



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE
ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
“ISMAEL COSÍO VILLEGAS”**

**DETECCIÓN DE COINFECCIONES
VIRALES EN PACIENTES CON
PAPILOMATOSIS LARÍNGEA Y SU
ASOCIACIÓN CON LA PERSISTENCIA Y
SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN:
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE
CABEZA Y CUELLO**

PRESENTA:

DR. LUIS ALBERTO SECCHI RAMOS

TUTOR:

DR. GABRIEL TONA ACEDO

ASESOR:

**DRA. ANGELICA MARGARITA PORTILLO
VASQUEZ**

CIUDAD DE MÉXICO, JULIO 2024





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

TESIS APROBADA POR:

DRA. ALEJANDRA RENATA BÁEZ SALDAÑA
Titular de la Dirección de Enseñanza

DRA. MARÍA DEL CARMEN CANO SALAS
Titular de la Subdirección de Enseñanza

DRA. DAYANNA LORELLY ÁLVAREZ MONTER
Titular del Departamento de Formación de Posgrado

DR. GABRIEL TONA ACEDO
Profesor Titular y Jefe del Departamento de la
Especialidad de Otorrinolaringología y Cirugía de
Cabeza y Cuello. Tutor de Tesis

DRA. ANGELICA MARGARITA PORTILLO VASQUEZ
Titular de la coordinación de Epidemiología y Estadística
Tutor de Tesis

DR. JOEL VAZQUEZ PEREZ
Titular del Laboratorio de Biología Molecular de
Enfermedades emergentes y EPOC, Departamento de
Investigación en Tabaquismo y EPOC
Asesor de Tesis

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS

A mi novia Stephany, quién ha sido mi mayor soporte no solo en mi residencia médica, si no a lo largo de mi formación como profesional en la salud, quien ha sabido brindarme sus palabras, apoyo incondicional, paciencia y entereza a lo largo de este tiempo, no me bastan las palabras para agradecer todo lo que ha hecho por mi persona, espero que esta simple dedicatoria pueda reflejar todo el agradecimiento y amor que le tengo, ya que no solo ha sabido ser una verdadera amiga, si no mi compañera con la que quiero seguir recorriendo este camino hacia una vida plena y feliz, sé que en mi futuro tendré retos quirúrgicos, retos que mi Anestesióloga favorita me ayudará a superar.

A toda mi familia, principalmente mi hermana Ana Karen, mi Padre Tomas, y mi Madre Leila; quienes desde un inicio fueron los primeros en creer que podía lograr todo lo que me proponía, y quienes paso a paso fueron aportando a este objetivo esperanza, pasión, orgullo y templanza, no habría podido lograr mis metas sin ellos, y les estaré agradecido toda la vida, esperando poder regresarles una fracción de lo que me han podido brindar a lo largo de estos años.

A mis maestros y mentores, con una mención especial al Dr. Gabriel Tona, a quien tuve la dicha de conocer en mi entrevista como aspirante a esta residencia médica, aquel que desde un inicio supo ver el potencial que había en mi persona, y quien me ha sabido exigir y hacer que me esfuerce día a día para acercarme a la excelencia en esta especialidad, quien también deposito su confianza en mí para hacerme cargo de una jefatura de residencia, haciéndome ver esto como una oportunidad para desarrollar liderazgo, resiliencia y empatía. Espero poder demostrar todo lo que aprendí de todos mis maestros y hacerlos sentir orgullosos.

Absolutamente a todos mis compañeros en la residencia médica, de quienes aprendí no solamente lo necesario para poderme desempeñar como un Otorrinolaringólogo, sino todo lo que podían ofrecerme en esos momentos, sus risas, su carisma, su enojo, su frustración, su deseo y orgullo de salir adelante y ser mejores, me llevo de todos ellos las mejores cosas y decido olvidar las cosas que hayan podido amargar mi estancia en estos 4 años, sé que todos y cada uno de ellos poseen un buen corazón, y les agradezco que lo hayan abierto conmigo en estos años. Para los que estuvieron ahí en mi último año de residencia, gracias por apoyarme en esta etapa como jefe de residentes, sé que aún me falta mucho para ser el líder que puedo ser, pero sin su apoyo no habría empezado por lo que considero una de las etapas más difíciles por las que he tenido que pasar.

ÍNDICE

Contenido

.....	1
.....	1
DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS	3
ANTECEDENTES.....	5
JUSTIFICACIÓN.....	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
HIPÓTESIS	8
OBJETIVO GENERAL.....	8
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	8
MATERIALES Y METODOS	8
Análisis estadístico	13
Procedimiento y cronograma de actividades	14
Descripción de la Población Estudiada.....	14
RESULTADOS	15
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIÓN:.....	23
BIBLIOGRAFÍA.....	24

ANTECEDENTES

La papilomatosis respiratoria recurrente (RRP) es una condición rara caracterizada por el crecimiento de tumores benignos en el tracto respiratorio, causado principalmente por el virus del papiloma humano (VPH). Sin embargo, investigaciones recientes sugieren que otros virus, como el virus de Epstein-Barr (EBV), también pueden desempeñar un papel en la patogenia de la RRP. Varios artículos exploran la relación entre HPV y EBV en RRP. El estudio de Carmen S García-Romero (2016) se centró en la subtipificación molecular del VPH en varones adultos con PRR. El estudio involucró a 22 hombres adultos con RRP, a quienes se les realizó una prueba para detectar la presencia de ADN del VPH y luego se analizaron más para identificar el subtipo específico del VPH que causa su enfermedad. El estudio encontró que múltiples subtipos de VPH estaban presentes en la población de estudio, siendo los tipos de VPH 6 y 11 los más comunes. Sin embargo, el estudio también identificó otros subtipos de VPH, incluidos los tipos 16, 18 y 31, que están asociados con un mayor riesgo de cáncer. El estudio destaca la importancia de identificar el subtipo específico de VPH que causa la RRP en pacientes individuales para informar las estrategias de manejo y las decisiones de tratamiento.

El estudio de Martin Formánek investigó el papel potencial del EBV en el desarrollo de la RRP de inicio en adultos. El estudio involucró a 25 pacientes adultos con RRP a quienes se les realizó una prueba para detectar la presencia de ADN de EBV en sus muestras del tracto respiratorio. El estudio encontró que casi la mitad de los pacientes dieron positivo para EBV, lo que sugiere que el virus puede desempeñar un papel en la patogénesis de la enfermedad. Los pacientes con RRP positivo para EBV tendían a tener síntomas más graves y requerían intervenciones quirúrgicas más frecuentes que aquellos sin EBV. Además, los pacientes con infecciones por EBV y HPV tendían a tener una enfermedad más grave y requerían un tratamiento más agresivo que aquellos con infección por HPV sola.

Los autores señalan que los herpesvirus incluidos el virus herpes simple (HSV) y el virus de Epstein-Barr (EBV), tienen varias características que los convierten en candidatos ideales para contribuir a la patogenia de estas enfermedades, incluida su capacidad para

establecer infecciones latentes, modular la respuesta inmunitaria y promover la proliferación celular.

También se sugiere que el HSV puede desempeñar un papel en el desarrollo de la papilomatosis laríngea al promover la proliferación celular e inducir la desregulación inmunitaria. Se ha demostrado que el HSV promueve la proliferación de células de papiloma laríngeo humano in vitro y también puede inducir la producción de citoquinas que promueven la inflamación y el daño tisular. La revisión también señala que el HSV puede contribuir a la desregulación inmunitaria al inducir la expresión de células T reguladoras, que pueden inhibir la respuesta inmunitaria y promover la supervivencia de las células infectadas.

En general, esta información arroja luz sobre la compleja relación entre los virus y el RRP. Si bien el VPH es el principal agente causante de la RRP, otros virus como el EBV también pueden contribuir a la patogenia de la enfermedad. La identificación de subtipos específicos de VPH y la presencia de EBV en pacientes con RRP pueden informar estrategias de manejo y decisiones de tratamiento, particularmente en pacientes con enfermedad más grave. Se necesita más investigación para comprender completamente el papel de EBV en RRP y desarrollar tratamientos más efectivos para la enfermedad.

JUSTIFICACIÓN

El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias es un centro de referencia y de formación para enfermedades laríngeas. La papilomatosis laríngea, dada su recurrencia, probable inicio temprano, probabilidad de obstrucción de la vía aérea o transformación laríngea, es una de las patologías más importantes. Se sabe que entre los años 2013 a 2018 fueron atendidos 198 sujetos, 33 niños y 165 adultos. Su fisiopatología es conocida por la infección por el VPH, del cual se ha reportado los subtipos presentes en la población de INER, habiéndose reportado previamente en 46 sujetos infección por serotipo 6 (60.9%), serotipo 11 (50%) y 4.3% con serotipo 16; pero no se ha estudiado a fondo la influencia que la coinfección por otros virus pudiera tener en la presentación, evolución y pronóstico de la enfermedad; incluyendo virus que se han visto involucrados en lesiones malignas. Considerando las herramientas moleculares de punta como la

secuenciación de nueva generación con las que se cuenta para el estudio viral es necesario su aplicación a una patología tan importante.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La papilomatosis respiratoria recurrente (RRP) es una condición rara caracterizada por el crecimiento de tumores benignos en el tracto respiratorio, principalmente causada por el virus del papiloma humano (VPH). Aunque se sabe que los subtipos 6 y 11 del VPH son los más comunes en esta enfermedad, estudios recientes han sugerido la posible implicación de otros virus en la patogenia de la RRP, particularmente el virus de Epstein-Barr (EBV) y el virus herpes simple (HSV). El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER), un centro de referencia y formación para enfermedades laríngeas, ha reportado la presencia de varios subtipos de VPH en pacientes con RRP atendidos entre 2013 y 2018. Sin embargo, no se ha estudiado a fondo la influencia de la coinfección por otros virus, como el EBV y el HSV, en la presentación, evolución y pronóstico de la enfermedad. Dado que las herramientas moleculares avanzadas, como la secuenciación de nueva generación, están disponibles para el estudio de infecciones virales, es crucial su aplicación en la investigación de la RRP. La falta de estudios que aborden la coinfección viral y su impacto en la RRP plantea una necesidad urgente de explorar esta área para desarrollar estrategias de manejo y tratamiento más efectivas.

HIPÓTESIS

H0. Se encontrarán coinfecciones virales asociadas a las lesiones papilomatosas laríngeas.

OBJETIVO GENERAL

Analizar la presencia de nuevos virus no identificados hasta ahora así como de coinfecciones virales asociadas a lesiones papilomatosas laríngeas en pacientes del INER.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Caracterizar los virus presentes en las lesiones papilomatosas laríngeas.

Analizar de forma longitudinal la presencia de infecciones virales en las lesiones papilomatosas laríngeas.

Estimar la relación entre la coinfección viral y la recurrencia de lesiones laríngeas.

Examinar la asociación entre coinfección viral y el tiempo desde diagnóstico.

Describir las características demográficas de la población manejada quirúrgicamente por papilomatosis laríngea.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Serán detectados otros virus diferentes al Virus del Papiloma Humano (VPH) o en coinfección en muestras de papilomatosis laríngea? ¿Cuál es la prevalencia de coinfecciones virales por virus herpes simple, virus Epstein-Barr y poliomavirus en muestras de papilomatosis laríngea?

MATERIALES Y METODOS

Tipo de estudio

Es un estudio comparativo (analítico), observacional, transversal, prospectivo de Cohorte.

Lugar de estudio

Departamento de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello, Departamento de Investigación en Tabaquismo y EPOC.

Criterios de Inclusión

- Diagnóstico patológico o clínico de papilomatosis laríngea.
- Indicación de manejo quirúrgico (MCLD + resección de papilomas) por parte del departamento de Otorrinolaringología
- Edad mayor a 4 años.
- Género indistinto
- Que acepten participar firmando consentimiento informado.

Criterios de Exclusión

- No realización de cirugía.

Criterios de Eliminación

- Muestra no procesable.
- Diagnóstico patológico diferente de papilomatosis laríngea.

Tamaño de la muestra

Considerando el tamaño de muestra utilizado en los estudios previos y la población con la que se cuenta en el INER consideramos un tamaño de muestra a conveniencia de 60 muestras a reclutar en 2 años.

Variables de desenlace y descripción de otras variables de estudio

Nombre de variable	Tipo de variable	Definición de variable
Fecha de nacimiento	Cuantitativa, discreta	Fecha de nacimiento del sujeto
Género	Cualitativa, dicotómica	Género del sujeto (masculino / femenino)
Peso	Cuantitativa, continua	Peso en kilogramos el día de la toma de muestra.
Talla	Cuantitativa, continua	Talla en cm el día de la toma de muestra.
Comorbilidades	Cualitativa, dicotómica	Presencia o no de comorbilidades en el sujeto.
Diabetes mellitus tipo 2	Cualitativa, dicotómica	Diagnóstico previo o no de diabetes mellitus tipo 2
Hipertensión arterial	Cualitativa, dicotómica	Diagnóstico previo o no de hipertensión arterial sistémica
Neumopatía	Cualitativa, dicotómica	Diagnóstico previo o no de neumopatía
Otra comorbilidad	Cualitativa, dicotómica	Diagnóstico previo o no de otra comorbilidad
Fecha de diagnóstico	Cuantitativa, discreta	Fecha de realización del diagnóstico clínico de papilomatosis laríngea.
Procedimientos totales	Cuantitativa, discreta	Número total de procedimientos de resección de papilomatosis realizados.
Papilomatosis juvenil	Cualitativa, dicotómica	Diagnóstico de papilomatosis laríngea antes de los 18 años
Fecha procedimiento previo	Cuantitativa, discreta	Fecha de último procedimiento
Fecha muestra	Cuantitativa, discreta	Fecha de la toma de muestra para el protocolo.
Sitios papilomatosis	Cuantitativa, discreta	Número total de sitios con presencia de lesiones papilomatosas

Papilomatosis faringe	Cualitativa dicotómica	Presencia o no de lesiones papilomatosas en cavidad oral
Papilomatosis epiglotis	Cualitativa dicotómica	Presencia o no de lesiones papilomatosas en epiglotis
Papilomatosis vallecule	Cualitativa dicotómica	Presencia o no de lesiones papilomatosas en vallécula.
Papilomatosis banda derecha	Cualitativa dicotómica	Presencia o no de lesiones papilomatosas en banda ventricular derecha
Papilomatosis banda izquierda	Cualitativa dicotómica	Presencia o no de lesiones papilomatosas en banda ventricular izquierda
Papilomatosis cuerda derecha	Cualitativa dicotómica	Presencia o no de lesiones papilomatosas en pliegue vocal derecho
Papilomatosis cuerda izquierda	Cualitativa dicotómica	Presencia o no de lesiones papilomatosas en pliegue vocal izquierdo
Papilomatosis comisura anterior	Cualitativa dicotómica	Presencia o no de lesiones papilomatosas en comisura anterior
Papilomatosis comisura posterior	Cualitativa dicotómica	Presencia o no de lesiones papilomatosas en comisura posterior
Papilomatosis subglotis	Cualitativa dicotómica	Presencia o no de lesiones papilomatosas en subglotis
Virus reportados	Cualitativa politómica	Virus identificados por DNA en la muestra de tejido. (VARIABLE DESENLAZADO)
Coinfección	Cualitativa dicotómica	0: ausencia de otros virus (no VPH) identificados por DNA 1: presencia de otros virus identificados por DNA.

Procedimientos para la recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos de control de calidad de los datos. Captura de datos.

1. Se realizó el reclutamiento de sujetos en la consulta externa del Departamento de Otorrinolaringología

- En la consulta previa a la realización de procedimiento quirúrgico (usualmente Microlaringoscopia directa + resección de papilomas laríngeos).
- Se corroboró que el paciente en consulta cumpla con los criterios de inclusión del estudio.
- Se explicó al sujeto el estudio a realizar.
- Se le entregó al paciente para su lectura y firma el consentimiento informado.

2. El sujeto recibió manejo intrahospitalario como parte de su tratamiento indicado.

- Ingresó al pabellón de Otorrinolaringología (pabellón 8) el día previo a su procedimiento quirúrgico.
- Pasó a quirófano para realización bajo anestesia general de microcirugía laríngea directa + resección de papilomas laríngeos con técnica fría.
- Se registró los hallazgos quirúrgicos con respecto a la presencia de lesiones papilomatosas.
- Se tomaron muestras de las lesiones papilomatosas en un frasco con solución salina, congelándose para su análisis posterior.
- Se dio de alta al paciente el mismo día del procedimiento.

3. Se tomó del expediente clínico los datos relevantes para las variables de estudio.

4. Se analizaron las muestras por parte del Laboratorio de Biología Molecular del

DITABE:

5. Se explicó al sujeto en una consulta posterior los resultados del análisis virológico.
6. En caso de que el sujeto haya ameritado una nueva intervención quirúrgica durante el tiempo del estudio se tomará igualmente una muestra para su análisis siguiendo los procedimientos ya descritos.
7. Se recopiló la información en una base de datos diseñada para al fin en el programa Microsoft Excel.

Intereses económicos

Ninguno

Consideraciones éticas

Estudio con riesgo mayor al mínimo. Sin conflicto.

El estudio se realizó de acuerdo con la declaración de Helsinki, omitiendo cualquier dato que pueda identificar directamente a los sujetos.

No se realizó ningún procedimiento invasivo experimental ni se administró ningún medicamento en proceso de aprobación en los pacientes que generaran algún riesgo para su persona.

Análisis estadístico

Se utilizó STATA 17, se analizaron las diferencias entre los pacientes positivos a HPV 6 HPV 11 o ambos virus en cuanto a edad, número de cirugías, tiempo desde última cirugía y sitios afectados en el procedimiento con Chi cuadrada o U de Mann Whitney según correspondiera el número de variable, se considera una p significativa menor a 0.05.

Extracción DNA tejidos papilomas laríngeos

Los fragmentos de papilomas laríngeos se colocan en un tubo tipo eppendorf y posteriormente el tejido se macera con un bisel de una aguja de una jeringa de 3 o 5 ml. La suspensión celular obtenida, se emplea para la extracción de DNA. Se utilizó un kit

de extracción de la marca Zymio, FFPE-B (Método de perlas magnéticas) y se agregan 200 µl de solución de digestión y 20 µl de solución de proteinasa K a la suspensión celular y se agita por 15 seg. Posteriormente se incuba por 60 min. a 60 °C, y a 40 min. a 90°C agitando la muestra cada 15 min.

Se toman 200 µl de la muestra ya tratada y se coloca en el equipo automatizado de extracción de ácidos nucleicos (Zymio EXM6000/6200, TIANLONG NP968-C), al final del proceso se obtiene el DNA de la muestra en un volumen de 100 µl.

Tipificación HPV

Las tipificaciones del tipo de virus de papiloma humano (HPV) presentes en los papilomas laríngeos mediante el Kit Human papillomavirus DNA, Diagnostic kit (PCR-Fluorescence Probing, # De referencia S3108E), donde este kit detecta hasta 23 genotipos de papilomavirus (6, 11, 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 42, 43, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 73, 81, 82), utilizando como control interno β-globina.

Se emplean 10 µl de la extracción de DNA del paso anterior a 6 diferentes tubos con los iniciadores y primers específicos de HPV y la detección se realiza en el equipo de Tiempo Real CFX 96 (BioRad, C1000 Touch Thermo Cycler).

Procedimiento y cronograma de actividades

Se inició el reclutamiento de pacientes y la recolección de muestras a partir del 01.10.2023, el estudio fue estimado a realizarse en 1 año terminando el 30.09.2024, los primeros 08 meses se emplearon para la ejecución y reclutamiento de pacientes, los últimos 3 meses serán empleados para el análisis y la preparación de la publicación.

Descripción de la Población Estudiada

Estadísticas Descriptivas

Hasta el momento se tienen 38 muestras de las cuales 2 tuvieron que ser eliminadas por presentar un diagnóstico diferente al de papilomatosis laríngea durante el estudio histopatológico.

RESULTADOS

Datos demográficos

Edad (años)	42 (32 - 51.5)
Género (% masculino)	31 (64.58%)
Peso (kg)	71.5 (63 - 89)
Talla (m)	1.66 (1.57 - 1.71)
IMC	28.29 (24.24 - 30.33)
Diabetes Mellitus tipo II	5 (10.42%)
Hipertensión arterial sistémica	9 (18.75%)
Otra comorbilidad	10 (20.83%)

Años desde diagnóstico	4 (0 - 13.5)	Máximo 42	Mínimo 0
Número de cirugías previas	3.5 (2 - 7)	Máximo 115	Mínimo 1
Procedimiento subsecuente (% sujetos en quienes el procedimiento es subsecuente)	41 (85.42%)		
Tiempo desde último procedimiento (meses)	15.23 (8.34 - 29.9)	Máximo 5.9 años	Mínimo 18 días

Distribución entre el sitio o subsitio de la laringe con lesiones papilomatosas

Epiglotis	4	8.33%
Aritenoides izquierda	2	4.17%
Aritenoides derecha	2	4.17%
Banda ventricular izquierda	23	47.92%
Banda ventricular derecha	22	45.83%
Ventrículo izquierdo	10	20.83%
Ventrículo derecho	11	22.92%
Pliegue vocal izquierdo	42	87.50%
Pliegue vocal derecho	42	87.50%
Comisura anterior	34	70.83%
Comisura posterior	1	2.08%
Subglotis	10	20.83%

Distribución de infecciones virales

Porcentaje de pacientes con diferentes subtipos de VPH (por ejemplo, VPH 6, VPH 11), se incluye también el número de ciclos que se requirió para aislar el material genético, haciendo referencia a que entre menos ciclos mayor cantidad de material, de igual manera se empleó la betaglobina como marcador de control para asegurar la calidad del procedimiento.

HPV 6	31 (81.58%)
Ciclos HPV6	13 (11 - 14)
HPV 11	22 (57.89%)
Ciclos HPV 11	29 (13 - 32)
HPV 11 y 6	17 (44.74)
Ciclos betaglobina	18 (17 - 20)

Tabla en donde se realizó el análisis de las diferencias entre la presencia del virus y su serotipo respectivo en comparación a la edad, género, número de cirugías, tiempo entre cirugía y número de sitios en la Laringe.

	HPV6	Sin HPV6	p	HPV11	Sin HPV11	p	HPV 6 y 11	Con solo uno o ninguno	p
Edad	42 (29 - 52)	42 (36 - 52)	0.65	42 (30 - 52)	38 (26.5 - 49.5)	0.43	42 (30 - 53)	42 (32 - 48)	0.38
Género	85.71%	64.52%	0.28	77.27%	56.25%	0.17	70.59%	66.67%	0.80
Número cirugías	3 (2 - 5)	7 (1 - 22)	0.57	4.5 (3 - 21)	2 (1.5 - 4.5)	0.02	4 (3 - 7)	3 (2 - 5)	0.28
Tiempo última cirugía	21.18 (6.33 - 51)	14.5 (14.12 - 17.01)	0.69	11.13 (5.2 - 24.97)	41.93 (13.47 - 61.55)	0.02	9.03 (3.97 - 29.9)	21.73 (13.28 - 54.7)	0.04
Número de sitios	5 (2 - 6)	3 (2 - 4)	0.39	4 (2 - 5)	3.5 (2 - 5.5)	0.92	5 (2 - 6)	3 (2 - 5)	0.58

RESULTADOS

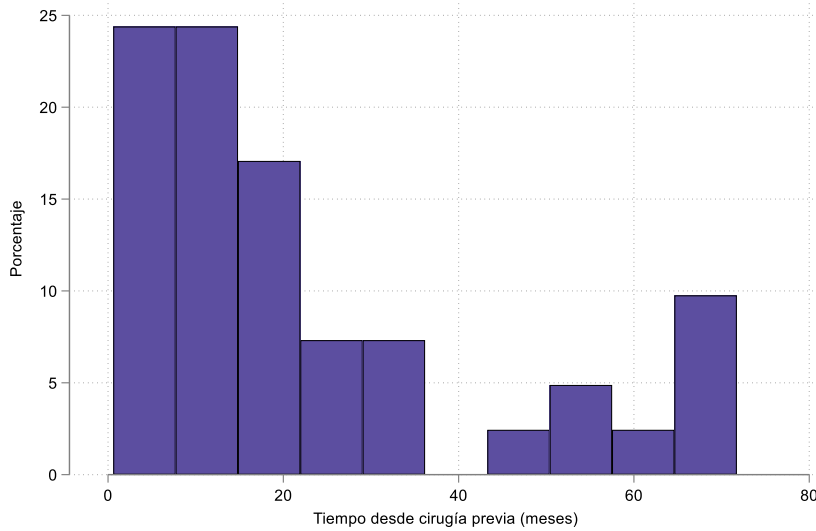


Figura 1 En esta gráfica se puede observar el tiempo transcurrido en meses desde el último procedimiento quirúrgico para la resección de los papilomas laríngeos.

Podemos destacar en la primera Figura que la tendencia a presentar una reintervención quirúrgica fue en promedio a los 15 meses, siendo el mínimo 18 días para una reintervención y el máximo de 5.9 años

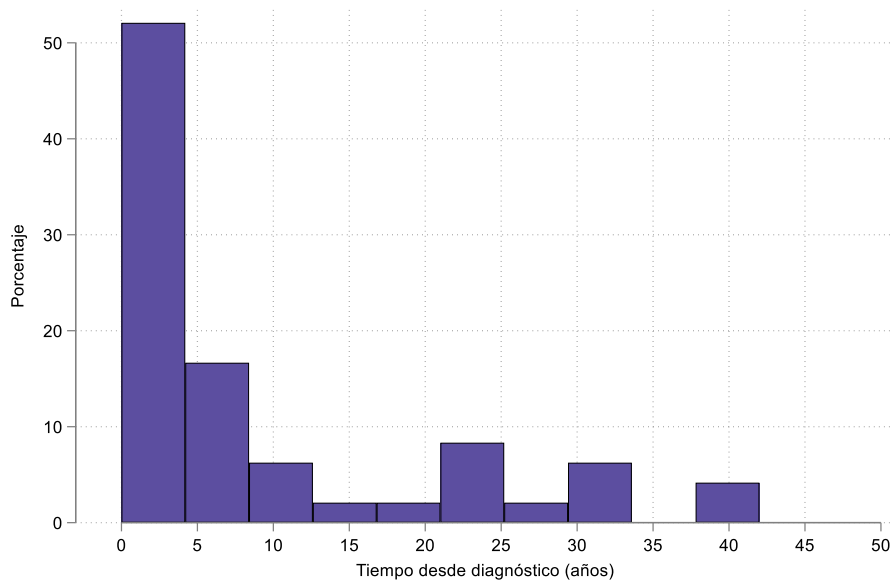


Figura 2. En esta gráfica se observa el tiempo transcurrido en años desde el diagnóstico de la papilomatosis laríngea hasta el primer procedimiento de resección de las lesiones.

En la figura 2 se puede apreciar que la tendencia a presentar la primer cirugía desde la fecha diagnóstica es a los 4 años.

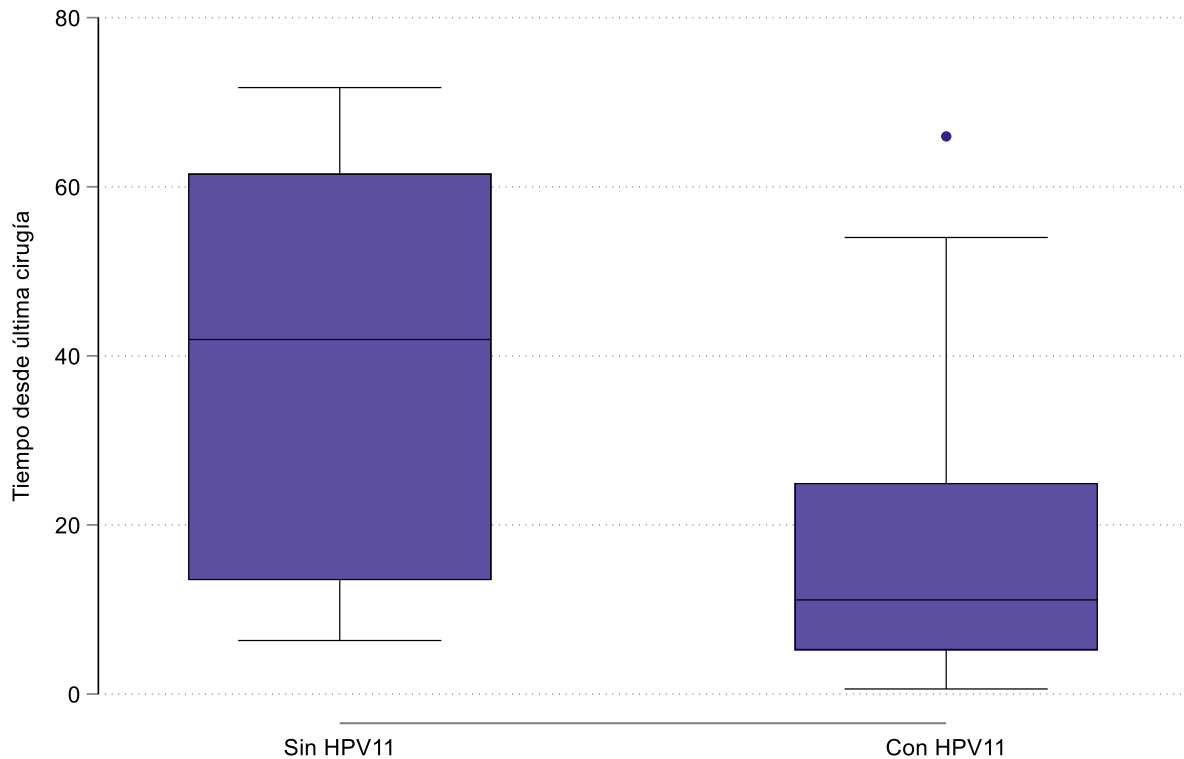


Figura 3. En este diagrama de caja se puede observar la distribución de pacientes que requieren una reintervención quirúrgica desde su última cirugía (tiempo en meses) ya sea en presencia del Virus del papiloma humano 11 o en ausencia de este. La tendencia es a presentar un menor tiempo de cirugía en presencia del serotipo 11.

En la figura 3 se puede observar que la tendencia a presentar un menor tiempo de cirugía en presencia del serotipo 11 aumenta.

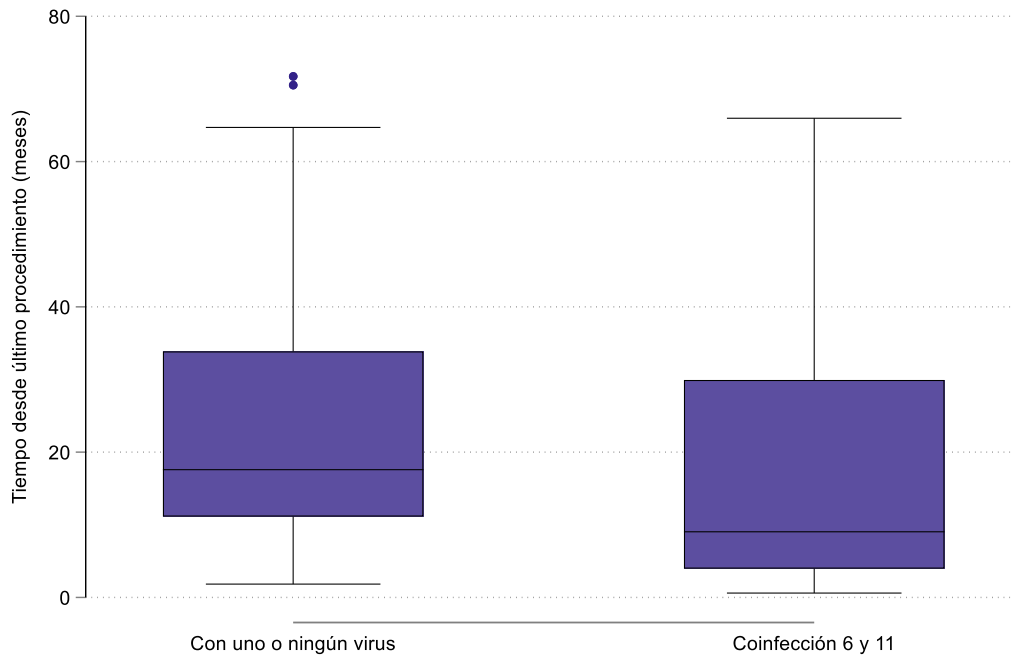


Figura 4. En este diagrama se puede observar la distribución que presentan los pacientes entre el tiempo transcurrido de una cirugía a otra (en meses) en presencia de ambos serotipos de VPH (6 y 11) versus con o sin ningún virus.

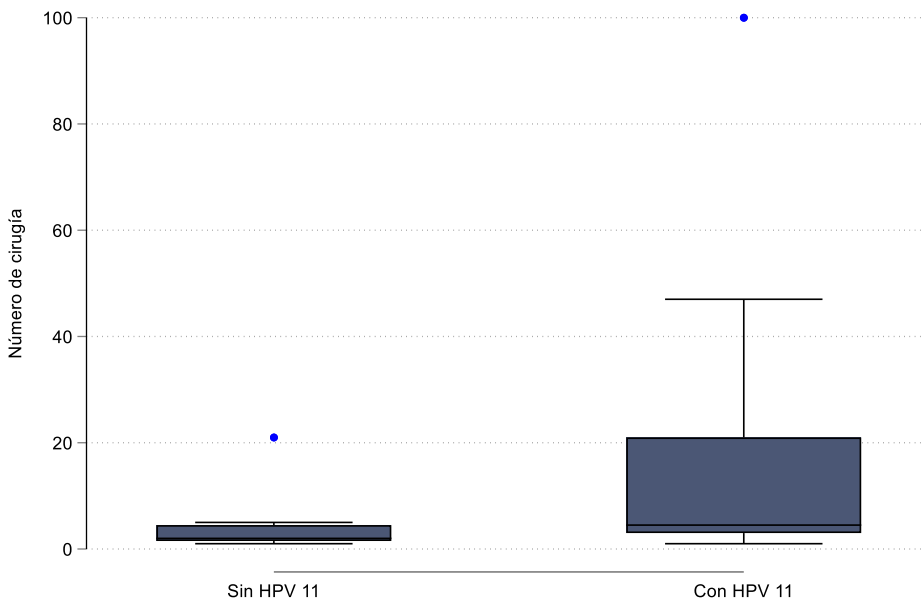


Figura 5. En este diagrama se observa la distribución de pacientes que requieren una cirugía para la resección de papilomas laríngeos en presencia o ausencia del serotipo de VPH 11.

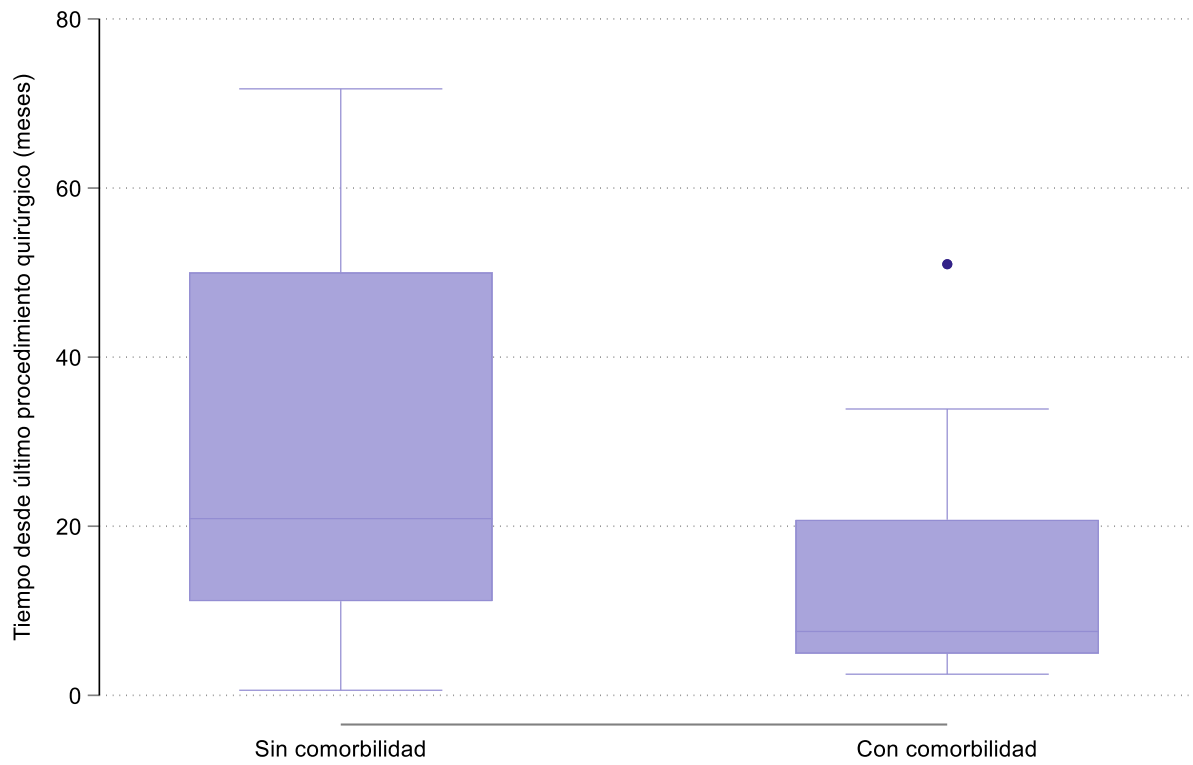


Figura 6. En este diagrama se observa la distribución de pacientes que requirieron una reintervención quirúrgica (tiempo en meses) en presencia o ausencia de alguna comorbilidad.

DISCUSIÓN

Datos Demográficos:

La edad media de los pacientes fue de 42 años, con un rango de 32 a 51.5 años. El predominio masculino es evidente, con el 64.58% de los participantes siendo hombres. Estos datos son consistentes con la literatura existente, que indica una mayor prevalencia de papilomatosis laríngea en hombres adultos jóvenes.

Comorbilidades:

Un porcentaje significativo de los pacientes presentaron comorbilidades como la diabetes mellitus tipo II (10.42%) y la hipertensión arterial sistémica (18.75%). Esto sugiere que la papilomatosis laríngea puede estar asociada con otras condiciones crónicas de salud, lo que podría influir en la recurrencia y manejo de la enfermedad.

Tiempo desde el diagnóstico y número de cirugías:

El tiempo promedio desde el diagnóstico hasta el primer procedimiento quirúrgico fue de 4 años, y el número medio de cirugías previas fue de 3.5. La variabilidad en estos datos, con algunos pacientes requiriendo hasta 115 cirugías, resalta la naturaleza recurrente y persistente de la enfermedad. Esta alta tasa de recurrencia enfatiza la necesidad de estrategias de tratamiento más eficaces y sostenibles.

Distribución de las lesiones papilomatosas:

Las lesiones papilomatosas estuvieron presentes en múltiples sitios de la laringe, siendo más comunes en los pliegues vocales (87.5%) y la comisura anterior (70.83%). Esta distribución puede estar relacionada con el impacto funcional de la enfermedad en la voz y la respiración, lo cual es crucial para el manejo clínico y quirúrgico de los pacientes.

Infecciones virales

Los resultados del estudio proporcionan una visión detallada de cómo diferentes factores, como la presencia de VPH y las comorbilidades, afectan el manejo y la evolución de la papilomatosis laríngea.

Presencia de VPH6 y VPH11:

Los pacientes con VPH6 no mostraron diferencias significativas en cuanto a la edad, el número de cirugías, el tiempo desde la última cirugía, y el número de sitios afectados en comparación con los pacientes sin VPH6.

Los pacientes con VPH11, sin embargo, tuvieron un mayor número de cirugías previas y un menor tiempo desde la última cirugía en comparación con aquellos sin VPH11, con diferencias estadísticamente significativas ($p=0.02$). Esto sugiere que el VPH11 puede estar asociado con una mayor agresividad y recurrencia de la enfermedad.

Coinfección con VPH6 y VPH11:

La presencia de ambos serotipos (VPH6 y VPH11) no mostró diferencias estadísticamente significativas en comparación con la presencia de uno o ningún serotipo en términos de edad, número de cirugías, tiempo desde la última cirugía y número de sitios afectados. Sin embargo, hubo una tendencia a tener más sitios afectados y un menor tiempo desde la última cirugía en pacientes con ambos serotipos.

Comorbilidades:

Los pacientes con comorbilidades tuvieron un tiempo significativamente menor desde la última cirugía en comparación con aquellos sin comorbilidades ($p=0.02$). Esto podría indicar que las comorbilidades pueden influir negativamente en la evolución de la enfermedad, llevando a una mayor necesidad de intervenciones quirúrgicas.

Género:

Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas en la distribución por género en los diferentes grupos, se observó una tendencia a una mayor prevalencia en hombres, especialmente en aquellos con VPH6 y VPH11. Nota aclaratoria: Hasta el momento se encuentra pendiente el análisis del DNA en búsqueda de coinfecciones virales en las muestras recabadas hasta el momento, los cuales se procesarán a la brevedad.

CONCLUSIÓN:

En resumen, este estudio subraya la complejidad del manejo de la papilomatosis laríngea, especialmente en pacientes infectados con el VPH11 y aquellos que presentan comorbilidades. Hemos observado que los pacientes con VPH11 requieren un mayor número de cirugías y tienen intervalos más cortos entre estas, lo cual sugiere una mayor agresividad de la enfermedad en este grupo. Además, las comorbilidades parecen jugar un papel significativo, ya que los pacientes con condiciones adicionales de salud necesitaron intervenciones más frecuentes.

Estos hallazgos enfatizan la importancia de realizar una tipificación del VPH en pacientes con papilomatosis laríngea para anticipar el comportamiento de la enfermedad y ajustar el tratamiento en consecuencia. También es esencial considerar las comorbilidades en la planificación del manejo de estos pacientes, dado su impacto en la recurrencia de las cirugías.

Futuras investigaciones deberían centrarse en el desarrollo de tratamientos antivirales específicos y en estrategias de vacunación para reducir la incidencia y la severidad de la papilomatosis laríngea. Además, es fundamental adoptar un enfoque multidisciplinario que incluya a otorrinolaringólogos, virólogos y otros especialistas para brindar un cuidado integral y eficaz a los pacientes, asegurando también su bienestar psicológico y una mejor calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

- Formánek M, Formánková D, Hurník P, Vrtková A, Komínek P. Epstein-Barr virus may contribute to the pathogenesis of adult-onset recurrent respiratory papillomatosis: A preliminary study. *Clin Otolaryngol.* 2021;46(2):373–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/coa.13681>
- Figueiredo MC, Justino MC, Delmonico L, Silvestre RT, de Castro TL, Dos Santos Moreira A, et al. Prevalence and clinical implications of low-risk human papillomavirus among patients with recurrent respiratory papillomatosis in Rio de Janeiro, Brazil. *Auris Nasus Larynx.* 2019;46(4):570–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anl.2018.11.014>
- Vazquez-Guillen JM, Palacios-Saucedo GC, Rivera-Morales LG, Alonzo-Morado MV, Burciaga-Bernal SB, Montufar-Martinez M, et al. Infection and coinfection by human papillomavirus, Epstein-Barr virus and Merkel cell polyomavirus in patients with squamous cell carcinoma of the larynx: a retrospective study. *PeerJ.* 2018;6(e5834):e5834. Available from: <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.5834>
- García-Romero CS, Akaki-Caballero M, Saavedra-Mendoza AG, Guzmán-Romero AK, Canto P, Coral-Vázquez RM. Molecular subtyping of human papillomavirus in male adult individuals with recurrent respiratory papillomatosis. *Auris Nasus Larynx.* 2015;42(5):385–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anl.2015.03.006>
- Pou AM, Rimell FL, Jordan JA, Shoemaker DL, Johnson JT, Barua P, et al. Adult respiratory papillomatosis: human papillomavirus type and viral coinfections as predictors of prognosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 1995;104(10 Pt 1):758–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1177/000348949510401002>
- Chantre-Justino M, Figueiredo MC, Alves G, Ornellas MHF. Prevalence of Epstein-Barr virus infection in recurrent respiratory papillomatosis and the influence on disease severity. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2022;103(1):115655. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2022.115655>
- Costa V, El-Achkar VN, de Barros PP, León JE, Ribeiro-Silva A, Carlos R, et al. Role of Epstein-Barr virus in the severity of recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope.* 2020;130(11):E611–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/lary.28465>