



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGIA Y CIRUGIA DE CABEZA Y CUELLO

REGISTRO R-2015-3502-157

TITULO:

“ASOCIACION DE EXPOSICION A HUMO DE TABACO, ALCOHOLISMO E INFECCION
POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO CON LAS DIFERENTES ETAPAS Y GRADO DE
MALIGNIZACION EN PACIENTES CON CÁNCER DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE
LARINGE”

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL GRADO DE LA ESPECIALIDAD DE
OTORRINOLARINGOLOGIA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

PRESENTA

DR. ALEJANDRO VIVEROS DOMINGUEZ

INVESTIGADOR RESPONSABLE

DR. SILVIO JURADO HERNANDEZ
JEFE DE SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGIA

MÉXICO D.F. FEBRERO DE 2016



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”

AUTORIZADA POR:

DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DRA LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE
CABEZA Y CUELLO

DR. SILVIO JURADO HERNÁNDEZ
JEFE DE SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y
CUELLO

DR SILVIO JURADO HERNÁNDEZ
INVESTIGADOR RESPONSABLE

DR. ALEJANDRO VIVEROS DOMÍNGUEZ
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE OTORRINOLARINGOLOGIA Y CIRUGIA DE
CABEZA Y CUELLO

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dr. Silvio Jurado Hernández

Jefe de Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

Hospital General Dr. Gaudencio Gonzalez Garza CMN La Raza

Matricula: 2861232

Correo electrónico: silviojurado@yahoo.com.mx

Tel: 55 83 36 46 Ext 24087

TESISTA

Dr. Alejandro Viveros Domínguez

Residente de 4o año de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

Hospital General Dr Gaudencio Gonzalez Garza CMN La Raza

Matricula: 98364317

Correo electrónico: alevid01@hotmail.com

Tel: 55 83 36 46 Ext 24087



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



"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 **03/11/2015**

DR. SILVIO JURADO HERNANDEZ

P R E S E N T E

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

ASOCIACION DE EXPOSICION A HUMO DE TABACO, ALCOHOLISMO E INFECCION POR VIRUS DE PAPILOMA HUMANO CON LAS DIFERENTES ETAPAS Y GRADO DE MALIGNIZACION EN PACIENTES CON CÁNCER DE CÉLULAS ESCAMOSAS DE LARINGE

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-2015-3502-157

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

Agradecimientos:

A Dios, por permitirme llegar a este momento, enriqueciendo con amor y bondad todas mis experiencias.

A mi padre, que siempre me acompaña y guía desde el cielo. Y es mi ejemplo para ser mejor persona y profesionalista.

A mi madre, que siempre ha estado a mi lado y me ha brindado de forma incondicional su amor, apoyo y paciencia.

Al Dr. Silvio Jurado, quien es un ejemplo a seguir como profesionalista y además de haber compartido su conocimiento, me ha brindado su amistad y confianza.

A todos los médicos y residentes del servicio con quienes tuve oportunidad de trabajar y aprender a lo largo de 4 años de mi formación como especialista.

ÍNDICE

RESUMEN.....	7
ANTECEDENES.....	7
JUSTIFICACION.....	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
HIPÓTESIS.....	14
OBJETIVOS.....	14
MATERIAL Y MÉTODOS.....	15
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	21
RECURSOS FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD	21
RESULTADOS.....	22
DISCUSIÓN.....	22
CONCLUSIONES.....	22
REFERENCIAS	19

RESUMEN

A nivel mundial el cáncer de laringe ocupa el lugar número 20 de las neoplasias malignas de cabeza y cuello. Es el cáncer más frecuente de cabeza y cuello en los Estados Unidos, con una incidencia anual de 10 mil casos nuevos. Los estudios epidemiológicos recientes han identificado nuevos factores de riesgo como la susceptibilidad racial, nivel socioeconómico, la dieta, higiene oral, exposición laboral, infecciones virales (VPH). Ha cobrado gran estudio el estudio del virus de papiloma humano en las neoplasias malignas de cabeza y cuello debido a que se ha encontrado como agente causal directo en neoplasias malignas de cavidad oral y orofaringe. En la literatura se reporta una frecuencia de infección de VPH asociado a cáncer de faringe y laringe que va del 8-83% incluyendo serotipos oncogénicos y no oncogénicos. La frecuencia de infección por VPH en laringes de personas sanas va del 7-64%. Lo anterior, no ha permitido establecer una conclusión sólida al respecto.

OBJETIVOS Asociar el tabaquismo, alcoholismo e infección por virus del Papiloma Humano con las diferentes etapas y grado de malignización en pacientes con cáncer de células escamosas de laringe.

MATERIAL Y MÉTODOS Tipo de estudio transversal analítico de los expedientes de pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma de células escamosas de laringe del servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello en el Hospital General Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza. Se realizará un análisis comparativo de las diferencias en las frecuencias de tabaquismo, alcoholismo e infección por virus de papiloma humano con las etapas y grados de malignización.

RESULTADOS: Se observó en el presente estudio que había una diferencia significativa en cuanto al consumo de alcohol (7.83 $p < 0.005$) con la etapa clínica. Se encontró una prevalencia de infección por virus de papiloma humano del 8% no siendo significativa en comparación con los grupos de cáncer de laringe.

CONCLUSIONES: el mayor riesgo observado en nuestro grupo de pacientes con la etapa clínica de la enfermedad es el consumo de alcohol.

ANTECEDENTES

A nivel mundial el cáncer de laringe ocupa el lugar número 20 de las neoplasias malignas de cabeza y cuello. Es el cáncer más frecuente de cabeza y cuello en los Estados Unidos, con una incidencia anual de 10 mil casos nuevos.¹⁰ La mortalidad a 5 años se reporta del 30-64%, dependiendo del subsitio afectado.^{3,10} En México, el carcinoma de células escamosas en cabeza y cuello ocupa alrededor del 5% de todas las neoplasias, y es el tipo de cáncer más frecuente en laringe. La mayoría de los casos que son diagnosticados en nuestro país son avanzados¹⁵

El tipo histológico más frecuente del cáncer de laringe es el carcinoma de células escamosas². El grado de diferenciación de las células, se clasifica en: bien, moderadamente y pobremente diferenciado, sirviendo como factor pronóstico para la enfermedad.¹⁶

El cáncer de laringe tiene un pico de incidencia entre la sexta y séptima década de la vida, con un predominio en hombres.^{1, 2, 3} Las neoplasias que se originan de la glotis se presentan con disfonía, lo que permite un diagnóstico temprano y un mejor pronóstico, en cambio las neoplasias originadas en la supraglotis pueden pasar inadvertidas hasta etapas clínicas más avanzadas.²

El Comité Americano Conjunto en Cáncer, AJCC por sus siglas en inglés, clasifica al cáncer de laringe de acuerdo al subsitio afectado, tamaño del tumor, ganglios linfáticos afectados y presencia de metástasis a distancia:

Tumor primario (T)

TX El tumor primario no puede ser evaluado

T0 No hay evidencia de tumor primario

Tis Carcinoma in situ

Supraglotis

T1 Tumor limitado a la supraglotis con movilidad normal de las cuerdas vocales

T2 El tumor invade la mucosa de un subsitio adyacente de la supraglotis o glotis o región fuera de la supraglotis (por ejemplo, mucosa de la base de la lengua, vallecule, pared medial del seno piriforme) sin fijación de la laringe

T3 Tumor limitado a la laringe con fijación de las cuerdas vocales y / o invade cualquiera de los siguientes: área poscricoide tejidos preepiglótico, espacio paraglótico, y / o la corteza interna del cartílago tiroideo

T4a Enfermedad local moderadamente avanzada

El tumor invade a través del cartílago tiroideo y / o invade los tejidos más allá de la laringe (por ejemplo, la tráquea, los tejidos blandos del cuello, incluyendo profunda del músculo extrínseco de la lengua, los músculos de la correa, la tiroides o el esófago)

T4b Enfermedad local muy avanzada

El tumor invade el espacio prevertebral, envuelve la arteria carótida o invade las estructuras mediastínicas

Glottis

T1 se limita a la de las cuerdas vocales (puede implicar anterior o comisura posterior) con movilidad normal

T1a limita a una de las cuerdas vocales

T1b involucra ambos pliegues vocales

T2 El tumor se extiende a la supraglotis y / o subglottis, y / o con deterioro de la movilidad de las cuerdas vocales

T3 Tumor limitado a la laringe con fijación de las cuerdas vocales y / o invasión de paraglótico espacio, y / o corteza interna del cartílago tiroideo

T4a Enfermedad local moderadamente avanzada

T4b Enfermedad local muy avanzada

Subglottis

T1 Tumor limitado a la subglottis

T2 El tumor se extiende a la cuerda vocal (s) con movilidad normal o deteriorada.

T3 Tumor imited a la laringe con fijación de las cuerdas vocales.

T4a Enfermedad local moderadamente avanzada

T4b Enfermedad local muy avanzada

Ganglios linfáticos regionales (N)

NX ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse

N0 No linfáticos regionales metástasis

N1 Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, 3 cm o menos en su mayor dimensión

N2a Metástasis en un solo ganglio linfático ipsilateral, más de 3 cm pero no más de 6 cm en su mayor dimensión

N2b Metástasis en múltiples ganglios linfáticos ipsilaterales, ninguno más de 6 cm en su mayor dimensión

N2c Metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, ninguno más de 6 cm en su mayor dimensión

N3 Metástasis en un ganglio linfático más de 6 cm en su mayor dimensión

Metástasis a distancia (M)

MX metástasis a distancia no puede evaluarse

M0 sin metástasis distante

M1 Metástasis a distancia

Con estos datos la AJCC divide en cuatro estadios clínicos (Tabla 1) al cáncer de laringe. Los estadios I y II comprenden el cáncer temprano, mientras que los estadios III y IV el cáncer avanzado, esta división tiene importancia en el tratamiento y pronóstico.

Es de interés identificar los factores de riesgo para reducirlos y disminuir la incidencia de esta enfermedad.¹⁰ Hay factores bien establecidos como el tabaquismo y el consumo de alcohol, sin embargo, hay factores controversia como infecciones virales, ambientales, genéticos, ocupacionales y dietéticos.¹⁰ Los cambios en su incidencia están en relación a los cambios en el consumo del tabaco y alcohol.⁴

Los vapores y partículas presentes contenidos en los productos de tabaco y en bebidas alcohólicas han sido estudios ampliamente en los cuatro continentes.³ Los estudios

epidemiológicos de cáncer de cabeza y cuello, clasifican el hábito de tabaquismo en fumadores, ex fumadores y no fumadores, así mismo, interrogan la duración en años del tabaquismo, el número de cigarrillos fumados al día y el número de años de haberlo suspendido en caso de no fumadores.¹¹ Únicamente para el tabaquismo el riesgo relativo muestra una relación dosis respuesta de 20 veces mayor riesgo que no fumadores, cuando se consumen más de dos paquetes al día por varias décadas.³

El riesgo de presentar cáncer de laringe aumenta en función de la duración del tabaquismo 23% por cada 5 años (OR 1.23) y aumenta 4 veces más por cada paquete (OR 3.86). El suspender el tabaquismo disminuye el riesgo de presentar cáncer de laringe, alcanzando el máximo de reducción a los 15 años, sin que desaparezca por completo.^{2, 7, 10}

El efecto del alcohol aumenta el riesgo de presentar cáncer de laringe con una RM 1.97, la intensidad del consumo de alcohol aumenta 17% de desarrollar cáncer. Este riesgo es proporcional a la cantidad de consumo de alcohol^{2, 4, 8, 10} Los estudios sobre el consumo de alcohol clasificación a los participantes en no bebedores o bebedores ocasionales (<12.5g etanol = < 1 bebida), consumo moderado (>12.5 <50 g etanol = >1 <4 bebidas) y consumo alto (>50g etanol = >4 bebidas)⁷

El efecto sinérgico de estos dos factores tiene un riesgo relativo de 20-50 veces mayor, encontrando variaciones en la forma de consumir el tabaco y el tipo de destilado de alcohol, encontrando con más riesgo el tabaco negro, cigarrillos sin filtro y licores.^{2, 8}

Los mecanismos conocidos de la carcinogénesis alcohólica son deficiencias nutricionales e hipovitaminosis, factores metabólicos, deficiencia de células T y de su actividad mitótica, irritación local, potencialización y solvencia de los carcinógenos del tabaco, lo que promueve su penetración en la mucosa, desregulación del sistema enzimático del citocromo p450, enzima que promueve el cambio de procarcinógeno a carcinógeno, disminuye la actividad de las enzimas reparadoras de ADN e incrementa el daño cromosómico, e incrementa los niveles séricos de acetaldehído (principal irritante y carcinógeno de la mucosa de la vía aero-digestiva superior).^{2, 8, 10}

Los estudios epidemiológicos recientes han identificado nuevos factores de riesgo como la susceptibilidad racial, nivel socio económico, la dieta, higiene oral, exposición laboral, infecciones virales (VPH).^{1, 2, 4}

La enfermedad por reflujo gastroesofágico ha atraído atención por su alta prevalencia en pacientes con cáncer de laringe como un posible factor de riesgo (OR 2.37), sin embargo los estudios al respecto pueden estar sujetos de sesgos, ya que los factores demográficos generales pueden afectar la prevalencia de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.¹⁰

Se ha reportado que el cáncer de laringe es un tipo de cáncer con un gradiente socio económico, con alta prevalencia en personas que se desempeñan en el trabajo con químicos, pieles, textiles, metales, construcción, transportistas y electricistas.^{2, 3, 14}

Ha cobrado gran estudio el estudio del virus de papiloma humano en las neoplasias malignas de cabeza y cuello debido a que se ha encontrado como agente causal directo en neoplasias malignas de cavidad oral y orofaringe. Existen más de 200 tipos de papilomavirus, se clasifican de acuerdo a su potencial oncogénico en alto grado por ejemplo VPH 16, 18, 31, 33 y 45; los de bajo grado VPH 6 y 11 que se asocian a lesiones intraepiteliales de bajo grado o papiloma laríngeos.^{1, 3, 6}

El virus del papiloma carece de envoltura, es un ADN virus de doble cadena con una cápside icosaedra. El ADN de 8kb de doble cadena, codifica dos proteínas estructurales L1 y L2, y seis proteínas tempranas E1-E7. E6 y E7 interfieren activamente en el ciclo celular, apoptosis y mantenimiento de la estabilidad cromosomal al interactuar con las proteínas supresoras de tumores p53 y pRB, siendo los genes más importantes en el desarrollo de cáncer.^{6, 10, 13}

En la literatura se reporta una frecuencia de infección de VPH asociado a cáncer de faringe y laringe que va del 8-83% incluyendo serotipos oncogénicos y no oncogénicos. La frecuencia de infección por VPH en laringes de personas sanas va del 7-64% Lo anterior, no ha permitido establecer una conclusión sólida al respecto.^{1, 5, 9, 10}

JUSTIFICACIÓN

Los estudios epidemiológicos de Carcinoma de Células Escamosas en cabeza y cuello han mostrado resultados alarmantes. Para el año 2016, la Sociedad Americana Contra El Cáncer plantea que sólo en los Estados Unidos serán diagnosticados alrededor de 13,560 nuevos casos de cáncer de laringe (10,720 hombres y 2,840 mujeres). Aproximadamente 3,640 personas (2,890 hombres y 750 mujeres) morirán debido a esta enfermedad. El consumo de tabaco es el factor de riesgo más importante para el cáncer de cabeza y cuello (incluyendo cáncer de laringe). El riesgo de padecer esta enfermedad es mucho mayor en los fumadores que en las personas que no fuman. El consumo moderado o elevado de bebidas alcohólicas, también aumenta el riesgo de este tipo de cáncer. Las personas que consumen tabaco y alcohol tienen un riesgo incrementado. La infección con ciertos tipos de VPH también constituye un importante factor de riesgo para el padecimiento de cáncer de laringe, según se ha reportado con anterioridad.

A pesar de que estos puntos son ampliamente conocidos como factores de riesgo para el cáncer de células escamosas de laringe, en nuestro servicio no existe un estudio previo al respecto, que sea referente de nuestra población. El presente estudio pretende contribuir al conocimiento general en nuestra institución, permitiéndonos efectuar maniobras preventivas para tratar la enfermedad.

Con estos antecedentes, consideramos de gran relevancia estudiar la confluencia de estos 3 factores en la presentación del cáncer de células escamosas de laringe.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la asociación que existe entre el tabaquismo, el alcoholismo y la infección por virus de Papiloma Humano con las diferentes etapas y grado de malignización en pacientes con carcinoma de células escamosas de laringe?

HIPOTESIS

El tabaquismo, alcoholismo e infección por virus del Papiloma Humano se asocian con las diferentes etapas y grados de malignización en pacientes con carcinoma de células escamosas de laringe.

Hipótesis nula: No existe asociación entre el tabaquismo, alcoholismo e infección por virus del Papiloma Humano y las diferentes etapas y grados de malignización en pacientes con carcinoma de células escamosas de laringe.

OBJETIVOS

General

Asociar el tabaquismo, alcoholismo e infección por virus del Papiloma Humano con las diferentes etapas y grado de malignización en pacientes con cáncer de células escamosas de laringe.

Específicos

- Evaluar la prevalencia del tabaquismo y alcoholismo en pacientes con cáncer de células escamosas de laringe.
- Describir las frecuencias de las diferentes etapas y grado de malignización de los pacientes con cáncer de células escamosas de laringe.
- Identificar la presencia o serotipo del virus de papiloma humano en pacientes con cáncer de células escamosas de laringe.
- Describir la distribución de la edad, sexo, ocupación, presencia de reflujo gastroesofágico, grado de malignización, subsitio afectado de la laringe y la etapa clínica de la enfermedad, en este grupo de estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Transversal analítico

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Expedientes de pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma de células escamosas de laringe del servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello en el Hospital General Gaudencio González Garza, Centro Médico Nacional La Raza.

LUGAR DE ESTUDIO

Servicio de Otorrinolaringología Hospital General Dr Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional "La Raza".

CITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Expedientes de pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma de células escamosas de laringe
2. Hombres y Mujeres
3. Mayores de 16 años

CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

1. Ausencia de expediente clínico
2. Información insuficiente en el expediente clínico

VARIABLES DEL ESTUDIO

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Definición Operativa	Clasificación
Fumador	Aquel que consume tabaco de forma habitual.	Consumo de tabaco por parte del paciente registrado en el expediente clínico	Cualitativa dicotómica
Alcoholismo	Aquel que consume destilados de etanol de forma habitual	Consumo de alcohol por parte del paciente registrado en el expediente clínico	Cuantitativa, discontinua
Serotipo de VPH	Variedad del virus de papiloma humano	De acuerdo al resultado de la prueba con hematoxilina eosina con inmunohistoquímica	Cualitativa nominal
Grado de diferenciación	Grado en el que las células neoplásicas conservan las características de maduración a otras semejantes	De acuerdo a lo registrado por la valoración del patólogo en el reporte de la biopsia.	Cualitativa nominal
Etapa Clínica	Etapa de la enfermedad dada por el tamaño del tumor, ganglios linfáticos regionales y metastasis a distancia.	De acuerdo a lo registrado en el expediente, obtenido de los estudios complementarios realizados al momento del diagnóstico.	Cualitativa dicotómica
Presencia de reflujo gastro esofágico	Datos clínicos compatibles con incompetencia del esfínter esofágico inferior.	De acuerdo a lo referido por el paciente, registrado en el expediente.	Cualitativa dicotómica
VARIABLES DEMOGRÁFICAS			
Edad	lapso de tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta el momento o instante que se estima de existencia de una persona.	Edad de acuerdo con lo que informó el paciente al momento del diagnóstico.	Cuantitativa, continua
Sexo	Condición de tipo orgánica, diferencia física y conductual que distingue a los organismos individuales en dos grupos: hombre y mujer.	Se registra tomando en cuenta los últimos dos dígitos de la afiliación, así como lo registrado en el expediente	Cualitativa dicotómica
Ocupación	Conjunto de funciones, obligaciones y tareas que desempeña un individuo en su trabajo, oficio o puesto de trabajo.	De acuerdo a lo registrado en el expediente.	Cualitativa nominal

Variables independientes

Tabaquismo, Alcoholismo e Infección por virus de Papiloma Humano en pacientes con cáncer de células escamosas de laringe.

Variables dependientes

Etapas y grados de malignización del cáncer de células escamosas de laringe.

Variables intervinientes

Características clínicas de los pacientes, edad, sexo, años de estudio, presencia de reflujo gastroesofágico y el subsitio afectado de la laringe.

DESARROLLO DEL ESTUDIO

Revisión del expediente clínico:

Se capturan datos socio-demográficos: edad y sexo.

Del expediente clínico se identifican y capturan el historial de tabaquismo y alcoholismo.

Se capturan los datos de la historia clínica como:

- Etapa clínica de la enfermedad
- Subsitio afectado de la laringe
- Presencia de reflujo gastroesofagico
- Grados de malignización
- Infección por papiloma humano o serotipos del virus del papiloma humano.

Las etapas clínicas de la enfermedad se clasificarán en base a la Guía de Referencia Rápida para la clasificación o estadificación TNM de la Academia Americana de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello (cuarta edición) en etapas I, II, III y IV. Posteriormente y con fines comparativos, estas etapas se agruparán de la siguiente manera:

- Etapas I y II: Tempranas
- Etapas III y IV: Avanzadas

Los grados de malignización serán categorizados en:

- G1: Bien diferenciado
- G2: Moderadamente diferenciado
- G3: Pobremente diferenciado

El virus de papiloma humano se identificará con la tinción de hematoxilina / eosina (H&E) e inmunohistoquímica (IHQ), las piezas quirúrgicas serán fijadas en Formaldehído al 3.7 - 4.0 % amortiguado con buffer de fosfatos e incluidas en medio para tejido compuesto de parafina purificada y polímeros plásticos con pesos moleculares regulados, punto de fusión de 56° C enriquecida con DMSO. Se realizarán cortes a 2µ, los cuales serán utilizados para la interpretación histopatológica con H&E así como para la inmunotinción empleando el sistema de detección de proteínas libre de Biotina EPOS/HRP por sus siglas en inglés (Enhanced Polymer One Step/ Horseradish Peroxidase), para el desenmascaramiento de epítopes se utilizó Target Retrieval Solution cat. S1699 (Dako Corporation, Carpintería Calif. USA), para bloquear la actividad de la peroxidasa endógena las muestras serán tratadas con peróxido de Hidrógeno al 0.9% en medio acuoso por 5 minutos, posteriormente la muestra se incubó por 45 minutos con el anticuerpo monoclonal anti VPH, dilución 1:50 clona K1H8 (Dako Corporation, Carpintería Calif. USA). La muestra será incubada con el anticuerpo secundario y con el polímero/peroxidasa Bond™ Polymer Refine Detection por 10 minutos c/u, (Leica Biosystems Newcastle Ltd, United Kingdom), para visualizar la reacción se utilizará como sustrato 3,3'-deaminobencidina-H₂O₂, (Biocare Medical CA USA) misma que será monitoreada al microscopio.

TAMAÑO DE MUESTRA

El tamaño de la muestra fue calculado según la fórmula para comparar dos proporciones:

$$n = \frac{(p_1q_1 + p_2q_2)(K)}{(p_1 - p_2)^2}$$

Dando como resultado, que se necesitan 31 Pacientes por Grupo

Dónde:

p1: Proporción de pacientes en etapa temprana con infección del virus = **0.67**

q1: Frecuencia de pacientes en etapa temprana sin infección del virus:= **1 - p1= 0.33**

p2: Proporción de pacientes en etapa avanzada con infección del virus = **0.32**

q2: Frecuencia de pacientes en etapa avanzada sin infección del virus = **1 - p2= 0.68**

K: Confianza de 95%: $\alpha = 5\%$ (0.05), $Z\alpha = 1.645$ Poder (1- β), si beta = 10% (1-.20 = .90 o 90%): **8.6**

ANALISIS ESTADISTICO

Las variables cualitativas se expresaran en frecuencias y porcentajes, las variables cuantitativas en medias y frecuencias.

La comparación entre variables cuantitativas se realizará con la prueba estadística t student para muestras independientes y las comparaciones entre variables cualitativas con la prueba Chi².

Se realizará un análisis comparativo con la prueba estadística Chi² de las diferencias en las frecuencias de tabaquismo, alcoholismo e infección por virus de papiloma humano con las etapas y grados de malignización, de los siguientes subgrupos:

A1.- Pacientes con Tabaquismo

A2.- Pacientes sin Tabaquismo

B1.- Pacientes con Alcoholismo

B2.- Pacientes sin Alcoholismo

C1.- Pacientes positivos al virus de papiloma humano

C2.- Pacientes negativos al virus de papiloma humano

Se realizará el cálculo de la correlación de Pearson e Intervalo de Confianza al 95% para la relación entre el tabaquismo, alcoholismo e infección del virus de papiloma humano como factores de riesgo para las diferentes etapas del cáncer de células escamosas de laringe.

Un valor de $p \leq 0.05$ será considerado estadísticamente significativo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los procedimientos a realizar se apegarán a las normas éticas, la Declaración de Helsinki y sus enmiendas. Se garantizará la confidencialidad de la información ya que se utilizarán códigos y en caso de realizarse la publicación de resultados no se identificará a los sujetos incluidos en el estudio. El protocolo se considera un estudio categoría I según la Ley General de Salud, en Materia de Investigación para la Salud por lo que no requiere consentimiento informado.

RECURSOS FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

El investigador asociado recolectará la información asentada en los expedientes de los pacientes. El investigador responsable y asociado, realizarán el análisis de la información obtenida. El presente trabajo es factible ya que es de tipo observacional, no ocasiona gastos adicionales, ni requiere de capacitación especial de los investigadores.

RESULTADOS

Entre el periodo de 2012-2015 se encontraron 76 casos con diagnóstico de cáncer de laringe. Todos los casos cuentan con diagnóstico confirmado por patología de carcinoma de células escamosas; 42 casos en estadios I-II (cáncer temprano); 34 casos en estadios III-IV (cáncer avanzado). Se excluyeron 15 casos por no contar con información completa en el expediente clínico.

Al estadio I corresponden 30 casos (49.1%), 5 (8.2%) al estadio II, 14 (22.9%) al estadio III y 12 (19.7%) al estadio IV. El promedio de edad al momento de diagnóstico fue de 69.5 años con un rango de 43-92 años.

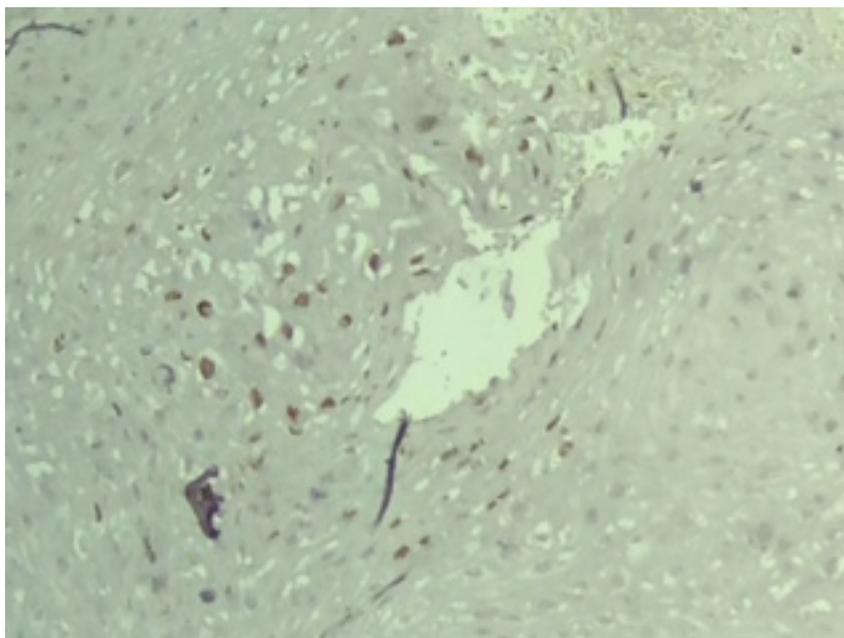
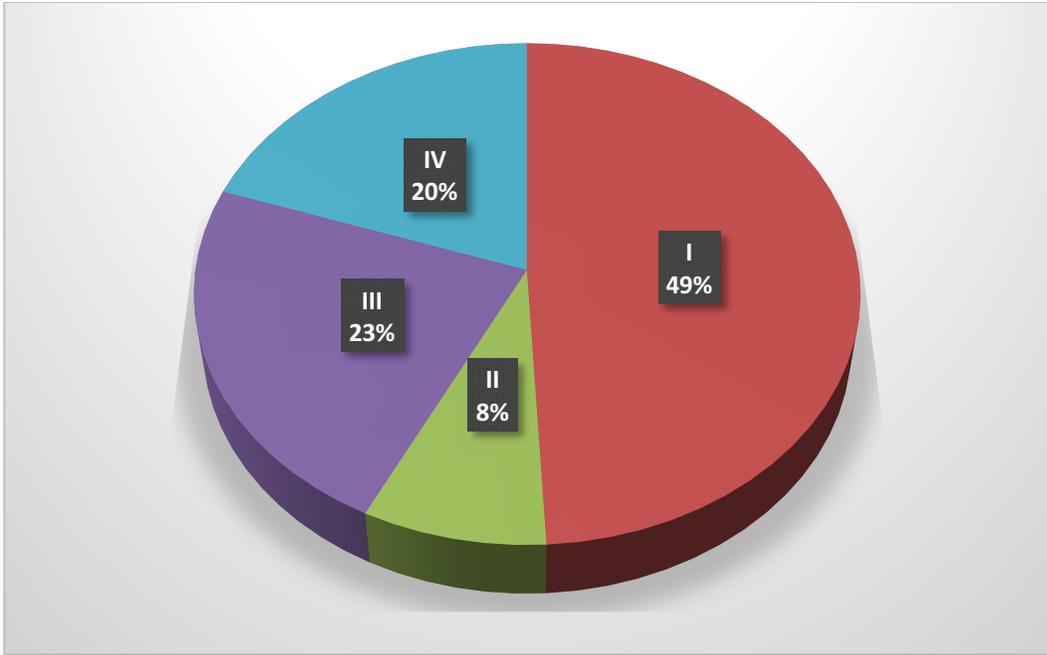


Ilustración 1. Corte histológico de mucosa de laringe, con técnica de inmunohistoquímica. Se observan de color ocre los sitios reactivos al virus del papiloma humano, en una

De los casos revisados 56 (91.8%) corresponden al género masculino y 5 (8.2%) al género femenino con una relación 11:1 (Tabla 1). El subsitio afectado con mayor frecuencia es la glotis con 50 casos (81.9%), seguido del transglótico con 10 casos (16.4%) y 1 caso en supraglotis (1.6%) (Grafica 1).



Gráfica 1. Prevalencia de los subsitios afectados en cáncer de larínge.

La prevalencia de tabaquismo de los casos revisados es del 87%, en el grupo del cáncer temprano se encontró una prevalencia de tabaquismo del 80% mientras que en el grupo de cáncer avanzado la prevalencia del tabaquismo es del 96%.

Género

Hombre	56
Mujer	5
Edad promedio	69.5 (43-92 años)

Consumo de Alcohol

No bebedor	18
Ocasional	19
Moderado	13
Alto	11

Tabla 1. Características demográficas de los casos con Cáncer de Larínge.

La prevalencia de consumo de alcohol de ambos grupos fue del 70.4%. La prevalencia de consumo ocasional es del 31.1% mientras que para consumo moderado y alto es del

21.3% y 18% respectivamente.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de cáncer temprano y cáncer avanzado en el consumo de alcohol (7.83 $p=0.005$). No se encontró diferencia significativa entre ambos grupos en cuanto al consumo de tabaco, infección por virus de papiloma humano y reflujo gastroesofágico (Tabla 2).

Etapa	Tabaquismo		Consumo de Alcohol		Infección por VPH		Reflujo Gastroesofágico	
	Chi ²	p	Chi ²	p	Chi ²	p	Chi ²	p
Temprano	0.039	0.841	7.83	0.0051	1.25	0.26	0.15	0.69
Avanzado	0.025	0.65	7.54	0.005	0.87	0.17	0.26	0.71

Tabla 2. Resultados de la comparación entre los grupos de cáncer temprano y avanzado en cuanto al consumo de tabaco, alcohol, infección por virus de VPH y reflujo gastroesofágico.

Se encontró una correlación entre la etapa clínica y el subsitio afectado, 0.6008 ($p<0.001$). Para la duración de consumo de tabaco se encontró una correlación de 0.255 ($p<0.046$).

DISCUSION

En un estudio sobre la epidemiología del cáncer de laringe realizado en nuestro servicio entre 1995 y 2000 se reporta una incidencia del 95.9% y 87.6% para el consumo de tabaco y alcohol respectivamente, en contraste con el 87% y el 70.4% encontrado en nuestro estudio.¹⁸ En nuestro servicio ha disminuido la prevalencia de cáncer avanzado pasando del 64.9% al 42.6%, el cuál se acerca al reportado en la literatura internacional. Estos cambios en la prevalencia son los que han llevado a la búsqueda de nuevos factores que colaboren en el proceso de oncogénesis.^{8, 12, 17} La edad de diagnóstico y la relación entre hombres y mujeres muestra una distribución similar a la encontrada en la literatura general.

En la literatura se encuentra bien definido el riesgo del consumo de tabaco y alcohol para el desarrollo de cánceres de cabeza y cuello, particularmente en el cáncer de laringe. Es difícil analizar el consumo de alcohol por la variedad de productos y destilados que contienen etanol, debiendo de ajustar en los análisis la cantidad, frecuencia y tipo de destilado. Igualmente para el consumo de tabaco debe ajustarse a la frecuencia y duración.^{8, 12}

En la literatura se reporta un riesgo incrementado de padecer algún cáncer de cabeza y cuello de 2.74 con un consumo mayor de 30 gramos de alcohol al día, el cual es similar al encontrado en éste estudio. Aunque en nuestro estudio no se vio una diferencia significativa en la duración del consumo de tabaco se ha visto un riesgo incrementado directamente proporcional con la duración y frecuencia.^{8,12}

Aunque en este estudio la mayor correlación fue con el subsitio afectado, no es una asociación robusta, ya que el valor no se acerca a la unidad y la duración y frecuencia en el consumo de tabaco no son significativos.

CONCLUSIONES

- Las características epidemiológicas y la prevalencia de las distintas etapas clínicas del cáncer de laringe, encontradas en este estudio, es similar a la reportada en la literatura.
- El subsitio afectado en el cáncer de laringe tiene una correlación significativa, aunque baja, en la etapa clínica de la enfermedad.
- No se encontró una correlación entre la etapa y el grado de malignización del cáncer de laringe con la infección por virus de papiloma humano ni con síntomas de reflujo gastroesofágico.
- Deben considerarse otros factores de riesgo involucrados, que han sido descritos en la literatura en el desarrollo de cáncer de laringe, como la exposición a hidrocarburos o asbestos.

REFERENCIAS

1. Almadori G, Cadoni G, Cattani P, Posteraro P, Scarano E, Ottaviani F, et al. Detection of Human Papillomavirus DNA in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma by Polymerase Chain Reaction Eur J Cancer, 1996; 32: 783-788
2. Browne K, Gee JBL. Asbestos Exposure and Laryngeal Cancer. Ann occup Hyg, 2000; 44 (4): 239-250
3. Cattaruzza MS, Maisonneuve O, Boyle P. Epidemiology of Laryngeal Cancer. Oral Oncol, Eur J Cancer, 1996; 32: 293-305
4. Ferreira de Menezes R, Bergmann A, Santos Thuler LC. Alcohol Consumption and Risk of Cancer: a Systematic Literature Review. Asian Pac J Cancer Prev, 14 (9), 4965-4972
5. Güvenc MG, Midilli K, Özdoğan A, Inci E, Tahamiler R, Enver O, et al. Detection of HHV-8 and HPV in laryngeal carcinoma. Auris Nasus Larynx, 2008; 35: 357-362
6. Hernández BY, Goodman MT, Lynch CF, Cozen W, Unger ER, Steinau M, et al. Human Papillomavirus Prevalence in Invasive Laryngeal Cancer in the United States. PLoS ONE 9(12): e115931. doi:10.1371/journal.pone.0115931
7. Islami F, Tramacere I, Rota M, Bagnardi V, Fedirko, Scotti. Overall and dose–risk relation – A systematic review and meta-analysis. Oral Oncol, 2010; 46: 802-810
8. La Vecchia C, Zhang ZF, Altieri A. Alcohol and laryngeal cancer: an update. Eur J Cancer Prev 2008, 17:116–124
9. Roshan NM, Jafarian A, Ayatollahi H, Ghazvini K, Tabatabaee SA. Correlation of laryngeal squamous cell carcinoma and infections with either HHV-8 or HPV-16/18. Pathol Res Pract, 2014; 210: 205-209
10. Vaezi MF, Qadeer MA, López R, Colabianchi N. Laryngeal Cancer and Gastroesophageal Reflux Disease: A Case-Control Study. Am J Med, 2006; 119: 768-776.
11. Wierzbicka M, Józefiak A, Jackowska J, Szydłowski J, Gozdzińska-Józefiak A. HPV vaccination in head and neck HPV-related pathologies. Otolaryngol Pol, 2014; 68: 157-

12. Maasland D, van den Brand P, Kremer B, Goldbohm RA, Schouten LJ. Alcohol consumption, cigarette smoking and the risk of head-neck cancer: results from the Netherlands Cohort Study. *BMC Cancer*, 2014; 14: 187-201
13. Dufor X, Beby-Defaux A, Agius G, Lacau St Guily J. HPV and head and neck cancer. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2012; 129: e26-e31
14. Santi I, Kroll LE, Dietz A, Becher H, Ramroth H. Occupation and educational inequalities in laryngeal cancer: the use of a job index. *BMC Public Health*, 2013; 13: 1080-89
15. Duran de Alba LM, Roa Castro FM. Risk Factors for Developing Laryngeal Cancer in Adulto Population at the Hospital Español in Mexico City. *Acta Otorrinolaringol Esp*, 2008; 59(8): 367-70
16. Greene FL. *AJCC Cancer Staging Manual Vol 1*. 6th ed. 2002 Springer Science&Business Media, US. pp 47
17. Flint P, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Robbins KT, Thomas JR, et al. *Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery* 6a ed. Elsevier, 2014 pp1601
18. Alcalá Huerta A. Características Epidemiológicas del Cáncer de Laringe en el Servicio de Otorrinolaringología del Hospital Dr. Gaudencio González Garza CMN "La Raza" 2000 pp13
19. Tirado L, Granados M. Epidemiología y Etiología del Cáncer de la Cabeza y el Cuello. *Cancerología* 2007; 2: 9-17