de la expresión proteica de los marcadores TGF-beta, p53 y Ki67, así como su correlación clínica con la presencia o ausencia de algunos factores de riesgo previamente descritos, tales como tabaquismo, exposición a ambiente adverso.

La presencia o no de comorbilidades no parece asociarse a la recidiva o malignización del papiloma nasal invertido.[1][4][9][13][43]

Con respecto al tabaquismo, se encontró asociación con la malignización del papiloma nasal invertido, sin embargo, no se demostró su asociación como factor causal de recidiva, como se ha reportado en el estudio de Sung-Lyong y colaboradores.[4][7][9][41]

La exposición a ambiente adverso de igual forma, mostró asociación con malignización, al estar expuestos 80% de la muestra a algún tipo de factor ambiental adverso, no obstante, su relación con recidiva es menos clara.[3][36][40][41][45]

La escala de Krouse al momento del diagnóstico concuerda con lo reportado en la literatura mundial, siendo el 2 y el 3 los más frecuentes. No se encontró una diferencia significativa en la escala de Krouse al momento del diagnóstico y la recidiva, aunque los estadios de Krouse más avanzados se asociaron a malignización. [3][4][7][9][36].

El número de recidivas fue variable, presentando la mayoría de los pacientes una recidiva, aunque en algunos casos se reportaron 11 recidivas, secundarias, seguramente, al tipo de abordaje nasal empleado previamente (endonasal) asociado a mayor número de recidivas de este tumor. [3][4][7][9][10][12].

Si bien, el presente estudio no encontró relación causal con la recidiva y malignización del papiloma nasal invertido, no debe desestimarse la información que se desprende de él, ya que apoya la teoría, en auge reciente, de que la colonización por el virus del papiloma humano (VPH) constituye solamente una forma de colonización incidental, secundaria a la displasia que el tejido tumoral presenta, más que un evento desencadenante o perpetuante de recidiva o malignización del papiloma nasal invertido.[1][14][16][17][18]

La principal aportación de este estudio es con la relación del tabaquismo y los factores ambientales adversos con la evolución del papiloma nasal invertido, debido a que existe escasa información al respecto.[41][45][48]

CONCLUSIÓN

En el presente estudio no se encontró asociación de la presencia de antígenos de virus del papiloma humano 2/6/11/16/18/31/33/35/52/58 ni de la expresión proteica de los marcadores TGF-beta, p53 y Ki67 con la recidiva y malignización del papiloma nasal invertido, esto apoya la teoría de que la presencia de antígenos de virus de papiloma humano constituye una colonización incidental, contaminación o que al menos, no se asocia a la recidiva y malignización del papiloma nasal invertido.

Se encontró asociación de tabaquismo y exposición a ambiente adverso con la malignización del papiloma nasal invertido. Su asociación con la recidiva es menos clara.

BIBLIOGRAFÍA

1. But-Hadzik J et al. Sinonasal inverted papiloma associated with squamous cell carcinoma. *RadiolOncol* 2011; 45(4): 267-272.
2. Mumbuc S et al. Immunohistochemical analysis of PCNA, Ki67 and p53 in nasal polyposis and sinonasal inverted papillomas. *The Journal of International Medical Research*. 35: (237-241) 2007
3. Saha S et al. Inverted papilloma: A clinic-pathological dilemma with special reference to recurrence and malignant transformation. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 62(4): 354-359. Oct 2010
4. Wang X et al. Factors affecting recurrence of sinonasal inverted papilloma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012
5. Syrjänen K, Syrjzndn S. Detection of human papillomavirus in sinonasal carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Human Pathol*. 44(6): 983-991. Jun 13
6. Cannady SB et al. New staging system for sinonasal inverted papilloma in the endoscopic era. *Laryngoscope*. 117(7):1283-7. Jul 2007
7. Suh J, Alexander C. What are the surveillance recommendations following resection of sinonasal inverted papilloma? *The Laryngoscope* 124(9): 1981-1982, Sep 2014
8. Karligkiotis A et al. OncocyticSchneiderianpapillomas: Clinical behavior and outcomes of the endoscopic endonasal approach in 33 cases. *Head& Neck*. 36(5): 624-630. May 2014
9. Von Buchwald et al. Risks of malignancy in inverted papilloma of the nose and paranasal sinuses. *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery*. 15: 95-98, April 2007
10. Nudell J, Chiosea S, Thompson L. Carcinoma Ex-Schneiderian papilloma (malignant transformation): A clinicopathologic and immunophenotypic study of 20 cases combined with a comprehensive review of the literature. *Head and Neck Pathol*. 8:269-286. Feb 2014
11. Strojan P et al. Sinonasal inverted papilloma associated with malignancy: The role of human papillomavirus infection and its implications for radiotherapy. *Oral Oncology*. 48(3):216-218. Mar 2012

12. Mendenhall et al. Inverted papilloma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *American Journal of Clinical Oncology*.30: 250-563. Oct 2007
13. Tanvetyanon T et al. Survival outcomes of squamous cell carcinoma arising from sinonasal inverted papilloma: report of 6 cases with systematic review and pooled analysis. *Am J Otol* Jul 2008.
14. Kim JY et al. The prevalence of human papilloma virus infection in sinonasal inverted papilloma specimens classified by histological grade. *American Journal of Rhinology*. 21 (6): 664-669, Dec 2007
15. Lawson W, Schlecht N, Brandwein-Gensler M. The role of the human papillomavirus in the pathogenesis of Schneiderian inverted papillomas: An analytic overview of the evidence. *Head and Neck Pathology*. 2(2), 49-59. Jun 2008
16. Klemen J et al. In inverted papillomas HPV more likely represents incidental colonization than an etiological factor. *Virchows Arch*. 459, 529-538. 2011
17. Justice JM et al. Evidence that human papillomavirus causes inverted papilloma is sparse. *Allergy & Rhinology*. 4(12): 995-1001, Dec 2014
18. Govindaraj S, Wang H. Does human papilloma virus play a role in sinonasal inverted papilloma? *Current Opinion in Otolaryngology & Head & Neck Surgery*. 22(1):47-51. Feb 2014
19. Eggers G et al. Histological features and malignant transformation of inverted papilloma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2005) 262:263-268.
20. Fan GK, et al. Characteristics of nasal inverted papilloma and its malignant transformation: A study of cell proliferation and programmed cell death. *American Journal of Rhinology*. 20 (4): 360-363, Jun 2006
21. Oncel S et al. Evaluation of p53, p63, p21, p27, Ki-67 in paranasal sinus squamous cell carcinoma and inverted papilloma. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 63 (2) 172-177. Jun 2011
22. Katori H, Nozawa A, Tsukuda M. Cell proliferation, apoptosis, and apoptosis inhibition in malignant transformation of sinonasal inverted papilloma. *Acta Otolaryngologica*. 127(5): 540-546, 2007
23. Yung-An T et al. Evaluation of correlation of cell cycle proteins and Ki-67 interaction in paranasal sinus inverted papilloma prognosis and squamous cell carcinoma transformation. *Bio Med Research International*. Vol. 2014

24. Ikegawa K, Matsukuma S. Immunohistochemical study of p53 and Ki-67 in inverted papillomas and nasal polyps arising from nasal or paranasal regions. *The Japanese Journal of Clinical Pathology*.53(6) 499-503. 2005
25. Katori H, Nozawa A, Tsukuda M. Relationship between p21 and p53 expression, human papilloma virus infection and malignant transformation in sinonasal-inverted papilloma. *Clinical Oncology* 18 (4): 300-305. May 2006
26. Kim S et al. Pattern of expression of cell cycle-related proteins in malignant transformation of sinonasal inverted papilloma. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 25 (2): 75-81. Mar 2011
27. Katori H, Nozawa A, Tsukuda M. Markers of malignant transformation of sinonasal inverted papilloma. *European Journal of Surgical Oncology*. 31: 905-911, Oct 2005
28. Jiung C, Sheen-Yie F. Expression of epidermal growth factor receptor in the inverted papilloma and squamous cell carcinoma of nasal cavity. *European Archives of Otho-Rhino-Laryngology*. 265(8): 917-922, Aug 2008
29. Mehra R et al. Quantification of excision repair cross complementing group 1 (ERCC1) and survival in p-16 negative squamous cell head and neck cancers. *Clin Cancer Res*. 2013 December 1; 19(23): 6633–6643.
30. Lewis J et al. p16 positive oropharyngeal squamous cell carcinoma: An entity with a favorable prognosis regardless of tumor VPH status. *AmJSurgPathol*. 2010 August; 34(8)
31. Rampias T et al. Molecular profile of head and neck squamous cell carcinomas bearing p16 high phenotype. *Annals of Oncology* 24: 2124-2131, February 2013.
32. McKay SP. et al. Human papillomavirus (HPV) transcripts in malignant inverted papilloma are from integrated HPV DNA. *The Laryngoscope*, 115: 1428-1431. 2005
33. Depondt J et al. Nasal inverted papilloma expresses the muscle segment homeobox gene Msx2: possible prognostic implications. *Human Pathology*, 39 (3): 350-358, Mar 2008
34. Katori H, Nozawa A, Tsukuda M. Increased expression of matrix metalloproteinase-2 and 9 and human papilloma virus infection are associated with malignant transformation of sinonasal inverted papilloma. *Journal of Surgical Oncology*.93(1) 80-85. Jan 2006

35. Suzuki et al. Squamous cell carcinoma antigen production in nasal inverted papilloma. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 26 (5) 365-370. Sept 2012
36. Ridder GJ, Behringer S, Kayser G, Pfeiffer J. Malignancies arising in sinonasal inverted papillomas. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 87 (11) 783-790. 2008
37. Altavilla G et al. Expression of p53, p16, pRb, p21, p27, Cyclin D1, Ki67 and HPV DNA in sinonasal endophytic Schneiderian (inverted) papilloma. *Acta Oto-Laryngologica*, 129 (11) 1242:1249, 2009
38. Chi-Che H, et al. Desmoglein 3 is overexpressed in inverted papilloma and squamous cell carcinoma of sinonasal cavity. *The Laryngoscope* 120 (1) 26-29, Jan 2010
39. Gunia S, Liebe D, Koch D. Loss of basal cell keratin 14 reflects increased risk of recurrence in surgically resected sinonasal inverted papilloma. *J Clin Pathol*. 61 707-712. 2008
40. Kyubo et al. Sinonasal carcinoma associated with inverted papilloma: a report of 16 cases. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 40(4):125-129. June 2012
41. Sung-Lyong H et al. Smoking and malignancy in sinonasal inverted papilloma. *The Laryngoscope*. 123(5):1087-1091. May 13
42. Bit-Na Y et al. Inflammation and apoptosis in malignant transformation of sinonasal inverted papilloma: the role of the bridge molecules, cyclooxygenase-2, and nuclear factor kB. *American Journal of Otolaryngology Head and Neck Medicine and Surgery*. 34(1): 22-30. Jan 2013
43. Haerle S et al. Sinonasal carcinomas: Epidemiology, pathology and management. *Neurosurgery Clinics of North America*. 24(1): 39-49. Jan 2013
44. Pajor A, et al. The immunoexpression of CD34, Bcl-2, and Ki-67 antigens in sinonasal inverted papillomas. *American Journal of Rhinology & Allergy*, Vol. 28(1): 31-34, Feb 2014
45. Nomura K et al. Association between septal deviation and sinonasal papilloma. *The Tokohu Journal of Experimental Medicine*. 231 (4): 315-319. Dec 2013
46. Suh J, Palma-Díaz F, Bhuta S, Wang M. COX.2 overexpression in sinonasal inverted papiloma. *Allergy & Rhinology*. 3(12): 997-1000. Dec 2013
47. Matousek P et al. Squamous cell carcinoma antigen as a marker of sinonasal inverted papilloma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 271:535-538. Jun 2013

48. Kayhan B et al. Human papilloma virus and Epstein-Barr virus in sinonasal inverted papilloma. *Austin J Pathol & Lab Med.* 1(1):3. 2014

49. Aquino-Pérez C, Jurado F. Citoqueratinas en dermatología. *Dermatología Rev Mex* 2008; 52(6):254-62

50. Brown L et al. Desmoglein 3 promotes cancer cell migration and invasion by regulating activator protein 1 and protein kinase C-dependent-Ezrin activation. *Oncogene.* Jun 2013

51. Yung-An T, et al. Evaluation of correlation of cell cycle proteins and Ki-67 interaction in paranasal sinus inverted papilloma prognosis and squamous cell carcinoma transformation. *Biomed Research International.* Vol 104. Jun 2014.

52. Lou H, Fang J, Li P et al. Frequency, suppressive capacity, recruitment and induction mechanisms of regulatory T Cells in sinonasal squamous cell carcinoma and nasal inverted papilloma. *PLoS ONE* 10(5): May 2015.

ANEXOS

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Hoja de recolección

número:

Folio Patología:

Hospital:

Instrumento de medición

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE CENTRO MEDICO LA RAZA

“ASOCIACION DE FACTORES DE DIFERENCIACIÓN CELULAR Y SEROTIPO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO CON LA RECIDIVA Y MALIGNIZACIÓN DEL PAPILOMA NASAL INVERTIDO”

Favor de completar de acuerdo a la información señalada en el expediente clínico

1.- _____ Nombre:

2.- Número de afiliación: _____ 3.- Edad:

Peso y talla _____

4.- Sexo y Teléfono: _____

5. Tiempo de evolución de papiloma nasal invertido _____

6.- Clasificación tomográfica al momento del diagnóstico (Krouse)

7.- Manejo quirúrgico

8. Antecedentes señalados en historia clínica en el expediente (marcar con

una cruz):

Exposición a ambiente adverso SI___ NO___

Tabaquismo SI___ NO___

En caso de carcinoma de células escamosas, antecedente de papiloma nasal

invertido

SI___ NO___

Hoja de recolección patología número:

Folio Patología:

Hospital

9.- Código asignado a laminillas de esta muestra:

10.- Expresan receptores en la muestra:

VPH SI___ NO___

Serotipo _____

Ki67 _____

P53 _____

TGF-BETA _____

11. Escala de Krouse en la tomografía <3 meses al momento del diagnóstico:

T1 Restringido a cavidad nasal ___

T2 Restringido a seno etmoidal, porción medial y/o superior de seno maxilar ___

T3 Involucro de pared lateral o inferior de seno maxilar o seno frontal, o esfenoidal _

T4 Tumor más allá de nariz y senos paranasales. Enfermedad maligna

12. PRONÓSTICO

12.1 Presentó recidiva SI___ NO___

Número de recidivas posterior a manejo quirúrgico

Recibió radioterapia adyuvante SI___ NO___

Recibió quimioterapia adyuvante SI___ NO___

12.2 Presentó malignización SI___ NO___

Manejo realizado _____

ANEXO 2. FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION EN PROYECTOS DE INVESTIGACION CLINICA PARA ADULTOS.

HOSPITAL CENTRO MEDICO "LA RAZA".

Lugar y fecha_____.

Por medio de la presente acepto participar,

nombre:_____ en el proyecto de investigación

titulado **"ASOCIACION DE FACTORES DE DIFERENCIACIÓN CELULAR Y**

SEROTIPO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO CON LA RECIDIVA Y

MALIGNIZACIÓN DEL PAPILOMA NASAL INVERTIDO"que tiene como

objetivo identificar en pacientes con diagnóstico de papiloma nasal invertido la

asociación entre la expresión de dichos marcadores y el curso clínico, que

presentaron dichos pacientes, con registro ante el Comité Local de Investigación

con el número _____. El estudio consistirá de la revisión de los

registros en expedientes clínicos, muestras obtenidas de quirófano, estudios

radiodiagnósticos de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en la aplicación de una lista de cotejo para la identificación de factores ambientales, forma de clínica de presentación, estudios radiodiagnósticos al momento de presentación y la obtención de un fragmento de la muestra que se extrajo como parte del tratamiento quirúrgico de su enfermedad. En el caso de que usted sea paciente sin papiloma nasal invertido, o sin carcinoma de células escamosas secundario o no a papiloma nasal invertido, la muestra se tomará de cornete inferior.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de la participación en éste estudio, aún así, estaré pendiente y en contacto con el investigador Dra. B. Montaña V. (57245900 ext. 23446) ante la presencia de cualquier molestia.

El investigador principal se ha comprometido a darme la información oportuna sobre cualquier procedimiento, para 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.

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 del Instituto.

El investigador principal me ha dado seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque ésta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo. Se planea guardar muestras potencialmente útiles para otros estudios relacionados con la línea de investigación por un año más en el caso de que se generara alguna hipótesis de novo para este estudio, sin afectación del paciente o del paciente que no tiene papiloma nasal invertido ni carcinoma de células escamosas, por lo que requerimos en su caso su autorización.

_____ No autorizo que se tome la muestra

_____ Si autorizo que se tome la muestra sólo para este estudio.

_____ Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá

dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida

Cuauhtémoc 330 4to piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia

Doctores, México, D.F., C.P. 06720. Teléfono 55 56 27 69 00 extensión 21230,

Correo electrónico: comisión.etica@imss.gob.mx.

Nombre y firma

del paciente

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Bertha Beatriz Montaña Velázquez /o Enrique Fernando Serrano Cruz

Testigo

Nombre, dirección, relación y firma.

Testigo

Nombre, dirección, relación y firma