



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA  
UMAE HOSPITAL GENERAL  
“DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA”**

**OTORRINOLARINGOLOGIA Y CIRUGIA DE  
CABEZA Y CUELLO**

**FRECUENCIA DE LOS GENOTIPOS DEL VIRUS DEL PAPILOMA  
HUMANO 2, 6, 11, 16,18, 31, 35, 52 y 58 EN NIÑOS Y ADULTOS  
CON PAPILOMATOSIS LARINGEA RECURRENTE  
DEL CMN LA RAZA**

**TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO ESPECIALISTA EN:  
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y CUELLO**

**PRESENTA:  
DRA. JESSICA ERUBEY PARADA BAÑUELOS**

**ASESOR:  
DRA. BERTHA BEATRIZ MONTAÑO VELÁZQUEZ**

**REGISTRO: R-2016-3502-15**

**CIUDAD DE MEXICO FEBRERO 2016**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**ALUMNA:**

Dra. Jessica Erubey Parada Bañuelos  
Médico residente de cuarto año adscrito al CMNNR Dr. Gaudencio Garza La Raza, IMSS, Distrito Federal, Calzada Vallejo y Jacarandas S/N 02990, Tel. 57245900, 23446, yiyierubey@gmail.com

**INVESTIGADOR RESPONSABLE:**

Dra. B. Beatriz Montaña Velázquez  
Médico Adscrito al Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, HG CMN La Raza, IMSS, 57245900, ext 23446, beamont\_2000@yahoo.com.mx

**COLABORADORES:**

Dr. Silvio Jurado Hernández  
Médico Adscrito al Servicio de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, HG CMN La Raza, IMSS, silviojurado@yahoo.com.mx,  
Tel. 57245900, 23446

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

Dra. María del Rosario Mora Campos  
Jefe de servicio de Patología,  
UMAE HE CMN La Raza, IMSS.  
Tel. 57245900, ext. 23446

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA  
UMAE HOSPITAL GENERAL  
DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA  
AUTORIZADA POR:**



---

**DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO  
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD**

---

**DRA. LUZ ARCELIA CAMPOS NAVARRO  
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE OTORRINOLARINGOLOGIA Y  
CIRUGIA DE CABEZA Y CUELLO**

---

**DR. SILVIO JURADO HERNANDEZ  
JEFE DE SERVICIO DE OTORRINOLARINGOLOGIA Y CIRUGIA DE CABEZA  
Y CUELLO**

---

**DRA. BERTHA BEATRIZ MONTAÑO VELAZQUEZ  
OTORRINOLARINGOLOGIA Y CIRUGIA DE CABEZA Y CUELLO  
ASESORA**

---

**DRA. JESSICA ERUBEY PARADA BAÑUELOS  
RESIDENTE DEL CUARTO AÑO DE OTORRINOLARINGOLOGIA Y CIRUGIA  
DE CABEZA Y CUELLO**

# HOJA DE AUTORIZACION

Carta Dictamen

Página 1 de 1

MÉXICO  
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA



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



## Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3502** con número de registro **13 CI 09 002 252** ante  
COFEPRIS  
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA **04/02/2016**

**DRA. BERTHA BEATRIZ MONTAÑO VELAZQUEZ**

**P R E S E N T E**

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

**FRECUENCIA DE LOS GENOTIPOS DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO 2, 6, 11,16,18, 31, 35, 52 y 58 EN NIÑOS Y ADULTOS CON PAPILOMATOSIS LARINGEA RECURRENTE DEL CMN LA RAZA**

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-2016-3502-15   |

ATENTAMENTE

  
**DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA**

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

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

[http://sirelcis.imss.gob.mx/pi dictamen clis?idProyecto=2015-10025&idCli=3502&moni...](http://sirelcis.imss.gob.mx/pi_dictamen_clis?idProyecto=2015-10025&idCli=3502&moni...) 04/02/2016

## DEDICATORIA

A mi familia por haberme regalado el don de la vida, por ser mi fortaleza en mis momentos de debilidad y por brindarme una vida llena de mucho aprendizaje, experiencia y felicidad, permitiéndome haber llegado hasta este momento tan importante de mi formación profesional, gracias por haber estado al lado mío en cada paso que doy, dándome mucha fortaleza para seguir en pie y lograr realizar mi sueño como profesional.

A mis profesores de este maravilloso hospital CMN LA RAZA, por enseñarme aconsejarme e instruirme en esta maravillosa profesión y darme su apoyo y comprensión en momentos difíciles.

A mis amigos que me dieron su apoyo cuando lo necesite y que estuvieron pendientes de este proceso, agradezco la confianza que depositaron en mí para poder estar siempre en las buenas y en las malas juntos.

---

## ÍNDICE

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| Resumen.....                     | 7  |
| Antecedentes. ....               | 10 |
| Justificación.....               | 13 |
| Objetivo.....                    | 14 |
| Pregunta de investigación .....  | 14 |
| Hipótesis.....                   | 14 |
| Definición de las variables..... | 15 |
| Material y métodos.....          | 18 |
| Consideraciones eticas.....      | 20 |
| Resultados.....                  | 21 |
| Discusión.....                   | 32 |
| Conclusión .....                 | 26 |
| Bibliografía .....               | 34 |
| Anexos.....                      | 36 |

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** La papilomatosis laríngea es una enfermedad viral crónica causada por el virus del papiloma humano generando cambios en los queratinocitos del epitelio escamoso estratificado provocando lesiones hiperproliferativas de la mucosa y de la piel, las cuales pueden desarrollar displasia leve hasta carcinoma epidermoide agresivo.

El número total de serotipos de VPH se ha incrementado notoriamente en los últimos 20 años, de los cuales unos 25 han sido detectados en la laringe. La tipificación virológica de las cepas involucradas es muy importante por dos razones: 1) La recurrencia de la enfermedad es la regla y según algunos estudios los tipos VPH 6 y 11 están relacionados con este proceso y 2) Los genotipos VPH 16, 18 y 30 se relacionan con procesos de malignización especialmente de laringe.

### OBJETIVO

Identificar la frecuencia de los genotipos del virus del papiloma humano 2,6,11,16,18,31,33,52,58 en pacientes niños y adultos con papilomatosis laríngea recurrente del CMN La Raza. Identificar si existe diferencia en la frecuencia de los genotipos del virus del papiloma humano 2,6,11,16,18,31,33,52,58 en pacientes niños comparada con los adultos papilomatosis laríngea recurrente del CMN La Raza.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio analítico, transversal, retrospectivo. Después de la autorización del protocolo de estudio por la Comisión Institucional de Investigación Científica y de Ética en Investigación, se evaluarán los bloques de parafina de las muestras de papilomatosis laríngea de 3 años de enero de 2012 a agosto de 2015 (9 niños y 38 adultos). Un colaborador cegado a los diagnósticos procesa las muestras por Inmunohistoquímica para la determinación de diversos los subtipos 2, 6, 11,16, 18, 31, 35, 52 y 58 de virus de papiloma humano el área de Inmunohistoquímica del HG Centro Médico Nacional La Raza. Las evaluaciones se realizaron de manera cegada de Inmunohistoquímica y análisis estadístico. De acuerdo con la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos se considera una investigación con riesgo menor al mínimo.

### RESULTADOS

Se identificaron un total de 27 pacientes con diagnóstico de papilomatosis, agrupados en 2 grupos: niños (menores de 18 años) en un rango de edad entre 2 y 14 años, con un promedio de edad de 10 años y D.E. 2.8 y un grupo de adultos (mayores de 18 años) con un rango de edad de 30 a 75 años, con un promedio de 45.6 años con D.E. Los lugares de afección laríngea en ambos

grupos fueron:

- glotis y subglotis en ambos grupos, con un 44% en niños y 61% en adultos
- glotis aisladamente con 22% en niños y 33% en adultos
- subglotis 11% en niños y 5.5% en adultos
- supraglotis a tráquea 22%

Se observaron factores de riesgo como tabaquismo, alcoholismo y ocupación comparándose con número de resecciones promedio en 5 años encontrándose un mayor número de resecciones en niños expuestos a tabaquismo pasivo 44.4% con un promedio 8 resecciones en 5 años vs 55.5% que no estaban expuestos al humo de tabaco con un promedio de 6.6 resecciones en 5 años

En el grupo de adultos el número de resección en los no expuestos a humo de tabaco fue de 2.8 resecciones vs con tabaquismo positivo a 3.6. En los pacientes sin alcoholismo el número de resecciones fue de 3.6 vs con alcoholismo positivo de 3.5 resecciones y en presencia de ambos factores fue de 3.8 resecciones en 5 años con un efecto sinérgico de alcohol y tabaco comparado con 2.8 resecciones en los no expuestos. No se encontraron diferencias de la presencia del número de resecciones por ocupación. Se encontró la presencia del virus tipo 11 en un 95%, igual en ambos grupos, en niños 88.8% y adultos 44.4%, seguido en frecuencia por el virus tipo 6 en 11% en niños y en adultos se encontró el tipo 16 en 27%. Se comparó porcentaje de expresión del marcador oncogen Ki 67 en donde se encontró mayor intensidad de expresión del 80% en todos los pacientes niños comparado con los adultos de 20% ( $X^2$ ,  $p \leq 0.05$ ).

#### CONCLUSIÓN:

En este estudio se encontró mayor frecuencia del VPH 11 tanto en niños como en adultos, seguido del virus 6 en niños y el 16 en adultos. Se encontraron un factor de riesgo sinérgico para mayor índice de recurrencia en pacientes adultos que fumaban y tomaban alcohol comparado con quienes no lo hacían. En pacientes niños se observó un mayor índice de recurrencia de 7.25 vs en adultos de 3.5 ambos tipificados con virus tipo 11, lo cual podría deberse no al subtipo viral, sino a los factores de crecimiento activos inherentes a la infancia, por lo que se observó un mucho mayor índice de replicación celular medido por Ki67. Esto, podría constituir una valiosa herramienta para realizar un pronóstico también en papilomatosis laríngea recurrente en niños, como ocurre en otros tipos de tumores como de mama y suprarrenal, cambia el pronóstico y tratamiento el hecho de encontrar su expresión en más de 80%. Lo cual puede ser motivo de estudios posteriores en el pronóstico y tratamiento de la papilomatosis laríngea recurrente en niños.

## ANTECEDENTES

El virus del papiloma humano (VPH) es un virus epiteliotrópico, pequeño con doble cadena de ADN circular con capsida icosaédrica compuesta por 72 capsómeros pentaméricos. Pertenece a la familia Papillomaviridae que se clasifica en 16 géneros, existen 128 genotipos diferentes identificados, de estos solo 106 afectan a los humanos, existiendo variantes y subtipos <sup>1-3</sup>. El virus del papiloma humano no solo afecta el tracto genitourinario, sino también las vías respiratorias altas, en especial la laringe (incluyendo subglotis y tráquea). Los virus del papiloma humano 6 y 11 son los agentes etiológicos encontrados en la papilomatosis laríngea recurrente. Afecta tanto a adultos como a niños, sin predilección de sexo. En niños el curso de la enfermedad es más agresiva que en los adultos, identificándola como Papilomatosis laríngea recurrente juvenil (PLRJ).

La incidencia es aproximadamente 0.5-4.3 casos por 100,000 habitantes <sup>4, 5, 6</sup> en población general. En niños es de 4.3 casos por 100,000 <sup>7</sup> y en adultos de 1.8 casos por 100,000 <sup>8</sup> en cuanto a la seroprevalencia de los genotipos de papiloma humano se ha encontrado VPH -6 Y VPH- 11 en más del 95% de los casos otros genotipos de alto riesgo como 16,31,33,35,39 fueron encontrados en menos del 5% de los casos. <sup>9</sup>

En cuanto a la prevalencia en México se realizó un estudio en 2015 de la subtipificación de virus de papiloma humano en 35 adultos en el Hospital 20 de noviembre reportaron la presencia de VPH 6 en 80% de los pacientes y un 8% VPH 11 Y 16.<sup>10</sup> así como en el Hospital Pemex Sur en donde se realizó un estudio en niños y adultos con un grupo de 6 niños y 13 adultos en donde se identificó VPH 11 y 6 en el 95% de los casos. <sup>11</sup>

Se ha encontrado que el subtipo que más frecuentemente afecta el epitelio laríngeo es el 11 (este se asocia a presentación más precoz, tiende a requerir resecciones quirúrgicas más frecuentes con mayor riesgo de extensión

broncopulmonar y más frecuentemente requiere traqueotomía), el 6 se encuentra el segundo en frecuencia general en la literatura mundial.<sup>9</sup>

La tipificación virológica de las cepas involucradas es importante ya que según algunos estudios los tipos 6 y 11 están relacionados con la recurrencia de la papilomatosis y los tipos 16, 18 y 30 se relacionan con procesos de malignidad. La tasa de malignidad en niños es menor al 1%, mientras que en los adultos es del 3 al 6% aproximadamente.<sup>12,13</sup>

## METODOS DE DETECCIÓN DEL VPH

La detección del VPH puede realizarse mediante distintos métodos, los que se pueden clasificar en tres grupos:

1 .Diagnostico morfológico. La identificación morfológica de las alteraciones citopáticas producidas por el VPH en las células escamosas, se pueden observar en exámenes citológicos e histopatológicos.

2. Detección de proteínas virales. La identificación de las proteínas virales se lleva a cabo por el método de inmunohistoquímica.

3. Detección de secuencias genómicas del VPH. Existen numerosas técnicas de análisis cualitativos del DNA, las técnicas más empleadas en el estudio del VPH son: .Hibridación in situ. Consiste en aplicar sondas complementarias marcadas con sustancias radiactivas o con colorantes que permiten su posterior visualización sobre un corte del tejido problema o sobre un extendido citológico En Ecuador, López reportó una sensibilidad de la técnica de 55% y especificidad de 82%, con un valor predictivo positivo de 86%.

.Reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Consiste en aplicar un proceso que multiplique el número de copias de un segmento de DNA si está presente en la muestra, se produce mediante la reacción en cadena de la polimerasa.

Captura de Híbridos. Se utilizan sondas de RNA capaces de detectar varios tipos de VPH, cuando la muestra presenta infección vírica se produce un híbrido RNA-DNA que es capturado por un anticuerpo específico contra híbridos y detectado mediante una reacción tipo ELISA que utiliza un compuesto

quimioluminiscente para revelar la reacción.<sup>14</sup>

La papilomatosis laríngea recurrente se caracteriza macroscópicamente por lesiones exofíticas, ramificadas y pediculadas, sésiles de coloración rojizo o rosa pálido con superficie fina lobulada que se puede presentar de forma única o múltiple en la mucosa del tracto respiratorio, y su crecimiento puede originar obstrucción de la vía aérea.<sup>15,16</sup>

El diagnóstico se establece por la clínica y el examen laringoendoscópico, y se confirma con la biopsia por la presencia de coilocitos, hiperplasia epitelial e hiperqueratosis.<sup>17, 16</sup>

De los 100 Tipos de VPH conocidos que afectan al humano cerca de 15 son considerados carcinogénicos y tres más agresivos (Canadian consensus guidelines on human papillomavirus 2007).

Tipos carcinogénicos

Especies: -9: 16, 31, 33, 35, 52 y 58

Especies-7: 18,39, 45 59 y 68

Especies-5: 51 y 82

Especies -6: 56

Posiblemente carcinogénicos

Especies -11: 53

Especies -5: 26

Especies-6: 66

| TIPO DE VPH     | LESIÓN ASOCIADA   |
|-----------------|-------------------|
| <u>Cutáneos</u> |                   |
| 1,4             | Verruga plantaris |
| 2,4             | Verruga vulgaris  |
| 3,10            | Verruga plana     |

|   |  |
|---|--|
| 5,8,14,17,20<br>7<br>9,12,15,19,21-25,36,46,47<br>41  | Epidermodisplasia verruciformis<br>Verrugas del carnicero<br>Epidermodisplasia verruciformis<br>Carcinoma de células escamosas cutáneas  |
| <u>Mucosos</u><br>6<br>11<br>13,32<br>16,18,31,33,35,45,51,52,56<br>30<br>39<br>34,58<br>40<br>42<br>43<br>44<br>54<br>55<br>57<br>59   | Condiloma acuminado<br>Papiloma laríngeo<br>Hiperplasia epitelial focal<br>NIC, Carcinoma de cérvix<br>NIC, Carcinoma laríngeo<br>NIC, Carcinoma de cérvix y pene<br>NIC<br>NIC, NIP<br>NIC, papiloma vulvar<br>NIC, hiperplasia vulvar<br>NIC, condiloma vulvar<br>Condiloma acuminado<br>Papulosis Bowenoide<br>NIC<br>NIV |
| Cuadro 1. Lesiones asociadas a diferentes tipos de VHP. <i>NIC</i> = Neoplasia intraepitelial del cérvix <i>NIP</i> = Neoplasia intraepitelial del pene <i>NIV</i> = Neoplasia intraepitelial de la vulva |  |

Posible prevención primaria con la vacuna del VPH que incluya las cepas 6 y 11, ya que las mujeres estarían protegidas y no transmitiría el virus. Se ha observado que en los niños con papilomatosis laríngea recurrente juvenil severa que recibieron la vacuna del VPH tenían incrementos estadísticamente significativos en el tiempo entre cirugías.<sup>19</sup>

El tratamiento existente es solo paliativo, consiste en resecciones quirúrgicas

principalmente, que puede ser llevado a través de Láser CO<sub>2</sub>, Láser Yag, microdebridación, resección con pinzas, y traqueotomía en caso de obstrucción severa de la vía aérea.<sup>20,16</sup> También se han utilizado diferentes tratamientos coadyuvantes como antimetabólicos, hormonas, podofilina, Interferon alfa, indol-3-carbinol, terapia fotodinámica y antivirales; en el caso de los antivirales los que se han utilizado son aciclovir, ribavirina y el codifovir, los dos primeros han presentado pobres resultados, mientras que el codifovir intralesional ha demostrado resultados más alentadores.<sup>21,22</sup>

### **JUSTIFICACIÓN**

Este trabajo fue importante ya que existen muy pocos estudios en México acerca de la prevalencia de los genotipos de papiloma humano en papilomatosis laríngea recurrente, La tipificación virológica de las cepas involucradas es muy importante por dos razones:

- 1) La recurrencia de la enfermedad es la regla y según algunos estudios los tipos VPH 6 y 11 están relacionados con este proceso
- 2) Los tipos VPH 16, 18 y 30 se relacionan con procesos de malignización especialmente de laringe.
- 3) No existe estudio precedente en nuestro hospital CMN la Raza.

## **OBJETIVO**

Identificar la frecuencia de los genotipos del virus del papiloma humano 2,6,11,16,18,31,33,52,58 en pacientes niños y adultos con papilomatosis laríngea recurrente del CMN La Raza.

Identificar si existe diferencia la frecuencia de los genotipos del virus del papiloma humano 2,6,11,16,18,31,33,52,58 en pacientes niños comparada con los adultos papilomatosis laríngea recurrente del CMN La Raza.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION.**

¿Cuál es la frecuencia de los genotipos del virus del papiloma humano 2,6,11,16,18,31,33,52,58 en pacientes niños y adultos con papilomatosis laríngea recurrente del CMN La Raza?

¿Existe diferencia en la frecuencia de los genotipos del virus del papiloma humano 2,6,11,16,18,31,33,52,58 en pacientes niños y adultos con papilomatosis laríngea recurrente del CMN La Raza así como en la prevalencia de los subtipos 2,6,11,16,18,31,33,52,58 de virus de papiloma humano en pacientes niños y en adultos VPH en CMN la raza?

## **HIPÓTESIS**

La frecuencia de los genotipos del virus del papiloma humano 2,6,11,16,18,31,33,52,58 es mayor al menos 15% en niños en comparación a los adultos del CMN la raza.

## **DEFINICION DE VARIABLES DE INTERES**

### **VARIABLES**

Expresión de virus del papiloma humano

Definición operacional. Se indicará presente o ausente mediante con sonda de amplio espectro para detectar la presencia de virus de VPH, acompañados de 2 1 marcador nuclear más que indica alto índice de proliferación celular P16, posteriormente se realizara la tipificación de virus en las muestras que hayan mostrado positividad con sondas selectivas 6-11, 16-18,31-33 y sonda de amplio espectro para los demás.

Escala de medición nominal dicotómica y cuantitativa discreta.

### **DEMOGRAFICAS.**

. Edad.

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

Definición operacional. Se identificará de acuerdo a la edad que tenía el paciente al momento de establecerse el diagnóstico, de acuerdo a lo reportado en las últimas dos cifras del número de seguridad social.

Indicadores. Se expresarán en años cumplidos.

Escala de medición. Cuantitativa discreta.

- Recurrencia.

Definición conceptual: cantidad de veces que se ha sido necesaria la resección quirúrgica. Escala de medición. Cuantitativa discreta.

- Sexo.

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

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

corresponda la letra "M" o "F".

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

Escala de medición: Cualitativa nominal.

- Ocupación.

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

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

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

Escala de medición: Cualitativa nominal.

Lugar de afección:

supraglotis: Se extiende desde la punta de la epiglotis a la unión entre el epitelio respiratorio al piso del ventrículo.

Glottis Espacio limitado por la comisura anterior, cuerdas vocales y la comisura posterior.

Subglottis: Desde la unión del epitelio escamoso y respiratorio en la superficie de la cuerda vocal teniendo como límites 5mm por debajo del borde libre de la cuerda vocal verdadera la borde inferior del cartílago cricoides.

Escala de medición: cualitativa nominal

Alcoholismo

Uso de bebidas alcohólicas por lo menos una vez a la semana con o sin llegar a la embriaguez se expresara como: Positivo o negativo

Escala de medición: nominal dicotómica

Tabaquismo

Fumar al menos 1 cigarro a la semana o estar expuesto al humo de tabaco al menos 1 hora a la semana se expresara como positivo o negativo

Escala de medición: nominal dicotómica

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **UNIVERSO DE TRABAJO**

Se realizó un estudio analítico, transversal, retrospectivo. Después de la autorización del protocolo de estudio por la Comisión Institucional de Investigación Científica y de Ética en Investigación, se evaluaron los bloques de parafina de las muestras de papilomatosis laríngea de 3 años de enero de 2012 a agosto de 2015 obteniendo un total de 9 niños y 38 adultos, con previo consentimiento de participación en el estudio, se excluyeron de tipificación final 18 muestras por mala fijación. No se incluyeron pacientes que no se encontrara la muestra física de bloque de parafina o que no contaran con diagnóstico histopatológico de papilomatosis laríngea.

### **DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO**

Después de la estandarización de los procedimientos, Se obtuvo una base de datos de todas las cirugías vía microlaringoscopia que se hayan realizaron de enero de 2012- agosto 2015 de las cuales se seleccionó a los pacientes con papilomatosis laríngea recurrente diagnosticada por estudio patológico definitivo posoperatorio (49 pacientes), separándolos en dos grupos de estudio pacientes niños de 0 a 18 años de edad y pacientes adultos mayores de 18 años de edad. Se obtuvieron los bloques de parafina de las biopsias de los pacientes con niños y adultos que se hayan obtenido vía microlaringoscopia directa en un periodo comprendido entre enero 2012 y julio del 2015 cuyo resultado de patología haya sido papilomatosis laríngea. Un colaborador cegado a los diagnósticos proceso las muestras con sondas de hibridación in situ por Inmunohistoquímica para la determinación de diversos los subtipos 2, 6, 11,16, 18, 31, 35, 52 y 58 en el área de Inmunohistoquímica del HG Centro Médico Nacional La Raza

## PROCEDIMIENTO DE INMUNOHISTOQUIMICA

Para la tinción de hematoxilina / eosina (H&E) e inmunohistoquímica (IHQ), las piezas quirúrgicas fueron fijadas en Formaldehído al 3.7 - 4.0 % amortiguado con buffer de fosfatos e incluidas en medio para tejido compuesto de parafina purificada y polímeros plásticos con pesos moleculares regulados, punto de fusión de 56° C enriquecida con DMSO. Se realizaron cortes a 2 $\mu$ , los cuales fueron utilizados para la interpretación histopatológica con H&E así como para la inmunotinción empleando el sistema de detección de proteínas libre de Biotina EPOS/HRP por sus siglas en inglés (Enhanced Polymer One Step/ Horseradish Peroxidase), para el desenmascaramiento de epítopes se utilizó Target Retrieval Solution cat. S1699 (Dako Corporation, Carpintería Calif. USA), para bloquear la actividad de la peroxidasa endógena las muestras fueron tratadas con peróxido de Hidrógeno al 0.9% en medio acuoso por 5 minutos, posteriormente la muestra se incubo por 45 minutos con el anticuerpo monoclonal anti VPH, dilución 1:50 clona P16 (Dako Corporation, Carpintería Calif. USA). La muestra fue incubada con el anticuerpo secundario y con el polímero/peroxidasa Bond™ Polymer Refine Detection por 10 minutos c/u, (Leica Biosystems Newcastle Ltd, United Kingdom), para visualizar la reacción se utilizó como sustrato 3,3'-deaminobencidina-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, (Biocare Medical CA USA) misma que fue monitoreada al microscopio

## **PROCESAMIENTO DE DATOS**

Se realizó el cálculo de la muestra requerido por grupo cuando se usa el estadígrafo Z para comparar proporciones (porcentajes) de variables dicotómicas con una diferencia del 15%, una frecuencia 80% (10, 11).

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

## **ANALISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó por estadística descriptiva de acuerdo a la distribución de los datos con medidas de tendencia central y de dispersión así como estadística analítica (para comparar la expresión de los genotipos en niños vs con los adultos) X<sup>2</sup> según correspondió con nivel de significancia de 0.05.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se incluirán todas las muestras de pacientes los pacientes con resultado histopatológico de papilomatosis laríngea en niños y adultos, que hayan sido operados mediante biopsia por microlaringoscopia directa por su médico, tratante en CMN La Raza.

Se realizó el cálculo de la muestra requerido por grupo cuando se usa el estadígrafo Z para comparar proporciones (porcentajes) de variables dicotómicas con una diferencia del 15%, una frecuencia 80% (10, 11).

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

No de autorización R-2016-3502-15 .Se solicitó consentimiento para la obtención de muestra del tejido que se extrajo por su médico tratante con fines de diagnóstico y tratamiento. De acuerdo con la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos se consideró una investigación con riesgo mínimo, se realizó en muestras de niños y adultos. Los procedimientos que se realizaron se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y a la Declaración de Helsinki y sus enmiendas. Se le garantizo la confidencialidad de la información ya que se utilizó códigos y en caso de publicación no se identificará a los sujetos. El consentimiento se obtuvo por los investigadores participantes (BBMV y JEPB) quienes desearon participar en el estudio que cumplieron con los criterios de selección a los que se les realizó resección quirúrgica de papilomas laríngeos y se les mencionó que se planea guardar muestras potencialmente útiles para otros estudios relacionados con la línea de investigación, por un año más en el caso de que se generara alguna hipótesis de novo para este estudio.

## RESULTADOS:

Se identificaron un total de 45 pacientes con diagnóstico de papilomatosis, de los cuales se excluyeron 18 pacientes por mala fijación o mal estado de tejido, se incluyeron 27 pacientes, agrupados en 2 grupos: niños (menores de 18 años) en un rango de edad entre 2 y 14 años, con un promedio de edad de 10 años y D.E. 2.8, 4 niñas y 5 niños y un grupo de adultos (mayores de 18 años) con un rango de edad de 30 a 75 años, con un promedio de 45.6 años con D.E. 13.3 años, 4 mujeres y 14 hombres. Las características principales de los pacientes se observan en la Tabla 1.

| TABLA.1 CARACTERISTICAS DE LOS 27 PACIENTES                |                |                   |
|--|----------------|-------------------|
| CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES                           | NIÑOS<br>(n=9) | ADULTOS<br>(n=18) |
|  | n (D.E)        | n(D.E)            |
| EDAD ( AÑOS)   | 10<br>(2.83)   | 45.6 (13.4)       |
| SEXO( RAZON FEMENINO/ MASCULINO)                           | 4/5            | 2/7               |
| TIEMPOE DE EVOLUCION (AÑOS)                                | 5.4(1.8)       | 4.3(1.4)          |
| PESO kg  | 45<br>(14.6)   | 74 (8.5)          |
| TALLA mts  | 1.40<br>(7.2)  | 1.67(8.3)         |
| IMC (RAZON kg/m2)  | 22.9<br>(9.3)  | 26.5 (6.2)        |
| D.E Desviación estandar n= Número de pacientes en promedio |                |                   |

Los lugares de afección laríngea en ambos grupos fueron:

- glotis y subglotis en ambos grupos, con un 44% en niños y 61% en adultos
- glotis aisladamente con 22% en niños y 33% en adultos
- subglotis 11% en niños y 5.5% en adultos
- supraglotis a tráquea 22%

(Ver Tabla 2)

| TABLA. 2 LUGARES DE AFECCION                         |        |         |
|--|--------|---------|
|  | NIÑOS  | ADULTOS |
|  | n (%)  | n(%)    |
| SUPRAGLOTIS  | 0      | 0       |
| SUPRAGLOTIS +GLOTIS                                  | 4 (44) | 11 (61) |
| GLOTIS   | 2 (22) | 6 (33)  |
| GLOTIS+SUBLLOTIS                                     | 1(11)  | 1 (5.5) |
| SUPRAGLOTIS+ GLOTIS +SUBGLOTIS + TRAQUEA Y BRONQUIOS | 2(22)  | 0       |

n= número de pacientes en promedio % porcentaje de pacientes con esa afección

Se observaron factores de riesgo como tabaquismo, alcoholismo y ocupación comparándose con número de resecciones promedio en 5 años encontrándose un mayor número de resecciones en niños expuestos a tabaquismo pasivo 44.4% con un promedio 8 resecciones en 5 años vs 55.5% que no estaban expuestos al humo de tabaco con un promedio de 6.6 resecciones en 5 años (Tabla 3).

| TABLA. 3 FACTORES DE RIESGO Y NUMERO DE RESECCIONES EN NIÑOS |           |                       |
|--|-----------|-----------------------|
|  |           | NUMERO DE RESECCIONES |
| NO TABAQUISMO  | 5 (55.5%) | 6.6                   |
| TABAQUISMO PASIVO  | 4(44.4%)  | 8                     |

En el grupo de adultos el número de resección en los no expuestos a humo de tabaco fue de 2.8 resecciones vs con tabaquismo positivo a 3.6. En los pacientes sin alcoholismo el número de resecciones fue de 3.6 vs con alcoholismo positivo de 3.5 resecciones y en presencia de ambos factores fue de 3.8 resecciones en 5 años con un efecto sinérgico de alcohol y tabaco comparado con 2.8 resecciones en los no expuestos. (Tabla 4)

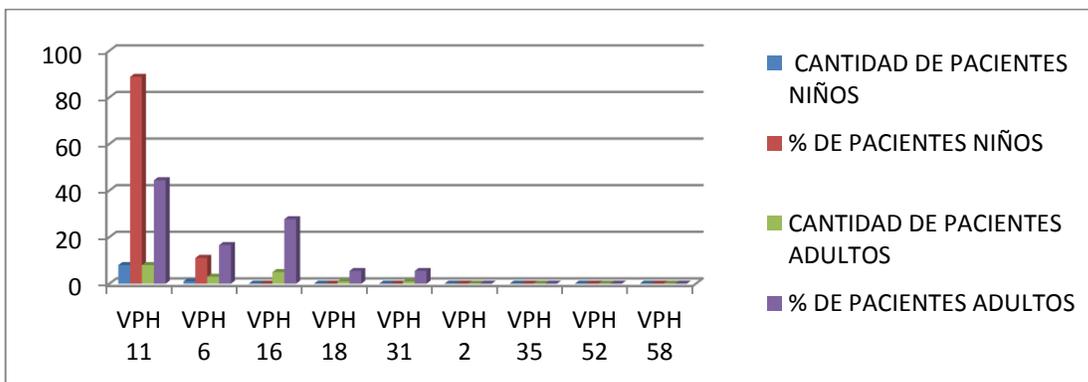
| TABLA.4 FACTORES DE RIESGO ALCOHOL Y TABACO Y NUMERO PROMEDIO DE RESECCIONES |                       |     |
|--|-----------------------|-----|
|  | NUMERO DE RESECCIONES | DE  |
| NO EXPUESTOS (NO FUMAN O INGIEREN ALCOHOL)                                   | 5 (27%)               | 2.8 |
| TABAQUISMO   | 3 (16.6%)             | 3.6 |
| ALCOHOLISMO  | 4 (22.2%)             | 3.5 |
| TABAQUISMO Y ALCOHOLISMO   | 6 (33.3%)             | 3.8 |

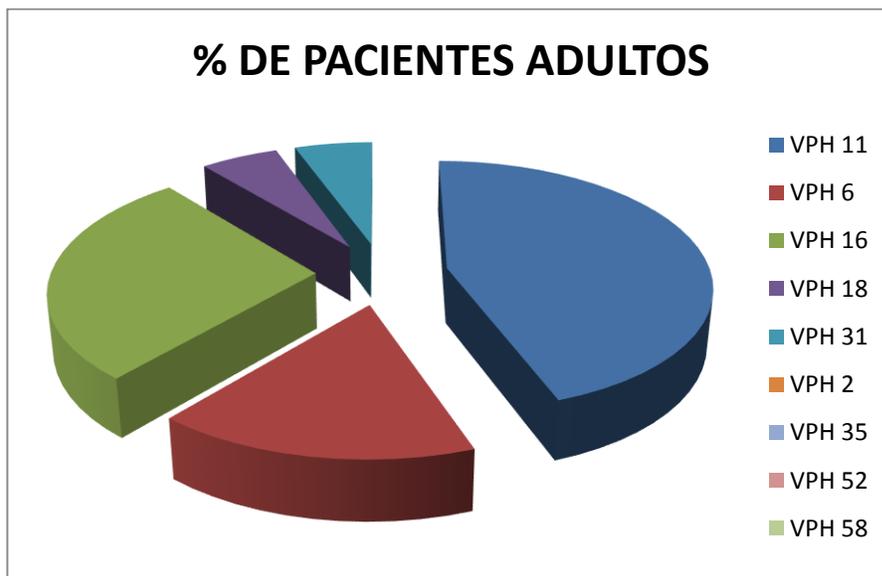
No se encontraron diferencias de la presencia del número de resecciones por ocupación (Tabla 5).

| TABLA.5 FACTORES DE RIESGO OCUPACION y NUMERO PROMEDIO DE RESECCIONES EN 5 AÑOS |            |     |
|---|------------|-----|
| HOGAR   | 1 (5.5%)   | 3   |
| OBRERO  | 10 (55.5%) | 3.4 |
| EMPLEADO  | 4 (22.2%)  | 3.5 |
| JUBILADO  | 3 (16.6%)  | 3   |

Se encontró la presencia del virus tipo 11 en un 95%, igual en ambos grupos, en niños 88.8% y adultos 44.4%, seguido en frecuencia por el virus tipo 6 en 11% en niños y en adultos se encontró el tipo 16 en 27%.

| Columna1 | CANTIDAD DE PACIENTES NIÑOS | % DE PACIENTES NIÑOS | DE CANTIDAD DE PACIENTES ADULTOS | DE % DE PACIENTES ADULTOS |
|----------|-----------------------------|----------------------|----------------------------------|---------------------------|
| VPH 11   | 8                           | 88.8                 | 8                                | 44.4                      |
| VPH 6    | 1                           | 11.1                 | 3                                | 16.6                      |
| VPH 16   | 0                           | 0                    | 5                                | 27.7                      |
| VPH 18   | 0                           | 0                    | 1                                | 5.5                       |
| VPH 31   | 0                           | 0                    | 1                                | 5.5                       |
| VPH 2    | 0                           | 0                    | 0                                | 0                         |
| VPH 35   | 0                           | 0                    | 0                                | 0                         |
| VPH 52   | 0                           | 0                    | 0                                | 0                         |
| VPH 58   | 0                           | 0                    | 0                                | 0                         |





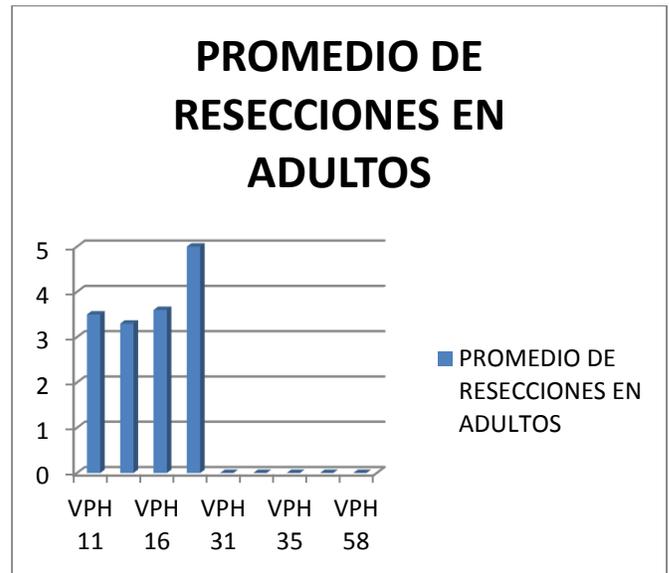
Se comparó tipo de virus y cantidad promedio de resecciones en 5 años en ambos grupos en niños se encontró mayor número de recidivas en el virus tipo 11 de 7.25 vs virus tipo 6 de 7 recidivas en 5 años.

| Columna1 | % DE PACIENTES NIÑOS | PROMEDIO DE RESECCIONES |
|----------|----------------------|-------------------------|
| VPH 11   | 88.8                 | 7.25                    |
| VPH 6    | 11.1                 | 7                       |
| VPH 16   | 0                    | 0                       |
| VPH 18   | 0                    | 0                       |
| VPH 31   | 0                    | 0                       |
| VPH 2    | 0                    | 0                       |
| VPH 35   | 0                    | 0                       |
| VPH 52   | 0                    | 0                       |
| VPH 58   | 0                    | 0                       |



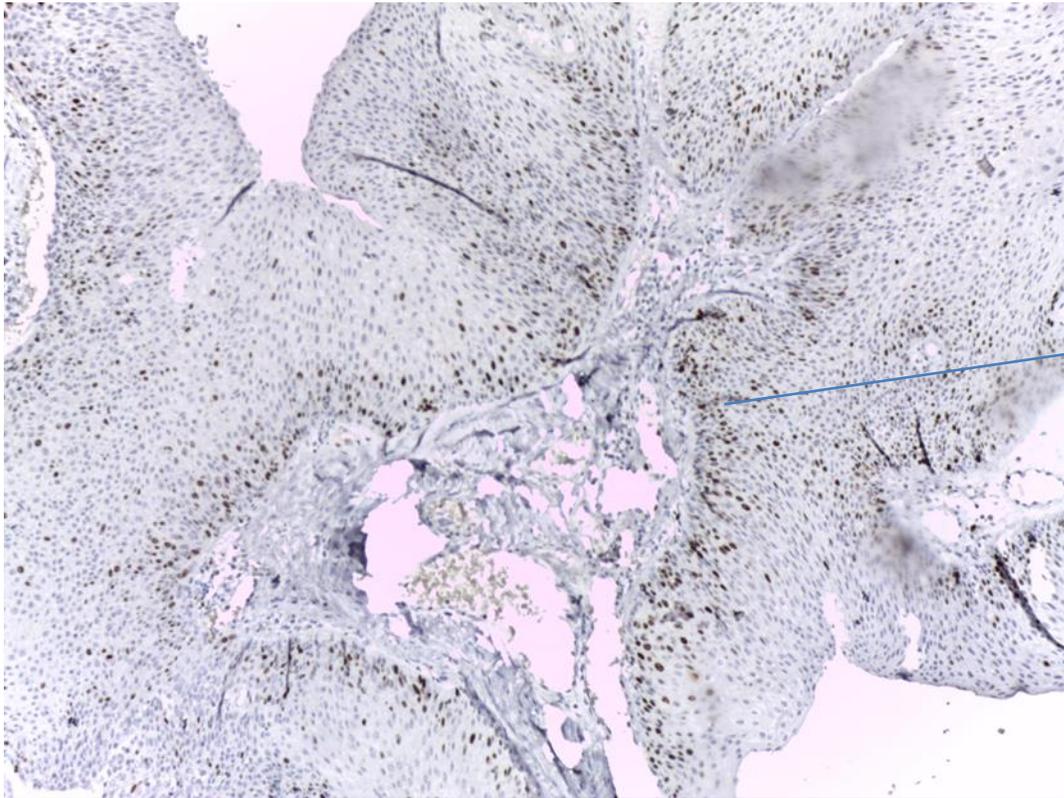
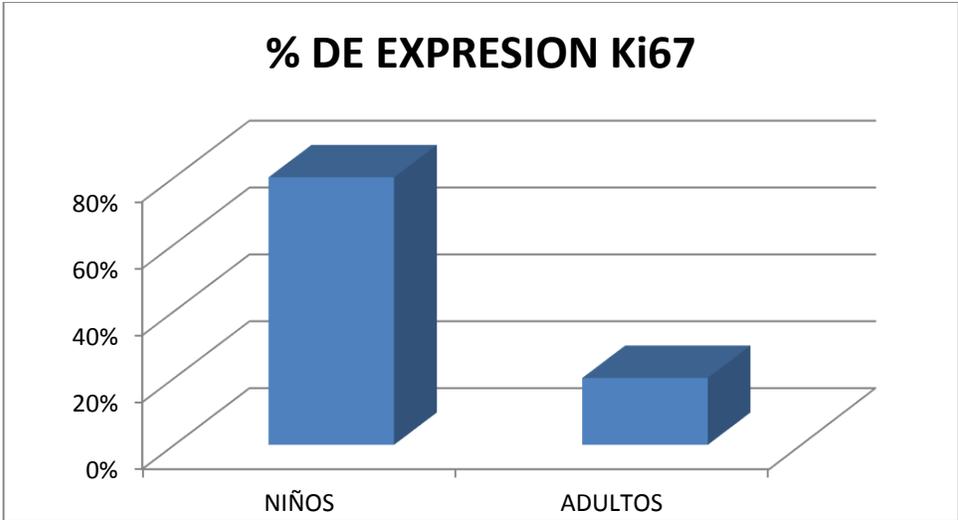
Se comparó tipo de virus y cantidad promedio de resecciones en 5 años en ambos grupos en adultos y se encontró mayor número de recidivas en virus tipo 11 de 3.5 vs virus tipo 6 de 3.3, virus tipo 16 de 3.6 y virus tipo 16 de 5 recidivas en 5 años.

| Columna1 | PROMEDIO DE RESECCIONES EN ADULTOS |
|----------|------------------------------------|
| VPH 11   | 3.5                                |
| VPH 6    | 3.3                                |
| VPH 16   | 3.6                                |
| VPH 18   | 5                                  |
| VPH 31   | 0                                  |
| VPH 2    | 0                                  |
| VPH 35   | 0                                  |
| VPH 52   | 0                                  |
| VPH 58   | 0                                  |



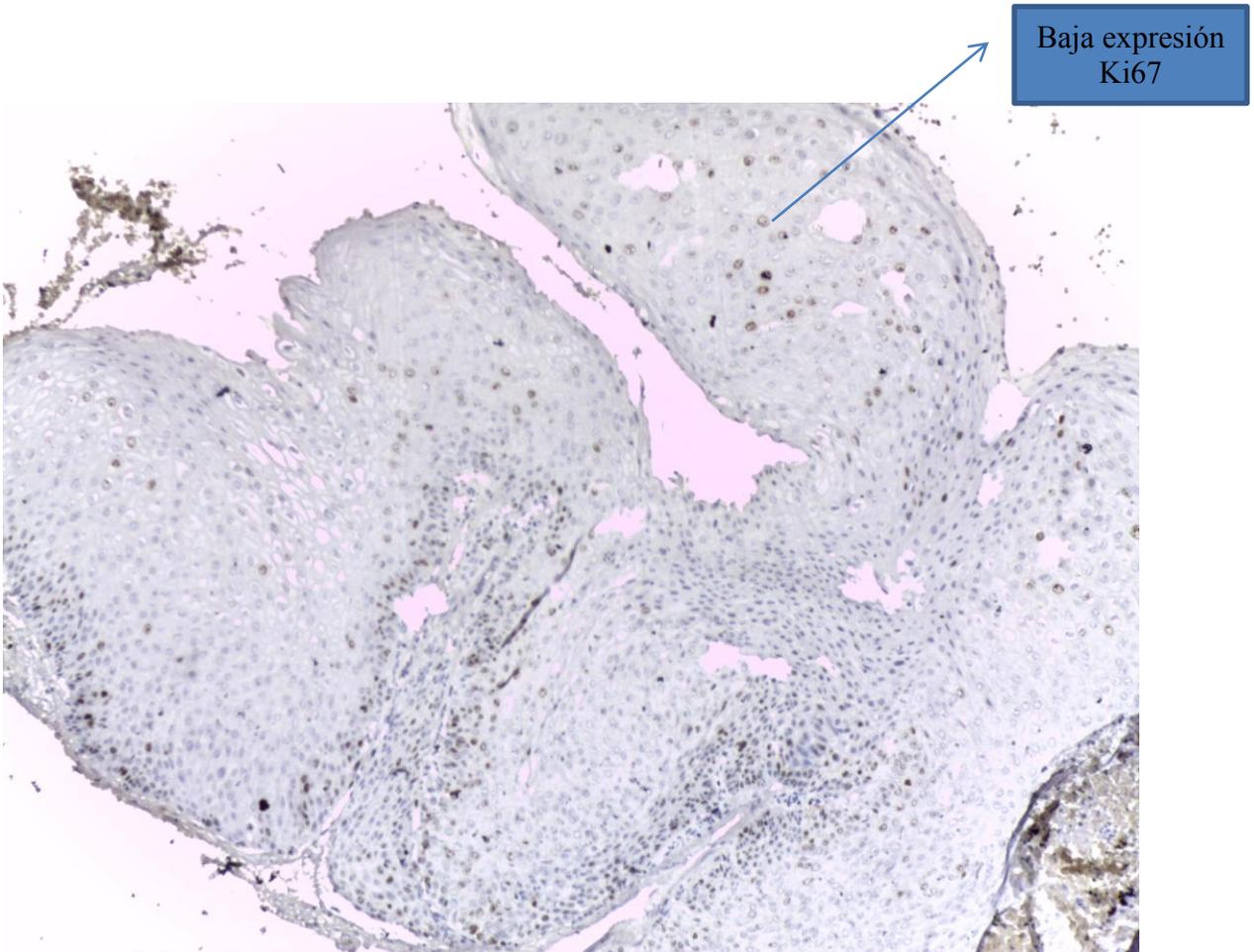
Se comparó porcentaje de expresión del marcador oncogen Ki 67 en donde se encontró mayor intensidad de expresión del 80% en todos los pacientes niños comparado con los adultos de 20% ( $X^2$ ,  $p \leq 0.05$ ).

| INTENSIDAD DE EXPRESION Ki67 | % DE EXPRESION Ki67 |
|------------------------------|---------------------|
| NIÑOS                        | 80%                 |
| ADULTOS                      | 20%                 |

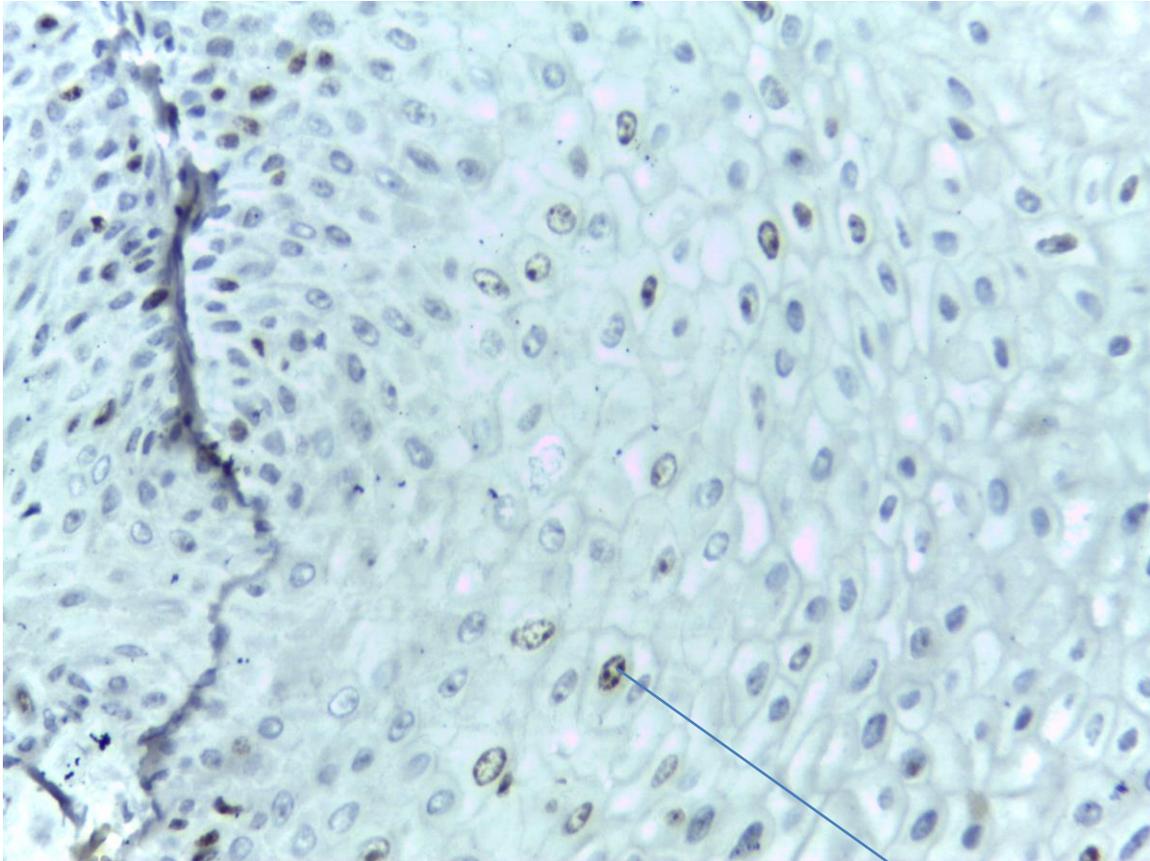


Células marcadas

**Expresión de VPH (paciente niño) aumento 10x**



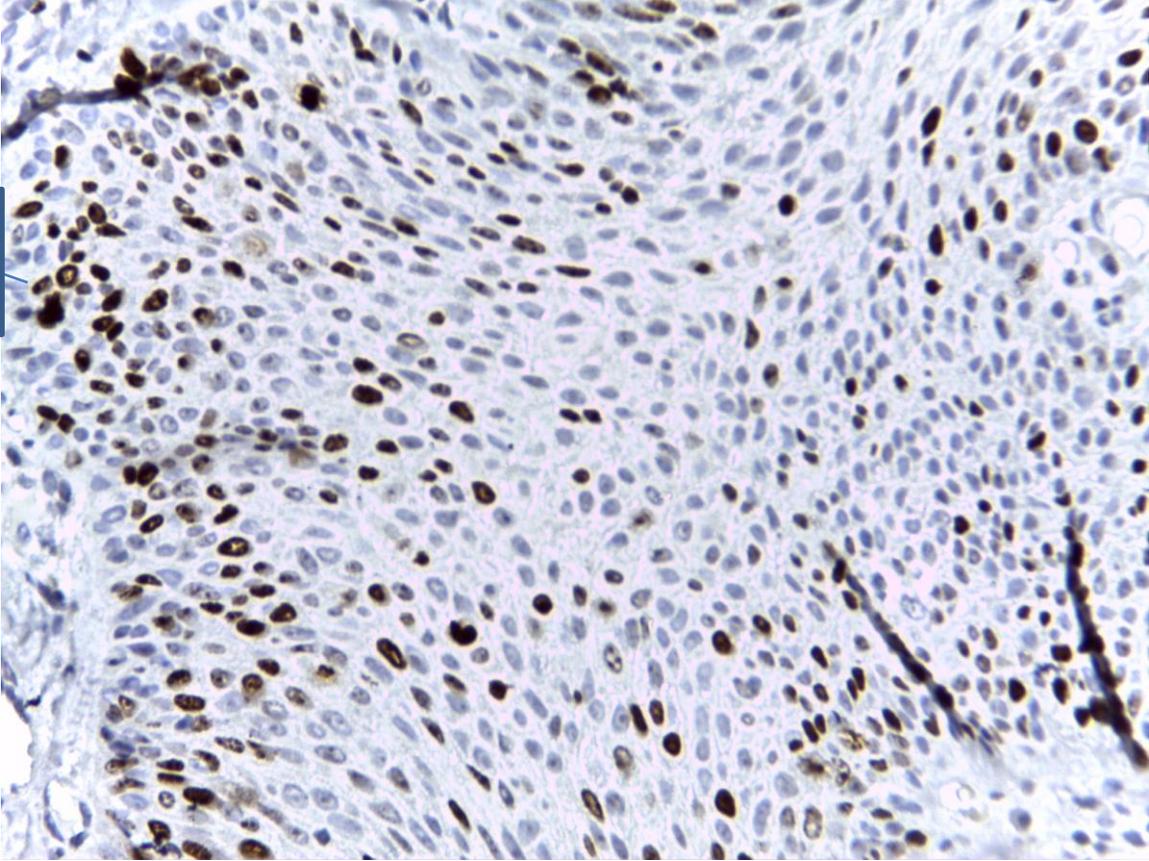
**Expresión de VPH en un adulto 10x**



**Reacción intranuclear de ki67 en un adulto 40x**

Célula marcada  
ki67 baja expresión

Alta  
expresión  
KI67 vph 11



**Reacción intranuclear más intensa de ki67 en un niño 40x**

## **DISCUSIÓN:**

En este estudio se identificó la frecuencia de los genotipos 2,6,11,16,18,31,33,52,58 en pacientes niños y adultos con papilomatosis laríngea recurrente. En el grupo de niños se encontró una mayor frecuencia de VPH 11 en 88% y VPH 6 22% lo cual coincide con la literatura mundial. La incidencia es aproximadamente 0.5-4.3 casos por 100,000 habitantes)( 5),( 6) en población general. En niños es de 4.3 casos por 100,000 ( 7) y en adultos de 1.8 casos por 100,000 (8) en cuanto a la seroprevalencia de los genotipos de papiloma humano se ha encontrado VPH 6 Y VPH 11 en más del 95% de los casos otros genotipos de alto riesgo como 16, 31, 33, 35, 39 fueron encontrados en menos del 5% de los casos (9), En cuanto al grupo de adultos también se encontró mayor frecuencia del virus tipo 11 en un 44% seguido por seguido en frecuencia por el virus tipo 16 en 27% y el 6 en 11%. En cuanto a la literatura nacional coincidiendo con lo observado por el Dr. Hernández Palestina (10) y difiriendo con lo observado por el Dr. Akaki (11) quien encontró mayor prevalencia de virus 6 y 8.

En la literatura mundial esta reportado una posible asociación de agresividad en cuanto a mayor replicación en el virus 11 (este se asocia a presentación más precoz, tiende a requerir resecciones quirúrgicas más frecuentes con mayor riesgo de extensión broncopulmonar y más frecuentemente requiere traqueotomía), sin embargo este podría ser un resultado sesgado ya que es el virus más frecuentemente encontrado, en otros estudios se concluye no existencia de relación entre el subtipo de virus con la agresividad del mismo, lo cual podría apoyarse con lo encontrado en este estudio ya que aunque el virus 11 fue de una presentación más agresiva en niños, no así en los adultos, lo cual podría explicarse no al subtipo viral, sino a los factores de crecimiento activos inherentes a la infancia, se observó un mucho mayor índice de replicación celular en los niños medido por Ki67 el cual es un anticuerpo monoclonal que detecta un antígeno nuclear que se expresa exclusivamente en las células que

entran al ciclo celular (fases G1, S, G2 y mitosis) pero no en G0, por lo tanto, lo cual permite la detección inmunohistoquímica de células que completan un ciclo y su expresión proporciona una medida directa de la fracción de crecimiento del tejido (12).

En cuanto otros factores de riesgo estudiados se encontró mayor índice de recurrencia en pacientes que fumaban y e ingerían alcohol de 3.8 contra 2.8 de los pacientes que no expuestos, lo cual ha sido bien estudiado como factor sinérgico de riesgo en cáncer de laringe.

### **CONCLUSIÓN:**

En este estudio se encontró mayor frecuencia del VPH 11 tanto en niños como en adultos, seguido del virus 6 en niños y el 16 en adultos.

Se encontraron un factor de riesgo sinérgico para mayor índice de recurrencia en pacientes adultos que fumaban y tomaban alcohol comparado con quienes no lo hacían.

No se encontró asociación significativa de mayor recurrencia por en distintos tipos de ocupación.

En pacientes niños se observó un mayor índice de recurrencia de 7.25 vs en adultos de 3.5 ambos tipificados con virus tipo 11, lo cual podría deberse no al subtipo viral, sino a los factores de crecimiento activos inherentes a la infancia, por lo que se observó un mucho mayor índice de replicación celular medido por Ki67.

El poder estimar el índice mitótico, tanto de origen mesenquimal como epitelial, mediante la relación células marcadas y no marcadas con Ki 67, podría constituir una valiosa herramienta para realizar un pronóstico también en papilomatosis laríngea recurrente en niños, como ocurre en otros tipos de tumores como de mama y suprarrenal, cambia el pronóstico y tratamiento el hecho de encontrar su expresión en más de 80%. Lo cual puede ser motivo de estudios posteriores en el pronóstico y tratamiento de la papilomatosis laríngea recurrente en niños.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Hobbs CG, Sterne JA, Bailey, Heyderman RS, Bichall MA, Thomas SJ. Human papillomavirus and head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol.* 2006; 31(4): 259-66
2. R, Yokay I, Soos G, Gergely L, Czegledy J. Virologic aspects of juvenile laryngeal papillomatosis. *Orv Hítl.* 1999; 140: 405-409.
3. Bradwein MS, Nuovo GJ, Biller H. Analysis of prevalence of human papillomaviruses in laryngeal carcinomas. Study of 40 cases using polymerase chain reaction and consensus primers. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003; 102: 309-313.
2. Reeves WC, Ruparelia SS, Swanson KI, Derkay CS, Marcus A, Unger ER. National registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(9):976–982.
3. P. Campisi, M. Hawkes, K. Simpson, The epidemiology of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis derived from a population level national database, *Laryngoscope* 120 (June (6)) (2010) 1233–1245.
4. D.A. Larson, C.S. Derkay, Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis, *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 118 (June (6/7)) (2010) 450–454.
5. L.R. Armstrong, C.S. Derkay, W.C. Reeves, Initial results from the national registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. RRP Task Force, *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 125 (July (7)) (2009) 743–748.
6. Carifi M, Napolitano D, Morand M, Recurrent respiratory papillomatosis: Current and future perspectives. *Therapeutics and clinical Risk Management.* 2015: 11 731-738
7. Niyibizi J, Rodier C, Maggy W, Trottier H, Risk factors for development and severity of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis: A systematic review. *International Journal of pediatric Otorhinolaryngology* 78 (2014) 1986-1997.
8. Garcia RC, Akaki MC, Saavedra MA, Molecular subtyping of human papillomavirus in male adult individuals with recurrent respiratory papillomatosis, *Auris Nasus Larynx.* 2015;385-389

9. Hernandez PM, Torres SM. Papilomatosis Laringea asociada a carcinoma epidermoide.
10. B.J. Wiatrak, Overview of recurrent respiratory papillomatosis, *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 11 (December (6)) (2003) 433–441.
11. C.M. Carvalho, L. Huot, A.L. Charlois, S.A. Khalfallah, F. Chapuis, P. Froehlich, Prognostic factors of recurrent respiratory papillomatosis from a registry of 72 patients, *Acta Otolaryngol.* 129 (April (4)) (2009) 462–470
12. López Alarcón G. HPV: Estudio morfológico e inmunohistoquímico en biopsias del cuello uterino. *Rev EcuatGin Obst.* 2003; 2(2)..
13. Shah KV. Papilloviruses. In: *Laboratory diagnosis of viral infections.* Edited by Lennette E.H. Second edition. Marcel Dekker Inc. New York. 1990; 29: 591-610...
14. Bennett J, Kurman RJ, Lancaster WD: Human papillomaviruses. In: *Virology.* Edited Fields et al. Raven Press. New York. 1985; 34: 951-968.
15. Kim KM, Cho NH, Choi HS, Kim YH, Byeon HK, Min HJ, et al. Effect of human papiloma virus expression on clinical course of laryngeal papiloma. *Acta Oto-Laryngologica*, 2008; 128: 1138-114
16. Diagnóstico y Tratamiento quirúrgico de Papilomatosis Laríngea Juvenil. México: Instituto Mexicano del Seguro social, 2010.
17. Sedaghat S. Papailomatosis respiratoria recurrente y el rol de la vacunación anti-VPH. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* 2013; 73: 89-93.
18. Hill DS, Akhtar S, Corroll A, Croft CB. Quality of life issues in recurrent respiratory papillomatosis. *C Otolaryngol Allied Sciences* 2000;25:153–160.
19. Bello de Alford M, Caibe G. Tipificación del virus del papiloma humano en papilomatosis laríngea recurrente juvenil. *RFM* 2001; 24: 1-9.  
  
Wang J, Han DM, Ma LJ, Ye JY, Xiao Y, Yang QW. Risk factors of juvenileonset recurrent respiratory papillomatosis in the lower respiratory tract. *Chin Med J.* 2012; 125 (19): 3496-3499.
20. Brunetto B, Zelada U. Uso de cidofovir en la papilomatosis respiratoria recurrente. *Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello* 2007; 67: 153-156.

21. Horcasitas-Pous RA. Manejo de la papilomatosis laríngea juvenil con tratamiento intralesional combinado de cidofovir y bevacizumab. An Orl Mex 2011;56(3):146-148

## ANEXO

Historia clínica y Hoja de recolección número:

Folio Patología:

Hospital:

Instrumento de medición

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UMAE CENTRO MEDICO LA RAZA

“PREVALENCIA DE SUBTIVOS 2, 6, 11,16,18, 31, 35, 52 y 58 DE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES NIÑOS Y ADULTOS CON PAPILOMATOSIS LARINGEA RECURRENTE EN CMN LA RAZA”

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

1.- Nombre:

2.- Número de afiliación: \_\_\_\_\_ 3.- Edad: \_\_\_\_\_

Peso y talla \_\_\_\_\_

4.- Sexo y Teléfono: \_\_\_\_\_

5. Tiempo de evolución de papiloma laríngeo \_\_\_\_\_

6. Antecedentes señalados en historia clínica en el expediente (marcar con una cruz):

Exposición a ambiente adverso SI\_\_\_ NO\_\_\_

Tabaquismo SI\_\_\_ NO\_\_\_

Hoja de recolección patología número:

Folio Patología:

Hospital

9.- Código asignado a laminillas de esta muestra:

10.- Expresan receptores en la muestra:

VPH

Serotipo \_\_\_\_\_

12. PRONÓSTICO

12.1 Presentó recidiva SI\_\_\_ NO\_\_\_

Número de recidivas posterior a manejo quirúrgico

## CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Adultos y niños

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION EN PROYECTOS DE INVESTIGACION CLINICA PARA ADULTOS. HOSPITAL CENTRO MEDICO "LA RAZA".

Lugar y fecha \_\_\_\_\_.

Por medio de la presente acepto participar, nombre: \_\_\_\_\_ en el proyecto de investigación titulado "PREVALENCIA DE SUBTIVOS 2, 6, 11,16,18, 31, 35, 52 y 58 DE VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES NIÑOS Y ADULTOS CON PAPILOMATOSIS LARINGEA RECURRENTE EN CMN LA RAZA." que tiene como Identificar prevalencia de subtivos 2, 6, 11,16,18, 31, 35, 52 y 58 de virus de papiloma humano en pacientes niños y adultos con papilomatosis laringea recurrente en CMN la Raza con registro ante el Comité Local de Investigación con el número \_\_\_\_\_. El estudio consistirá de la revisión de los registros en expedientes clínicos, muestras obtenidas de patología, de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión.

Se me ha explicado que mi participación consistirá en Identificar prevalencia de subtivos 2, 6, 11,16,18, 31, 35, 52 y 58 de virus de papiloma humano en un fragmento de la muestra que se extrajo como parte del tratamiento quirúrgico de su enfermedad y que se encuentra almacenada en el Servicio de Patología.

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

El investigador principal se ha comprometido a darme la información oportuna sobre cualquier procedimiento, para responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación.

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

El investigador principal me ha dado seguridad de que no se me identificará en

las presentaciones o publicaciones de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

También se ha comprometido proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque ésta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

\_\_\_\_\_ No autorizo que se tome la muestra

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

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4to piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores, México, D.F., C.P. 06720. Teléfono 55 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: [comisión.etica@imss.gob.mx](mailto:comisión.etica@imss.gob.mx).

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Bertha Beatriz Montaña Velázquez /o Jessica Erubey Parada Bañuelos.

Testigo

Nombre, dirección, relación y firma.

Testigo

Nombre, dirección, relación y firma