



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ”

TÍTULO:

“PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA RECURRENTE COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DEL CARCINOMA LARÍNGEO DE CÉLULAS ESCAMOSAS.”

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO.

PRESENTA:

DR. EDGAR PAUL SALAS LIRA

TUTOR PRINCIPAL:

DRA. GABRIELA ANGULO PEREZ



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2024



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.

TÍTULO DE LA TESIS:

"PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA RECURRENTE COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DEL CARCINOMA LARÍNGEO DE CÉLULAS ESCAMOSAS."


DOCTORA

VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI


DOCTOR

SALOMÓN WAIZEL HAIAT

JEFE DE SERVICIO OTORRINOLARINGOLOGÍA


DOCTORA

GABRIELA ANGULO PEREZ

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA.

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL S. XXI
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"



31 JUL 2023



DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION EN SALUD



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA QUIRARRIZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro COMODÉTICA COMODÉTICA 09 CEE 023 2017983

FECHA Viernes, 30 de diciembre de 2022

Dra. gabriela angulo perez:

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA RECURRENTE COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DEL CARCINOMA LARINGEO DE CELULAS ESCAMOSAS**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2022-3601-246

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. José Luis Martínez Ordaz
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Impreso

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD PARA TODOS

DEDICATORIAS

A mi familia, en especial a mi madre, que siempre me han brindado su apoyo incondicional en mi formación como médico, y que siempre serán un ejemplo a seguir en mi vida profesional. Gracias por toda su confianza, comprensión y amor, que con todo ello logré cumplir todas mis metas.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Gabriela Angulo Pérez, quien siempre ha estado presente con toda su enseñanza y calidez al momento de evaluar y tratar pacientes; quien me ha brindado todo su apoyo y disponibilidad en la realización de esta tesis, y a quien considero una excelente profesora y especialista.

Al Dr. Salomon Waizel Haiat, quien me inspira a ser un excelente profesionalista en la otorrinolaringología y siempre ha estado para mí en momentos de duda, y quien representa un pilar en mi formación como médico otorrinolaringólogo y cirujano de cabeza y cuello.

A mis amigos y compañeros de residencia con quien he compartido infinita cantidad de experiencias durante mis cuatro años de formación como especialista y de quien he recibido total comprensión y apoyo.

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. RESUMEN | 7 |
| MARCO TEÓRICO..... | 10 |
| Introducción: | 10 |
| Factores de riesgo: | 11 |
| Epidemiología:..... | 11 |
| Prevención:..... | 11 |
| Virología: | 12 |
| Presentación Clínica: | 14 |
| Pruebas de aislamiento para el virus del papiloma humano..... | 14 |
| Métodos moleculares para la detección de VPH: | 14 |
| Ensayos de hibridación de ácidos nucleicos:..... | 14 |
| Métodos de amplificación de ácidos nucleicos:..... | 14 |
| Análisis de micromatrices: | 14 |
| PCR en tiempo real:..... | 15 |
| PCR-RFLP: | 15 |
| Reacción en cadena de la polimerasa (PCR): | 15 |
| Tratamiento quirúrgico: | 15 |
| Tratamiento adyuvante:..... | 15 |
| Cidofovir: | 15 |
| Bevacizumab: | 16 |
| Pronóstico: | 16 |
| Planteamiento del problema | 17 |
| Justificación..... | 17 |
| Pregunta de investigación..... | 18 |
| Hipótesis..... | 18 |
| Hipótesis nula:..... | 18 |
| Objetivos..... | 19 |
| Pacientes y métodos | 19 |
| Materiales: | 19 |
| Recursos humanos: | 19 |

| | |
|---|----|
| Recursos financieros: | 19 |
| Diseño de estudio:..... | 19 |
| Población y universo de estudio: | 19 |
| Descripción operacional del estudio: | 20 |
| Criterios de selección: | 20 |
| Tamaño de la muestra y análisis estadístico..... | 20 |
| Análisis estadístico: | 20 |
| Definición de variables..... | 21 |
| Variable dependiente:..... | 22 |
| Variable independiente:..... | 22 |
| Aspectos de Bioseguridad | 22 |
| Aspectos éticos..... | 22 |
| Resultados..... | 24 |
| Discusión. | 30 |
| Conclusiones. | 33 |
| Referencias bibliográficas. | 33 |
| Anexos..... | 37 |
| SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO..... | 37 |
| MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS | 37 |
| Anexo II..... | 38 |
| Anexo III..... | 39 |

RESUMEN

1. **Introducción:** La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) es una enfermedad heterogénea, causada por 2 cepas primarias del virus de papiloma humano (VPH 6 y VPH 11) y que se presenta en 2 grupos de edad predominantes (inicio juvenil, que ocurre antes de los 12 años; e inició en adultos, que ocurre entre los 20 y los 40 años de edad). La PRR sigue siendo la neoplasia laríngea benigna más común en los niños. El carcinoma de células escamosas de laringe (CCSL) representa una de las neoplasias malignas de cabeza y cuello más comunes, aproximadamente el 20 % de todos los casos, y hasta el 40 % de los pacientes presentan enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico. La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es una causa de cánceres escamosos de la orofaringe (particularmente cánceres de las amígdalas y la base de la lengua), y la evidencia emergente mostró que la infección por VPH también puede estar asociada con un mayor riesgo de CCSL. Se ha establecido que la tasa de infección del VPH oscila entre el 3% y el 85% del cáncer de laringe. Los tipos de VPH 16, 18 y 31 son los mayormente involucrados. Aunque se informó cada vez más que el CCSL estaba asociado con la infección por VPH el papel del VPH en este tipo de cáncer no se ha establecido de manera concluyente.
2. **Objetivo:** Identificar como factor de riesgo la infección por el virus de papiloma humano en la papilomatosis laríngea recurrente en el desarrollo del carcinoma laríngeo de células escamosas.
3. **Hipótesis:** La papilomatosis respiratoria recurrente causada por infección por el virus de papiloma humano es un factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma laríngeo de células escamosas.
4. **Material y métodos:** Pacientes con diagnóstico de papilomatosis laríngea recurrente en el servicio de Otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello del Centro médico nacional siglo XXI "Dr. Bernardo Sepúlveda" durante el periodo de tiempo entre el 2020 a 2022.
5. **Análisis estadístico:** Se utilizará en las variables cuantitativas la prueba de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov para verificar si los datos tienen distribución normal o libre distribución. Para las variables cuantitativas se utilizará como medida de tendencia central la media y la mediana y el rango intercuartil y la desviación estándar como medidas de dispersión. Para identificar los factores de riesgo que se relacionan a presencia de carcinoma laríngeo de células escamosas en los pacientes con papilomatosis laríngea recurrente se realizarán primero una correlación de Spearman y posteriormente una regresión logística múltiple.
6. **Resultados:** Se incluyó un total de 63 pacientes, la mayoría del género masculino. Se encontró que algunas variables se relacionaron al desarrollo de cáncer de laringe dentro de las que destacan en el modelo sin ajuste, la presencia de etilismo con OR 5.207, (IC95% 0.354-76.611), presencia de reflujo faringolaríngeo OR 2.774 (IC95% 0.306-25.161); la

presencia de etilismo, aunque en la literatura en algunos estudios se ha descrito como factor de riesgo en nuestro estudio esto no se evidencio teniendo un OR de 0.272 con un (IC95% 0.017-4.410). Si incluimos las variables infección por virus de papiloma humano, tabaquismo y reflujo faringolaríngeo se puede explicar el 8.4% de la varianza del desarrollo de cáncer de laringe.

7. Conclusiones: Es muy difícil llegar a una conclusión de una cierta proporción de transformación maligna. Prevemos que en nuestro grupo de pacientes con papilomatosis se produzcan nuevos casos de carcinoma en el futuro.

| | |
|--|--|
| 1. DATOS DEL ALUMNO | |
| APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRE TELÉFONO UNIVERSIDAD FACULTAD O ESCUELA CARRERA/ESPECIALIDAD No. DE CUENTA CORREO ELECTRÓNICO | SALAS LIRA EDGAR PAUL 3332012657 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE MEDICINA OTORRINOLARINGOLOGIA Y CIRUGIA DE CABEZA Y CUELLO 520230882 edgar_paul94@hotmail.com |
| 2. DATOS DE LOS TUTORES | |
| TUTOR PRINCIPAL: | DRA. GABRIELA ANGULO PEREZ Especialista en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello Adscrito al servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI Teléfono: 55 2191 4620 E-mail: apybag@gmail.com |
| 3. DATOS DE LA TESIS | |
| TÍTULO No. DE PÁGINAS AÑO NÚMERO DE REGISTRO | PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA RECURRENTE COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DEL CARCINOMA LARÍNGEO DE CÉLULAS ESCAMOSAS. 39 2023 R-2022-3601-246 |

PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA RECURRENTE COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DEL CARCINOMA LARÍNGEO DE CÉLULAS ESCAMOSAS.

MARCO TEÓRICO.

Introducción:

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) es una enfermedad heterogénea, causada por 2 cepas primarias del virus de papiloma humano (VPH 6 y VPH 11) y que se presenta en 2 grupos de edad predominantes (inicio juvenil, que ocurre antes de los 12 años; e inició en adultos, que ocurre entre los 20 y los 40 años de edad). Anteriormente se ha demostrado que el VPH 11 es la cepa viral más agresiva de las dos, y que una edad más temprana de presentación se asocia con un curso más perjudicial. Aunque la prevalencia de la PRR ha disminuido desde la introducción de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) hace 12 años, la PRR sigue siendo la neoplasia laríngea benigna más común en los niños.(1) Las cuerdas vocales membranosas son las más frecuentemente involucradas.(2)

El carcinoma de células escamosas de laringe (CCSL) representa una de las neoplasias malignas de cabeza y cuello más comunes, representa aproximadamente el 20 % de todos los casos, y hasta el 40 % de los pacientes presentan enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico. Más de 150 000 nuevos pacientes han sido diagnosticados en todo el mundo y 90,000 mueren cada año. Al igual que otros cánceres de cabeza y cuello, el CCSL se ha relacionado claramente con el tabaquismo y el consumo de alcohol. Los factores de riesgo de CCSL están cambiando, ya que la prevalencia de cánceres inducidos por el tabaco ha disminuido y la prevalencia de cánceres no asociados con el tabaco ha aumentado.(3)

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es una causa de cánceres escamosos de la orofaringe (particularmente cánceres de las amígdalas y la base de la lengua), y la evidencia emergente mostró que la infección por VPH también puede estar asociada con un mayor riesgo de CCSL.(4)

Se ha establecido que la tasa de infección del VPH oscila entre el 3% y el 85% del cáncer de laringe. Los tipos de VPH 16, 18 y 31 son los mayormente involucrados.(3)

Entre los VPH oncogénicos, se muestra un interés particular en el VPH 16, que predomina en los cánceres de cuello uterino pero también en los cánceres de cabeza y cuello.(5)

La prevalencia de edad del carcinoma de orofaringe asociado a infección por VPH a la que se presenta en México es de 41-50 años.(6)

Aunque se informó cada vez más que el CCSL estaba asociado con la infección por VPH el papel del VPH en este tipo de cáncer no se ha establecido de manera concluyente.(7)

Los 120 genotipos de VPH se detectaron en el carcinoma escamoso y se clasificaron en grupos de bajo y alto riesgo según su potencial de oncogénesis. Algunos ensayos clínicos informaron que los pacientes con cánceres de orofaringe positivos para el VPH mostraron una mejor supervivencia que aquellos con cánceres de orofaringe negativos para el VPH.(3)

Factores de riesgo:

Efectos inflamatorios e inmunosupresores del reflujo laringofaríngeo y el virus herpes simple pueden desencadenar o exacerbar el crecimiento papilomatoso.(8)

Los dos factores de riesgo más importantes para los cánceres de cabeza y cuello son el consumo de tabaco y alcohol. Estos dos carcinógenos, que actúan de manera dependiente de la dosis, se asocian con alrededor del 75 al 85 % de los carcinomas de la cavidad oral, la orofaringe y la laringe. Los fumadores tienen un riesgo de 5 a 25 veces mayor de desarrollar cáncer de cabeza y cuello en comparación con los no fumadores.(9)

El consumo de alcohol aumenta significativamente el riesgo de aparición de cáncer de cabeza y cuello según un factor multiplicativo y no adicional.(10)

La combinación de bebidas alcohólicas y tabaco supera la suma de los riesgos individuales para llegar a un riesgo más de 40 veces mayor en la población de no fumadores y no bebedores.(9)

Epidemiología:

La PRR es una enfermedad de causa viral caracterizada por la proliferación de papiloma escamoso benigno dentro del tracto aerodigestivo, representa la neoplasia laríngea más frecuente en los niños y la segunda causa más frecuente de disfonía infantil.(1)

La enfermedad a menudo es difícil de tratar debido a su tendencia a reaparecer y diseminarse por todo el tracto aerodigestivo. Aunque la mayoría de las veces afecta a la laringe, la PRR puede afectar a todo el tracto aerodigestivo. El curso de la enfermedad es variable; algunos pacientes experimentan una remisión espontánea, mientras que otros pueden desarrollar crecimiento papilomatoso agresivo y compromiso respiratorio que requiere múltiples procedimientos quirúrgicos durante muchos años, además de la carga emocional para los pacientes y sus familias asociada con la necesidad de repetir la cirugía.(11)

La verdadera incidencia y prevalencia de PRR son inciertas. Se han realizado numerosos estudios para dilucidar la verdadera incidencia de PRR. Se ha estimado que cada año ocurren entre 80 y 1500 nuevos casos de PRR de inicio en la infancia en los Estados Unidos, aunque la introducción de la vacuna contra el VPH parece estar disminuyendo drásticamente el número de casos nuevos en los Estados Unidos y en el extranjero.(12)

Prevención:

Existe la posibilidad de un gran avance en la prevención de la PRR con el surgimiento del uso generalizado de la vacuna contra el VPH nonavalente en el mundo desarrollado. La vacuna se ha utilizado para la prevención del cáncer de cuello uterino, el adenocarcinoma in situ y la neoplasia intraepitelial grados 1 a 3; neoplasia intraepitelial vulvar y vaginal; y verrugas genitales asociadas con los VPH 6, 11, 16 y 18. Parece que la vacuna es más eficaz si se administra a personas que aún no han iniciado su vida sexual.

En consecuencia, el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) ha recomendado que todos los niños y niñas de 11 a 12 años de edad (antes de la edad del debut sexual) sean vacunados.(13)

Se encontró una disminución en la incidencia anual de PRR de 0,16 a 0,02 por cada 100 000 niños.(12)

La eficacia de la vacuna como opción terapéutica es notablemente más limitada, y aunque la respuesta de anticuerpos puede verse potenciada por la administración, debe continuar la vigilancia de futuras lesiones. Sorprendentemente, cada vez hay más pruebas de que la vacuna puede ser beneficiosa en el tratamiento de pacientes con enfermedad existente en la reducción de la regeneración después del desbridamiento. Como mínimo, es probable que prevenga la infección de otros subtipos de VPH y proteja a los receptores contra el cáncer oral, anal, de pene y de cuello uterino de las cepas oncogénicas cubiertas por la vacuna.(14)

Pacientes que recibieron la vacuna contra el VPH como parte de sus tratamientos y encontraron un aumento significativo en los intervalos interquirúrgicos.(15)

Estas mejoras pueden ser explicadas por el aumento de la reactividad media de anticuerpos específicos contra el VPH después de la administración de la vacuna. (16)

Virología:

El virus del papiloma humano, que pertenece a la gran familia Papillomaviridae, es un virus icosaédrico del que se han caracterizado y secuenciado completamente más de 100 genotipos. (17)

Estos son virus ubicuos y estables que han evolucionado con sus respectivos huéspedes. Los virus del papiloma son epiteliotrópicos, es decir, infectan específicamente la piel y los epitelios de las mucosas. Son virus desnudos (sin envoltura), por lo tanto, muy resistentes a las condiciones ambientales. El genoma del VPH consiste en un ácido desoxirribonucleico (ADN) de doble cadena circular de 8 kb dividido en tres porciones; una región de ± 4.000 pares de bases (pb) que codifica las denominadas proteínas "tempranas" llamadas E1, E2, E4, E5, E6 y E7, estas están involucradas en la replicación del ADN viral y la transformación celular. Una región de ± 3.000 pb que codifica las llamadas proteínas "tardías", correspondiente a las proteínas L1 y L2 que intervienen en la organización estructural del virus formando la cápside. Finalmente, hay una región no codificante también llamada región de control larga (RCL) o región reguladora aguas arriba (URR) de 1000 pb que contiene el origen de replicación (ori) del ADN viral, el promotor P97 y los elementos transcripcionales reguladores.(18)

La capacidad de los VPH para transformar las células epiteliales permite la distinción entre dos categorías, a saber, los VPH de bajo riesgo o VPH no oncogénicos y de alto riesgo u oncogénico.(19)

En cuanto a los VPH oncogénicos son responsables del 10 al 20% de los carcinomas del tracto aerodigestivo superior.(20)

Los mecanismos de penetración del virus dentro de las células aún no están claramente dilucidados. El virus VPH infecta las células epiteliales a través de microlesiones y penetra hasta las células basales.(17)

La internalización del virus se realiza por endocitosis, a través de un sistema específico para cada tipo de VPH (cavéolas, pozos revestidos, etc.). Las proteínas del citoesqueleto (microtúbulos y/o microfilamentos) son entonces las responsables de transportar el ADN viral al núcleo. La regulación del ciclo del virus depende estrechamente de la diferenciación del epitelio escamoso estratificado infectado y de la maquinaria de replicación de la célula huésped. En la capa de células basales que contiene las células en división, la multiplicación del genoma viral en forma episomal (el episoma correspondiente al ADN circular capaz de replicarse de forma autónoma o integrarse en un cromosoma) es relativamente limitada (10 a 200 copias) y está bajo el control de las proteínas E1 y E2. La proteína E1 es una helicasa que usa ATP para iniciar la replicación, mientras que la proteína E2 también puede funcionar como un represor transcripcional de la expresión de los oncogenes E6 y E7 al unirse al dominio RCL ubicado aguas arriba del promotor P97. Las proteínas virales tempranas (E1, E2, E3, E4), expresadas en niveles bajos, permiten mantener un bajo número de copias del episoma viral. La linealización y la integración del genoma viral circular dentro de un cromosoma de la célula epitelial huésped generalmente ocurre en lesiones precancerosas (displasia, carcinoma in situ).(17)

La integración del virus se realiza preferentemente en regiones de gran inestabilidad genómica también denominadas sitios frágiles comunes (SFC) y sigue un mecanismo preciso en el que los genes que codifican las proteínas E6 y E7 aún se conservan y son funcionales, mientras que la mayoría de las otras secuencias de codificación viral se eliminan o no funcionan.(18)

Las células cancerosas infectadas con VPH se caracterizan por una expresión constitutiva de las proteínas E6 y E7, así como por una mayor estabilización de sus respectivos ARNm, luego de la integración del genoma viral.(18)

Las oncoproteínas virales E6 y E7 inducen la entrada en fase S de las células basales del epitelio pluriestratificado de los tractos aerodigestivo y genital superior al interrumpir las vías reguladoras del ciclo celular, a saber, p53 y retinoblastoma (Rb). Esta continuación anormal del ciclo celular, en consecuencia, retrasa la diferenciación terminal de los queratinocitos.(17)

Los VPH oncogénicos producen una proteína E6 capaz de unirse a una ubiquitina ligasa celular llamada proteína asociada a E6 (E6AP) para formar el complejo E6-E6AP. Este complejo recluta p53 e induce su ubiquitinación, provocando así su degradación por el proteasoma.(18)

La proteína E7 se une a otros elementos reguladores del ciclo celular, como los inhibidores de CDK p27Kip1 y p21Cip1, e interactúa con los complejos ciclina A-CDK2 y ciclina E-CDK2 para iniciar la transición G1/S.(21)

Una vez que el ADN viral del VPH se incorpora al ADN del huésped, se transcribe para producir ARNm. A nivel de ARN, los ARNm de E6 y E7 son el principal indicador de detección. E6 y E7 son oncoproteínas virales que desempeñan un papel fundamental en la transformación celular y el mantenimiento del fenotipo maligno. La proteína E6 se une al producto del gen supresor de

tumores p53, mientras que E7 se une a pRb, que es la proteína supresora de tumores de retinoblastoma fosforilada.(19)

Por tanto, los oncogenes E6 y E7 cooperan a diferentes niveles de las vías de señalización, pRb y p53, para permitir la inmortalización y la transformación celular esenciales para la génesis del cáncer.(19)

Presentación Clínica:

Los síntomas de presentación del cáncer de laringe son muy variables y dependen del sitio y del tamaño del tumor. Los tumores glóticos en estadios tempranos se manifiestan clínicamente con disfonía, mientras que los tumores supraglóticos tienden a manifestarse con disfagia, dolor o disfonía. La disfonía es la manifestación inicial más frecuente, presentándose en el 81% de los pacientes, pero cuando se trata de un tumor supraglótico la disfagia fue el síntoma de presentación más común. Describiendo la presencia de otros síntomas como compromiso de la vía aérea, dificultad para deglutir o incluso masas palpables en el cuello. Se han reportados síntomas como disfagia en el 7%, disnea en el 4%, globus laríngeo en el 1% de los pacientes.(22)

Pruebas de aislamiento para el virus del papiloma humano.

Métodos moleculares para la detección de VPH:

Actualmente, la detección del genoma del VPH se realiza mediante ensayos de hibridación de ácidos nucleicos, ensayos de amplificación de señales y amplificación de ácidos nucleicos. La mayoría están diseñados para la detección de lesiones precancerosas.(23)

Ensayos de hibridación de ácidos nucleicos:

Los ensayos de hibridación de ácidos nucleicos radiomarcados se utilizan para detectar la infección por VPH. Son muy efectivos para detectar los tipos comunes de VPH (VPH 6,11 o 16).

Si bien estas técnicas generan información de alta calidad, las desventajas de estos enfoques de sondeo directo incluyen patrones de señal de VPH mixtos, baja sensibilidad, resultados falsos negativos en muestras de carcinoma, necesidad de grandes cantidades de ADN purificado y procedimiento lento.(23)

Métodos de amplificación de ácidos nucleicos:

Análisis de micromatrices:

El análisis de micromatrices de ADN junto con PCR se puede aplicar con éxito para la detección y el genotipado del VPH.(23)

El chip de ADN del VPH mostró una mayor sensibilidad y especificidad que la electroforesis en gel y, en algunos casos, produjo mejores resultados que el método de secuenciación directa del ADN.(23)

PCR en tiempo real:

Este ensayo tiene herramienta de diagnóstico reproducible, rápida, sensible y específica para la detección de la carga viral del VPH y el genotipado de los genotipos de VPH específicos.(23)

PCR-RFLP:

Los métodos PCR-RFLP (reacción en cadena de la polimerasa polimorfismo de longitud de fragmentos de restricción) se utilizan para identificar patrones de restricción específicos del genotipo de VPH derivados del ADN amplificado con cebador de consenso posterior a la PCR, mostrando un buen poder discriminatorio al diferenciar los VPH.(23)

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR):

La PCR es la prueba estándar de oro para la detección del VPH que se puede utilizar para la cuantificación de la carga viral, la secuenciación del ADN y el análisis de mutaciones. Es sensible, puede detectar diferentes tipos de VPH y es rentable. La sensibilidad de la PCR para la detección del VPH se rige principalmente por la elección de los cebadores de consenso que se derivan de las secuencias de consenso únicos del genoma del VPH.(23)

Tratamiento quirúrgico:

En la actualidad, no existe una cura para la PRR, y ninguna modalidad única ha demostrado consistentemente ser efectiva en la erradicación de la PRR. El estándar de atención actual es la terapia quirúrgica con el objetivo de extirpar completamente el papiloma y preservar las estructuras normales. En pacientes con enfermedad de la comisura anterior o posterior o papiloma muy agresivo, el objetivo puede ser la extirpación subtotal con limpieza de las vías respiratorias. Es aconsejable reducir la mayor cantidad de enfermedad posible mientras se preserva la morfología y la anatomía normales y se previenen las complicaciones de la estenosis subglótica y glótica, la formación de membranas y la estenosis resultante de las vías respiratorias. Incluso con la eliminación de todo el papiloma clínicamente evidente, el virus latente permanece en el tejido adyacente.(1)

Tratamiento adyuvante:

Aunque el manejo quirúrgico sigue siendo la terapia principal para la PRR, en última instancia, hasta el 20 % de los pacientes con la enfermedad requieren algún tipo de terapia adyuvante. Los criterios más ampliamente adoptados para iniciar la terapia adyuvante son el requisito de más de 4 procedimientos quirúrgicos por año, el rápido crecimiento de la enfermedad del papiloma con compromiso de las vías respiratorias o la diseminación distal de la enfermedad en múltiples sitios.(24)

Cidofovir:

El cidofovir es un agente antiviral de amplio espectro, con toxicidad viral que afecta a virus más allá de la familia Herpesviridae. La Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó su uso solo para el tratamiento intravenoso de la retinitis por citomegalovirus en pacientes con VIH. A pesar de ser un uso no aprobado por la FDA y de la falta de ensayos clínicos

controlados, aleatorizados y ciegos en niños con PRR, el cidofovir es actualmente el fármaco adyuvante más utilizado.(24)

Se informó una resolución completa en el 57 % de todos los pacientes y una respuesta parcial en el 35 % de los pacientes.(25)

Se recomienda el inicio de cidofovir en pacientes que requieren más de 6 cirugías por año, están experimentando intervalos decrecientes entre cirugías o tienen diseminación extralaríngea.(24)

Las recomendaciones son para una dosis de menos de 40 mg/kg en adultos y menos de 3 mg/kg en niños, se recomienda una prueba terapéutica de un total de 5 inyecciones a intervalos de 2 a 6 semanas antes de abandonar esta modalidad.(1)

Bevacizumab:

Bevacizumab (Avastin, Genentech, San Francisco, CA) es un anticuerpo monoclonal recombinante contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que evita su interacción con el receptor de VEGF; se desarrolló con el objetivo de reducir la angiogénesis neoplásica. La inyección intralesional local se ha utilizado en la PRR con cierto éxito. No se observaron cambios perjudiciales en las cuerdas vocales en la revisión patológica de muestras de laringe porcina inyectadas.(26)

Bevacizumab sistémico como tratamiento de PRR ha mostrado algunos éxitos dramáticos en casos particularmente severos refractarios a otros tratamientos médicos.(27)

Las recomendaciones actuales de mejores prácticas para la administración sistémica de bevacizumab en el tratamiento de la PRR incluyen la asociación con los servicios de oncología para obtener un consentimiento completo fuera de la etiqueta y organizar las infusiones con la aprobación del hospital. Los principales efectos secundarios monitorizados son hipertensión, formación de trombos, desequilibrios electrolíticos y daño renal. Se recomienda buscar las secuelas discutidas anteriormente y obtener estudios de referencia que incluyan un ecocardiograma. La enfermedad del paciente debe desbridarse primero en el quirófano, seguido de una infusión intravenosa de 10 mg/kg de bevacizumab durante 1.5 horas. El siguiente procedimiento y la infusión se realizan en aproximadamente 3 semanas para volver a examinar y desbridar según sea necesario. A medida que se observa una respuesta, los intervalos para el desbridamiento y los intervalos de infusión se pueden espaciar a 2 o 3 meses.(1)

Pronóstico:

La mayoría de los autores abogan por un pronóstico más favorable en pacientes con carcinomas de cabeza y cuello VPH positivos.(19)

Planteamiento del problema

La infección por el virus de papiloma humano se ha descrito como factor de riesgo para diversas neoplasias en el cuerpo humano, como el cáncer de orofaringe y se ha visto un incremento a nivel mundial principalmente en hombres. (6) Está descrito en la literatura que el 33% de los carcinomas de orofaringe se asocian a infección por virus del papiloma humano; aunque la prevalencia varía considerablemente de acuerdo con la región geográfica desde el 5 hasta el 85%.(28)

La prevalencia en México del carcinoma de orofaringe asociado a infección por virus del papiloma humano se ha descrito del 10% con un IC95 de 8.3%-12.1%. y la prevalencia de serotipos de alto riesgo (VPH 16,18 y 31) es de 7.3% con IC95% 5.7%-9%. (6)

En Estados Unidos la incidencia ha aumentado 4-5 veces en hombres en comparación con mujeres. En estados unidos se estiman 1 918 030 de casos nuevos de cáncer en el 2022, de los cuales 12 470 sean carcinomas de laringe con una tasa de muerte de 3820 casos.(29)

En México, el cáncer de laringe ocupa el primer lugar en frecuencia entre los cánceres del tracto aéreo-digestivo superior, y representa el 42% de las neoplasias malignas de las vías aéreo-digestivas superiores, pero solo el 1% de la totalidad de las neoplasias malignas. En todo el mundo, el 95% de los cánceres de este sitio corresponden a carcinoma epidermoide, presentándose con mayor frecuencia en hombres que en mujeres (con una relación 7:1) y entre los 60 y 70 años de edad. En nuestro país, la Dirección General de Epidemiología reportó en 2008 el registro de 855 casos nuevos de carcinoma de laringe, con una tasa de 0.8 por cada 100,000 habitantes, representando el 1.3% del total de los tumores.(22)

Los factores de riesgo descritos para el desarrollo de cáncer de laringe son el consumo de tabaco, alcohol y el nivel de hormonas sexuales; se han realizado estudios epidemiológicos que reportan que la infección por VPH podría ser considerado también un factor de riesgo. Se han realizado estudios epidemiológicos que reportan una prevalencia de infección por VPH del 28% en pacientes con cáncer de laringe. (30)

Debido a que la prevalencia en México tanto del carcinoma de células escamosas de laringe como la de infección por VPH es diferente a la reportada por la literatura es importante realizar estudios sobre la asociación del desarrollo de este cáncer y la infección por VPH.

Justificación.

La papilomatosis laríngea recurrente junto con la infección de virus del papiloma humano es una patología prevalente en nuestro medio y prevenible, por lo que establecer su correlación como factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma laríngeo, proporcionaría estrategias futuras en la prevención y tratamiento oportuno de los pacientes con esta patología.

La identificación y asociación como factor de riesgo del papel de la infección por el virus de papiloma humano en el cáncer de células escamosas de laringe, nos permitirá establecer y crear nuestras estrategias preventivas y de tratamiento oportuno y la utilización de terapias alternativas para disminuir la incidencia de cáncer laríngeo en esta población, así como implementar medidas nacionales para establecer protocolos de prevención oportunas en las poblaciones susceptibles.

En México, el cáncer de laringe ocupa el primer lugar en frecuencia entre los cánceres del tracto aéreo-digestivo superior, y representa el 42% de las neoplasias malignas de las vías aéreo-digestivas superiores. Debido a que la prevalencia en México tanto del carcinoma de células escamosas de laringe como la de infección por VPH es diferente a la reportada por la literatura es importante realizar estudios sobre la asociación del desarrollo de este cáncer y la infección por VPH.

Se ha identificado la presencia de infección por VPH en el 27,7% al 38,9% de los pacientes con cáncer de laringe lo que sugiere su posible papel en su etiología, el cáncer laríngeo puede tratarse si se diagnostica en estadios tempranos, por lo que se deben hacer esfuerzos para sensibilizar al médico en la búsqueda de este cáncer. Si bien la medicina preventiva es parte fundamental de la atención primaria, resulta no menos importante la detección oportuna. Por lo tanto, se debe favorecer la identificación de un perfil de riesgo que alerte sobre un posible paciente con diagnóstico de cáncer de laringe.

El diagnóstico temprano del paciente pudiera relacionarse con una atención oportuna, lo cual repercutiría en un mejor pronóstico y una mayor sobrevida libre de enfermedad, e incluso en estrategias de tratamiento para la preservación laríngea.

Esta investigación dará lugar a la búsqueda de la infección por el virus de papiloma humano como factor pronóstico en el cáncer de laringe, así como nuevas estrategias de tratamiento, seguimiento y búsqueda para la papilomatosis respiratoria recurrente.

Pregunta de investigación.

¿La infección por el virus de papiloma humano en la laringe es un factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma laríngeo de células escamosas en pacientes con papilomatosis respiratoria recurrente?

Hipótesis.

La papilomatosis respiratoria recurrente causada por infección por el virus de papiloma humano es un factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma laríngeo de células escamosas.

Hipótesis nula:

La papilomatosis respiratoria recurrente causada por infección por el virus de papiloma humano no es un factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma laríngeo de células escamosas

Objetivos.

Objetivo general:

Identificar como factor de riesgo la infección por el virus de papiloma humano en la papilomatosis laríngea recurrente en el desarrollo del carcinoma laríngeo de células escamosas.

Objetivos secundarios:

Describir la prevalencia de carcinoma laríngeo de células escamosas en los pacientes con papilomatosis laríngea recurrente.

Establecer la historia natural de la enfermedad dentro del desarrollo de carcinoma laríngeo de células escamosas.

Identificar los hallazgos clinicopatológicos relacionados con la transformación maligna de la papilomatosis respiratoria recurrente al carcinoma de células escamosas de laringe.

Comparar las características clínicas de pacientes con papilomatosis laríngea con y sin desarrollo de CCLS.

Pacientes y métodos

Materiales: Hojas blancas para recabar datos de expedientes y consentimientos informados, computadora, impresora, programas de investigación (End Note x9, open epi, SPSS versión 24). El servicio cuenta con todo el equipo de instrumental y diagnóstico específico para realizar este estudio.

Recursos humanos: Investigador principal residente de tercer año del servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello que revisó y recabó los datos de los expedientes, y asesor clínico y metodológico. En el servicio de Otorrinolaringología se atienden aproximadamente 69 pacientes con diagnóstico de papilomatosis respiratoria recurrente en el período enero del 2020 a septiembre del 2022 se cuenta con el número necesario de pacientes para alcanzar el tamaño de muestra calculado, calculando 20% de pérdidas.

Recursos financieros: No se requieren recursos financieros para la realización de este proyecto.

Diseño de estudio:

Estudio observacional, longitudinal, analítico, retrospectivo.

Población y universo de estudio:

- a. Población o universo de estudio: Pacientes con diagnóstico de papilomatosis laríngea recurrente en el servicio de Otorrinolaringología

- b. Periodo: 2020-2022
- c. Lugar: Centro médico nacional siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda”
- d. Plan de trabajo: Revisión sistemática del expediente clínico

Descripción operacional del estudio:

Al contar con la aprobación por parte del comité de ética e investigación local se procederá a realizar búsqueda en expedientes físicos y electrónicos, y registro en una hoja de recolección de datos de los pacientes incluyendo las siguientes variables: género, edad, reporte histopatológico, factores de riesgo a los que estuvieron expuestos los pacientes: tabaquismo, etilismo, reflujo faringolaríngeo, número de cirugías previas, intervalos de cirugías, si cuentan con aplicación de vacuna o no y si presentan infección o no por virus de papiloma humano., así como las características clinicopatológicas que presentan los pacientes. Posteriormente se realizó la base de datos en el programa de Excel y se analizó la información recabada a través del programa de SPSS.

Criterios de selección:

- e. Criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico de papilomatosis laríngea recurrente con diagnóstico histopatológico para benignidad en el servicio de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello.
- f. Criterios de no inclusión: Pacientes con diagnóstico de malignidad previo.
- g. Criterios de eliminación: Pacientes con factores de riesgo ya establecidos y bien descritos para el carcinoma de células escamosas de laringe; expediente clínico incompleto.

Tamaño de la muestra y análisis estadístico

Se realizó el cálculo del tamaño de la muestra por evento de interés por variable, utilizando la siguiente fórmula de Freeman= $10 \cdot (k+1)$, dándonos un total de 70 pacientes, tomando en cuenta el 20% de pérdidas; se incluirán 70 pacientes con diagnóstico de papilomatosis laríngea recurrente en el periodo establecido.

Análisis estadístico:

Se utilizará en las variables cuantitativas la prueba de bondad de ajuste de Kolmogorov-Smirnov para verificar si los datos tienen distribución normal o libre distribución.

Para las variables cuantitativas se utilizará como medida de tendencia central la media y la mediana y el rango intercuartil y la desviación estándar como medidas de dispersión.

Para determinar la prevalencia de carcinoma laríngeo de células escamosas en los pacientes con papilomatosis laríngea recurrente, se utilizarán porcentajes.

Para identificar los factores de riesgo que se relacionan a presencia de carcinoma laríngeo de células escamosas en los pacientes con papilomatosis laríngea recurrente se realizarán primero una correlación de Spearman y posteriormente una regresión logística múltiple.

Para comparar las características clínicas de pacientes con papilomatosis laríngea con y sin desarrollo de CCLS se utilizará la prueba de chi cuadrada.

Definición de variables.

| Variable | Definición | Naturaleza | Indicador |
|---|---|------------------------|-----------------------|
| Edad | Tiempo que ha vivido una persona. | Cuantitativa discreta | Años |
| Sexo | Condición orgánica, masculina o femenina. | Cualitativa nominal | Femenino Masculino |
| Displasia de bajo grado | Anormalidades celulares limitadas al tercio basal del epitelio. | Cuantitativa discreta | 0 |
| Displasia de moderado grado | Anormalidades celulares más marcadas, que involucran hasta dos tercios del grosor del epitelio. | Cuantitativa discreta | 1 |
| Displasia de alto grado | Anormalidades celulares que involucran más de dos tercios del grosor del epitelio. | Cuantitativa discreta | 1 |
| Tabaquismo | Adicción al consumo de tabaco. | Cualitativa dicotómica | Positivo Negativo |
| Etilismo | Enfermedad causada por el consumo abusivo de bebidas alcohólicas y por la adicción que crea este hábito. | Cualitativa dicotómica | Positivo Negativo |
| Reflujo laringofaríngeo | Paso del contenido gástrico más allá del esófago, hacia el área laríngea y/o faríngea. | Cualitativa dicotómica | Positivo Negativo |
| Cirugías previas | Procedimiento quirúrgico con finalidad terapéutica en la papilomatosis respiratoria recurrente. | Cuantitativa discreta | Cantidad de cirugías |
| Intervalo entre cirugías previas | Espacio o distancia que hay de tiempo entre procedimiento quirúrgico con finalidad terapéutica en la papilomatosis respiratoria recurrente. | Cuantitativa discreta | Meses |

| | | | |
|---|--|------------------------|----------------------|
| Vacuna contra el virus del papiloma humano | Preparado de antígenos que, aplicado a un organismo, provoca en él una respuesta de defensa contra el virus del papiloma humano. | Cualitativa dicotómica | Positivo Negativo |
| Disfonía | Pérdida del timbre normal de la voz por trastorno funcional u orgánico de la laringe. | Cualitativa dicotómica | Presente Ausente |
| Microaspiraciones | Aspiración de pequeñas cantidades de secreciones de las vías aéreas superiores | Cualitativa dicotómica | Presente Ausente |
| Disnea | sensación subjetiva de dificultad respiratoria o falta de aire. | Cualitativa dicotómica | Presente Ausente |
| Globus faríngeo | Es la sensación subjetiva de incómoda de sentir de forma más o menos continua un cuerpo extraño en la faringe. | Cualitativa dicotómica | Presente Ausente |
| Adenopatías Cervicales | Aumento de tamaño, doloroso o no, de un ganglio linfático cervical. | Cualitativa dicotómica | Presente Ausente |
| Pérdida ponderal | Disminución del peso corporal, cuando no se está buscando bajar de peso. | Cualitativa dicotómica | Presente Ausente |

Variable dependiente:

La variable dependiente es la papilomatosis respiratoria recurrente que se define por la enfermedad infecciosa de la laringe por el virus del papiloma humano.

Variable independiente:

La variable independiente son todos los factores de riesgo previamente ya identificados (etilismo, tabaquismo, reflujo faringolaríngeo) para el desarrollo de carcinoma laríngeo de células escamosas.

Aspectos de Bioseguridad

No aplica ya que se trata de revisión de expediente, sin embargo; todos los procedimientos realizados se siguieron de acuerdo con la Norma Oficial Mexicana (NOM) para el manejo de desechos biológicos – infecciosos 087. Por otra parte, los expedientes clínicos han sido y serán integrados de acuerdo a la NOM 004.

Aspectos éticos.

En correspondencia con el artículo 17, inciso 1, del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, el presente estudio retrospectivo se considera como una investigación sin riesgo. El desarrollo de todos los procedimientos previos y posteriores a la

cirugía forman parte del tratamiento para pacientes con esta patología y en cumplimiento de los principios de la Declaración de Helsinki de 1975, enmendada en 1989; las leyes y reglamentos del Código de la Ley General de Salud de investigación en seres humanos en México, en sus artículos XVI y XVII; los lineamientos internacionales para las buenas prácticas de la investigación clínica y la normatividad vigente en el Instituto Mexicano del Seguro Social. De igual manera se declara que se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Núremberg, la enmienda de Tokio, el Informe Belmont, el Código de Reglamentos Federales de Estados Unidos (Regla Común).

La revisión de expedientes y recopilación de los datos se realizó una vez que el protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité local de investigación de la UMAE

Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional siglo XXI conforme a los lineamientos de la Ley General de Salud.

La identificación de la papilomatosis laríngea como factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma de células escamosas de laringe representa un valor social, científico y clínico que conduce a mejoras en la salud y bienestar de la población; se utilizarán de manera responsable los recursos limitados antes comentados y se evitará la explotación de estos. No se expondrá a los sujetos de investigación a riesgos ni daños potenciales. Esta investigación clínica tiene como finalidad generar mayores mejoras en salud y bienestar social en pacientes con papilomatosis respiratoria recurrente.

La metodología que se utilizara en la elaboración de este proyecto de investigación es válida y realizable, con un objetivo científico claro, la búsqueda de la papilomatosis respiratoria recurrente como factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma de células escamosas laríngeo.

Se aseguró que la selección de los participantes del estudio cumplió los criterios de inclusión para el mismo, se incluirán a todos los pacientes con papilomatosis respiratoria recurrente sin importar su religión, raza, preferencia sexual, identidad de género, edad. Todos los participantes en esta investigación clínica serán reclutados en el contexto de un probable beneficio a futuro con un riesgo mínimo durante la investigación a su vez que se maximizan los beneficios sociales y científicos de los resultados de la investigación.

Durante la investigación clínica no existen riesgos potenciales a los sujetos individuales, mientras que los beneficios potenciales no serán para el propio sujeto sino que nos ayudará en futuros pacientes. Durante la elaboración de esta investigación clínica no se causará ningún daño a los participantes de la investigación clínica y siempre se actuará bajo el principio de beneficencia y no maleficencia.

Los investigadores participantes en esta investigación clínica declaran no tener conflicto de intereses.

Los participantes en esta investigación clínica cuentan con un consentimiento informado firmado en el que se le comenta la finalidad, los riesgos, los beneficios y las alternativas a la investigación, así como una debida comprensión por parte del sujeto de esta información y de su propia situación clínica, y la toma de una decisión libre no forzada sobre si participar o no; así como la decisión de no participar en el estudio no causará que sea diferente el diagnóstico o el tratamiento que requiere su patología.

Los participantes serán tratados con respeto durante su participación en la investigación clínica, pudiendo cambiar de opinión en todo momento durante la realización de la investigación, es decir podrá retirarse sin sanción. Siempre se respetara la privacidad de los participantes mediante el uso únicamente de las siglas de su nombre, la información recolectada será encriptada para que, a excepción de los investigadores, nadie pueda hacer uso de tal información, y se les informará los nuevos datos obtenidos y los resultados durante la investigación; el bienestar de los participantes se vigilará cuidadosamente a lo largo de su participación.

Resultados.

Se incluyo un total de 63 pacientes con diagnóstico de papilomatosis respiratoria recurrente, quienes tuvieron por lo menos un tratamiento quirúrgico (laringoscopia directa y resección de la lesión) con resultado de histopatología compatible con la infección del virus del papiloma humano, la mayoría correspondieron al género masculino; con un total de 48 pacientes (76%) del sexo masculino y una media de edad de 47 (+/- 15) años. Grafico 1.

Del total de nuestros pacientes con diagnóstico de papilomatosis respiratoria recurrente, 7 pacientes (11%) presentaron displasia de moderado o alto grado, Grafico 2; la mayoría (74.6%) presentaba alguno de los factores de riesgo identificados para el desarrollo del carcinoma laríngeo de células escamosas, 31 pacientes (49%) fumaban, 11 pacientes (17.5%) presentaban reflujo faringolaríngeo, y el más prevalente, en 47 pacientes (74.6%) bebían alcohol, Grafico 3 y 4.

Gráfico 1. Proporción Hombres: Mujeres con Papilomatosis respiratoria recurrente.

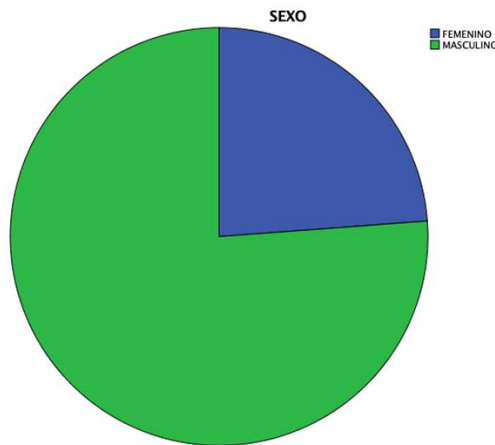
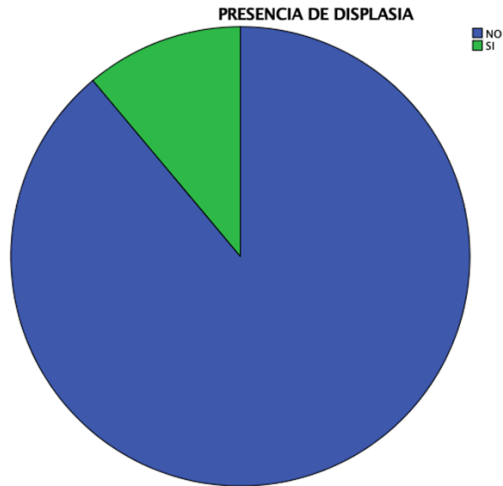


Gráfico 2. Prevalencia de displasia de moderado y alto grado en nuestros pacientes con papilomatosis respiratoria recurrente.



Dentro de las características clínicas identificadas en el total de nuestros pacientes, la más común fue la disfonía, presente en 64 de nuestros pacientes (100%), seguido de globus faríngeo presente en 27 paciente (43%), disnea en 12 pacientes (19%), microaspiraciones en 6 pacientes (10%), disfagia en 1 paciente (2%); ninguno de nuestros pacientes refirió pérdida de peso ni adenopatías cervicales.

La mayoría de nuestra población tenía múltiples cirugías, 52 pacientes (81.25%) tenían 3 o más cirugías, 9 pacientes (14%) tenían 2 cirugías y 3 pacientes (4.68%) solo tenían 1 cirugía. Las características demográficas de nuestros pacientes se describen en la tabla 1.

Gráfico 3. Prevalencia de tabaquismo en nuestros pacientes con Papilomatosis respiratoria recurrente.

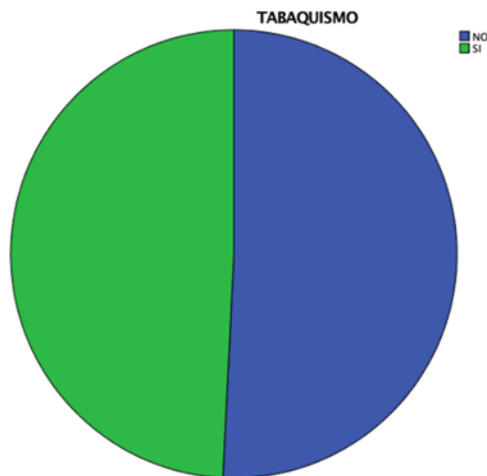
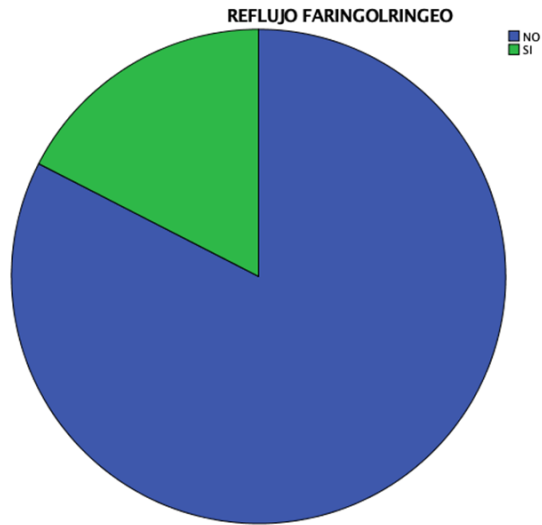


Gráfico 4. Prevalencia de reflujo faringolaríngeo en nuestros pacientes con Papilomatosis respiratoria recurrente.



Para comparar las características demográficas con distribución normal se utilizó la prueba T de Student de muestras independientes, en el caso de las variables de frecuencia se utilizó la Chi cuadrada, y en el caso de las variables de libre distribución se utilizó la U-Mann Whitney. No se encontraron diferencias significativas en las características demográficas de ambos grupos.

Tabla 1. Variables demográficas generales

| | Número de pacientes n=63 |
|--------------------------------------|-------------------------------------|
| Edad (años)* | 47 (+/-15) |
| Género** | |
| Masculino | 48 (76) |
| Femenino | 15 (24) |
| Presencia de displasia** | |
| - Sin displasia/Displasia bajo grado | 56 (89) |
| - Displasia de alto grado | 7 (11) |
| Tabaquismo** | |
| Si | 31 (49) |
| No | 32 (51) |
| Reflujo faringolaríngeo** | |
| Si | 11 (17.5) |
| No | 52(17.5) |
| Etilismo** | |
| Si | 47 (74.6) |
| No | 16 (25.4) |
| Disfonía** | |
| Si | 63 (100) |
| No | 0 (0) |
| Disnea** | |
| Si | 12(19) |
| No | 51(81) |
| Disfagia** | |

| | |
|---------------------------------|------------|
| Si | 1(2) |
| No | 62 (98) |
| Globus faríngeo ** | |
| Si | 27 (43) |
| No | 36 (57) |
| Microaspiraciones | |
| Si | 6 (10) |
| No | 57 (90) |
| Pérdida de peso** | |
| Si | 0 |
| No | 63 (100) |
| Adenopatías cervicales** | |
| Si | 0 |
| No | 63 (100) |
| Numero de cirugías | |
| >3 | 51 (81.25) |
| 2 | 9 (14) |
| 1 | 3 (4.68%) |

El desarrollo de lesiones displásicas tanto de moderado o alto grado en pacientes con papilomatosis respiratoria recurrente se presentó en 7 pacientes, de los cuales el promedio de edad fue de 46 (+/- 14.19) años, la mayoría fue de género masculino, 4 pacientes (57.1%), la mayoría presentaba etilismo como una característica, 4 pacientes (57.1%), tabaquismo 3 pacientes (42.9%) y reflujo faringolaríngeo en 2 pacientes (28.6%).

Dentro de las características clínicas que se identificaron en estos pacientes con progresión de la papilomatosis respiratoria recurrente que evolucionaron a lesiones displásicas de moderado o alto grado, el 100% de los pacientes presentaron disfonía, disnea 71.4%, globus faríngeo 42.9%, microaspiraciones en el 33.3%, ninguno de los pacientes presentaba adenopatías cervicales ni pérdida de peso.

A pesar de que las características clínicas de ambos grupos fueron similares, la prevalencia de algunas de estas es más frecuentes en un grupo que en otro, la presencia de disnea y microaspiraciones fue más alta en el grupo de pacientes con cambios histopatológicos de displasia de moderado o alto grado, con una P de 0.49 y 0.06 respectivamente.

Solo 1 paciente con papilomatosis respiratoria recurrente sin displasia cuenta con registro en su expediente clínico del antecedente de vacunación contra el virus del papiloma humano.

La tabla comparativa de las diferencias demográficas de acuerdo con el desenlace en pacientes con diagnóstico de papilomatosis respiratoria recurrente se describen en la tabla 2.

Tabla 2. Variables demográficas de acuerdo con el desenlace (desarrollo de cáncer de laringe) en pacientes con diagnóstico de papilomatosis respiratoria recurrente.

| | Pacientes con papilomatosis respiratoria sin cáncer de laringe (56 pacientes) | Pacientes con papilomatosis respiratoria con cáncer de laringe (7 pacientes) | p |
|--------------------------------|--|---|----------|
| Edad (años) | 47 (+/-15.69) | 46 (+/-14.19) | 0.83* |
| Género | | | 0.2** |
| Femenino | 12 (21.4) | 3 (42.9) | |
| Masculino | 44 (78.6) | 4 (57.1) | |
| Tabaquismo | | | 0.19* |
| Si | 27 (87.1) | 3(42.9) | |
| No | 29 (90.6) | 4 (57.1) | |
| Reflujo faringolaríngeo | | | 0.67** |
| Si | 9 (14.4) | 2 (28.6) | |
| No | 47 (74.6)) | 5 (71.4) | |
| Etilismo | | | 0.26** |
| Si | 43 (76.8) | 4 (57.1) | |
| No | 13 (23.2) | 3 (42.9) | |
| Disfonía | | | ** |
| Si | 56 (100) | 7 (100) | |
| No | 0 (0) | 0(0) | |
| Disnea | | | 0.49** |
| Si | 10 (17.9) | 5 (71.4) | |
| No | 46 (82.1) | 2 (28.6) | |
| Globus faríngeo | | | 0.9** |
| Si | 24 (42.9) | 3 (42.9) | |
| No | 32 (57.1) | 4 (57.1) | |
| Microaspiraciones | | | 0.06** |
| Si | 4 (8.8) | 2 (33.3) | |
| No | 52 (91.2) | 4 (66.7) | |
| Cuenta con vacuna | | | 0.6** |
| Si | 1 | 0 | |
| No | 55 | 7 | |

*T de Student, **Chi cuadrada, ***U-Mann Whitney, LDH (lactato deshidrogenasa)

Tabla 3. Factores de riesgo asociados al desarrollo de cáncer de laringe en pacientes con diagnóstico de papilomatosis laríngea recurrente no ajustados.

| Variables | OR | IC95% superior | inferior |
|-------------------------|-----------|-----------------------|-----------------|
| Edad >60 años | 0.682 | 0.074 | 6.261 |

| | | | |
|---|-------|--------|---------|
| Etilismo | 0.272 | 0.017 | 4.410 |
| Tabaquismo | 5.207 | 0.354 | 76.611 |
| Género Masculino | 0.408 | 0.056 | 2.951 |
| Reflujo faringolaríngeo | 2.774 | 0.306 | 25.161 |
| Número de cirugías Más de 3 | 0.125 | -2.996 | -1.447 |
| Infección por virus de papiloma humano | 9.167 | 0.506 | 166.101 |

Se encontró que algunas variables se relacionaron al desarrollo de cáncer de laringe dentro de las que destacan en el modelo sin ajuste, la presencia de etilismo con OR 5.207, (IC95% 0.354-76.611), presencia de reflujo faringolaríngeo OR 2.774 (IC95% 0.306-25.161); la presencia de etilismo, aunque en la literatura en algunos estudios se ha descrito como factor de riesgo en nuestro estudio esto no se evidencio teniendo un OR de 0.272 con un (IC95% 0.017-4.410).

Tabla 4. Modelo de regresión logística múltiple para predecir la interacción del tabaquismo y el reflujo faringolaríngeo en el desarrollo de cáncer de laringe.

| Variable | OR | IC 95% | | p |
|--|-------|----------|----------|-----|
| | | Inferior | superior | |
| Tabaquismo | 1.862 | 0.309 | 11.218 | 0.4 |
| Reflujo faringolaríngeo | 2.247 | 0.285 | 17.702 | 0.4 |
| Infección por virus del papiloma humano | 7.344 | 0.386 | 139.763 | 0.1 |

R²= 0.084

Si incluimos las variables infección por virus de papiloma humano, tabaquismo y reflujo faringolaríngeo se puede explicar el 8.4% de la varianza del desarrollo de cáncer de laringe.

Discusión.

Hasta la fecha en la que se realiza este estudio, la infección por el virus del papiloma humano no se ha establecido como factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma laríngeo de células escamosas. El virus de papiloma humano es un virus oncogénico, ampliamente aceptado como agente causal de numerosos tipos de cánceres en el cuerpo humano, con principal relevancia en los cánceres de cabeza y cuello, en específico se ha descrito en el cáncer de orofaringe en donde es etiológicamente responsable de un subconjunto creciente de carcinomas de células escamosas y no solamente es un agente causal si no también un factor pronóstico, en los que se ha visto tienen mejores tasas de supervivencia en comparación con los pacientes con infección negativa por el VPH.

La incidencia creciente y la epidemiología distinta de VPH y carcinoma laríngeo han cambiado drásticamente el campo del cáncer de cabeza y cuello.

El VPH se ha detectado en el 2% al 20% de los CCS de la cavidad oral y en el 5% al 30% de los CCS de la laringe, el tracto sinonasal y la nasofaringe.

Aún cabe esclarecer si la presencia de VPH en carcinomas no orofaríngeos en cabeza y cuello representa una carcinogénesis mediada por el virus, o simplemente es un espectador.

La transformación maligna de la PRR en carcinoma de células escamosas se ha documentado en varios informes de casos.

J Klozar (40) evaluó a 179 pacientes y reportó 3 casos (1,7%) de carcinoma de células escamosas en todo el grupo de pacientes con papilomas verificados histológicamente durante cirugías previas repetidas. Milton G (41) reporta una tasa de incidencia de transformación maligna en la papilomatosis laríngea de aproximadamente del 2 al 3%. En nuestra población 7 pacientes presentaron desarrollo de displasia que representó el 11% de nuestros pacientes.

Castillo (22) evaluó las características clínicas de 173 pacientes con cáncer de laringe, de predominio masculino, de 68 años de edad promedio, cuyo factor de riesgo predominante era el tabaquismo, en su grupo de pacientes determino que el síntoma cardinal de la enfermedad fue la disfonía presente en el 86% de los pacientes, seguido de disfagia en el 7%, disnea en el 4% y en menor frecuencia globus faríngeo en el 1%; al igual que en nuestro estudio, la disfonía, presente en el 100% de los paciente, fue el síntoma característico de la enfermedad, sin embargo ninguno de nuestros pacientes presento disfagia y la incidencia de globus faríngeo fue mayor, presente en el 42% de nuestros pacientes.

Isayeva.(31) ha detectado ADN del VPH en 436/1712 cánceres de laringe; el tipo de VPH más común detectado en los cánceres de laringe es el VPH 16. Los VPH de bajo riesgo se detectan con poca frecuencia y pueden representar una infección incidental de un "espectador" en lugar de una infección posiblemente "conductora". En raras ocasiones, se ha encontrado VPH integrado de bajo riesgo; la integración viral sugiere carcinogénesis mediada por virus. No se encontró asociación entre la infección del VPH y el desenlace clínico; aborda el problema de la infección laríngea por VPH en poblaciones de control (por lo general,

autopsias o cepillados laríngeos) y resume los datos de detección de ADN de cinco estudios, todos los tipos de VPH, en laringes normales. Se ha detectado ADN del VPH en 12/107 laringes normales. Hay una tendencia no significativa que compara la "tasa de portadores de VPH" laríngeo y la tasa de detección de VPH en carcinomas de laringe. Esto sugiere que el VPH podría promover el cáncer de laringe, pero no establece la causalidad.

Duray (32) En su población de pacientes con CCSL, no hubo diferencias significativas entre el HPV+ y VPH- subgrupos con respecto al consumo de tabaco, la edad, el estadio, la diferenciación y los resultados clínicos (recurrencia y supervivencia). Aunque hay un fuerte apoyo en la literatura para la asociación entre tumores VPH+ y mejor pronóstico. La importancia de la infección por VPH y su relación con el pronóstico de CCSL sigue siendo un importante tema de debate. Nuestros resultados sugieren que las infecciones activas por VPH juegan un papel en la carcinogénesis laríngea.

Morshed (33) Evaluó las variantes de VPH en la vía aérea superior de sujetos sanos, que se estima que tienen una prevalencia en adultos de 5% al 11%, esto puede ayudar a distinguir entre el portador sano y su relación con la transformación maligna de la infección por el virus del papiloma humano. El medio por el cual el VPH se transmite a las vías respiratorias superiores no está claro. La presencia de VPH en estadios preinvasivos y la enfermedad invasiva, así como las metástasis en los ganglios linfáticos sugieren que la presencia viral precede a la progresión de la enfermedad. Sin embargo, un estudio prospectivo seroepidemiológico de la exposición al VPH y posterior desarrollo de cáncer de cabeza y cuello es necesario para determinar que la exposición precede a la enfermedad.

Stephen(34) incluyó a 79 pacientes con carcinoma de células escamosas laríngeas de los cuales se aisló VPH en el 27% de los pacientes; estableciendo una prevalencia de tipos de VPH oncogénicos (VPH 16 y 17) en CCSL tiene una amplia distribución, que va desde 0% al 69% e indica cierta controversia sobre si la infección por el VPH está implicada en el cáncer de laringe. La asociación significativa entre la positividad del VPH y el género masculino probablemente se deba a la mayor incidencia en hombres, similar a la prevalencia de género masculino en nuestro estudio. Se necesitan cohortes de CCSL más grandes para delinear más claramente los resultados de supervivencia y estadios relacionados con el VPH. La identificación de tales pacientes con CCSL debería resultar en enfoques de tratamiento más optimizados para mejorar la supervivencia general y la calidad de vida.

Bonagura (35). Realiza una revisión bibliográfica sobre el papel que juega el inmunocompromiso y proporciona evidencia de que la citólisis NK específica de HLA clase I en pacientes con PRR es defectuosa y apoya la afirmación de que la función innata defectuosa es un elemento predisponente en esta enfermedad. Estos hallazgos requieren más investigación para comprender cómo las respuestas innatas al VPH polarizan las respuestas de las células T adaptativas alejándolas de la eliminación efectiva del VPH en los tejidos respiratorios. A pesar de que en nuestro estudio no se incluyeron pacientes con algún tipo de inmunocompromiso conocido, es importante mencionar esta variable a la asociación de infección del virus del papiloma humano con el desarrollo de carcinoma laríngeo.

D'Souza(36) recabo la información epidemiológica de 863 paciente con cáncer de cabeza y cuello, de estos la mayoría era hombre con un promedio de edad de 58 años, 245 de ellos con cáncer de laringe; La única diferencia de género observada fue en el cáncer de laringe, en el que prevaleció la positividad fue mayor entre las mujeres que entre los hombres, en comparación con nuestro estudio.

Derkay (37) en su análisis identificó 26 pacientes con PRR con progresión a carcinoma de células escamosas, de los cuales el 50% eran niños y el 50% eran adultos, del total, se identificaron que 5 pacientes tenían algún grado de inmunosupresión (portador de trasplante o síndrome de inmunodeficiencia adquirida) lo cual contribuye con los resultados de Bonagura(35) al poder asociar estados de inmunosupresión para la progresión hacia el carcinoma de células escamosas de laringe; dicha inmunosupresión no se identificó en ninguno de nuestros pacientes; se necesitará realizar protocolos de investigación con dicha población para confirmar estas teorías. Lindeberg H. (38) evaluó en su ensayo a 231 pacientes con papilomas laríngeos con una media de edad de 32 años y predominio masculino; de los cuales 3 pacientes desarrollaron carcinoma de células escamosas laríngeas, los cuales tenían el antecedente de haber recibido radioterapia como tratamiento, la cual se ha identificado como factor de riesgo para el desarrollo de malignidad laríngea.

Dedo H (39) informo tasas de transformación maligna, en 4 de 244 pacientes con PRR (1,6 %) tratados durante dos décadas, 2 desarrollaron carcinoma de células escamosas y 2 desarrollaron la variedad de carcinoma verrucoso, ninguno de ellos había recibido radioterapia; 2 de los 4 tenían como factores de riesgo identificados etilismo y tabaquismo, en contraste con nuestro estudio en el que todos nuestros pacientes que progresaron hacia la malignidad laríngea estuvieron expuestos a algún factor de riesgo conocido.

El mecanismo exacto por el que sucede la transformación maligna es incierto aún, se ha identificado material genético integrado al ADN de las células huésped gracias a la utilización de análisis con reacción de cadena de polimerasa e hibridación del virus del papiloma humano de alto riesgo 16 y 18 que han progresado a malignidad en ausencia de radiación u otros factores de riesgo. (39)

En el 2020, el diagnostico y tratamiento del cáncer al igual que muchas otras patologías fue adversamente afectado por la pandemia por la enfermedad del coronavirus 2019 (COVID 19). Reduciendo los accesos a la atención en la salud, resultando en un atraso en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de nuestros pacientes; aumentando la exposición y permitiendo la progresión natural de la enfermedad, al igual que a factores de riesgos ya mencionados, aumentando sinérgicamente su interacción para favorecer la transformación maligna, lo que podría explicar el aumento en la detección de mayores tasas de malignidad en nuestros pacientes, al haber tenido un atraso en el seguimiento y tratamiento oportuno (29).

Conclusiones.

La creciente incidencia y etiología viral de VPH-CCSOP ha estimulado el interés en los esfuerzos de prevención primaria y secundaria.(42)

Esto se debe en gran parte a que los programas exitosos de vacunación y detección han disminuido la incidencia de cáncer de cuello uterino, la neoplasia maligna más común y mejor conocida relacionada con el VPH.

Muy pocos estudios han abordado el tema de la causalidad en relación con el VPH y el cáncer de laringe.

La investigación futura definirá aún más si existe un papel para la prevención secundaria de VPH y el carcinoma laríngeo.

Se espera que el efecto de la vacuna de prevención del VPH sobre la infección laríngea por VPH tenga un efecto protector similar contra la infección genital por VPH y, por lo tanto, puede alterar las tendencias de incidencia de carcinoma laríngeo por VPH.

Queda abierta la cuestión de si existe algún vínculo directo entre la infección por VPH y los cánceres de laringe que podrían requerir la vacunación contra el VPH en niños y niñas (32)

La prevención provocada por el VPH es un tema importante considerando su creciente incidencia. Se debe recomendar y ampliar la vacunación profiláctica contra el VPH.(42)

El desarrollo de estrategias de tratamiento que optimicen la supervivencia y reduzcan la morbilidad relacionada con el tratamiento será de suma importancia.

Es muy difícil llegar a una conclusión de una cierta proporción de transformación maligna. Prevemos que en nuestro grupo de pacientes con papilomatosis se produzcan nuevos casos de carcinoma en el futuro.

Referencias bibliográficas.

1. Derkay CS, Bluhner AE. Update on Recurrent Respiratory Papillomatosis. Vol. 52, Otolaryngologic Clinics of North America. W.B. Saunders; 2019. p. 669–79.
2. Benedict PA, Ruiz R, Yoo MJ, Verma A, Ahmed OH, Wang B, et al. Laryngeal distribution of recurrent respiratory papillomatosis in a previously untreated cohort. Laryngoscope. 2018 Jan 1;128(1):138–43.
3. Wang H, Wei J, Wang B, Meng L, Xin Y, Dong L, et al. Role of human papillomavirus in laryngeal squamous cell carcinoma: A meta-analysis of cohort study. Cancer Med. 2020 Jan 1;9(1):204–14.
4. Chen X, Gao L, Sturgis EM, Liang Z, Zhu Y, Xia X, et al. HPV16 DNA and integration in normal and malignant epithelium: implications for the etiology of laryngeal squamous cell carcinoma. Annals of Oncology. 2017 May 1;28(5):1105–10.

5. Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous E-mail alerts Human Papillomavirus Types in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas Worldwide: A Systematic Review [Internet]. Vol. 14, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005. Available from: <http://cebp.aacrjournals.org/content/14/2/467><http://cebp.aacrjournals.org/content/14/2/467.full.html#ref-list-1><http://cebp.aacrjournals.org/content/14/2/467.full.html#related-urls>
6. Bettampadi D, Villa LL, Ponce EL, Salmeron J, Sirak BA, Abrahamsen M, et al. Oral human papillomavirus prevalence and type distribution by country (Brazil, Mexico and the United States) and age among HPV infection in men study participants. *Int J Cancer.* 2020 Jun 1;146(11):3026–33.
7. Syrjänen S. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. Vol. 32, *Journal of Clinical Virology.* Elsevier; 2005. p. 59–66.
8. Formánek M, Jančatová D, Komínek P, Matoušek P, Zeleník K. Laryngopharyngeal reflux and herpes simplex virus type 2 are possible risk factors for adult-onset recurrent respiratory papillomatosis (prospective case–control study). *Clinical Otolaryngology.* 2017 Jun 1;42(3):597–601.
9. Applebaum KM, Furniss CS, Zeka A, Posner MR, Smith JF, Bryan J, et al. Lack of association of alcohol and tobacco with HPV16-associated head and neck cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Dec;99(23):1801–10.
10. Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, Castellsague X, Chen C, Curado MP, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: Pooled analysis in the international head and neck cancer epidemiology consortium. *J Natl Cancer Inst.* 2007 May 16;99(10):777–89.
11. Lindman JP, Lewis LS, Accortt N, Wiatrak BJ. Use of the Pediatric Quality of Life Inventory to Assess the Health-Related Quality of Life in Children With Recurrent Respiratory Papillomatosis. Vol. 114, *Rhinology & Laryngology.* 2005.
12. Novakovic D, Cheng ATL, Zurynski Y, Booy R, Walker PJ, Berkowitz R, et al. A Prospective Study of the Incidence of Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis after Implementation of a National HPV Vaccination Program. *Journal of Infectious Diseases.* 2018 Jan 15;217(2):208–12.
13. Iversen OE, Miranda MJ, Ulied A, Soerdal T, Lazarus E, Chokephaibulkit K, et al. Immunogenicity of the 9-valent HPV Vaccine Using 2-Dose Regimens in Girls and Boys Vs A 3-Dose Regimen in Women. *JAMA - Journal of the American Medical Association.* 2016 Dec 13;316(22):2411–21.
14. Markowitz LE, Schiller JT. Human Papillomavirus Vaccines. *Journal of Infectious Diseases.* 2021 Oct 1;224:S367–78.
15. Young DL, Moore MM, Halstead LA. The use of the quadrivalent human papillomavirus vaccine (Gardasil) as adjuvant therapy in the treatment of recurrent respiratory papilloma. *Journal of Voice.* 2015 Mar 1;29(2):223–9.

16. Tjon Pian Gi REA, San Giorgi MRM, Pawlita M, Michel A, van Hemel BM, Schuurin EMD, et al. Immunological response to quadrivalent HPV vaccine in treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2016 Oct 1;273(10):3231–6.
17. Doorbar J. The papillomavirus life cycle. Vol. 32, *Journal of Clinical Virology*. Elsevier; 2005. p. 7.
18. Ragin CCR, Modugno F, Gollin SM. The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: A focus on human papillomavirus. *J Dent Res*. 2007 Feb;86(2):104–14.
19. Ernoux NeufCoeur P, Arafa M, Delvenne P, Saussez S. Implication des papillomavirus humains dans les cancers des voies aérodigestives supérieures. Vol. 96, *Bulletin du Cancer*. 2009. p. 941–50.
20. Muñoz N, Xavier Bosch F, Castellsagué X, Díaz M, de Sanjose S, Hammouda D, et al. Against which human papillomavirus types shall we vaccinate and screen? The international perspective. *Int J Cancer*. 2004 Aug 20;111(2):278–85.
21. Nguyen CL, Münger K. Direct association of the HPV16 E7 oncoprotein with cyclin A/CDK2 and cyclin E/CDK2 complexes. *Virology*. 2008 Oct 10;380(1):21–5.
22. Castillo-López IY. Caracterización clínico-patológica del cáncer de laringe en la población mexicana. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2021 Mar 26;59(1).
23. Gautam A, Gedda MR, Rai M, Sundar S, Chakravarty J. Human Papillomavirus Genome based Detection and Typing: A Holistic Molecular Approach. *Curr Mol Med*. 2019 Apr 5;19(4):237–46.
24. Schraff S, Derkay CS, Burke B, Lawson L. American Society of Pediatric Otolaryngology Members' Experience With Recurrent Respiratory Papillomatosis and the Use of Adjuvant Therapy [Internet]. Vol. 130, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004. Available from: <http://archotol.jamanetwork.com/>
25. Chadha NK, James A. Adjuvant antiviral therapy for recurrent respiratory papillomatosis. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2010.
26. Ahmed MM, Connor MP, Palazzolo M, Thompson ME, Lospinoso J, O'Connor P, et al. Effect of high-dose vocal fold injection of cidofovir and bevacizumab in a porcine model. *Laryngoscope*. 2017 Mar 1;127(3):671–5.
27. Zur KB, Fox E. Bevacizumab chemotherapy for management of pulmonary and laryngotracheal papillomatosis in a child. *Laryngoscope*. 2017 Jul 1;127(7):1538–42.
28. Lechner M, Liu J, Masterson L, Fenton TR. HPV-associated oropharyngeal cancer: epidemiology, molecular biology and clinical management. Vol. 19, *Nature Reviews Clinical Oncology*. Nature Research; 2022. p. 306–27.
29. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022 Jan;72(1):7–33.
30. Yang D, Shi Y, Tang Y, Yin H, Guo Y, Wen S, et al. Effect of HPV infection on the occurrence and development of laryngeal cancer: A review. Vol. 10, *Journal of Cancer*. Ivyspring International Publisher; 2019. p. 4455–62.

31. Isayeva T, Li Y, Maswahu D, Brandwein-Gensler M. Human Papillomavirus in Non-Oropharyngeal Head and Neck Cancers: A Systematic Literature Review. Vol. 6, Head and Neck Pathology. 2012. p. 104–20.
32. Duray A, Descamps G, Arafa M, Decaestecker C, Remmelink M, Sirtaine N, et al. High incidence of high-risk HPV in benign and malignant lesions of the larynx. *Int J Oncol*. 2011 Jul;39(1):51–9.
33. Morshed K. Association between human papillomavirus infection and laryngeal squamous cell carcinoma. *J Med Virol*. 2010 May;82(6):1017–23.
34. Stephen JK, Chen KM, Shah V, Havard S, Lu M, Schweitzer VP, et al. Human papillomavirus outcomes in an access-to-care laryngeal cancer cohort. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States)*. 2012 May;146(5):730–8.
35. Bonagura VR, Hatam LJ, Rosenthal DW, De Voti JA, Lam F, Steinberg BM, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: A complex defect in immune responsiveness to human papillomavirus-6 and -11. Vol. 118, *APMIS*. 2010. p. 455–70.
36. D'Souza G, Westra WH, Wang SJ, Van Zante A, Wentz A, Kluz N, et al. Differences in the prevalence of human papillomavirus (HPV) in head and neck squamous cell cancers by sex, race, anatomic tumor site, and HPV detection method. *JAMA Oncol*. 2017 Feb 1;3(2):169–77.
37. Derkay CS. Task Force on Recurrent Respiratory Papillomas A Preliminary Report Forty-six percent of respondents favored the use of a laser-safe endotracheal tube for anesthetic management. Conclusion: A registry of patients with recurrent respiratory papillomas would benefit future research protocols and provide long-term follow-up of patients [Internet]. Available from: <http://archotol.jamanetwork.com/>
38. Lindeberg H, L B R OE, Lindeberg H. Laryngeal papillomas: clinical aspects in a series of 231 patients. Vol. 14. 1989.
39. Dedo HH, Yu KCY. CO₂ Laser Treatment in 244 Patients With Respiratory Papillomas. 2001.
40. Klozar J. Laryngeal papilloma--precancerous condition?. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1997;527:100–2.
41. Yoder MG, Batsakis JG. SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN SOLITARY LARYNGEAL PAPILOMA.
42. Mirghani H, Jung AC, Fakhry C. Primary, secondary and tertiary prevention of human papillomavirus-driven head and neck cancers. Vol. 78, *European Journal of Cancer*. Elsevier Ltd; 2017. p. 105–15.

SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA" que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA RECURRENTE COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DEL CARCINOMA LARÍNGEO DE CÉLULAS ESCAMOSAS, es una propuesta

de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:


- a) Nombre.
- b) Número de seguridad social.
- c) Sexo.
- d) Edad.
- e) Resultado histopatológico.
- f) Número de cirugías previas.
- g) Intervalo de cirugías.
- h) Prevención.
- i) Hallazgos clinicopatológicos.
- j) Tabaquismo.
- k) Reflujo laringofaríngeo.
- l) Etilismo
- m) Vacunación.

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA RECURRENTE COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DEL CARCINOMA LARÍNGEO DE CÉLULAS ESCAMOSAS cuyo propósito es producto de tesis.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente 
Nombre: Gabriela Angulo Pérez
Categoría contractual: Medico de
base Investigador(a) Responsable

Anexo II

CARTA PARA PROTOCOLOS SIN IMPLICACIONES DE BIOSEGURIDAD

SIN IMPLICACIONES DE BIOSEGURIDAD

Quien suscribe Dra. Gabriela Angulo Pérez, Médico de base de Otorrinolaringología, con número de matrícula 98376019, adscrito al Servicio de Otorrinolaringología del HE CMN SXXI, hace constar que el protocolo titulado **PAPILOMATOSIS LARÍNGEA COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DEL CARCINOMA LARÍNGEO DE CÉLULAS ESCAMOSAS.** del cual es responsable, NO TIENE IMPLICACIONES DE BIOSEGURIDAD, ya que NO se utilizará material biológico infecto-contagioso; cepas patógenas de bacterias o parásitos; virus de cualquier tipo; material radiactivo de cualquier tipo; animales y/o células y/o vegetales genéticamente modificados; sustancias tóxicas, peligrosas o explosivas; cualquier otro material que ponga en riesgo la salud o la integridad física del personal de salud o los derechohabientes del IMSS o afecte al medio ambiente. Asimismo declara que en este proyecto no se llevarán a cabo procedimientos de trasplante de células, tejidos u órganos, o de terapia celular, ni se utilizarán animales de laboratorio, de granja o de vida silvestre.

Dra. Gabriela Angulo Pérez
(Nombre y firma del responsable del protocolo)



Anexo III. Hoja de recolección de datos.

| INSTITUTO VENEZOLANO DEL SEGURO SOCIAL | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|-----|------|------|-----------------------|----------------------------------|--------------------|-------|-----------------|---------------------------|----------------------|------------|---------------------------|--------|---------|----------|-----------|------------|----------------|
| PROTOKOLO DE INVESTIGACION | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| PAPILOMITOSIS LARINGEA COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DEL CARCINOMA LARINGEO DE CELULAS ESCUAMOSAS | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| NOMBRE | NIS | SEXO | EDAD | HISTOPATOLOGICO | | FACTORES DE RIESGO | | | NUMERO DE CRISIAS PREVIAS | INTERVALO DE CRISIAS | PREVENICON | HALAOS CLINICOPATOLOGICOS | | | | | | |
| | | | | SINDRISIA O BAO GRADO | DISPLASIA DE MODERAO OAITO GRADO | TABACUISMO | BEUIO | LARINGOFARINGEO | | | | ETUSMO | DISEIA | DISAGIA | FARINGEO | INOCISIAS | DIAPRISIAS | PERDIA DE PESO |
| | | M | F | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |