

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMNSXXI

TÍTULO:

“DIAGNÓSTICO HISTOPATOLÓGICO, FACTORES DE RIESGO Y
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE LEUCOPLAQUIA LARINGEA DEL SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA DEL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI “

TESIS QUE PRESENTA:

DRA. NALLELI GARCÍA CÁZARES
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD EN
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

ASESORES:

DR. ALEANDRO MARTÍN VARGAS AGUAYO
DR. JORGE LUIS SANTIAGO CÒRDOVA



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).

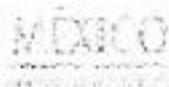
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



DRA. DIANA C. MÉNEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. ALEJANDRO M. VARGAS ACUÑA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN
EN OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CARFETA Y CUH. O

DR. ALEJANDRO M. VARGAS ACUÑA
MÉDICO JEFE DE SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA



Dirección de Prestaciones Médicas
Ente de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Comisión de Investigación en Salud



2014, Año de Ciencia y Salud

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3001
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA GUERRA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,
S.S. A. S.S.P.

11/11/2014

DR. ALEJANDRO VARGAS AGUAYO

P R E S E N T E

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

"DIAGNÓSTICO HISTOPATOLOGICO , FACTORES DE RIESGO Y CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCOPLAQUIA LARÍNGEA"

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-2014-3001-R5

ATENTAMENTE

DR. (A) CARLOS PEDRO CIEVAS GARCÍA
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3001

IMSS
SECRETARÍA DE SALUD

DEDICATORIAS

A mi mamá y a Toño por apoyarme siempre.

A mi hermano para recordarle que no hay ninguna meta imposible. Solo es cuestión de perseverancia y esfuerzo.

A mi maestro y asesor de tesis. Dr. Alejandro Vargas Aguayo por confiar en mi para realizar este proyecto.

ÍNDICE

RESUMEN	3
MARCO TEÓRICO.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	33
HIPÓTESIS	33
JUSTIFICACIÓN.....	34
OBJETIVOS.....	34
MATERIAL Y MÉTODOS.....	34
ASPECTOS ÈTICOS.....	42
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	43
RECURSOS FÍSICOS Y MATERIALES.....	44
ANEXO (1)	45
RESULTADOS.....	47
CONCLUSIONES	60
DISCUSIÓN.....	62
BIBLIOGRAFÍA.....	68

RESUMEN

La leucoplaquia es una lesión premaligna de la laringe y tiene una potencial progresión a cáncer. El presente trabajo busca conocer cuáles son los diagnósticos histopatológicos, los factores de riesgo y características demográficas de los pacientes con diagnósticos de leucoplaquia laríngea en nuestra unidad para contribuir a las estadísticas nacionales sobre este tema en el IMSS. Se trata de un estudio clínico, transversal, observacional, descriptivo, retrospectivo. Se recabó la información de los expedientes de los pacientes con diagnóstico de leucoplaquia laríngea que acudieron al servicio de otorrinolaringología en los últimos 10 años, que contaban con diagnóstico histopatológico. La información se concentró para crear una base de datos en una hoja de cálculo del programa Excel. Se utilizó el programa computado SSPS. En el estudio se incluyeron 28 pacientes; 26 fueron del género masculino y sólo 2 femeninos. El promedio de edad fue de 63.75 años. El promedio del índice tabáquico fue de 11.98. El factor de riesgo más frecuente fue la enfermedad ácido-péptica (25%). El tabaquismo estuvo presente en el 57.1% de los pacientes. El diagnóstico histopatológico más prevalente fue el carcinoma epidermoide, seguido por la hiperplasia epitelial, la queratosis papilar y la displasia de alto grado. Es necesario dar un seguimiento a todos los pacientes con diagnóstico de leucoplaquia laríngea, aún cuando el diagnóstico histopatológico no corresponda una displasia, pues también estas lesiones tienen la capacidad de progresión a cáncer laríngeo, Se debe hacer énfasis en las estrategias de prevención y diagnóstico-terapéuticas para tratar de evitar el desarrollo de cáncer laríngeo, bajo el sustrato fisiopatológico de que las displasias pueden progresar hasta el desarrollo de cáncer.

1. DATOS DEL ALUMNO

GARCÌA

CÁZARES

NALLELI

(044) 55 85 49 09 28

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO

301114309

2. DATOS DE LOS ASESORES

VARGAS

AGUAYO

ALEJANDRO MARTÌN

SANTIAGO

CÓRDOVA

JORGE LUIS

3. DATOS DE LA TESIS

Diagnóstico histopatológico, factores de riesgo y características demográficas de los pacientes con diagnóstico de leucoplaquia laríngea.

Páginas 72

R-2014-3601-95

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

Las lesiones precancerosas de la laringe son alteraciones morfológicas del epitelio que la recubre con probabilidad de degeneración en carcinoma de la mucosa circundante y representan un reto importante para la laringología, pues forman parte de una cadena evolutiva, la que finalmente puede evolucionar a un carcinoma invasor. Con el objetivo de prevenir las neoplasias laríngeas es importante identificar los mecanismos que constituyen la base de la degeneración carcinomatosa y descubrir en etapa temprana las formas clínicas precancerosas.(1)

Existe una gran variedad de términos clínicos para describir la queratosis de las cuerdas vocales: leucoplaquia, hiperqueratosis, paquidermia y lesión epitelial hiperplásica. De los anteriores, el término leucoplaquia es el más utilizado aunque no englobe la totalidad de las lesiones precancerosas en la laringe y es la lesión premaligna laríngea más frecuente.(3)

Las leucoplaquias son lesiones que tienen la posibilidad de remitir parcial o completamente, estabilizarse o bien malignizar. También se asocian a otro tipo de lesiones laríngeas como pólipos, nódulos, quistes, papilomas y granulomas.
(2)

La glotis es el sitio en donde el 50% de los cánceres de laringe se originan. El 95% del cáncer de laringe es de tipo escamoso (95% de los casos).

Por lo anterior, se decidió realizar el presente trabajo, para conocer el diagnóstico histopatológico de los pacientes con diagnóstico de leucoplaquia

laríngea en los últimos diez años y pronosticar su progresión a cáncer laríngeo con base en los factores de riesgo y el grado de displasia.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Jackson desarrolló el concepto de lesiones premalignas de laringe en 1915. En 1920 Pierce reportó dos casos de queratosis en la superficie de la cuerda vocal, aunque no desarrolló el concepto de premalignidad. A un paciente no se le dio seguimiento. El segundo paciente fue seguido durante 3 años. Finalmente, se le realizó una biopsia por el empeoramiento de los síntomas y signos. Se realizó el diagnóstico de cáncer y el paciente fue sometido a una resección de la lesión mediante laringofisura. En 1922 Jackson describió formalmente el concepto de premalignidad glótica en una reunión de la ALA, con una presentación titulada: “Cáncer de laringe: ¿Es precedido por una lesión precancerosa reconocible?”.

Durante la sesión enfatizó la importancia de la identificación temprana de las lesiones queratósicas para prevenir la degeneración maligna. Durante la década siguiente laringólogos y patólogos unieron esfuerzos para definir de forma clínica e histopatológica las características de las lesiones premalignas, (1)

En 1923, Chevalier Jackson mostró el potencial premaligno de las lesiones queratósicas. Putney y O’Keefe en 1953, confirmaron la teoría. Las lesiones precancerosas se han clasificado en facultativas y obligadas, según su evolución, y en paquidérmicas rojas y blancas (eritroplasia y leucoplasia).(2)

En 1946 la publicación de Clerf “Queratosis de la laringe” revisaba las controversias de los términos: queratosis, hiperqueratosis, leucoplaquia y paquidermia y su comportamiento biológico. Reportó cuatro casos de lesiones

pre malignas que progresaron a lesiones cancerosas en un periodo de 15 meses en un paciente y en 3 años en los otros 3 pacientes. (1)

En 1963, Norris y Pearle propusieron una clasificación clínica: lesión lisa (hiperqueratosis) y con relieve (leucoplasia); y una histológica: hiperqueratosis (sin atipia celular) y leucoplasia (con atipia celular). En 1968, Kleinsasser distinguió dos formas clínicas: las hiperplasias epiteliales circunscritas y las laringitis crónicas hiperplásicas. Además, la queratosis, con o sin atipia celular, constituye el factor más importante para determinar la tendencia a volverse maligna. En 1974, Bocca, desde el punto de vista clínico, distinguió los estados precancerosos en las “hiperplasias epiteliales queratósicas verrucoides” exofíticas y papilares; y en las “hiperplasias epiteliales queratósicas planas”. Según el criterio histológico, distinguió la leucoplasia en tres grados (leve, moderada y grave), que obviamente pueden tener distinta evolución clínica. En esta clasificación el término de “atipia celular” se sustituyó por el concepto de “displasia celular”. (2)

La apariencia visual de las lesiones pre malignas de la laringe no predice su naturaleza histológica. Por lo tanto, la biopsia es el estándar de oro para diferenciar lesiones pre malignas de las malignas. (6)

Bouquot y colaboradores realizaron una revisión en la Clínica Mayo con 568 casos de hiperqueratosis en la cabeza y el cuello, con un promedio de seguimiento en cada paciente de 12 años; encontraron que las lesiones laríngeas son las segundas más comunes en esta región después del labio. Según Ferrara, la edad promedio de aparición de la queratosis de las cuerdas vocales es de casi 57 años, con un rango de 34 a 82 años de edad, con una relación hombre: mujer de 7:1. (3)

El epitelio de la cuerda vocal es único en el tracto aerodigestivo debido a que su degeneración ocasiona síntomas tempranos que pueden orientar al reconocimiento temprano de lesiones metaplásicas superficiales. Los cambios en el tono de voz comúnmente se acompañan de fatiga vocal. La laringoscopia indirecta que se practica en el consultorio identifica la queratosis y la eritroplasia de las cuerdas vocales. Mientras que la queratosis frecuentemente se acompaña de atipia celular, la eritroplasia en la mayoría de los casos representa atipia severa o carcinoma in situ. Un estudio revela que la mayoría de las queratosis con atipia o cáncer tuvieron afección de alguna porción de la superficie superior de las cuerdas vocales. Algunos casos 35/52 involucraron tanto la superficie medial (vocal) como la superficie superior (ventricular). No hubo ningún caso con afección de la superficie medial únicamente. Esta localización favorece que se pueda realizar biopsia excisional de la lesión sin dañar la superficie vibrátil de la cuerda vocal. La localización temprana de la queratosis en la superficie superior resulta lógica debido a que es la superficie de contacto de las sustancias irritantes del tabaco. En un estudio de Ryan et al y Auerbach et al, se analizaron laringes de cadáver de fumadores y no fumadores, demostrando cambios sobre las cuerdas vocales en comparación con la ausencia de cambios en la subglotis. El flujo turbulento en esta zona explica la menor ocurrencia de carcinogénesis como en la traquea siendo del 1% y en la subglotis muy poco frecuente. (1)

La leucoplaquia oral corresponde a una mancha localizada en la mucosa, de no menos de 0,5 cm, que no se desprende al raspado y que no puede ser diagnosticada clínicamente como cualquier otra alteración reconocida y que no está asociada con ningún agente causal físico o químico excepto al uso del tabaco (según el seminario efectuado en Suecia en 1983, en que participaron expertos en cáncer oral). Esta definición se basa exclusivamente

en el aspecto clínico de la lesión, no teniendo una connotación histológica, y excluye entidades específicas. Leucoplaquia oral es una lesión predominantemente blanca de la mucosa oral que no puede ser caracterizada como alguna otra lesión definible; algunas leucoplaquias pueden transformarse en cáncer. (8)

Clínicamente la leucoplaquia es una mancha blanca que varía desde muy pequeña hasta extensas lesiones en varias zonas de la mucosa. La superficie puede ser lisa, o irregular. El color puede ser blanco, grisáceo, amarillento o café. Esta lesión es causada generalmente por el tabaco y si se suprime este hábito puede desaparecer, aunque existen casos de manchas blancas de origen idiopático. La clasificación clínica más aceptada es la siguiente:

Leucoplaquia simple.

También llamada leucoplaquia homogénea, se presenta como una mancha blanca homogénea, claramente circunscrita, de superficie suave o levemente granular y ondulada. Es la forma de leucoplaquia más frecuente (56%) y también considerada la más benigna, puesto que rara vez sufre transformación maligna (3%).

Leucoplaquia verrugosa.

Se presenta como una mancha blanca levemente moteada de color blanco-grisáceo, de superficie papilar e irregular. Su frecuencia de aparición es del 27% y su tasa de malignización del 11%, por lo que se la considera clínicamente sospechosa.

Leucoplaquia erosiva.

Aparece como una mancha blanca que incluye áreas rojizas que corresponden a erosiones. Su superficie es irregular. Esta leucoplaquia también se denomina leucoeritropia cuando el componente blanco es mayoritario sobre el rojo y eritroleucoplasia cuando la situación es contraria. Corresponde al 24% del total de leucoplaquias y se considera como maligna por su tasa de transformación maligna de 38%.

(8)

De forma análoga, las leucoplaquias laríngeas pueden observarse clínicamente en tres formas:

1. Lesiones planas de color blanco aperlado o gris, con aspecto de cera de vela.
2. Lesiones exofíticas blanquecinas de aspecto tumoral.
3. Lesión granular con zonas rojizas exofítica con espículas.

Friedmann propuso una clasificación tomando como base las lesiones precancerosas del cuello del útero.

La clasificación clínica distingue:

- queratosis plana
- queratosis en relieve
- eritroqueratosis(2)

Las anomalías celulares que se encuentran en las lesiones precancerosas son : aumento de la relación núcleo-citoplasma, aumento en el número de mitosis, así como alteraciones estructurales: sitios de disqueratosis y estratificación celular irregular, La membrana basal permanece intacta. (6)

La clasificación histológica de Friedmann modificada por Kenneth en 2004, comprende:

1. Hiperplasia escamosa: engrosamiento del epitelio escamoso de recubrimiento sin atipias citológicas ni arquitectónicas.
2. Queratosis: (hiperqueratosis o paraqueratosis) engrosamiento del epitelio escamoso de recubrimiento con queratinización superficial sin alteraciones citológicas ni arquitectónicas.

3. Hiperplasia pseudoepiteliomatosa: áreas alternadas de engrosamiento del epitelio de recubrimiento y áreas con lesiones de infecciones fúngicas profundas o micosis, sin atipias citológicas ni arquitectónicas.
4. Coilocitosis: degeneración vacuolar del epitelio de recubrimiento asociada a una infección por VPH.
5. Displasia: engrosamiento del epitelio de recubrimiento con distintos grados de atipias citológicas y arquitectónicas, y capacidad de evolucionar para convertirse en lesiones invasoras.
 - a. Neoplasia intraepitelial laríngea 1 (NIL 1) = displasia leve.
 - b. NIL 2 = displasia moderada.
 - c. NIL 3 = displasia grave o carcinoma *in situ*.

NIL 1 = Existencia de atipias citológicas y arquitectónicas en el tercio basal del epitelio de recubrimiento, con potencial de malignización de 2 a 12%.

NIL 2 = Atipias citológicas y arquitectónicas que se extienden a los dos tercios del epitelio de recubrimiento con potencial de malignización de 9 hasta 33%.

NIL 3 = Atipias citológicas y arquitectónicas en la totalidad del epitelio, sin exceder la capa basal.(4)

La Organización Mundial de la Salud clasifica a las lesiones premalignas de la laringe como: hiperplasia, queratosis, displasia leve, moderada y severa y carcinoma *in situ*. (6)

Las anomalías celulares de la displasia leve son menores y están limitadas al tercio basal del epitelio; la displasia moderada tiene anomalías celulares mayores que abarcan dos tercios del epitelio. El carcinoma *in situ* es una lesión intraepitelial que abarca todo el espesor del epitelio con las características

celulares del carcinoma que respeta la membrana basal , sin invasión al estroma. La displasia severa y el carcinoma in situ son lesiones distintas, con un comportamiento clínico similar. Existe variabilidad en la interpretación de estas lesiones entre los patólogos, ya que se consideran parámetros subjetivos.

Una leucoplaquia en tres años desarrollará carcinoma invasor en el 4% de las lesiones sin displasia; 10 % de las lesiones con displasia leve a moderada y 18% de las lesiones con displasia severa o carcinoma in situ. (9)

La transformación de la displasia leve a carcinoma es hasta del 11%. La transformación de la displasia moderada y severa a carcinoma in situ es del 30%. La capacidad de invasión depende de la extensión de la lesión. Se ha observado que la mayoría de las lesiones difusas que muestran carcinoma in situ progresan a cáncer. Ya que algunas lesiones que muestran displasia leve e incluso aquellas sin displasia progresan a carcinoma invasor, es necesario el seguimiento a largo plazo de todas las lesiones premalignas de la laringe. La transformación maligna es un proceso de múltiples pasos que ocurre durante varios años. Blackwell y colaboradores observaron un intervalo de 3.9 años entre la biopsia inicial y la progresión a carcinoma invasor. En una serie de 1000 lesiones laríngeas con queratosis se observó un intervalo de tiempo de 3.1 años para la transformación maligna. El periodo de latencia es mayor en lesiones más tempranas. 7% de las lesiones se transforman en carcinoma invasor aún después de 10 años de la biopsia inicial. (10). La revisión de la literatura afirma que el mejor parámetro para predecir el comportamiento biológico agresivo de una lesión y su progresión a cáncer es el grado de atipia epitelial.

Una recopilación de los resultados de 7 estudios revelaron que 48 de 295 pacientes (16.3%) de pacientes con lesiones queratósicas con atipia desarrollaron carcinoma invasor.

En contraste con el 3% de las lesiones sin atipia que tienen degeneración maligna.

En estudios recientes se ha mostrado el 23% de los pacientes con displasia desarrollan carcinoma invasor. Hojslet et al reportaron un 40% de progresión a carcinoma invasor en la displasia moderada, con comportamiento muy similar a la displasia severa y carcinoma in situ. La displasia leve tuvo una incidencia de degeneración maligna del 4%.

Resulta difícil evaluar la precisión de estos estudios por diferentes razones: 1. El grado de severidad de la atipia es una evaluación subjetiva. 2. El diagnóstico puede ser erróneo si se realiza una biopsia de un solo sitio. 3. En muchos estudios, la toma de biopsia es el tratamiento de la lesión. 4. Existe un tiempo de seguimiento muy variable en los diferentes estudios. 5. La evidencia es contradictoria respecto los efectos de la suspensión del tabaquismo y el grado de progresión de las lesiones malignas; en muchos estudios no existen casos controles. Bouquot , et al , reportan una incidencia de carcinoma en lesiones queratósicas con un rango desde 3.5% hasta 66.7%. Ellos atribuyen esta discrepancia al tipo de población de estudio: si es una base de datos hospitalaria o no. Esto es razonable, ya que los médicos familiarizados con la patología pueden ser más selectivos en la elección del sitio de toma de biopsia al realizar la laringoscopia directa. Estos resultados son entonces producto del tipo de pacientes estudiados y el sitio de biopsia de la lesión más que del comportamiento biológico de la lesión. En este estudio de 52 pacientes con leucoplaquia y/o eritroplaquia presentaron atipia y el 21% carcinoma. Por esta

alta incidencia de malignidad los pacientes con leucoplaquia/eritroplaquia deben someterse a biopsia escisional y vigilancia si el resultado es una lesión premaligna.

Las lesiones que se presentan en la superficie medial membranosa de la cuerda vocal, especialmente en no fumadores, es más probable que se deban a traumatismo por fonación traumática. Norris, Peale y Lederman establecieron que existe una variabilidad impredecible de lesiones distintas en un mismo paciente. Por lo tanto, una toma de biopsia en el sitio inadecuado puede llevar a un diagnóstico erróneo y, por lo tanto, a un tratamiento inadecuado de la lesión. Además del sitio de donde se toma la biopsia el resultado es dependiente del patólogo que estudia la muestra. Una biopsia puede ser insuficiente y no representativa de la totalidad de la lesión. La extensión de una leucoplaquia observada mediante laringoscopia directa no pronostica la extensión de la atipia. Por lo tanto, es necesario tomar biopsias de diferentes sitios en un mismo paciente para establecer un diagnóstico apropiado. (1)

En un estudio realizado por Zhang y colaboradores en el año 2000, en China, se analizaron 32 biopsias de pacientes con leucoplaquia laríngea. Se encontraron 18 casos con leucoplaquia sin displasia y 14 casos de leucoplaquia con displasia leve, moderada y severa. Ningún paciente sin displasia en el diagnóstico inicial desarrolló cáncer. Sin embargo, el 33 % de los pacientes con displasia leve desarrollaron cáncer y el 75% de los pacientes con displasia moderada y severa desarrollaron cáncer. No existió ninguna diferencia en el grado de progresión maligna entre los pacientes a quienes se les realizó biopsia excisional mediante microlaringoscopia en comparación con los que se sometieron a tirotomía. (3)

En un estudio en donde se realizaron 298 biopsias laríngeas con leucoplaquia se obtuvieron los siguientes resultados: 110 de 208 pacientes (53%) sin displasia, 38 de 208 (18%) con displasia leve a moderada, 31 de 208 (15%) con displasia severa y/ o carcinoma in situ. Después de un periodo de observación de 30 meses se observó progresión a carcinoma invasor en 8 pacientes con biopsias subsecuentes. Así mismo, se realizó una revisión de la literatura entre 1960 y 2005 de las lesiones premalignas de la laringe, displasia laríngea, leucoplaquia laríngea, displasia laríngea e hiperqueratosis laríngea. Se incluyeron 15 artículos. 1 173 de 2, 188 biopsias (53.5%) sin displasia. 717 de 2, 140 (33.5%) con displasia leve a moderada y 375 de 2, 471 (15.3%) con displasia severa. 52 de 1, 388 (3.7%) con carcinoma invasor. 83 de 824 (10.1%) de los pacientes que inicialmente se diagnosticaron sin displasia desarrollaron carcinoma invasor; 56 de 310 (18.1%) de los pacientes que en biopsias iniciales mostraron displasia. Ya que la apariencia clínica de la lesión no predice el riesgo de malignidad, es necesario realizar estudios futuros, incluyendo evaluación genómica de la lesión, para pronosticar su comportamiento biológico. (4)

En 2006, Ferrara realizó un estudio con cordectomía tipo I a 180 pacientes con queratosis de cuerdas vocales, y obtuvo los siguientes resultados:

1. En el caso de las queratosis planas (49 pacientes, 27.3%) se encontró el siguiente resultado histológico:

- a. NIL 1 – 36.7%
- b. NIL 2 – 20.4%
- c. NIL 3 – 30.6%
- d. Carcinoma microinvasor – 12.2%

2. En el caso de las queratosis en relieve (50 pacientes, 27.7%) se encontró el siguiente resultado histológico:

- a. NIL 1 – 12%
- b. NIL 2 – 24%
- c. NIL 3 – 32%
- d. Carcinoma microinvasor – 32%

4. En el caso de las eritroqueratosis (81 pacientes, 45%) se encontró el siguiente resultado histológico:

- a. NIL 1 – 3.7%
- b. NIL 2 – 16%
- c. NIL 3 – 33.3%
- d. Carcinomamicroinvasor – 47% (5)

FACTORES DE RIESGO PARA DESARROLLAR LESIONES PREMALIGNAS DE LA LARINGE.

FACTORES GENÉTICOS

En la actualidad se acepta que las lesiones precancerosas se originan a partir de una acumulación progresiva de alteraciones genéticas que producen una selección de población de células clonales transformadas. Vogelstein propuso tres hipótesis para la evolución de las lesiones precancerosas y malignas: 1) el cáncer es resultado de la inactivación de los genes supresores tumorales o activación de los protooncogenes, 2) el fenotipo maligno se desencadena por un orden definido de eventos genéticos y 3) el orden de estos eventos puede variar y es, en última instancia, la acumulación de la red de eventos genéticos

que determina la expresión fenotípica de malignidad. En 1993, Renan propuso un modelo estadístico, sugiriendo que se necesita la acumulación de seis a diez alteraciones genéticas independientes antes de padecer cáncer en la cabeza y el cuello, por tanto, las lesiones precancerosas se originan con menos de seis alteraciones genéticas. Estos cambios genéticos se manifiestan en un periodo de latencia de varios años, llegando a ser de hasta 25 años para la evolución de la malignidad.

A través del examen de las lesiones premalignas e invasivas, muchas de estas alteraciones genéticas iniciales provienen del cáncer de cabeza y cuello, y se ha creado un modelo de progresión genética para detallar su evolución. Estas alteraciones se correlacionan con el diagnóstico histopatológico de las lesiones de las mucosas precancerosas usadas para crear el modelo de progresión. Debido a que estos trastornos moleculares nacen aún sobre mucosa hiperplásica benigna, ofrecen la capacidad de detectar y caracterizar la posibilidad de malignidad antes que ocurra.

Las alteraciones moleculares que originan lesiones precancerosas pueden ser causadas por grandes traslocaciones, deleciones y amplificaciones cromosómicas, como las encontradas en leucemias o linfomas. Diversos estudios en lesiones premalignas laríngeas han demostrado aneuploidia. Se han encontrado deleciones cromosómicas en 3p, 5q, 8p, 9p, 18q y 21q, y áreas de pérdidas cromosómicas en 3q, 5p, 7p, 8q y 11q. La pérdida genética más frecuente ocurre en el cromosoma 9p21, y otros sitios importantes son el cromosoma 17p13, p16, el gen supresor tumoral p53 y la amplificación del protooncogen 11q13, todos estos relacionados con la generación de lesiones precancerosas e invasivas.

Además de las alteraciones cromosómicas descritas, también se ha observado la sobreexpresión proteínica y de ARN. Tal es el caso del exceso en la producción del factor de crecimiento epidérmico (FCE), a través de la vía de tirosina cinasa, que se sabe favorece la división, migración, adhesión, diferenciación y apoptosis celular. Se ha encontrado también en 100% de las lesiones precancerosas y malignas de la laringe la sobreexpresión de la proteína eIF4c.

Modelo de progresión genética: las zonas de ganancia o pérdida de alelos tiene importancia en la creación de un modelo de progresión en el que participan los genes supresores tumorales como el p53 y los protooncogenes. Esta progresión histológica de hiperplasia, displasia (leve, moderada y grave), carcinoma *in situ* y carcinoma invasor proveen una estructura en la que el marco de las alteraciones genéticas ocurren. Los cambios genéticos clonales suceden aún en las lesiones tempranas. El 30% de las lesiones hiperplásicas sufren pérdidas en el cromosoma 9p21 o 3p, indicando que estas alteraciones genéticas son las primeras en ocurrir en la progresión al cáncer. La pérdida de los cromosomas 9p21 y 3p14 en pacientes con lesiones premalignas son prueba de mal pronóstico para la aparición temprana de una lesión maligna invasora.(2)

FACTORES AMBIENTALES

Las lesiones precancerosas laríngeas se encuentran asociadas con la exposición ambiental a toxinas, tal es el caso del tabaco y el alcohol. Se ha demostrado que la exposición a estas dos toxinas en conjunto incrementa el riesgo de cáncer laríngeo y favorece los cambios genéticos y moleculares que desencadenan las lesiones laríngeas al dañar el ADN. Por tanto, la exposición

intensa a carcinógenos y la función disminuida de los mecanismos de detoxificación contribuyen a las alteraciones moleculares vistas en el cáncer y lesiones precancerosas de la laringe.(2)

TABAQUISMO.

Se ha demostrado que el humo del tabaco contiene cerca de 55 componentes mutágenos, incluyendo los radicales aromáticos heterocíclicos y epóxidos. Una de las familias importantes encargadas de la detoxificación y procesamiento de estos químicos dañinos es la Glutación-S-Transferasa (GST). En los pacientes con lesiones precancerosas y malignas de laringe se han encontrado polimorfismos y, por tanto, alteraciones en la función de este sistema enzimático. Las variaciones en otras enzimas detoxificantes como la UDP-glucoroniltransferasa, también se han implicado en aumento en el riesgo de cáncer en la cabeza y el cuello. En un estudio de casos y controles se observó una razón de momios de 3.7 para la evolución de cáncer laríngeo en pacientes con deficiencia de esta última enzima. (2)

ETILISMO.

El alcohol ha sido menos implicado en el cáncer de laringe en comparación con otros tumores de cabeza y cuello. Sin embargo, el riesgo es indiscutiblemente se incrementa en asociación con el tabaquismo. Ambos factores de riesgo se encuentran en el 50% de los pacientes con cáncer glótico. El riesgo se incrementa de forma lineal con el grado de consumo. No existe un tipo de bebida alcohólica que aumente el riesgo en particular. El riesgo del etilismo en pacientes no fumadores es más difícil de determinar. Un estudio multicéntrico de casos y controles (Italia, España, Suiza, Francia) reportó una odds ratio de 17 en 9 cánceres endolaringeos en pacientes no fumadores que consumían más

de 80 g/día de alcohol. Estos casos también incluían la mala nutrición asociada con el abuso del alcohol, que también se asocia a carcinogénesis. (2)

El cáncer laríngeo también se ha encontrado en pacientes que no consumen tabaco ni alcohol y son trabajadores de sílice, policíclicos aromáticos, asbestos, níquel y polvos de carbón y tela. (9)

FACTORES INFECCIOSOS

Otro factor de riesgo importante de padecer lesiones precancerosas es el virus del papiloma humano (VPH), en especial 6, 11, 16 y 18 tratándose de la laringe. Las proteínas E6 y E7 de este virus producen una degradación del gen supresor tumoral p53. La papilomatosis recurrente tiene un riesgo estimado de 1-3% de transformación en carcinoma escamoso. (2)

FACTORES LOCALES

En la actualidad, el reflujo gastroesofágico se ha relacionado de manera importante con el cáncer laríngeo y las lesiones precancerosas, en un estudio de Vaezi y colaboradores demostraron que esta enfermedad incrementa hasta dos veces, el riesgo de padecer cáncer laríngeo. Un último factor también relacionado con la aparición de queratosis laríngea es el abuso de la voz.(8)

Desde 1979 el reflujo ácido se identificó como un factor de riesgo para cáncer laríngeo y faríngeo. Mientras que el reflujo alcalino ha sido identificado recientemente como un carcinogénico por Galli y colaboradores. Encontraron una alta incidencia de cáncer de faringe y laringe en pacientes con acloridia y reflujo alcalino en pacientes gastrectomizados.(9)

FACTORES DIETÉTICOS

Un estudio reciente realizado por Almadori y colaboradores en Italia, demostró que existe una deficiencia de folatos estadística significativa en pacientes con cáncer de laringe y lesiones premalignas de la misma, así como un incremento en las concentraciones de homocisteína, después de haber medido las cifras de estos elementos en 144 pacientes con cáncer de cabeza y cuello y 40 con leucoplaquia.(10)

SINTOMATOLOGÍA.

El síntoma principal en pacientes premalignas de laringe es la disfonía, que inicialmente es intermitente y después más persistente y severa. El tiempo de inicio es difícil de determinar durante la historia clínica. Ya que la mayoría de los pacientes fuman y están acostumbrados a tener cambios en la voz por inflamación laríngea crónica. La disfonía inicialmente se debe a un defecto en la superficie vibrátil de la cuerda vocal. Si se involucra el ligamento y el músculo vocal habrá hipomovilidad cordal sin fijación (T2). La fijación cordal se debe al involucro de la unidad cricoaritenoides (T3). En estadios avanzados, el aumento del volumen del tumor y la invasión hacia la supraglotis y subglotis puede ocasionar disnea. La disfagia y otalgia sugieren invasión a la supraglotis y a la faringe. (2)

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

En 1962, Kleinsasser introdujo la microlaringoscopia, y es el patrón de referencia para el diagnóstico, biopsia y tratamiento de las lesiones precancerosas laríngeas. En la actualidad la endoscopia laríngea y la videoestroboscopia son muy útiles para el diagnóstico temprano de estas lesio-

nes, aunque según Zeitels y Casiano, el último estudio no determina de manera adecuada la profundidad de la lesión o el cáncer, por lo que lo consideran como no indispensable para el diagnóstico de esta esta enfermedad.(2)

A pesar de lo anterior, existen estudios que demuestran lo contrario, como lo es el caso del realizado por Gamboa y colaboradores en el 2006. Las alteraciones de las propiedades visco-elásticas del epitelio laríngeo dificultan la propagación de la onda glótica al fonar. La utilización del estroboscopio permite valorar las alteraciones de vibración relacionadas a estas lesiones e identificar las zonas epiteliales con mayor fijación al plano subyacente. El estudio estroboscópico puede servir para distinguir las lesiones superficiales (afectan solo el epitelio) de las que infiltran el plano subyacente y, por último, valorar el grado de infiltración. Gamboa y colaboradores realizaron un estudio con 25 pacientes, a los que se les practicó estroboscopia laríngea para evaluar las queratosis vocales y se tomó una biopsia para la valoración anatomopatológica definitiva, los resultados fueron que la probabilidad de un diagnóstico anatomopatológico más grave es significativamente mayor cuando en la exploración estroboscópica hay ausencia de onda mucosa. (12)

En la actualidad se han desarrollado otros métodos diagnósticos que predicen con alta sensibilidad y especificidad las lesiones precancerosas y carcinoma laríngeo *in situ*, tal es el caso de la tomografía de coherencia óptica (TCO), que es un método diagnóstico de imagen emergente que utiliza fotones avanzados para producir imágenes de alta resolución en tejidos vivos. Trabaja de manera análoga al ultrasonido. La TCO tiene una escasa capacidad de penetración (2-3 mm).

La TCO fue utilizada por primera vez en 1997 en las cuerdas vocales, demostrando su capacidad para valorar la microestructura del epitelio cordal, pudiendo identificar la capa epitelial, membrana basal y su lámina propia de manera clara; así es posible diagnosticar de manera adecuada alteraciones en la capa epitelial, como la hiperqueratosis que se caracteriza por un engrosamiento hasta de 300 μm de la misma, siendo el grosor normal de 125 μm , además de carcinoma microinvasor en el que la membrana basal se encuentra ausente. Este método diagnóstico aún se encuentra en estudio y pendiente su desarrollo para poderlo utilizar de manera ambulatoria o durante el procedimiento quirúrgico, sin embargo, es un método prometedor para el control y diagnóstico temprano de lesiones precancerosas.(13)

Otro método que se está utilizando para las lesiones laríngeas precancerosas es la endoscopia autofluorescente, que se ha desarrollado para elevar la agudeza diagnóstica durante la microlaringoscopia. La fluorescencia es inducida por una luz azul de onda corta de espectro visible. Algunas moléculas son capaces de transformar la energía fotónica, que es emitida como luz de onda larga. Cada molécula tiene un espectro de fluorescencia característico dependiendo de la luz que provoque su excitación. Las moléculas fluorescentes se llaman fluoróforos. Se han identificado muchos fluoróforos endógenos en el cuerpo humano, como las porfirinas, las fibras elásticas y de colágena, NADH y flavina. El estudio consiste en aplicar una luz fluorescente con un rango de longitud de onda de 375 a 440 nm a las cuerdas vocales a través de un sistema de luz D-AF, esto ocasionará una excitación de los fluoróforos de las cuerdas vocales (fibras de colágeno) reflejando una tonalidad verde fluorescente en el tejido normal con longitud de onda de 400 a 800 nm en tejido con lesiones

precancerosas o cáncer, la luz reflejada de las cuerdas vocales es roja o violeta, esto permite pronosticar una lesión maligna y así poder tomar una biopsia con los límites adecuados en la misma. Este método tiene una sensibilidad de 97.5% y especificidad de 83.8% en la detección de lesiones laríngeas precancerosas y cancerosas. La evaluación clínica mencionada, no sustituye al diagnóstico histopatológico, ya que éste es indispensable. (14)

También es importante mencionar que los marcadores inmunohistoquímicos aunque no tienen un papel claro en el diagnóstico, sí en el pronóstico; por lo tanto, la existencia de alguno de los siguientes: proteína nuclear Ki-67, densidad de células de Langerhans, antígeno de proliferación nuclear celular (APNC), gen supresor tumoral p53 y glucoproteína tumoral CD44 son factor de mal pronóstico para el padecimiento de malignidad a partir de una lesión precancerosa. (14)

El cáncer de la laringe representa el 42% de las neoplasias malignas de las vías aero-digestivas superiores, El estudio inicial del paciente con manifestaciones faringlaríngeas es la laringoscopia.

La laringoscopia directa está indicada en la evaluación del paciente disfónico sin lesión obvia, aunque también es útil en los candidatos a cirugía conservadora cuando existe duda de la extensión real de la enfermedad.

Los tumores tempranos representan el 32.5% de los cánceres laríngeos y con más frecuencia se ubican en la glotis. Un cáncer glótico temprano es un carcinoma invasor confinado a la cuerda vocal, aunque tiene capacidad de producir metástasis a ganglios linfáticos y a distancia. El término engloba las lesiones Tis, T1 y T2. Entre estos, suele distinguirse entre tumores favorables y desfavorables debido al impacto en los resultados del manejo quirúrgico

conservador. Se reconocen como favorables aquellos con invasión superficial y con adecuada movilidad cordal. Los desfavorables son aquellos con invasión profunda y alteración en la movilidad cordal. (16)

La aparición de un segundo tumor primario en cabeza y cuello es la causa principal de muerte en pacientes con cáncer laríngeo temprano.

AJCC ha permanecido constante entre las diferentes ediciones desde 1959. La glotis se define como las cuerdas vocales, la comisura anterior y la comisura posterior. Aunque la definición de la comisura posterior es vaga, pues resulta difícil diferenciar la supraglotis adyacente (aritenoides) y la región postcricoidea. El borde superior de la glotis se define por un plano horizontal que pasa a través del ápex del ventrículo laríngeo. El límite inferior de la glotis es un plano que se encuentra 1 cm inferior al plano antes mencionado. (9)

Estadificación del cáncer glótico:

T is Carcinoma in situ.

Algunos patólogos diferencian la displasia severa del carcinoma in situ, mientras que otros las definen como la misma patología. Sin embargo, el tratamiento para la displasia severa es menos agresivo que para el carcinoma in situ.

T1A tumor limitado a una cuerda vocal. T1B tumor limitado a las dos cuerdas vocales y / o la comisura anterior sin afectar la movilidad cordal.

T2 A tumor con extensión a la supraglotis o subglotis.

T2 B tumor con afección de la movilidad cordal sin fijación.

T3 Tumor limitado a la laringe con parálisis cordal o invasión al espacio paraglótico o microinvasión al cartílago tiroides.

T4a. tumor con invasión a través del cartílago tiroides o con invasión a los cartílagos adyacentes (tráquea, tejidos blandos del cuello que incluyen músculos extrínsecos de la lengua, glándula tiroides y esófago

T4 b tumor que invade el espacio prevertebral, arteria carótida o mediastino.
(17)

La definición de cáncer glótico temprano ha sido debatida. En el entendimiento de que el término se ha utilizado para describir a las lesiones laríngeas en el contexto de las opciones de tratamiento. El cáncer laríngeo temprano es aquel que puede ser tratado mediante cirugía conservadora, sin disección cervical, con excisión endoscópica o mediante radioterapia solamente. Otros aplican el término de cáncer glótico temprano para los estadios 0, I y II y tardío para los estadios III y IV. Sin embargo el término localizado es más adecuado que el término temprano. Pues define la extensión de la lesión en lugar de la velocidad de crecimiento. (9)

TRATAMIENTO DE LAS LESIONES PRECANCEROSAS Y DEL CÁNCER GLÓTICO

El tratamiento inicial del paciente con una lesión precancerosa de la cuerda vocal debe comenzar por determinar si es una lesión de bajo o alto riesgo, basados en la historia clínica y el examen físico. El ensayo de un mes con medidas conservadoras es razonable si los síntomas laríngeos no se agravan, no hay aumento de tamaño de la lesión ni síntomas clínicos que sugieran carcinoma invasor. Las medidas conservadoras incluyen instruir al paciente en mantener una hidratación adecuada, reducir la ingestión de deshidratantes, como la cafeína o el alcohol, y eliminar el abuso de la voz. Se debe advertir con frecuencia al paciente que debe dejar de fumar, así como buscar algún

tratamiento para dejar de tomar alcohol. Otros factores como el reflujo laringofaríngeo se debe tratar en esta etapa, y se recomienda instituir un tratamiento quimiopreventivo en caso de que sea factible. Después de haber realizado las medidas conservadoras durante este tiempo, si la lesión aumenta su tamaño o si los síntomas se agudizan, se recomienda tomar una biopsia de la lesión.

Quimiopreención: Es la administración de agentes para bloquear o invertir la carcinogénesis. Es una estrategia novedosa para reducir la incidencia y mortalidad producida por los cánceres de las vías aerodigestivas superiores, padecimientos cuyos descensos en términos de frecuencia han sido sólo marginales durante las dos últimas décadas, a pesar de los avances logrados en los tratamientos de modalidades múltiples. El desarrollo de ensayos de quimiopreención en el aparato aerodigestivo superior se ha basado en los conceptos de carcinogénesis de campo y multifásica, que describen la acumulación de los acontecimientos que llevan a la aparición de clones malignos en un campo difusamente afectado por la exposición crónica a carcinógenos. En los últimos diez años se han completado una serie de ensayos clínicos de quimiopreención en el aparato aerodigestivo superior, que han dado lugar a varios hallazgos importantes. Los estudios de leucoplaquia bucal (que incluían cuadros histológicos desde la hiperplasia e hiperqueratosis en grados variables de displasia) han demostrado que el tratamiento con ácido 13-cis-retinoico como agente único era ineficaz para invertir las lesiones pre-malignas avanzadas (displasia moderada a grave), por lo que se desarrolló un estudio en el Hospital MD Anderson de la Universidad de Texas en Houston, en donde se reunieron 23 pacientes con displasias laríngeas a quienes se les

asignó un tratamiento de ácido 13-cis-retinoico a una dosis de 100 mg/m² sc al día, 1,200 UI diarias de alfa-tocoferol e interferón alfa subcutáneo 3 megaunidades 2 veces por semana. La desventaja del uso de la vitamina A y sus derivados es su potencial producción de efectos adversos, entre los más comunes están: alteraciones hematológicas, dermatológicas, queilitis, conjuntivitis, hipertrigliceridemia; artralgias, mialgias, pérdida de peso, trastornos neurosensoriales; alopecia, fiebre, náusea, vómito, diarrea; mucositis, alteraciones hepáticas, anorexia, escalofríos, mareos, hiperglucemia; diaforesis, disuria, visión borrosa, hipotensión; disfunción sexual, prurito, tos, epistaxis e insomnio, además de la recurrencia después de haber suspendido la terapia con este medicamento.

Con el tratamiento instituido durante seis meses, con un adecuado control del funcionamiento renal, hepático y hematológico se obtuvo respuesta completa en 47% de los casos, respuesta parcial en 16%, enfermedad estabilizada en 26% de los casos y progreso de la enfermedad en 11% con un porcentaje de respuesta total de 63%. Al año de tratamiento, la respuesta completa incrementó a 50%. En general, los resultados de este estudio sugieren que un régimen de asociación entre derivados de la vitamina A con interferón alfa muestra una notable actividad en la reducción de la displasia laríngea. La causa de esta respuesta aún no está esclarecida.

En 2006, Almadori desarrolló un estudio piloto en fase IIA, basado en su mismo estudio en donde demostró la deficiencia de folatos en pacientes con lesiones precancerosas de laringe, y administró a 34 pacientes durante seis meses, 5 mg de ácido fólico cada 8 horas, apreciando una respuesta completa en 28% de los casos, una respuesta parcial en 44% y ausencia de respuesta en el 28% restante de los pacientes, con una respuesta en general de 72% de los casos;

aunque este estudio aún es preliminar, ofrece una puerta de entrada al tratamiento conservador de estas lesiones muy satisfactoria y que no produce los mismos efectos adversos tan graves como los de los derivados de la vitamina A.(10)

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO VS RADIOTERAPIA

Las técnicas quirúrgicas que pueden emplearse en las lesiones precancerosas y cancerosas iniciales son: biopsia excéresis (debe ser excisional debido a la multicentricidad del cáncer laríngeo), decorticación, cordectomía por microlaringoscopia (mediante método tradicional o láser CO2) y cordectomía por laringofisura.

Con el objetivo de armonizar las técnicas quirúrgicas, la Sociedad Europea de Laringología ha propuesto ocho tipos de cordectomía, que se pueden realizar por endoscopia o con técnica microquirúrgica con láser CO2, según las características de la lesión:

Tipo I: cordectomía subepitelial (decorticación o *stripping*).

Tipo II: cordectomía subligamentosa.

Tipo III: cordectomía trasmuscular.

Tipo IV: cordectomía total.

Tipo V: cordectomía total alargada.

A: con extensión a la cuerda vocal contralateral y a la comisura anterior.

B: con extensión al aritenoides.

C: con extensión a la subglotis.

D: con extensión al ventrículo laríngeo de Morgagni. (5)

El tratamiento de las lesiones premalignas de la laringe debe ir encaminado a erradicar la lesión preservando la calidad vocal y las demás funciones laríngeas. Existen numerosos factores que influyen sobre la decisión del tratamiento de la lesión premaligna que incluyen tanto factores del paciente, como características de la lesión. Factores del paciente: estado general de salud y comorbilidades, demanda vocal (en profesionales de la voz). Llevar a cabo medidas que afectan la progresión de la lesión: suspensión del tabaquismo y etilismo y tratamiento antirreflujo. Factores de la lesión: extensión, unilateral versus bilateral, involucro de la comisura anterior, extensión a través de la glotis, tratamiento previo (cirugía o radioterapia). Las lesiones hiperplásicas y displásicas deben resecarse mediante microlaringoscopia, removiendo toda la lesión visible y preservando la lámina propia. El seguimiento estrecho de estas lesiones es necesario debido al potencial de progresión a malignidad y riesgo de recurrencia. El carcinoma in situ debe tratarse con radioterapia o cirugía.

La decorticación consiste en remover la mucosa de la cuerda vocal incluyendo la lesión del proceso vocal, por arriba, más no a través de la comisura anterior. Tiene un alto riesgo de formación de sinequias por lo que se ha sustituido por una resección más conservadora. La cirugía tiene la ventaja de que proporciona tejido para el análisis histopatológico y puede repetirse en varias ocasiones. La calidad vocal se preserva en la mayoría de los casos. La recurrencia de carcinoma in situ tratado con cirugía es mayor que el tratado con radioterapia, de aproximadamente el 20% después de la cirugía inicial. Con resecciones consecutivas el control final es excelente y se compara al que se obtiene con radioterapia inicial. El control con radioterapia del carcinoma in situ es del 93.5%. La radioterapia está indicada en: recurrencia después del

tratamiento quirúrgico, lesiones difusas que se extienden a través de la cuerda vocal y que ocasionaría una gran lesión el resecarlas, para pacientes a quienes no es posible dar un seguimiento y pacientes que no pueden someterse a anestesia general. La calidad vocal es adecuada después de la radioterapia. La desventaja principal es que no puede repetirse si hay recurrencia o aparición de un segundo tumor en el sitio radiado. El tratamiento de las lesiones premalignas incluye la suspensión del tabaquismo y etilismo, así como tratamiento antireflujo.

El uso de láser de CO₂ es útil aunque el daño térmico que ocasiona puede lesionar la lámina propia. (9)

La elección del láser CO₂ para el tratamiento de estas lesiones va a depender de los siguientes factores según Remijn:

1. Extensión superficial de la lesión en la cuerda vocal, mientras menos extensa sea, es más favorable el uso del láser.
2. Profundidad, mientras menor profundidad tenga la lesión, es más favorable el uso del láser.
3. Adecuada visibilidad de toda la lesión (la comisura anterior es un factor limitante más no una contraindicación).
4. Experiencia del cirujano. (15)

Para evaluar la necesidad de resecar una lesión premaligna es necesario considerar los siguientes factores: 1. Grado de atipia asociado con la queratosis. 2. Frecuencia de degeneración maligna en lesiones displásicas. 3. Porcentaje de recurrencias o progresión a cáncer después de la resección de la lesión. (9)

El tratamiento de las lesiones queratósicas y la NIL I es la decorticación, la cordectomía tipo II se utilizó para las eritroqueratosis, así como para las NIL 2; y para las NIL 3 y el carcinoma microinvasor, se realiza la cordectomía tipo III. En un carcinoma microinvasor se precisa la eliminación del ligamento vocal y parte del músculo debido a la estrecha relación entre éste y el tejido conjuntivo interfascicular del músculo.

La cordectomía tipo III también se aconseja si el paciente ha sido sometido, para diagnóstico, a una cordectomía tipo I, ya que el resultado de la cicatrización no permite localizar con facilidad el plano de disección.

Se debe recordar que para la elección del tipo de cordectomía adecuada es necesario un diagnóstico correcto preoperatorio e intraoperatorio, es decir: videolaringoestroboscopia preoperatoria y microlaringoscopia intraoperatoria, tinción con azul de toluidina, infusión en el espacio de Reinke de solución fisiológica y epinefrina. Los resultados oncológicos con estas técnicas quirúrgicas contra las lesiones precancerosas y los tumores Tis y T1, han aportado porcentajes de supervivencia libre de enfermedad de entre 86 y 91% en los controles hasta de cinco años. No cabe duda de que la conservación prácticamente absoluta del músculo vocal representa la diferencia en la reducción de las disfonías posoperatorias.

La cordectomía tipo IV realizada por microlaringoscopia con o sin láser, o por laringofisura, debe reservarse, según algunos autores, a los carcinomas invasores con cuerda móvil (T1). La eliminación de toda la cuerda vocal se extiende de la apófisis vocal del aritenoide a la comisura anterior y verticalmente desde el ángulo del ventrículo hasta 1 cm por debajo del borde libre de la cuerda. La exéresis debe comprender el pericondrio tiroideo correspondiente.

El tratamiento quirúrgico ofrece diversas ventajas: la excéresis específica que puede repetirse más adelante, facilita la evaluación histológica de todos los tejidos extraídos y no provoca alteraciones en los tejidos afectados por la lesión ni en los circundantes; a diferencia, por ejemplo, de la radioterapia. (5)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles fueron los diagnósticos histopatológicos , los factores de riesgo y las características demográficas en los pacientes con diagnóstico de leucoplaquia laríngea en el servicio de otorrinolaringología de la UMAE del Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda Gutiérrez “ del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS en los últimos 10 años?

HIPÓTESIS

Los pacientes con diagnóstico de leucoplaquia laríngea en el servicio de otorrinolaringología del Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS en los últimos 10 años tienen una probabilidad del 30 al 50% de tener un diagnóstico histopatológico de displasia y del 5 al 10% de tener un diagnóstico histopatológico de cáncer laríngeo. Los factores de riesgo más frecuentes en los pacientes con diagnóstico de leucoplaquia laríngea son tabaquismo y etilismo. La leucoplaquia laríngea es más frecuente en hombres entre la quinta y sexta década de edad.

JUSTIFICACIÓN

La leucoplaquia laríngea es un diagnóstico frecuente en la consulta de otorrinolaringología de nuestro hospital. La cual es conocida como una lesión premaligna de la laringe y su potencial progresión a cáncer laríngeo. Existe un amplio conocimiento de las leucoplaquias orales y su asociación con malignidad. Sin embargo no existen datos concretos acerca de la asociación de las leucoplaquias laríngeas con cáncer laríngeo en nuestro hospital. Por lo que resulta necesario aportar datos nacionales sobre esta patología.

OBJETIVOS

Establecer cuáles son los diagnósticos histopatológicos de los pacientes con leucoplaquia laríngea en nuestra unidad y predecir su probabilidad de progresión a cáncer laríngeo.

Conocer cuáles son los principales factores de riesgo de los pacientes con diagnósticos de leucoplaquia laríngea en nuestra unidad.

Definir cuáles son las características demográficas en los pacientes con diagnóstico de leucoplaquia laríngea de nuestro hospital.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de estudio: Clínico.

Diseño: Transversal.

Características: Observacional, descriptivo, retrospectivo.

UNIVERSO DE TRABAJO

Se recabará la información de los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de leucoplaquia laríngea que acudieron al servicio de otorrinolaringología de la UMAE Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS en los últimos 10 años.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- o Hombres y Mujeres
- o Mayores de 18 años de edad.

- o Pacientes con diagnóstico de leucoplaquia laríngea mediante telarinoscopia o nasofibroscofia que acudieron al servicio de otorrinolaringología en la UMAE Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS en los últimos 10 años a quienes se les realizó laringoscopia directa y biopsia escisional.
- o Pacientes con diagnóstico histopatológico

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN O NO INCLUSIÓN

- o Pacientes que no contaron con expediente en el archivo o incompletos.
- o Pacientes a quienes no se les realizó laringoscopia directa y biospiaexcisional.
- o Pacientes sin diagnóstico histopatológico.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.

VARIABLES INDEPENDIENTES

o EDAD:

Descripción conceptual: Tiempo que ha vivido una persona. Duración de algunas cosas y entidades abstractas. Cada uno de los períodos en que se considera dividida la vida humana.

Descripción operacional: Tiempo que ha vivido una persona medido en años.

Escala de medición: Cuantitativa.

Fuente de información: Expediente clínico.

o GÉNERO:

Descripción conceptual: Conjunto de seres que tienen uno o varios caracteres comunes. Distingue los aspectos atribuidos a hombres y mujeres desde un punto de vista social de los determinados biológicamente.

Descripción operacional: De acuerdo a lo reportado en el expediente clínico.

Escala de medición: Cualitativa. Nominal.

1. Masculino
2. Femenino

Fuente de información: Expediente clínico.

o ÍNDICE TABÁQUICO

Descripción conceptual:

Número de cigarros fumados al día por el número de años que el paciente ha fumado entre 20.

Descripción operacional:

De acuerdo con lo reportado en el expediente clínico.

Variable: cuantitativa

o CONSUMO DE BEBIDAS ALCOHÓLICAS

Acto de consumir bebidas alcohólicas de forma crónica, con una frecuencia determinada, con o sin intoxicación etílica.

Descripción conceptual:

De acuerdo con lo reportado en el expediente clínico.

Variable: cuantitativa.

o ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Descripción conceptual:

Condición que se desarrolla cuando el reflujo del contenido gástrico al esófago causa síntomas para el paciente y/o complicaciones.

Descripción operacional:

De acuerdo con lo reportado en el expediente clínico.

Variable: Cualitativa. Dicotómica (presencia/ausencia)

o ENFERMEDAD POR REFLUJO FARINGOLARÍNGEO

Enfermedad que se desarrolla cuando el reflujo del contenido gástrico a la faringe y /o laringe causa síntomas para el paciente y /o complicaciones.

Descripción operacional:

De acuerdo con lo reportado en el expediente clínico.

Variable: Cualitativa. Dicotómica (presencia/ausencia)

o *LEUCOPLAQUIA LARINGEA*

Descripción conceptual:

Corresponde a una mancha localizada en la mucosa que no se desprende al raspado y que no puede ser diagnosticada clínicamente como cualquier otra alteración reconocida y que no está asociada con ningún agente causal físico o químico excepto al uso del tabaco. Esta definición se basa exclusivamente en el aspecto clínico de la lesión, no teniendo una connotación histológica y excluye entidades específicas.

Descripción operacional: Lesiones que por su aspecto clínico diagnosticadas mediante telaringoscopia y nasofibroscopia fueron consideradas como leucoplaquias laríngicas.

Variable: Cualitativa. Dicotómica (presencia/ausencia).

Fuente de información: Expediente clínico

VARIABLES DEPENDIENTES

o HIPERPLASIA ESCAMOSA

Descripción conceptual: engrosamiento del epitelio escamoso de recubrimiento sin atipias citológicas ni arquitectónicas.

Descripción operacional: lesiones que fueron diagnosticadas como hiperplasia escamosa por el médico patólogo.

Variable: Cualitativa. Dicotómica (presencia/ausencia)

Fuente de información: expediente clínico

- o QUERATOSIS (HIPERQUERATOSIS O PARAQUERATOSIS)

Descripción conceptual: engrosamiento del epitelio escamoso de recubrimiento con queratinización superficial sin alteraciones citológicas ni arquitectónicas.

Descripción operacional: lesiones que fueron diagnosticadas como queratosis (hiperqueratosis o paraqueratosis) por el médico patólogo.

Variable: Cualitativa. Dicotómica (presencia/ausencia)

Fuente de información: expediente clínico

- o DISPLASIA LEVE

Descripción conceptual: Existencia de atipias citológicas y arquitectónicas en el tercio basal del epitelio.

Descripción operacional: lesiones que fueron diagnosticadas como displasia leve por el médico patólogo.

Variable: Cualitativa. Dicotómica (presencia/ausencia)

Fuente de información: expediente clínico

- o DISPLASIA MODERADA

Descripción conceptual: Atipias citológicas y arquitectónicas que se extienden a los dos tercios inferiores del epitelio.

Descripción operacional: Lesiones que fueron diagnosticadas como displasia moderada por el médico patólogo.

Variable: Cualitativa. Dicotómica (presencia/ausencia)

Fuente de información: expediente clínico

o DISPLASIA SEVRA

Descripción conceptual: Atipias citológicas y arquitectónicas en la totalidad del epitelio, sin exceder la capa basal.

Descripción operacional: Lesiones que fueron diagnosticadas como displasia severa por el médico patólogo.

Variable: Cualitativa. Dicotómica (presencia/ausencia)

Fuente de información: expediente clínico

o CARCINOMA IN SITU.

Descripción conceptual: Es una lesión intrapeitelial que abarca todo el espesor del epitelio con las características celulares del carcinoma que respeta la membrana basal, sin invasión al estroma.

Descripción operacional: lesiones que fueron diagnosticadas como carcinoma in situ por el médico patólogo.

Variable: Cualitativa. Dicotómica (presencia/ausencia)

Fuente de información: expediente clínico

o CARCINOMA INVASOR:

Descripción conceptual : Lesión con atípicas citológicas y arquitectónicas que abarca todo el espesor del epitelio, con invasión de la membrana basal y el estroma.

Descripción operacional: lesiones que fueron diagnosticadas como carcinoma invasor por el médico patólogo.

Variable: Cualitativa. Dicotómica (presencia/ausencia)

Fuente de información: expediente clínico

MÉTODOS

En la Consulta Externa de la UMAE Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS se efectuará la captación de todos los pacientes con diagnóstico de leucoplaquia laríngea a quienes se les realizó laringoscopia directa y toma de biopsia de la lesión en el mismo centro hospitalario, en los últimos 10 años.

Se procederá a buscar los expedientes para identificar las características demográficas, los factores de riesgo para desarrollar leucoplaquia laríngea, así como los diagnósticos histopatológicos de la lesión laríngea en la hoja de captura de datos (Anexo 1).

PROCESAMIENTO DE DATOS

La información se concentrará para crear una base de datos en una hoja de cálculo del programa Excel (Microsoft, Palo Alto).

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Se utilizará el programa computado SSPS. Se obtendrán medias y desviaciones estándar, X² para variables cualitativas.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio respeta las normas institucionales, nacionales e internacionales para investigación en seres humanos. Su identidad fue confidencial.

Se trató un estudio descriptivo, teniendo como fuente de información los expedientes clínicos; no se incluyen nombres de pacientes ni se realizarán análisis, estudios ni procedimientos invasivos a lo previamente realizado.

Debido a que se recabará la información de los expedientes no es necesario realizar carta de consentimiento informado.

En conformidad con el artículo 100 Ley General de Salud. 30 Últimas reformas publicadas en DOF-09-05-2007, disponible en (<http://www.cddhcu.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142.pdf>) de la Ley General de Salud, el presente estudio está catalogado como de riesgo mínimo, debido a que no se expone a riesgos y/o daños al paciente por no haber procedimientos invasivos (artículo 17 fracción 11 del reglamento de la ley federal de salud), debido a que se realizará una consulta de los expedientes clínicos para determinar las características demográficas, factores de riesgo y diagnósticos histopatológicos de los pacientes con leucoplaquia laríngea diagnosticados en la consulta de otorrinolaringología de nuestra unidad en los últimos 10 años .

RECURSOS FÍSICOS Y MATERIALES

Los disponibles habitualmente para la atención de estos pacientes. Los programas computados necesarios para la concentración y análisis de datos se encuentran disponibles en la UMAE Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS.

El proyecto no requiere de financiamiento externo ni de donaciones.

El proyecto se consideró factible porque se cuenta con los recursos para efectuarlo como se describe y se cuenta con la afluencia de pacientes con diagnóstico de leucoplaquia laríngea para su atención en la UMAE Hospital de Especialidades "Bernardo Sepúlveda Gutiérrez" del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS.

RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS, FINANCIEROS

Recursos Humanos:

Investigadora: Dra. Nalleli García Cázares

Asesor Clínico: Dr. Alejandro Vargas Aguayo Médico Jefe de servicio de ORL del HE CMNSXXI

Asesor metodológico: Dr. Jorge Santiago Médico Internista y Maestro en ciencias biológicas.

Recursos materiales:

Expedientes clínicos.

Hojas de recolección de datos (elaborada para este fin).

Computadora.

Los recursos económicos fueron financiados por la investigadora y los recursos materiales empleados fueron con los disponibles en el servicio de Otorrinolaringología de la UMAE Hospital de Especialidades del CMN siglo XXI.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Elaboración del protocolo: enero, febrero

Recolección de datos : marzo, abril

Análisis estadístico : mayo, junio

Publicación de resultados: julio

ANEXO (1)

Síntomas

Disfonía Globus faríngeo Disnea Otro

Tiempo de inicio de los síntomas

Semanas Meses Años

Hallazgos en la laringoscopia directa

Leucoplaquia plana

Leucoplaquia exofítica

Eritroleucoplaquia

Otro

Fecha de cirugía _____

Diagnóstico histopatológico

Hiperplasia

Queratosis Carcinoma in situ Otro

Displasia leve Carcinoma invasor

Displasia moderada

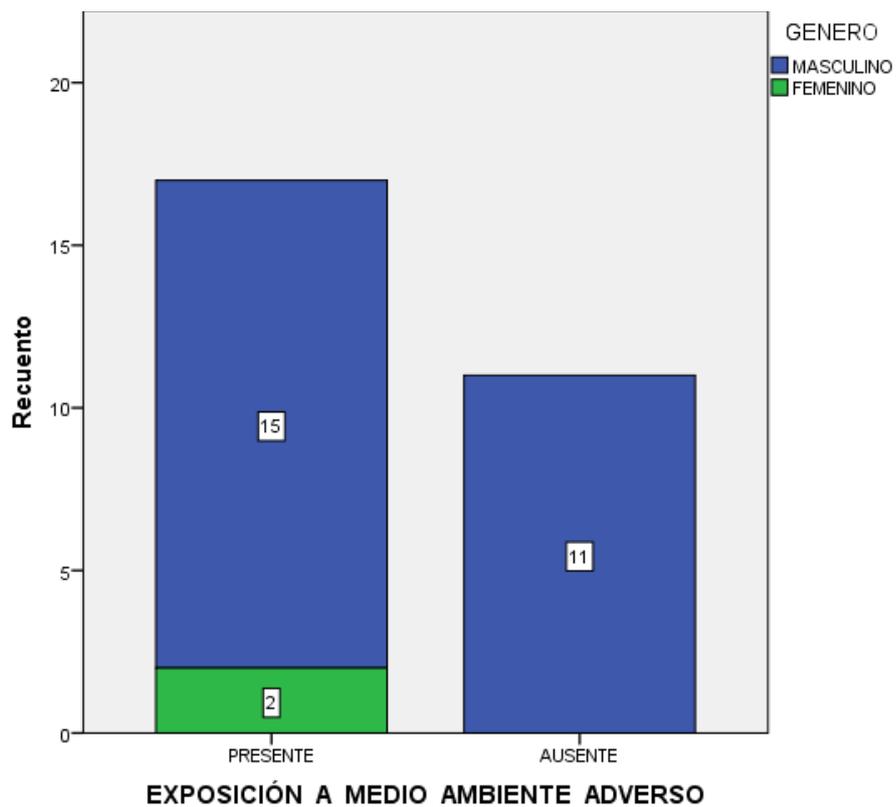
Displasia severa

RESULTADOS

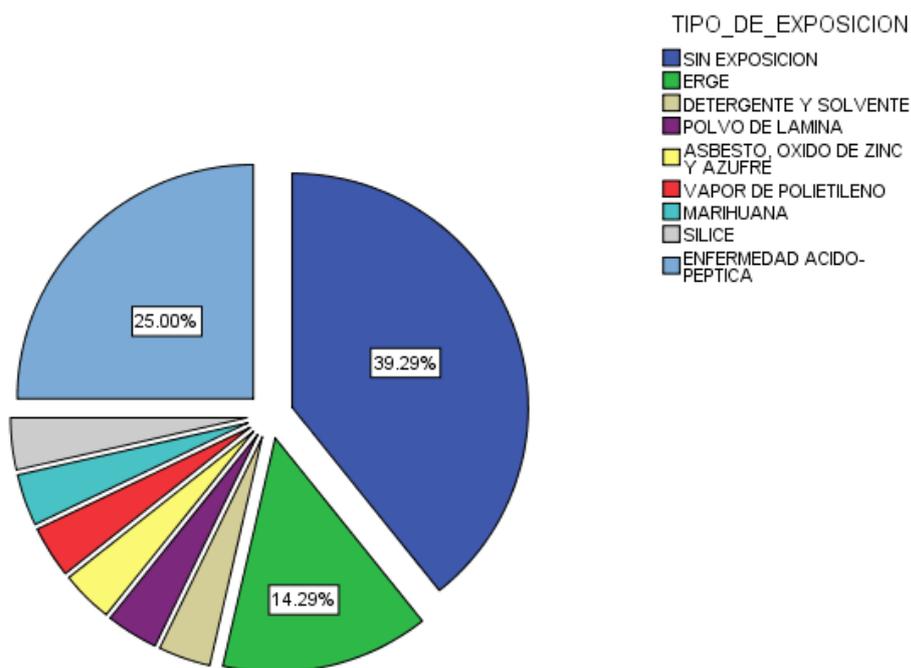
En el estudio se incluyeron 28 pacientes los cuales cumplieron los criterios de selección, de los cuales la mayoría (26 pacientes) fueron del género masculino y sólo 2 femeninos.

El promedio de edad general fue de 63.75 ± 10.83 años. El nivel promedio general del índice tabáquico fue de 11.98 ± 15.32 .

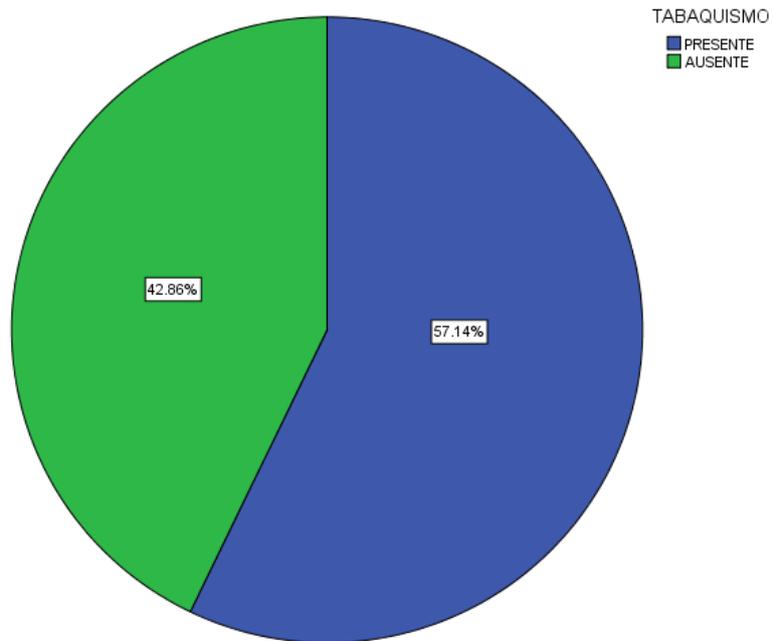
En cuanto a la exposición a un medio ambiente adverso éste se encontró presente en 17 de los 28 pacientes (60.7%).



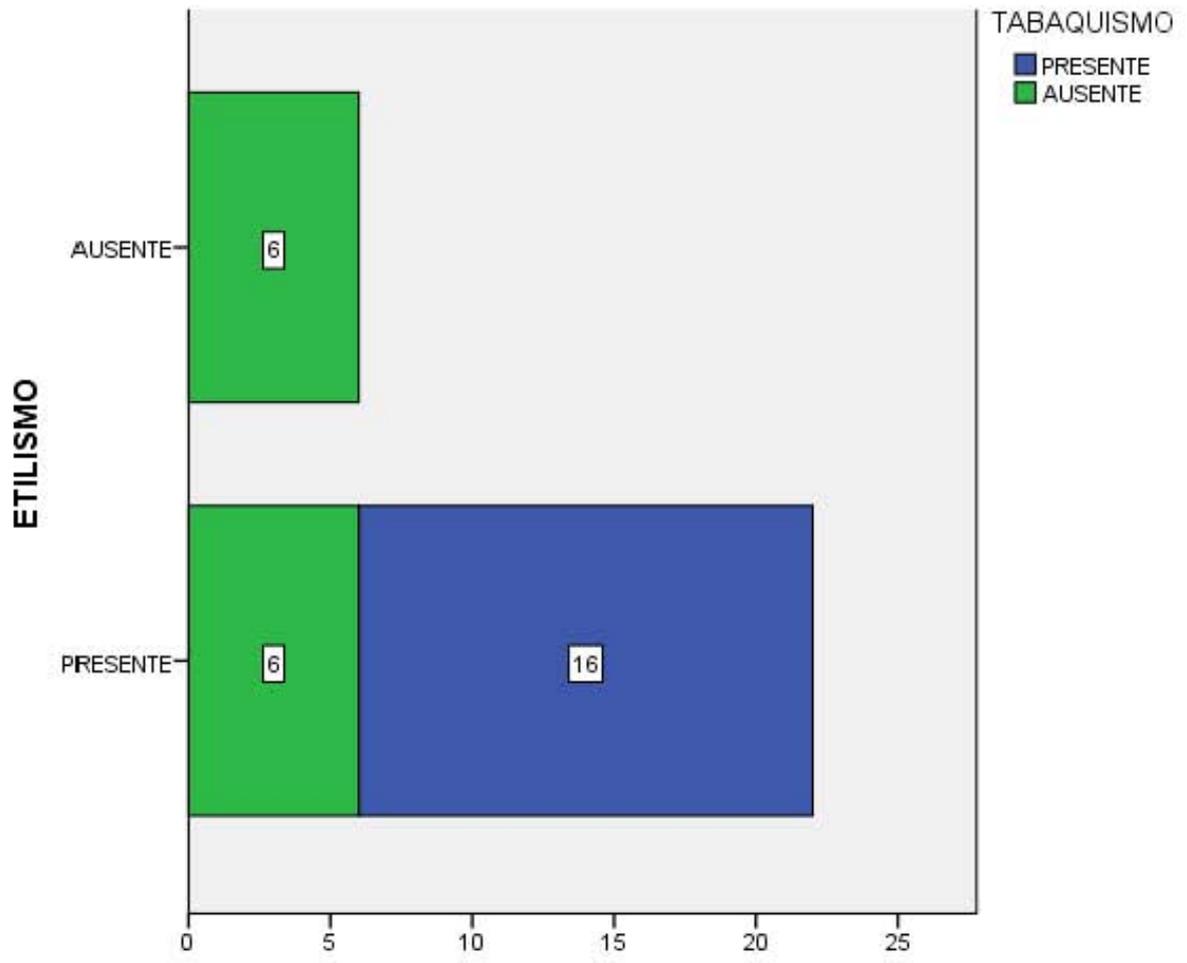
En cuanto al tipo de exposición a ambiente adverso el 39.2% cursó sin exposición y dentro de los factores de riesgo el de mayor prevalencia fue la enfermedad acido-péptica (25%), seguido por la enfermedad por reflujo gastroesofágico.



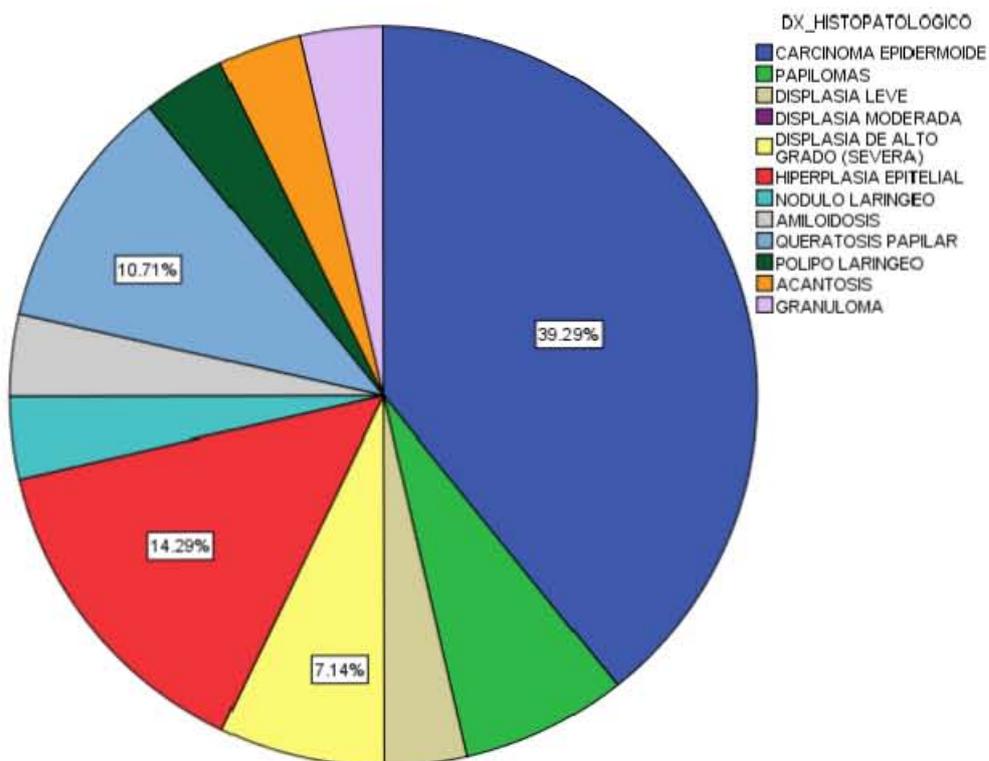
El factor de riesgo “tabaquismo” estuvo presente en el 57.1% de los pacientes (16 pacientes).



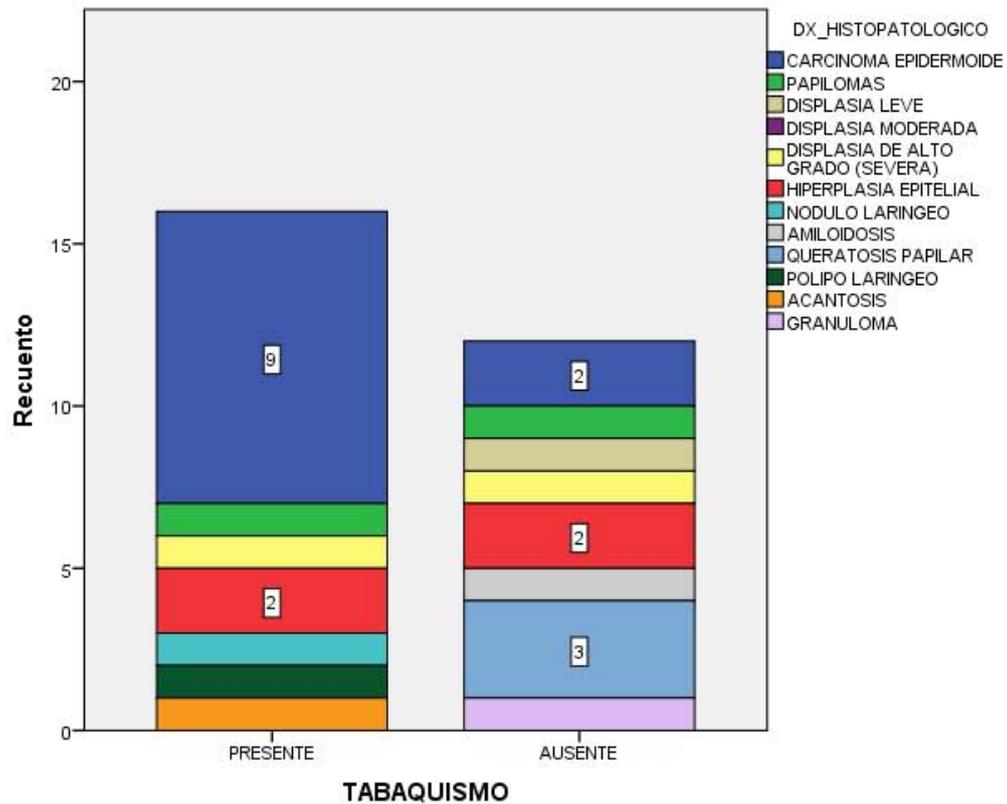
El etilismo estuvo presente en la mayoría de los pacientes (22 de 28 pacientes). Llama la atención que todos los pacientes que fumaban estaban dentro del grupo que consumía bebidas alcohólicas.



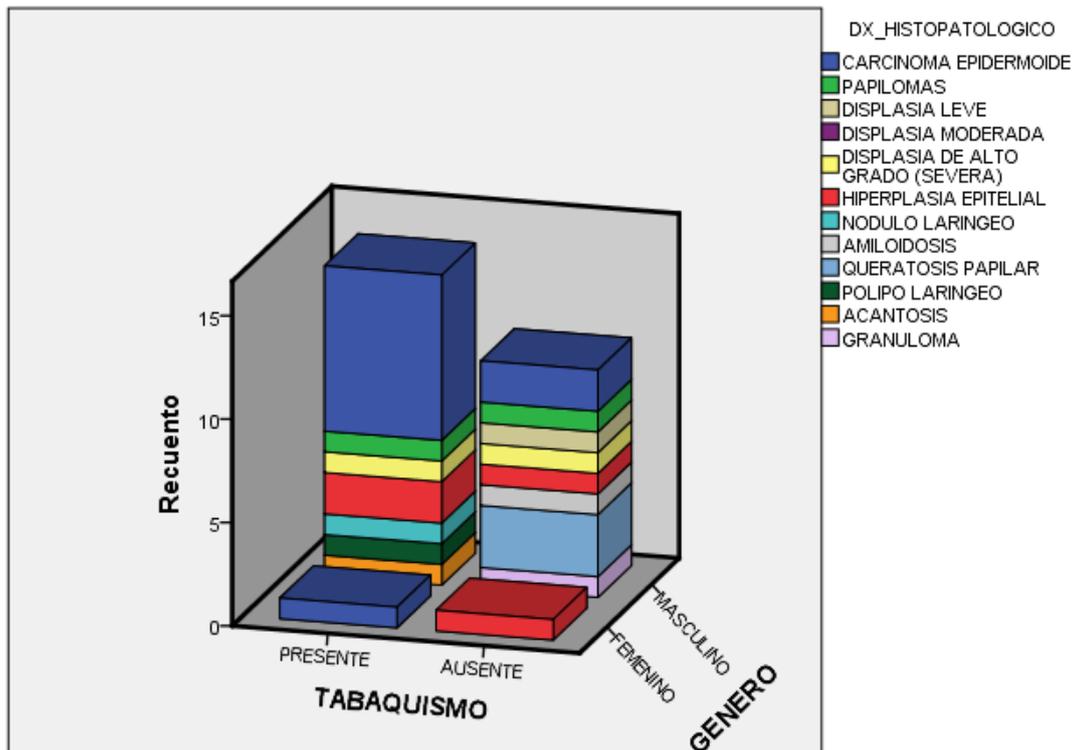
El relación al diagnóstico histopatológico el más prevalente fue el carcinoma epidermoide con el 39.2%, seguido por la hiperplasia epitelial (14.2%), la queratosis papilar (10.7%) y la displasia de alto grado (7.1%).



En el grupo con tabaquismo presente el Diagnóstico más frecuente fue el carcinoma epidermoide y dentro del grupo sin tabaquismo fue la queratosis papilar.



En esta gráfica se observa la distribución de los Diagnósticos histopatológicos en función del tabaquismo y del género.



Se determinó la asociación de la exposición a medio ambiente adverso y la presencia de displasia (de cualquier grado) por medio del cálculo de X^2 (chi-cuadrada) encontrando un valor de $p = .823$

Tabla de contingencia EXPOSICIÓN_A_MEDIO_AMBIENTE_ADVERSO * DISPLASIA

Recuento

		DISPLASIA		Total
		PRESENTE	AUSENTE	
EXPOSICIÓN_A_MEDIO_ AMBIENTE_ADVERSO	PRESENTE	2	15	17
	AUSENTE	1	10	11
Total		3	25	28

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.050 ^a	1	.823		

Se calculó el valor de OR (odds ratio o razón de momios) encontrándolo en 1.3, con un intervalo de confianza que va de .106 a 16.74

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para EXPOSICIÓN_A_MEDIO_ AMBIENTE_ADVERSO (PRESENTE / AUSENTE)	1.333	.106	16.743

Se determinó la asociación entre la presencia de tabaquismo y el Diagnóstico de displasia encontrando un valor de $p = .378$

Tabla de contingencia TABAQUISMO * DISPLASIA

Recuento

		DISPLASIA		Total
		PRESENTE	AUSENTE	
TABAQUISMO	PRESENTE	1	15	16
	AUSENTE	2	10	12
Total		3	25	28

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.778 ^a	1	.378		

Se calculó el valor de la razón de momios encontrando una OR=.333, con un intervalo de confianza que va de .027 a 4.18

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para TABAQUISMO (PRESENTE / AUSENTE)	.333	.027	4.186

Se determinó la asociación entre la presencia de etilismo y el Diagnóstico de displasia encontrando un valor de $p = .043$ por el método de χ^2 , sin embargo, la prueba exacta de Fisher arrojó un valor de $p=.107$

Tabla de contingencia ETILISMO * DISPLASIA

Recuento

		DISPLASIA		Total
		PRESENTE	AUSENTE	
ETILISMO	PRESENTE	1	21	22
	AUSENTE	2	4	6
Total		3	25	28

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.084 ^a	1	.043		
Corrección por continuidad ^b	1.629	1	.202		
Razón de verosimilitudes	3.294	1	.070		
Estadístico exacto de Fisher				.107	.107

Se calculó el valor de la razón de momios encontrando una OR=.095, con un intervalo de confianza que va de .007 a 1.318

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para ETILISMO (PRESENTE / AUSENTE)	.095	.007	1.318

Se determinó la asociación entre la exposición a medio ambiente adverso y el Diagnóstico de Cáncer laríngeo, encontrando un valor de $p = .591$

Tabla de contingencia EXPOSICIÓN_A_MEDIO_AMBIENTE_ADVERSO * CA_LARINGEO

Recuento

		CA_LARINGEO		Total
		PRESENTE	AUSENTE	
EXPOSICIÓN_A_MEDIO_AMBIENTE_ADVERSO	PRESENTE	6	11	17
	AUSENTE	5	6	11
Total		11	17	28

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	.289 ^a	1	.591		

Se calculó el valor de la razón de momios encontrando una $OR=.655$, con un intervalo de confianza que va de .139 a 3.079

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para EXPOSICIÓN_A_MEDIO_AMBIENTE_ADVERSO (PRESENTE / AUSENTE)	.655	.139	3.079

Se determinó la asociación entre la presencia de tabaquismo y el Diagnóstico de Cáncer laríngeo, encontrando un valor de $p = .034$

Tabla de contingencia TABAQUISMO * CA_LARINGEO

Recuento

		CA_LARINGEO		Total
		PRESENTE	AUSENTE	
TABAQUISMO	PRESENTE	9	7	16
	AUSENTE	2	10	12
Total		11	17	28

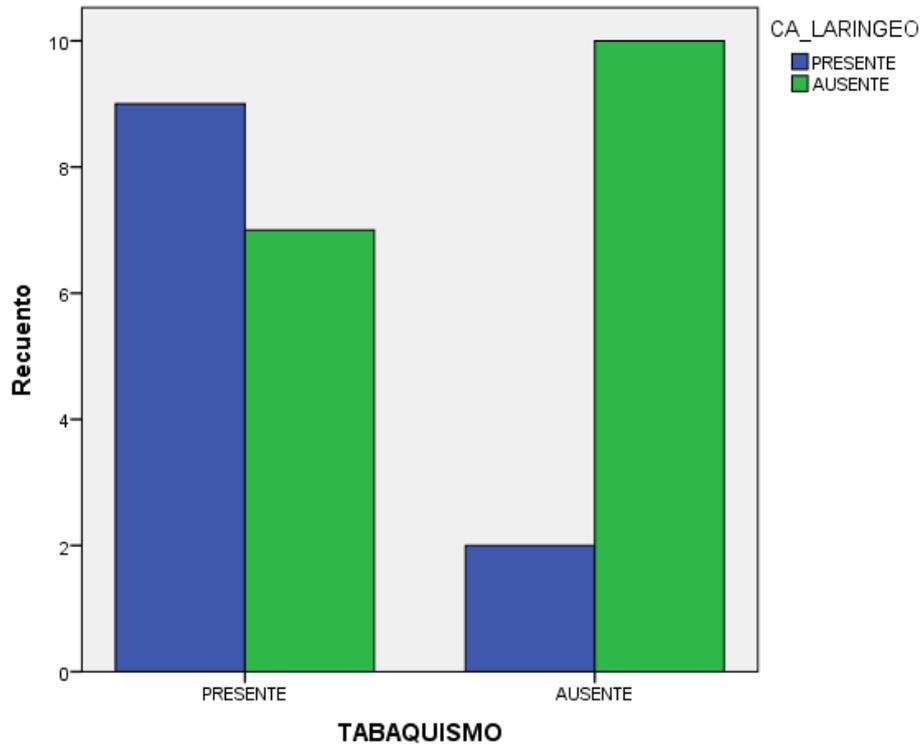
Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.504 ^a	1	.034		

Se calculó el valor de la razón de momios encontrando una $OR=6.429$, con un intervalo de confianza que va de 1.05 a 39.32

Estimación de riesgo

	Valor	Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Razón de las ventajas para TABAQUISMO (PRESENTE / AUSENTE)	6.429	1.051	39.329



Se determinó la asociación entre la presencia de tabaquismo y el Diagnóstico de Cáncer laríngeo, encontrando un valor de $p = .034$ por χ^2 y una $p = .033$

Recuento

		CA_LARINGEO		Total
		PRESENTE	AUSENTE	
ETILISMO	PRESENTE	11	11	22
	AUSENTE	0	6	6
Total		11	17	28

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.941 ^a	1	.026	→	
Corrección por continuidad ^b	3.067	1	.080		
Razón de verosimilitudes	7.022	1	.008		
Estadístico exacto de Fisher				.055	.033 →

**DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE LAS LEUCOPLAQUIAS Y DIAGNÓSTICO
HISTOPATOLÓGICO**

	PLANA	VERRUCOSA	IRREGULAR	SIN DESCRIPCION
QUERATOSIS	0	0	2	2
HIPERPLASIA	1	1	0	2
DISPLASIA LEVE	1	0	1	0
DISPLASIA SEVERA	1	0	0	0
CARCINOMA EPIDERMÓIDE	0	5	1	5
OTRO	1	2	3	0

CONCLUSIONES

En función de los datos obtenidos, el género en el que predomina la leucoplaquia laríngea es el masculino. El medio ambiente adverso que con mayor frecuencia afectó a nuestra población fue la enfermedad acido-péptica y la enfermedad por reflujo gastroesofágico. El etilismo y el tabaquismo estuvieron presentes en la mayoría de los pacientes.

En el total de la población, el diagnóstico más prevalente fue el carcinoma epidermoide (39.2%), seguido por la hiperplasia epitelial (14.2%), y la queratosis papilar (10.7%). La displasia en cualquiera de sus grados fue el cuarto lugar en frecuencia (7.1%). Mientras que los otros diagnósticos, que no corresponden a lesiones premalignas de la laringe, representaron el 5.6%. Estos resultados son muy distintos a lo reportado en la literatura en una revisión de un periodo de tiempo de 40 años, hasta el 2005, en donde se reporta con respecto al diagnóstico histopatológico de las leucoplaquias: 53.5% sin displasia; 33.5% con displasia leve a moderada y 15.3% con displasia severa. Únicamente el 3.7% de los casos con carcinoma invasor.

Se realizó el diagnóstico de displasia en 3 pacientes y no se encontró su asociación con la exposición a medio ambiente adverso, con el tabaquismo ni con la ingesta de alcohol de manera estadísticamente significativa. El intervalo de confianza (IC) de los valores de sus OR sobrepasaron la unidad, es decir, desde la protección (menor de 1) hasta el riesgo (mayor de 1) lo cual corrobora la no significancia estadística.

El carcinoma epidermoide se detectó en 11 pacientes. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la exposición a medio ambiente adverso y la presencia de Cáncer laríngeo.

Se encontró asociación estadísticamente significativa entre el tabaquismo y el Cáncer laríngeo con un valor de $p < .05$ y $OR = 6.429$ (95% IC 1.05 , 39.32). El valor del OR traduce que la presencia de Cáncer laríngeo es 6.4 veces más frecuente en los fumadores comparado con los no fumadores.

Se encontró asociación estadísticamente significativa entre el etilismo y el Cáncer laríngeo con un valor de $p < .05$, en este caso no se pudo calcular el valor del OR dado que una de las casillas de la tabla de contingencia incluía el valor de 0. Sin embargo, no fue posible evaluar este factor de riesgo de forma aislada y descartar su mayor impacto en asociación con el tabaquismo.

En nuestra base de datos 8 leucoplaquias no fueron clasificadas; 4 fueron descritas como planas; 8 como verrucosas y 7 fueron descritas como irregulares, término que no está descrito en la literatura.

De las leucoplaquias descritas como planas 1 resultó ser hiperplasia, 1 displasia leve, 1 displasia severa y 1 amiloidosis.

De las leucoplaquias verrucosas 1 se diagnosticó como hiperplasia, 5 como carcinoma epidermoide y 2 como lesiones no premalignas (inflamación aguda y papilomas)

De las leucoplaquias clasificadas como irregulares, 2 resultaron queratosis, 1 displasia leve ,1 carcinoma epidermoide , 1 pólipo, 1 granuloma y 1 papiloma.

De las leucoplaquias que no fueron descritas como planas o verrucosas, las cuales resultaron ser la mayoría de las lesiones, 2 resultaron queratosis, 2 hiperplasias y 5 carcinoma epidermoide. Ninguna leucoplaquia se clasificó como eritroleucoplaquia.

El síntoma con mayor prevalencia fue la disfonía, seguida del globus faríngeo.

DISCUSIÓN

El presente estudio aporta datos interesantes en cuanto a las características de los pacientes con diagnóstico de leucoplaquia laríngea, lo cual había sido poco descrito en la población que se atiende en nuestra unidad hospitalaria.

Los resultados de este estudio en cuanto a las características demográficas de la población con leucoplaquia concuerdan con los datos reportados en la literatura, con una prevalencia hombre: mujer en este estudio de 10:1 y un promedio de edad de 63.75 ± 10.83 años.

Contrario a lo reportado con anterioridad en la literatura acerca de la prevalencia de las displasias en la población estudiada, esta patología no fue la más frecuente quedando en el cuarto sitio y por otro lado el carcinoma epidermoide fue el diagnóstico que con mayor frecuencia estuvo presente; mientras que en los artículos anteriores en donde se estudian las leucoplaquias este es el diagnóstico menos prevalente. Por lo anterior, nuestra hipótesis inicial que afirmaba que los pacientes con diagnóstico clínico de leucoplaquia tienen una probabilidad del 30 al 50% de tener un diagnóstico histopatológico de displasia y del 5 al 10% de tener un diagnóstico histopatológico de cáncer laríngeo no fue corroborada.

En cuanto a los factores de riesgo y su asociación con displasia, no se pudo detectar alguna asociación significativa, aunque es importante mencionar que sólo 3 pacientes tuvieron algún grado de displasia lo cual limita la identificación de dicha asociación aunque realmente exista. Para fines estadísticos, lo ideal hubiese sido tener un número similar de pacientes con y sin displasia.

Se detectó asociación significativa entre el tabaquismo y el etilismo con el desarrollo de carcinoma epidermoide. Por su parte el tabaquismo aumenta el riesgo (6 veces mayor) de presentar Cáncer laríngeo.

Esta situación indica que se debe hacer énfasis en las estrategias de prevención y diagnóstico-terapéuticas para tratar de evitar el desarrollo de cáncer laríngeo, bajo el sustrato fisiopatológico de que las displasias pueden progresar hasta el desarrollo de cáncer.

Es necesario unificar los diagnósticos clínicos de las leucoplaquias, siendo la clasificación más aceptada la de lesiones planas, exofíticas y eritroleucoplaquia. Aunque sus características clínicas no predicen su progresión a cáncer.

Al momento de realizar la toma de biopsia mediante laringoscopia directa, es necesario recordar que la toma de biopsia en el sitio inadecuado puede llevar a un diagnóstico erróneo y, por lo tanto, a un tratamiento inadecuado de la lesión. Una biopsia puede ser insuficiente y no representativa de la totalidad de la lesión. Por lo tanto, es necesario tomar biopsias de diferentes sitios en un mismo paciente para establecer un diagnóstico apropiado.

Las leucoplaquias que no fueron clasificadas tuvieron el mayor número de diagnósticos histopatológicos no asociados con malignidad. Probablemente, se

debe a que en realidad no se trataban de leucoplaquias , pero fueron descritas como tales en la laringoscopia indirecta, lo cual no fue aclarado con posterioridad en la descripción de la laringoscopia directa. Así mismo las leucoplaquias clasificadas como irregulares, término que no se encuentra descrito en la literatura y que resulta ambiguo, pues no sabemos si se trata de una lesión verrucosa, también en tres casos resultaron ser lesiones no premalignas de la laringe. En cuanto a las diferencias en las leucoplaquias planas y verrucosas , los resultados histopatológicos concuerdan con lo descrito en la literatura, pues las lesiones de apariencia verrucosa se han asociado con mayor malignidad, como lo reportado en este estudio. Sin embargo, recordemos que la apariencia clínica de la lesión no predice su comportamiento biológico.

Aunque existen métodos de laringoscopia altamente sensibles para diagnosticar lesiones premalignas como la tomografía de coherencia óptica y la endoscopia autofluorescente, sabemos que es poco probable que se lleve a cabo en nuestras unidades de salud. Sin embargo contamos con la estroboscopia, la cual también es una herramienta útil que nos orienta para saber cuál es el sitio más adecuado para realizar la toma de biopsia en el caso de una leucoplaquia extensa, cuando esta presenta pérdida de la onda mucosa. Concluimos que en caso de contar con el recurso, es necesario llevarla a cabo en todos los pacientes con leucoplaquia laríngea.

Así mismo deben unificarse los criterios histopatológicos para esclarecer las diferencias entre la displasia severa y el carcinoma in situ, pues los parámetros para establecer uno u otro diagnóstico son subjetivos entre los patólogos. Algunos patólogos lo establecen como una misma entidad, mientras que en la

literatura claramente son diagnósticos histopatológicos distintos, con un potencial de progresión a cáncer similar (30%). Sin embargo, el tratamiento para el carcinoma in situ es más agresivo.

Es necesario dar un seguimiento con laringoscopias indirectas, directas y tomas de biopsia a todos los pacientes con diagnóstico de leucoplaquia laríngea, aún cuando el diagnóstico histopatológico no corresponda una displasia, pues también estas lesiones tienen la capacidad de progresión a cáncer laríngeo, hasta en un 4 %. Así mismo, los pacientes con displasia tienen una mayor probabilidad de progresión a cáncer, la cual es mayor si se trata de una displasia moderada y severa (30%), en comparación con una displasia leve (11%). En este estudio no fue posible dar un seguimiento a los pacientes con diagnóstico de leucoplaquia laríngea, pues en nuestra base de datos, solo uno de los pacientes contaba con múltiples biopsias en un periodo de 10 años. El seguimiento debe hacerse hasta por diez años, pues aunque la mayoría de las lesiones tienen un promedio de progresión de 3.7 años, con base en lo reportado en la literatura mundial, se ha encontrado progresión a cáncer invasor hasta después de un periodo de diez años. El proceso de progresión a cáncer ocurre en múltiples pasos; algunos de los cuales son modificables. Conociendo la mayor asociación de los factores de riesgo : enfermedad por reflujo gastroesofágico y enfermedad ácido péptica como factores con asociación con lesiones malignas, estadísticamente significativas, así como el tabaquismo, como el factor de riesgo más estudiado y definido como fuertemente asociado con cáncer laríngeo, lo cual también se demuestra en el presente estudio. Los médicos tratante de los pacientes con diagnóstico de leucoplaquia laríngea, las autoridades de salud y el mismo paciente debemos

hacer énfasis en la modificación de dichos factores de riesgo para evitar la progresión de una lesión premaligna a cáncer laríngeo de forma multidisciplinaria. Interconsultando al médico gastroenterólogo cuando el paciente tiene enfermedad por reflujo gastroesofágico para llevar a cabo un tratamiento médico y con medidas higiénico-dietéticas. Así como tomar con mayor seriedad las campañas y tratamientos antitabaquismo las cuales pueden ser tanto psicológicas como farmacológicas, para modificar el riesgo de progresión de una lesión premaligna a cáncer laríngeo. En cuanto a nuestro papel como otorrinolaringólogos también nos corresponde llevar a cabo laringoscopias indirectas de forma periódica y laringoscopias directas con base en el diagnóstico histopatológico de la lesión. Recordando cual es el porcentaje de riesgo de progresión hacia una lesión maligna. Aunque las lesiones sin displasia pueden progresar a lesiones malignas en un pequeño porcentaje, su posibilidad es menor con respecto a las displasias y carcinoma in situ. Con base en este conocimiento llevar a cabo las revisiones en periodos de tiempo distintos. Pero, definitivamente dar seguimiento a todos los pacientes con diagnóstico de leucoplaquia laríngea.

En cuanto a los síntomas asociados con la leucoplaquia no son distintos a los encontrados en otras lesiones benignas de las cuerdas vocales. Así mismo la disfonía es un síntoma que comúnmente se encuentra en pacientes fumadores, quienes no le dan importancia a los cambios en la voz, pues están familiarizados con ello y no les parece un síntoma de enfermedad. Por lo tanto, consideramos necesario realizar de forma preventiva laringoscopias indirectas a los pacientes fumadores, aún cuando no manifiesten ningún síntoma. Esto puede llevarse a cabo desde los centros de primer nivel como una medida

preventiva, para detectar a los pacientes con lesiones premalignas de la laringe en un estadio más temprano.

Existen otros factores de riesgo como los factores genéticos y la infección por el virus del Papiloma Humano, también asociados con una mayor probabilidad de progresión a malignidad, los cuales escapan de los objetivos del presente trabajo.

Es prudente mencionar que el actual estudio es de tipo observacional, retrolectivo, retrospectivo y que una de las características de estos diseños metodológicos es el no poder controlar posibles variables confusoras que pudieron estar sesgando los resultados, además de tratarse de un estudio que abarcó la población de un solo centro hospitalario. Un punto por señalar es que la población que se atiende en nuestro hospital proviene de diversos estados del interior de la república, lo cual favorece cierto grado de muestreo aleatorizado.

Considerando las potenciales implicaciones de nuestros resultados, a manera de perspectiva resulta necesaria la realización de nuevos estudios que incluyan mayor tamaño de muestra, de tipo multicéntricos y con diseño prospectivo, con el objetivo de identificar con mayor precisión la posible asociación entre las variables estudiadas.

BIBLIOGRAFIA

1. Steven M. Zaitels, MD, FCTS, "*Premalignant epithelium and microinvasive cancer of the vocal fold: the evolution of phonomicrosurgical management*", *Laryngoscope* 105: March 1995
2. Mondragón AME. *Lesiones precancerosas laríngeas. ¿Qué hay de nuevo?* *AnOrlMex* 2008;53(4):167-74.
3. Zhang H1, Chen XM, Li ZH. Clinical analysis of vocal cord leukoplakia in 32 cases. *Lin Chuang Er Bi Yan HouKeZaZhi*. 2000 Jan;14(1):22-3.
4. Isenberg JS1, Crozier DL, Dailey SH. Institutional and comprehensive review of laryngeal leukoplakia. *Ann OtolRhinolLaryngol*. 2008 Jan;117(1):74-9.
5. Ferrara S. Tratamiento de las lesiones precancerosas de las cuerdas vocales. *ORL-DIPS* 2006;33(1):6-11.
6. Zeitels S, Casiano R, Gardner G, Hogikyan N, et al. *Management of common voice problems: Committee report*. *Otol Head Neck Surg* 2002;126(4):333-48.
7. P. Shultz *Vocald cord cáncer*, *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*, Volume 128, Issue 6. December 2011, Pages 301–308
8. Vaezi M, Qadeer M, López R, Colabianchi N. *Laryngeal cancer and gastroesophageal reflux disease: a case control study*. *Am J Med* 2006;119:768-76.
9. Cummings, *Otolaryngology head and neck surgery*, Mosby, quinta edición, capítulo 107, 108.
10. Almadori G. *Serum levels of folato, homocysteine, and vitamin B12 in head and neck squamous cell carcinoma and in laryngeal leukoplakia*. *Cancer* 2005;103(2):284-92.
11. [www.who.int / es/](http://www.who.int/es/) clasificación de las lesiones precancerosas de la mucosa oral según la OMSS 1997.

12. Gamboa J, Echeverría L, Cobeta I. *Valoración estroboscópica de laringitis crónicas. Acta Otorrinolaringol Española* 2006;57:266-9.
13. Wong B, Jackson R, Guo S, Riddgway J, et al. *In vivo optical coherence tomography of the human larynx: Normative and benign pathology in 82 patients. Laryngoscope* 2005;115:1904-11.
14. Malzahn K, Dreyer T, Glanz H, Arens C. *Autofluorescence endoscopy in the diagnosis of early laryngeal cancer and its precursors lesions. Laryngoscope* 2002;112:488-93.
15. E, Marres A, Den Hoogen V. *Endoscopic laser treatment in pre-malignant and malignant vocal fold epithelial lesions. J Laryngol Otol* 2002;116:1019-24.
16. Granados et al, *Cáncer de la laringe: nuevas tendencias. Cancerología* 2 (2007): 55-66
17. *Greene F, Page D, Fleming I, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. New York: SpringerVerlag; 2002.*