



# BUAP

Facultad de Medicina

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
CENTRO MÉDICO NACIONAL  
GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO

**“DETERMINACIÓN DEL GENOTIPO DEL VIRUS DEL  
PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES CON  
PAPILOMATOSIS LARÍNGEA JUVENIL”**

Tesis para obtener el Diploma de Especialidad en:  
OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE  
CABEZA Y CUELLO

Presenta:

**Dra. Blanca Elena Vallejo Domínguez**

Director:

**Dra. Clotilde Margarita Andrade Bonilla**

Codirectores:

**Dra. Verónica Vallejo Ruiz  
Dr. Eduardo Gómez Conde**



H. Puebla de Z. Marzo 2018

## AUTORIZACIÓN DE LA TESIS

Los Doctores Clotilde Margarita Andrade Bonilla, Verónica Vallejo Ruiz y Eduardo Gómez Conde, directores de la tesis titulada: **Determinación del genotipo del virus del papiloma humano en pacientes con papilomatosis laríngea juvenil**, autoría de la Dra. Blanca Elena Vallejo Domínguez, hacemos constar que hemos revisado el contenido científico y la estructura metodológica, por lo que autorizamos su impresión.

A T E N T A M E N T E


Puebla Pue. a 12 de octubre de 2017

DIRECTORES DE LA TESIS



---

Dra. Clotilde Margarita Andrade Bonilla



---

Dra. Verónica Vallejo Ruiz



---

Dr. Eduardo Gómez Conde

## RESUMEN

### DETERMINACIÓN DEL GENOTIPO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES CON PAPILOMATOSIS LARÍNGEA JUVENIL

Vallejo Domínguez Blanca Elena<sup>1\*</sup>, Andrade Bonilla Clotilde Margarita<sup>1\*</sup>, Vallejo Ruiz Verónica<sup>2</sup>, Gómez Conde Eduardo<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “Gral. Div. Manuel Ávila Camacho”, IMSS Puebla; Departamento de Otorrinolaringología.

<sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica de Oriente, IMSS, Metepec, Puebla.

<sup>3</sup>Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional “Gral. Div. Manuel Ávila Camacho”, IMSS Puebla; Dirección de Educación e Investigación en Salud.

\*Correspondencia: nena\_047@hotmail.com, dramaggie2001@hotmail.com

**Introducción:** La papilomatosis laríngea juvenil (PLJ) es una enfermedad benigna crónica de etiología viral, que tiende a tomar un curso clínico agresivo. En México se han estudiado pobremente los genotipos del virus del papiloma humano (VPH) que afectan a esta población, no existe evidencia descrita en nuestra región del país.

**Objetivo:** Determinar los genotipos del VPH en los pacientes con PLJ.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo a los pacientes con PLJ del servicio de Otorrinolaringología de la UMAE “Manuel Ávila Camacho”, en el periodo de junio de 2014 a junio de 2017. Se realizó revisión de expedientes clínicos y en las muestras histopatológicas de cada paciente se determinó la presencia de VPH por la técnica de PCR y se determinó el genotipo viral por la técnica Linear Array. Se aplicó estadística descriptiva.

**Resultados:** De los 9 pacientes del estudio, predominó el sexo femenino con 56%, el promedio de edad fue  $9.5 \pm 5.7$ , se identificó el VPH en 100% de las muestras, correspondiendo un 78% al VPH11 y 22% al VPH6. El promedio de edad del paciente al diagnóstico fue de  $2.35 \pm 1.77$ , con promedio de número de procedimientos quirúrgicos de  $12 \pm 11.56$ . El 56% de los pacientes eran portadores de traqueostomía, de éstos 80% presentó VPH11. Por interrogatorio ningún paciente tenía antecedente de madre con infección genital por VPH, aun y cuando la vía de nacimiento del 89% fue vaginal.

**Conclusiones:** Se identificaron los genotipos VPH11 y 6 en los pacientes con PLJ, con un predominio del VPH11.

**Palabras clave:** Virus papiloma humano, genotipo, papilomatosis laríngea juvenil, PCR.

## INDICE

1. ANTECEDENTES	6
1.1 Antecedentes Generales	6
1.1.1 Papilomatosis laríngea juvenil	6
1.1.2 Virus del papiloma humano y su tipificación	13
1.2 Antecedentes específicos	16
2. JUSTIFICACIÓN	18
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
4. PREGUNTA CIENTÍFICA	20
5. HIPÓTESIS ALTERNA Y NULA	20
6. OBJETIVOS GENERAL Y ESPECÍFICOS	21
7. MATERIAL Y MÉTODOS	22
7.1 Diseño del estudio	22
7.2 Ubicación espacio y tiempo	22
7.3 Estrategia de trabajo	22
7.4 Marco muestral	23
7.4.1 Población fuente	23
7.4.2 Población elegida	23
7.4.3 Criterios de selección	23
7.4.3.1 Criterios de inclusión	23
7.4.3.2 Criterios de exclusión	23
7.4.3.3 Criterios de eliminación	23
7.5 Diseño y tipo de muestreo	24
7.6 Tamaño de la muestra	24
7.7 Variable y escala de medición	25
7.8 Características de las variables	26
7.9 Método de recolección de datos	28
7.10 Técnica y procedimiento	28
7.11 Análisis de datos	29
8. LOGÍSTICA	30
8.1 Recursos humanos	30
8.2 Recursos materiales	30
8.3 Recursos financieros	30
8.4 Consideraciones éticas	30
9 RESULTADOS	31
9.1 Características demográficas de los pacientes con papilomatosis laríngea juvenil	31
9.1.1 Edad de los pacientes del estudio	31
9.1.2 Género de los pacientes del estudio	32
9.2 Identificación y tipificación del VPH en los pacientes con papilomatosis laríngea juvenil	33

9.2.1	Presencia del VPH en las muestras histopatológicas de los pacientes con papilomatosis laríngea juvenil	33
9.2.2	Determinación del genotipo del VPH en los pacientes con papilomatosis laríngea juvenil	34
9.3	Factores relacionados con la presencia y agresividad del genotipo del VPH en los pacientes con papilomatosis laríngea juvenil	35
9.3.1	Edad de los pacientes del estudio al momento del diagnóstico de papilomatosis laríngea juvenil	35
9.3.2	Antecedente de número de procedimientos quirúrgicos en los pacientes con papilomatosis laríngea juvenil	36
9.3.3	Relación del antecedente de número de procedimientos quirúrgicos con el genotipo del VPH en los pacientes con papilomatosis laríngea juvenil	37
9.3.4	Presencia de Traqueostomía en los pacientes con papilomatosis laríngea juvenil	38
9.3.5	Relación del genotipo del VPH en los pacientes portadores de traqueostomía con diagnóstico de papilomatosis laríngea juvenil	39
9.3.6	Antecedente de madre con infección genital por VPH en los pacientes con papilomatosis laríngea juvenil	40
9.3.7	Vía de nacimiento de los pacientes con papilomatosis laríngea juvenil	41
10	DISCUSIÓN	42
11	CONCLUSIONES	48
12	PERSPECTIVAS	49
13	ANEXOS	50
14.1	Cronograma de actividades	50
14.2	Diagrama de flujo	51
14.3	Carta de consentimiento informado	52
14.4	Hoja de recolección de datos	53
14	BIBLIOGRAFÍA	54
15	NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL	56

## **1. ANTECEDENTES**

### **1.1 Antecedentes generales**

#### **1.1.1 Papilomatosis laríngea juvenil**

La papilomatosis laríngea Juvenil (PLJ) es una enfermedad benigna crónica de etiología viral que ocurre tanto en la infancia y adolescencia, a pesar de que es de etiología benigna tiende a tomar un curso clínico agresivo en el tracto respiratorio, pudiendo ocasionar obstrucción de la vía aérea y en algunos casos tiene conversión a una lesión maligna, en la actualidad no existe un tratamiento curativo de esta patología (1). Su prevalencia en Estados Unidos se estima alrededor de 1.8 por cada 100,000 adultos y 4.3 por cada 100,000 niños con una frecuencia mayor entre los 2 y 4 años de edad (2).

La importancia clínica de esta patología son los frecuentes episodios de recurrencia de las lesiones posterior al tratamiento quirúrgico, y la dificultad para erradicar las lesiones del tracto respiratorio, lo que amerita un alto costo económico (3), estimándose en 150 millones de dólares anualmente en EUA (1).

La papilomatosis laríngea puede presentarse en todas las edades, sin embargo se han descrito dos tipos relacionados con la edad: la juvenil, descrita en niños (principalmente entre 1 y 4 años de edad) y en adolescentes, y la presentación en adultos, que ocurre principalmente entre los 20 y 30 años de edad, siendo éste último tipo menos agresivo que la forma juvenil (4).

El agente etiológico de la PLJ es el virus del papiloma humano (VPH), reportándose la detección de este tipo de virus casi en el 100% de los casos. Éste es caracterizado por la proliferación benigna de epitelio escamoso en el tracto aero-digestivo, asociado a los genotipos 6 y 11 del VPH. En un estudio realizado en Colombia de 129 casos de papilomatosis laríngea en adultos se encontró una prevalencia de 69% para el VPH 6, del 27.1% para el VPH 11 y 7.8% para el VPH 16, reportándose en dicho estudio además

12 casos con coinfecciones con estos genotipos de virus (3). En México en un estudio publicado en el año 2016, se reportó que la detección del VPH en pacientes con papilomatosis laríngea en adultos fue en el 100% de los casos, encontrándose el VPH 6 en el 80% de las muestras (5).

El modo de transmisión más común del VPH es por vía sexual, con una prevalencia en la población femenina en EUA de 26.8% entre los 14 a 59 años de edad (4). La transmisión vertical ocurre durante el nacimiento en el canal del parto, siendo éste el mayor modo de transmisión en los niños. En Estados Unidos 50% de las madres de niños con PLJ presentaban lesiones por VPH en genitales, siendo mayor la incidencia de PLJ en pacientes primogénitos y obtenidos por parto, por lo que la obtención del producto por vía cesárea puede disminuir esta transmisión, aunque en algunos casos la transmisión puede ocurrir en el útero (1). El riesgo de que un niño contraiga la enfermedad de una madre con lesión condilomatosa durante el parto es de 1 entre 231-400 casos, aunque existen otros factores de riesgo implicados: que sea primigrávida ya que está relacionado con un mayor tiempo de periodo expulsivo, otros factores son que el parto sea vaginal, que sea varón, factores genéticos, inmunológicos y el genotipo del VPH (6). La transmisión en la enfermedad adulta es presuntamente por contagio orogenital, basado en el hecho de que la papilomatosis laríngea y los condilomas genitales ambos tienen el mismo genotipo de VPH, siendo el VPH 6 el más frecuente en ambas condiciones (7).

Las cuerdas vocales son usualmente el primer sitio predominante de lesiones papilomatosas, por lo que la disfonía es el síntoma principal a desarrollar. Desafortunadamente en niños estos cambios del tono de voz no son siempre identificados, siendo el estridor el segundo síntoma clínico a desarrollarse, inicialmente de tipo inspiratorio y posteriormente bifásico. Otros síntomas menos comunes son: tos crónica, neumonía recurrente, disnea, disfagia, retraso en el desarrollo o dificultad respiratoria aguda.

El diagnóstico se realiza por fibroscopios flexibles o laringoscopios rígidos y su confirmación depende del resultado de histopatología (8). Histológicamente, el VPH se

muestra como lesiones excrecentes y friables, pediculadas o sésiles, de coloración grisáceo-blanquecina o rosadas, microscópicamente se componen de ejes conjuntivos vasculares, revestidos de epitelio escamoso hiperplásico, con aspecto arborescente y queratosis mínima (8). Además el VPH retrasa la maduración del epitelio resultando en un engrosamiento de su capa basal con un incremento de células nucleadas en la capa suprabasal del epitelio estratificado (4).

La historia natural de la PLJ es altamente variable e impredecible, pudiendo presentarse desde remisión espontánea, permanecer estable o incluso ser altamente agresiva, ameritando tratamientos quirúrgicos constantes (1). La transformación maligna ocurre en menos del 1% de los pacientes y se ha reportado generalmente en adultos asociado a otro factor de riesgo como tabaquismo, exposición a radiación, así como también en niños con enfermedad extensa y prolongada con diseminación extensa, este tipo de malignización se ha observado por la mutación del proto-oncogen p53 (4).

Cuando la PLJ se extiende al punto de desarrollar dificultad respiratoria la traqueostomía debe ser realizada, sin embargo, se ha sugerido que este procedimiento puede extender la enfermedad al tracto respiratorio inferior, por lo que algunos autores creen que la traqueostomía es un procedimiento que debe evitarse al menos que sea absolutamente necesario.

Las lesiones extralaringeas de papilomas respiratorios han sido identificadas en aproximadamente 30% de los niños y 16% de los adultos, siendo los sitios más frecuentes en orden decreciente: la cavidad oral, tráquea, bronquios y esófago. Las lesiones pulmonares comienzan como nódulos periféricos asintomáticos y no calcificados, sin embargo, evolucionan y se convierten en nódulos con cavitación central, licuefacción y necrosis, con evidencia de un nivel hidro-aéreo en la radiografía (1). Los quistes pulmonares suelen ser de paredes finas y regulares, normalmente menores de 5 cm, en ocasiones con nivel en su interior. Los nódulos en cambio son menores de 3 cm y de morfología más irregular (6).



En 1982 se establece una clasificación según el estado de la patología: “En remisión” cuando no existe evidencia de papilomas en los últimos 2 meses tras la exéresis; “aclaramiento” cuando no existe signos de recidiva en los últimos 3 años y “curación” cuando han pasado 5 años (9).

Un sistema internacional de estadiaje es importante para seguimiento de la enfermedad de cada paciente y la comunicación del mismo entre profesionales de la salud, sin embargo, ningún sistema de estadificación ha sido uniformemente aceptado. Sin embargo, un nuevo sistema de estadificación descrito por Derkay en 1998 y actualizado en el 2004, asigna grados numéricos para la extensión de la papilomatosis en sitios específicos a lo largo del tracto aerodigestivo y por parámetros funcionales, asignando un puntaje numérico final para la extensión de la enfermedad.

En la actualidad no existe tratamiento curativo para la PLJ, y ningún tratamiento ha demostrado ser efectivo en la erradicación de la enfermedad. El estándar actual de tratamiento es la resección quirúrgica efectiva de las lesiones conservando la integridad de la estructuras (1). La cirugía debe realizarse en quirófano por laringoscopia rígida endoscópica bajo visión microscópica, usando un láser o microdebridador para remover las lesiones (4). En pacientes con lesiones en comisuras o de un curso agresivo, la meta es remover las lesiones suficientes para limpiar la vía aérea mientras se preservan las estructuras normales así como evitar complicaciones de estenosis glótica o subglótica (1).

La resección con láser CO<sub>2</sub> (dióxido de carbono), es utilizada con precisión para remover y vaporizar las lesiones papilomatosas con el mínimo sangrado. Este láser tiene una emisión de longitud de onda de 10,600nm y convierte la luz en energía térmica que es absorbida por agua intracelular, dando como resultado la destrucción controlada de tejidos por vaporización celular y cauterización de la superficie del tejido. Los inconvenientes del uso de este tipo de terapia están relacionados con su seguridad, ya que su uso junto con metal puede dañar al paciente o al cirujano, además se ha encontrado en el humo del láser DNA viral activo, siendo un importante medio de

transmisión de la infección, además el calor producido por el láser puede perforar inadvertidamente el tubo orotraqueal pudiéndose presentar fuego en la vía aérea (1). De hecho la complicación más frecuente relacionada con el láser, es la formación de sinequias en comisura anterior con una incidencia en la literatura de hasta 40% (6).

En otros estudios se sugiere el uso de un microdebridador endoscópico para la resección rápida de las lesiones laríngeas, con menos lesión de la mucosa en comparación del uso de láser CO<sub>2</sub>, sin embargo, aunque se resequen todas las lesiones clínicamente aparentes, el VPH permanece latente en el tejido adyacente. En el caso de que la enfermedad sea extensa, lo ideal deberá ser reducir el tamaño de las lesiones, reduciendo así la extensión de la enfermedad, creando una vía aérea segura, optimizar la calidad vocal e incrementar el intervalo entre los procedimientos quirúrgicos (6).

En lo que se refiere a la terapia co-adyuvante están establecidos los protocolos de uso en pacientes con necesidad de más de cuatro intervenciones al año, rápida reproducción de la enfermedad con compromiso aéreo o diseminación distal (6). Debido a la gran incidencia de recidivas de esta patología se han investigado diversas terapias adyuvantes al tratamiento quirúrgico entre las cuales se describen:

- Antivirales:
  - Interferón: el interferón  $\alpha$  fue el primero en ser utilizado como terapia adyuvante. Su mecanismo exacto de acción es desconocido pero parece ser que tiene que ver con la modulación de la respuesta inmune del huésped a través del aumento en la producción de la proteína-quinasa y endonucleasa, las cuales inhiben la síntesis de proteínas virales. Sus efectos secundarios agudos más comunes son fiebre, síntomas parecidos a gripa, cefalea, mialgias y náusea; dentro de las reacciones crónicas se encuentran retraso en el crecimiento, elevación de transaminasas, leucopenia, trombocitopenia, alopecia, prurito generalizado y fatiga. Su dosis usual es de 5 millones de UI por metro cuadrado de superficie corporal, administrado vía subcutánea inicialmente una vez al día durante

28 días y posteriormente 3 veces por semana durante al menos 6 meses de tratamiento y posteriormente a dosis reducción (1).

- Ribavirina: se ha reportado que el uso de éste ha disminuido los intervalos entre procedimientos quirúrgicos, usando inicialmente su aplicación intravenosa seguida de dosis vía oral a razón de 23 mg/kg/día dividido en 4 dosis al día (1).
- Aciclovir: sólo ha mostrado eficacia en estudios donde existe coinfección por otro tipo de virus, como el virus del herpes simple, citomegalovirus o virus Epstein Barr, ya que la actividad de este fármaco depende de la presencia del codificador viral timidina-cinasa, y ésta enzima no es codificada por el VPH (1).
- Cidofovir: Ha sido usado como terapia adyuvante desde 1998, es un análogo de la citosina y un potente inhibidor de la replicación viral, aunque un efecto secundario frecuente es su nefrotoxicidad, otros efectos secundarios son neutropenia, náusea, diarrea y debilidad (8). Su inyección intralesional es actualmente la terapia adyuvante más utilizada en la PLJ a una dosis de 2.5 mg/ml directamente en la base de las lesiones papilomatosas posterior a la resección con láser. Sin embargo algunos estudios animales han demostrado un alto nivel de carcinogenicidad por cidofovir y se han reportado casos de displasia progresiva en pacientes que han utilizado este tipo de terapia (1).
- Bevacizumab: su uso se ha basado en el hecho de que la vascularización es un factor determinante en el rápido crecimiento y reaparición de lesiones papilomatosas, por lo tanto éste funciona como un inhibidor de la angiogénesis, deteniendo así el crecimiento de los papilomas y las complicaciones asociadas, sin embargo, no se ha determinado los beneficios exactos de su utilización (8).
- Índole-3-carbinol: es un compuesto que se encuentra en ciertos vegetales como la lechuga, coliflor y brócoli, mostrando una inhibición del metabolismo estrogénico reduciendo así la formación de papilomas inducidos por VPH (1).

- Retinoides: son metabolitos y análogos de la vitamina A que modulan la proliferación y diferenciación celular de diferentes tipos de células histológicas. Su dosis es de 1-2 mg/kg/día durante 6 meses o hasta que sus efectos colaterales no pueden ser tolerados, así como se debe tener precaución en mujeres en edad fértil por su teratogenicidad (1).
- Vacuna contra VPH: esta ha demostrado prolongar el tiempo entre recurrencias de la enfermedad, además al disminuir la incidencia de enfermedad cérvico-vaginal proporcionalmente decrecerá la incidencia de PLJ, llegando posiblemente a erradicarse en futuras generaciones (1). En el 2008 Föster reportó un caso de un niño de 2 años de edad con PLJ con lesiones por VPH 6 y 11, que después de 3 dosis de la vacuna tetravalente se estabilizó su condición con un periodo de remisión en los 10 meses de seguimiento (10). En el 2009 Pawlita y Gissman describieron el uso de la vacuna tetravalente como terapia adyuvante en la PLJ, refirieron que la vacuna contra el VPH Gardasil había demostrado ser segura y altamente inmunogénica, y planearon la hipótesis de que la vacunación con Gardasil en pacientes con PLJ podría prevenir la aparición de papilomas en sitios adicionales (11). En el 2011 Mudry reportó el caso de un paciente de 5 años de edad con PLJ por VPH 11, sometido a múltiples procedimientos, y posterior a la aplicación de la vacuna Gardasil entró en completa remisión en los posteriores 17 meses de seguimiento (12). Muchos casos aislados han sido descritos en la literatura donde el uso de esta terapia adyuvante ha cambiado el curso natural de la enfermedad, sin embargo se requiere un estudio multicéntrico para definir concretamente su beneficio (8).

### 1.1.2 Virus del papiloma humano y su tipificación

La primera demostración del VPH como agente etiológico de papilomatosis laríngea se describió en 1923, y este dato fue confirmado en 1980 al demostrar en éste tipo de lesiones el DNA del VPH (4).

La infección por VPH es la infección de transmisión sexual más frecuente a nivel mundial, con más de la mitad de los adultos sexualmente activos infectados durante algún momento de su vida (13).

El VPH, pertenece a la familia Papillomaviridae, tiene una cápside icosaédrica (20 caras). Su genoma es un ADN de doble cadena de 7,900 pares de bases, siendo un virus epiteliotrófico (1).

Se han identificado cerca de 180 diferentes tipos de VPH y son agrupados en base a la identidad de secuencia del gen L1 (4), éstos infectan diferentes superficies epiteliales, algunos infectan la piel y otros las mucosas, de éstos más de 40 tipos de VPH pueden infectar superficies mucosas como el epitelio orofaríngeo y el anogenital. Los tipos de VPH se encuentran divididos en subtipos de alto y bajo riesgo, los de alto riesgo se consideran oncogénicos y están asociados con cáncer invasor de cérvix (en el 99% de los casos) vulva, pene, recto y orofaríngeo, dentro de éstos el VPH 16 es el más común y está presente en el 50% de los cánceres de cérvix. El VPH 18 es otro tipo de alto riesgo que se encuentra asociado más frecuentemente con adenocarcinoma que con el carcinoma de células escamosas siendo responsable del 10-12% de los cánceres cervicales, los otros tipos de alto riesgo incluyen a los tipos 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 73 y 82. Los subtipos de bajo riesgo pueden causar cambios cervicales benignos o de bajo grado, verrugas genitales, lesiones papilomatosas respiratorias y se encuentran raramente en enfermedad invasiva, incluyen a los tipos 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72 y 81. Los subtipos de VPH 6 y 11 se encuentran de manera común en papilomatosis laríngea y en condilomas anogenitales (13).

El genoma del VPH es una estructura circular de doble cadena que consiste en 3 regiones: una región superior regulatoria (URR) y dos regiones llamadas E (temprana) y L (tardía) (7). Su genoma consiste en 8 genes denominados E1, E2, E4, E5, E6, E7, L1 y L2 (4). E1 y E2 se encargan de la replicación viral, E4 se encarga de la interacción con filamentos intermedios de las células huésped, E5, E6 y E7 tienen actividades de transformación, y se desconoce la función de E3 (7). Las proteínas L1 y L2 son transcritas al final del ciclo viral y constituyen la cápside del virus, como se mencionó previamente la designación “E” se refiere a genes que son transcritos en una fase temprana del ciclo viral, de éstos las proteínas más estudiadas son las E6 y E7, las cuales han demostrado prevenir la apoptosis y alterar el control del ciclo celular, ambas son proteínas oncogénicas necesarias para la eficiente immortalización de los queratinocitos humanos. Además E7 es capaz de abolir las actividades citostáticas de ciertas citosinas importantes para restringir el crecimiento celular y de montar respuesta inmunes para infecciones virales, tales como el factor de crecimiento  $\beta$ , factor de necrosis tumoral  $\alpha$ , interferón  $\alpha$ , interferón  $\gamma$ , también factor de crecimiento similar a la insulina. Por otra parte E6 posee mecanismos redundantes para inactivar p53 y bloquear la apoptosis, se ha visto que interacciona con p300 bloqueando la acetilación de p53, también es capaz de inhibir la vía de apoptosis extrínseca estimulados por Fas y el factor de crecimiento tumoral relacionado a la apoptosis por inducción de ligandos (TRAIL) (4).

En la década de los 90s se confirmó que el VPH era el agente etiológico de la papilomatosis laríngea, siendo los genotipos 6 y 11 del virus los más comúnmente encontrados en la vía aérea, los mismos genotipos responsables del 90% de las lesiones condilomatosas en genitales. La infección por el VPH 11 en los niños, parece desarrollar un mayor riesgo de obstrucción de la vía aérea y una mayor probabilidad de necesitar de traqueostomía para mantener una vía aérea permeable (1).

El VPH es transmitido por contacto directo piel con piel mayormente durante contacto sexual, sin embargo, también se ha demostrado transmisión neonatal. El VPH parece requerir al menos una microabrasión de la continuidad epitelial, para lograr la infección de las células basales epiteliales, la unión inicial del VPH se da a la membrana basal

expuesta, donde se encuentra posteriormente con células que migran para recubrir la lesión, una vez infectadas las células basales y establecida la replicación autónoma del virus dentro del núcleo celular, el ciclo de vida del virus progresa de manera sinérgica junto con la diferenciación celular (13).

La mayoría de los pacientes que contraen infección por VPH presentan un proceso transitorio y asintomático. El VPH 16 usualmente persiste más que otros tipos de VPH, el desarrollo de una respuesta inmune celular adecuada parece ser el mecanismo de aclaramiento de la infección por VPH. La inmunosupresión de cualquier causa incluyendo la infección por VIH aumenta el riesgo de persistencia de VPH así como también el tabaquismo (13).

La detección y tipificación de los ácidos nucleicos del VPH se realiza mediante métodos moleculares de ingeniería genética como es la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que tiene una gran especificidad y sensibilidad. El método de inmunohistoquímica generalmente es altamente sensible pero con poca especificidad, en contraste la hibridación *in situ* para detección de VPH es más específica pero de menor sensibilidad y puede ser difícil de interpretar. El uso de tests de amplificación de ácidos nucleicos provee un incremento en la sensibilidad y especificidad cuando se compara con la inmunohistoquímica o la hibridación *in situ* (14).

## 1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

En 1997 Gabbott, realizó un estudio de Sydney Australia en 199 muestras de 47 pacientes con PLJ, donde 98% de las muestras fueron positivas para VPH, de las cuales 55% correspondían a VPH 11, 43% a VPH 6 y 2% a coinfección VPH 6+11 (15).

En el 2000 Peñaloza realizó un estudio en el Hospital de Pediatría CMN de Occidente, Jalisco, México, donde realizó un estudio en 47 pacientes determinando la presencia de 7 genotipos de VPH en los pacientes con PLJ, donde reportó que el 74% de las muestras presentaban coinfecciones, siendo el genotipo predominante el VPH 16 con un 83%, sin embargo concluyeron que no había relación entre el genotipo viral con la severidad de la enfermedad (16).

En el 2001 M Bello de Alford, realizó un estudio en Caracas Venezuela, donde detectó los tipos de VPH en muestras de tejido laríngeo de 15 pacientes entre 3 y 20 años de edad con diagnóstico clínico e histopatológico de PLJ, por medio de la prueba de PCR, con mezcla de ADN genómicos de VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33 y 35, reportando en el 53% de las muestras procesadas se determinaron genotipos de VPH, de éstas 4 fueron del tipo VPH 6 y 4 del tipo VPH 11. En el resto de muestras (47%) la determinación del VPH fue negativa (17).

En el 2010 Seedat realizó un estudio en Sudáfrica en 19 pacientes, de los cuales en 18 se identificó la presencia del VPH, reportándose sólo los genotipos VPH 6 y 11 sin coinfecciones, describiendo que los pacientes con VPH 11 requieren mayor número de procedimientos quirúrgicos y tienden a tener un puntaje mayor en la escala de Derkay a comparación con la infección por VPH 6 (18).

En el 2015 Juan Li realizó un estudio en China en 37 pacientes con PLJ, detectaron el genotipo de VPH por inmunohistoquímica e hibridación in situ, donde 67.3% de los casos fueron positivos a VPH, de los cuales 53.2% correspondieron a VPH 6 y 45.8% a VPH 11, dentro de éstos mismos se incluye un 25.4 % con coinfección VPH 6+11 (19).

En el 2017 Sadat realizó un estudio en 12 pacientes en Irán, donde se detectó positividad del VPH por PCR, donde 75 % de los casos presentaron VPH 6, 16.7 % VPH 11 y 1 paciente presentó coinfección VPH 6+11 (20).



A continuación se presenta a modo de resumen, el análisis de los estudios descritos en los antecedentes específicos (Tabla 1).

	ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	No. PACIENTES	VARIABLES	RESULTADOS
1	Gabbott M, Cossart Y, Kan A, et al. Human papillomavirus and host variables as predictors of clinical course in patients with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. J Clin Microbiol 1997;35:3098-3103.	Retrospectivo (1981-1996)  Australia	47	1. Género 2. Edad al diagnóstico 3. Número de procedimientos quirúrgicos 4. Positividad VPH 5. Genotipo	1. 51% mujeres 2. Promedio a los 4 años (0.5 a 21 años) 3. Promedio de 19 (1-168) 4. 97% VPH+ 5. VPH 11= 55% VPH 6= 43% Coinfección 6+11= 2%
2	Peñaloza MP, Montoya HF, Flores SM, et al. Molecular identification of 7 human papillomavirus types in recurrent respiratory papillomatosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2000;126:1119-1123.	Retrospectivo  México	47	1. Positividad VPH 2. Genotipo 3. Traqueostomía	1. 100% VPH+ (gen E1) 2. 74% coinfecciones VPH 16= 83% VPH 33= 55% VPH 11= 38% VPH 6= 32%/ PH 35= 28% VPH 39= 15% VPH 31= 4% 3. 12.7% con traqueostomía
3	Bello de Alford M, Caibe GR. Tipificación del virus del papiloma humano en papilomatosis laríngea juvenil. Rev. Fac. Med. (Caracas) 2001;24:62-65.	Retrospectivo (1994-1999)  Venezuela	15	1. Género 2. Edad 3. Positividad VPH 4. Genotipo	1. 53.3% mujeres 2. Promedio 9 años (3 a 20) 3. 53% VPH+ 4. VPH 6= 21.5% VPH 11= 21.5%
4	Seedat RY, Thukane M, Jansen AC, et al. HPV types causing juvenile recurrent laryngeal papillomatosis in South Africa. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2010;74:255-259.	Retrospectivo (2008-2009)  Sudáfrica	19	1. Género 2. Edad 3. Edad al diagnóstico 4. Número de procedimientos 5. Positividad VPH 6. Genotipo 7. Traqueostomía	1. 58% hombres 2. Promedio 10.7 años (2.1 a 33.1 años) 3. Promedio 5.3 (1.4- 9.5 años) 4. Promedio 15.9 (1-100) 5. 95% VPH+ 6. VPH 11= 47.3% (más agresividad) VPH 6= 47.3% 7. 16% con traqueostomía
5	Juan L, Tian-Yu Z, Le-tian T, et al. Expression of human papillomavirus and prognosis of juvenile laryngeal papilloma. Int J Clin Exp Med 2015;8:15521-15527.	Comparativo y retrospectivo (2001-2006)  China	37 (PLJ) 10 (Pólipo) 10 (Normal)	1. Género 2. Edad al diagnóstico 3. Número de procedimientos 4. Traqueostomía 5. Positividad VPH 6. Genotipo	1. 57% hombres 2. Promedio 2.4 años (2 meses a 6.5 años) 3. Promedio 4.5 (1 a 17) 4. 5.4% con traqueostomía 5. 67.3% VPH+ (p<0.05) 6. VPH 6= 53.2% VPH 11= 45.8% Coinfección 11+6= 25.4%
6	Sadat EN, Hadi KM, Izadi F, et al. Human Papillomavirus (HPV) Genotype Distribution in Patients with Recurrent Respiratory Papillomatosis (RRP) in Iran. Asian Pac J Cancer Prev 2017;18:1973-1976.	Retrospectivo (2014-2016)  Irán	12	1. Género 2. Edad 3. Número de procedimientos 4. Genotipo	1. 50% hombres 2. Promedio 9.8 años (3 a 18 años) 3. Promedio 4.5 (1-9) 4. VPH 6= 75% VPH 11= 16.7% Coinfección 6+11= 8.3%

**Tabla 1.** Análisis de las variables descritas en los estudios incluidos en los antecedentes específicos.

## **2 JUSTIFICACIÓN**

La papilomatosis laríngea juvenil es una enfermedad que afecta grupos de todas las edades. Hasta la fecha no se ha demostrado un tratamiento definitivo contra el VPH productor de estas lesiones, aunque se sabe que las lesiones en papilomatosis laríngea usualmente están relacionadas con los genotipos 6 y 11. Sin embargo, en nuestro país sólo se ha realizado un estudio en el que se determinó el genotipo del VPH que afecta a la población con PLJ en el occidente de México, esta patología ha sido pobremente estudiada y descrita en nuestro país y no existen estudios que abarquen nuestra región. A pesar que es una neoplasia benigna, en la población juvenil suele comportarse agresivamente y ciertos subtipos del virus del VPH tienen mayor riesgo de malignización, por lo tanto determinando el genotipo de VPH tendríamos un punto de partida para valorar el pronóstico y la posible aplicación de terapias adyuvantes, que estén justificadas, como la aplicación de la vacuna contra el VPH.

### **3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En nuestro hospital 5% de la consulta mensual corresponde a paciente con papilomatosis laríngea. Debido a que no existe tratamiento curativo y definitivo de esta patología, la única modalidad de tratamiento que actualmente se les ofrece en nuestro hospital es la microlaringoscopia directa con resección de lesiones papilomatosas, incrementando así, el costo de insumos hospitalarios donde se incluye quirófano, siendo proporcional el costo al número de procedimientos quirúrgicos a los que cada paciente debe someterse al año, y esto relacionado al subtipo de virus que afecte a la población, ya que podría recidivar o malignizarse.

En México se desconocen los genotipos del VPH en los pacientes con PLJ que afectan nuestra región del país.

#### **4 PREGUNTA CIENTÍFICA**

¿Cuáles son los genotipos del virus del papiloma humano relacionados con la papilomatosis laríngea juvenil?.

#### **5 HIPÓTESIS**

##### **5.1 Hipótesis alterna**

Los VPH 6 y 11 están relacionados con la PLJ.

##### **5.2 Hipótesis nula**

Los VPH 6 y 11 no están relacionados con la PLJ.

## **6 OBJETIVOS**

### **6.1 Objetivo general**

- Determinar los genotipos del VPH en los pacientes con PLJ.

### **6.2 Objetivos específicos**

- Determinar los genotipos de VPH asociados a la PLJ.
- Evaluar las variables de población: edad y género.
- Evaluar el número de procedimientos a los que ha sido expuesto cada paciente dependiendo del genotipo del virus asociado.
- Identificar los factores de riesgo asociados a la recidiva de la PLJ.
- Determinar la incidencia de traqueostomía en los pacientes con PLJ.
- Evaluar las variables: madre con infección genital por VPH, y vía de nacimiento (parto o cesárea).

## **7 MATERIAL Y MÉTODOS**

### **7.1 Diseño del estudio**

Descriptivo.

- Características del estudio:
  - a) Por la participación del investigador: observacional.
  - b) Por el objetivo del estudio: descriptivo.
  - c) Por la temporalidad del estudio: transversal.
  - d) Por la direccionalidad: retrospectivo.
  - e) Por la información obtenida: retrolectivo.
  - f) Por la institucionalidad: unicéntrico.
  - g) Por el tipo de población: homodémico.

### **7.2 Ubicación espacio y tiempo**

En este trabajo se estudiaron los pacientes del servicio de Otorrinolaringología del HEP UMAE “Centro Médico Nacional Manuel Ávila Camacho” IMSS-Puebla, con diagnóstico de PLJ por biopsia, durante el periodo de tiempo comprendido del mes de junio de 2014 a junio de 2017.

### **7.3 Estrategia de trabajo**

A los pacientes del servicio de Otorrinolaringología de la UMAE “Manuel Ávila Camacho” en Puebla, en el periodo establecido, con diagnóstico de PLJ, se recabó su número de afiliación, se identificó y se realizó revisión de expediente clínico, así como se recabaron las muestras histopatológicas de cada paciente, a partir de las cuáles se hizo extracción de ADN, posteriormente se determinó la presencia y genotipo de VPH por la técnica de PCR. Se recopiló la información en la hoja de recolección de datos.

- Se analizaron los resultados mediante estadística descriptiva.
- Se evaluaron los resultados y se publicaron las conclusiones.

## **7.4 Marco muestral**

### **7.4.1 Población fuente**

Pacientes del Hospital de Especialidades Puebla CMN UMAE “Manuel Ávila Camacho”.

### **7.4.2 Población elegida**

En este trabajo se estudiaron los pacientes del servicio de Otorrinolaringología del HEP IMSS Puebla con diagnóstico de PLJ en el periodo de junio de 2014 a junio de 2017.

### **7.4.3 Criterios de selección**

#### **7.4.3.1 Criterios de inclusión**

- Pacientes con diagnóstico de PLJ.
- Pacientes de ambos sexos.
- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes que hayan sido sometidos a tratamiento quirúrgico para biopsia de las lesiones en el periodo comprendido de junio de 2014 a julio de 2017.

#### **7.4.3.2 Criterios de exclusión**

- Pacientes con diagnóstico de PLJ cuya biopsia se haya realizado antes de junio de 2014.
- Pacientes con expedientes incompletos.
- Pacientes con edad mayor a 18 años.

#### **7.4.3.3 Criterios de eliminación**

- Pacientes que sufran complicaciones por comorbilidades preexistente (desarrollo de cáncer laríngeo).
- Pacientes que cuenten con muestra insuficiente para realizar la tipificación del virus del VPH.

## **7.5 Diseño y tipo de muestreo**

De conveniencia.

## **7.6 Tamaño de la muestra**

Conveniente al investigador, en el periodo de tiempo establecido del 1 de junio de 2014 a 30 de junio de 2017.



## 7.7 Variables y su escala de medición

<b>Variables demográficas de los pacientes con PLJ</b>				
<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidad de medición</b>	<b>Equipo</b>
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años	-----
Género	Cualitativa	Nominal binaria	Masculino Femenino	-----

<b>Variables del estudio</b>				
<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidad de medición</b>	<b>Equipo</b>
VPH en biopsia	Cualitativa	Nominal binaria	Presente Ausente	Prueba de PCR
Genotipo de VPH	Cualitativa	Nominal No binaria	Presente o ausente para: VPH 6 VPH 11 VPH 16 VPH 18	Prueba específica de PCR

<b>Variables relacionadas con la presencia y agresividad del VPH en los pacientes con PLJ</b>				
<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidad de medición</b>	<b>Equipo</b>
Edad del paciente al diagnóstico	Cuantitativa	Discreta	Años	-----
Número de procedimientos quirúrgicos	Cuantitativa	Discreta	1,2,3,4,etc	-----
Presencia de Traqueostomía	Cualitativa	Nominal binaria	Presente Ausente	-----
Antecedente de madre con infección genital por VPH	Cualitativa	Nominal binaria	Presente Ausente	-----
Vía de nacimiento	Cualitativa	Nominal binaria	Parto Cesárea	-----

## 7.8 Características de las variables

**Variable independiente:** Pacientes con diagnóstico de PLJ.

**Variables dependientes:** edad, género, edad al diagnóstico, presencia del VPH en biopsia, genotipo de VPH, número de procedimientos quirúrgicos realizados, antecedente de madre con infección genital por VPH, vía de nacimiento, presencia de traqueostomía.

- **Edad:**

Definición conceptual: tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento.

Definición operacional: años que ha vivido el paciente con PLJ en números enteros de 0-100.

- **Género:**

Definición conceptual: Es el conjunto de características físicas, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos, que los definen como hombre o mujer. El sexo viene determinado por la naturaleza, es una construcción natural, con la que se nace.

Definición operacional: se definirá como masculino o femenino en los pacientes con PLJ.

- **Edad al diagnóstico:**

Definición conceptual: Tiempo que vida de un individuo en el que se diagnosticó cierta enfermedad.

Definición operacional: se mide en años, a los que se realizó el diagnóstico de PLJ.

- **Número de procedimientos quirúrgicos:**

Definición conceptual: Número de procedimientos quirúrgicos a los que se ha sometido un individuo en un periodo de tiempo especificado.

Definición operacional: Medición en números enteros de resección de lesiones papilomatosas vía microlaringoscopia directa practicadas a un solo paciente con PLJ.

- **VPH:**

Definición conceptual: virus de tamaño pequeño, no encapsulado, con una estructura icosaédrica y un genoma de doble cadena de ADN circular de 7.500 a 8.000 pares de bases. Estos virus pertenecen a la familia de los Papillomaviridae y género Papillomavirus.

Definición operacional: Se valorará su presencia o ausencia en las muestras histopatológicas recabadas de los pacientes con PLJ.

- **Genotipo del VPH:**

Definición conceptual: Categoría en la que se clasifica al virus del papiloma humano según la similitud de secuencia del gen L1.

Definición operacional: Se identificarán cuatro genotipos específicos VPH 6, 11, 16 y 18.

- **Presencia de traqueostomía:**

Definición conceptual: técnica quirúrgica utilizada para mantener una vía aérea permeable, donde se introduce una cánula de traqueostomía en la vía aérea a nivel del 2do y 3er anillo traqueal, por medio de una incisión en el cuello.

Definición operacional: Se valorará su presencia o ausencia en cada paciente con PLJ.

- **Antecedente de madre con infección genital por VPH:**

Definición conceptual: enfermedad de transmisión sexual, causada por el VPH.

Definición operacional: Se valorará la presencia o ausencia de este antecedente en cada paciente con PLJ.

- **Vía de nacimiento:**

Definición conceptual: Expulsión completa o extracción del organismo materno del producto de la concepción, por vía vaginal o abdominal, independientemente de que se haya cortado o no el cordón umbilical o esté unido a la placenta y que sea de 21 o más semanas de gestación. El término se emplea tanto para los que nacen vivos como para los mortinatos.

Definición operacional: Se definirá como parto o cesárea en los pacientes con PLJ.

## 7.9 Método de recolección de datos

Llenado de hoja de recolección de datos.

## 7.10 Técnica y procedimientos

Se identificó a los pacientes con diagnóstico de PLJ confirmados histopatológicamente a través del análisis de la biopsia de lesión laríngea. A dichas muestras se les realizó en el Centro de Investigación Biomédica de Oriente (CIBIOR) el análisis de PCR para identificación del VPH y aquellas que resultaron positivas se tipificó su genotipo. Se evaluó el expediente clínico de cada paciente y con dicha información se procedió al llenado de la hoja de recolección de datos.

- Extracción de DNA

La extracción del DNA se hizo a partir de las biopsias empleando el kit de DNeasy Blood & Tissue (Qiagen) siguiendo las recomendaciones de la casa comercial, este kit permite la disrupción del tejido empleando la enzima proteinasa K. El DNA extraído fue almacenado e -20°C hasta su uso.

- Electroforesis en gel de agarosa

La integridad del DNA extraído fue verificada mediante electroforesis en geles de agarosa al 1% (solución amortiguadora TBE al 0.5 %, Bromuro de etidio 10 mg/ml). Las muestras de DNA fueron sometidas a electroforesis durante 40 min a 80 volts, transcurrido este tiempo el gel fue visualizado en un transiluminador de luz UV y fue fotografiado.

- Detección y tipificación del VPH por la PCR

Primero se realizó una reacción de PCR con los iniciadores generales (GP5 y GP6 (Tabla 1) que permiten identificar la presencia del genoma viral. Como control interno se amplificó un fragmento del gen de ciclofilina además en cada sesión de amplificación se incluyó un control negativo para excluir posible contaminaciones.

En las muestras que resultaron positivas al VPH se realizó la detección de los genotipos de VPH 6, 11, 16, y 18 usando oligonucleótidos iniciadores tipo específicos (Tabla 2). Las reacciones de amplificación se realizaron con el kit

Linear Array® (Roche), se utilizó una concentración de 0.2 µM de cada oligonucleótido iniciador y 10.5 µl de cada muestra de DNA, toda las reacciones se llevaron a un volumen final de 25µl. Los programas de amplificación se llevaron a 40 ciclos de 95°C por 1 minuto, 55°C por 1 minuto (para los VPH 16 y 18) y 60°C por 1 minuto para los VPH 6, y 11 y 72 °C por 1 minuto. Todos los ensayos se realizaron en un termociclador PCT 200, MJ Research, Watertown, MA. Del producto de amplificación se tomaron 15 µl y se sometieron a electroforesis en un gel de agarosa al 1.5%. Los geles fueron teñidos con bromuro de etidio (1µg/ml) y se observaron en un transiluminador UV y las fotos se tomaron con una cámara digital (DC290, Kodak Rochester, NY).

<b>VPH</b>	<b>Secuencia sentido</b>	<b>Secuencia antisentido</b>	<b>Longitud</b>
VPH6	TAGTGGGCCTATGGCTCGTC	TCCATTAGCCTCCACGGGTG	276 pb
VPH11	GGAATACATGCGCCATGTGG	CGAGCAGACGTCCGTCCTCG	359 pb
VPH16	GGTCGGTGGACCGGTCGATG	GCAATGTAGGTGTATCTCCA	150 pb
VPH18	CCTTGGACGTAAATTTTGG	CACGCACACGCTTGGCAGGT	216 pb
GP5/GP6	TTTGTTACTGTGGTAGATAC	GAAAATAAACTGTAAATCA	150 pb
CICLOFILINA	ATGGTCAACCCACCGTGTT	CGTGTGAAGTCACCACCC	206 pb

**Tabla 2.** Iniciadores que se utilizaron para la identificación de los VPH. Se muestra el VPH que identifica, la secuencia sentido y antisentido del iniciador, la longitud del fragmento en pares de bases.

### 7.11 Análisis de datos

Se utilizó estadística descriptiva para los datos generales de la población en estudio. Para las variables cualitativas se aplicó el cálculo de porcentajes y proporciones.

## **8 LOGÍSTICA**

### **8.1 Recursos humanos**

- Investigador principal.
- Asesores expertos.

### **8.2 Recursos materiales**

- Expediente clínico.
- Material bibliográfico recopilado.
- Hoja de recolección de datos.
- Kit de extracción de DNA.
- Polimerasa comercial.
- Buffer y amortiguador.
- Tubos de ensayo de 0.2ml.
- Termociclador.
- Papelería, computadora, impresora, paquete para análisis estadístico.

### **8.3 Recursos financieros**

- Recursos propios del investigador principal.
- Recursos del Hospital de Especialidades IMSS Puebla.

### **8.4 Consideraciones éticas**

El presente trabajo se ajusta a los lineamientos de la ley general de salud de México promulgada en 1984, última reforma publicada el 04-06-2014 y a la declaración de Helsinki adoptada en 1964 y modificada por séptima vez en el 2013, siendo ésta última la versión oficial, respecto a la confidencialidad de los participantes en el estudio.

## 9. RESULTADOS

El estudio fue realizado en el periodo de tiempo comprendido de junio de 2014 a junio de 2017, se incluyeron un total de 9 pacientes con diagnóstico confirmado de papilomatosis laríngea juvenil en la UMAE “Manuel Ávila Camacho”, se recabaron sus muestras histopatológicas y se determinó la presencia y genotipo del VPH.

### 9.1 Características demográficas de los pacientes con papilomatosis laríngea juvenil.

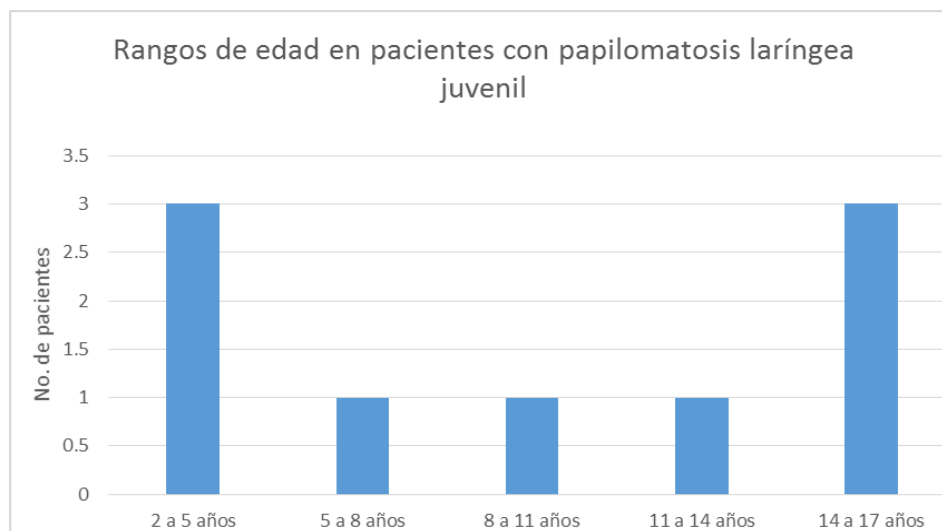
Las variables demográficas estudiadas en los pacientes con PLJ fueron edad y género.

#### 9.1.1 Edad de los pacientes del estudio

De los 9 pacientes del estudio, el rango de edad fue de los 2 a los 17 años con un promedio  $\pm$ DE de  $9.55 \pm 5.70$  años, siendo predominantes los rangos de edad de los 2 a 5 años y de los 14 a 17 años, con 3 pacientes cada uno. (Cuadro 1, Gráfica 1)

Número de pacientes	Promedio	Varianza	Desviación estándar	coeficiente de variación	Promedio -DE	Promedio +DE
9	9.5556	32.5278	5.7033	59.6858	3.8522	15.2589

**Cuadro 1.** Edad de los pacientes con diagnóstico de PLJ.



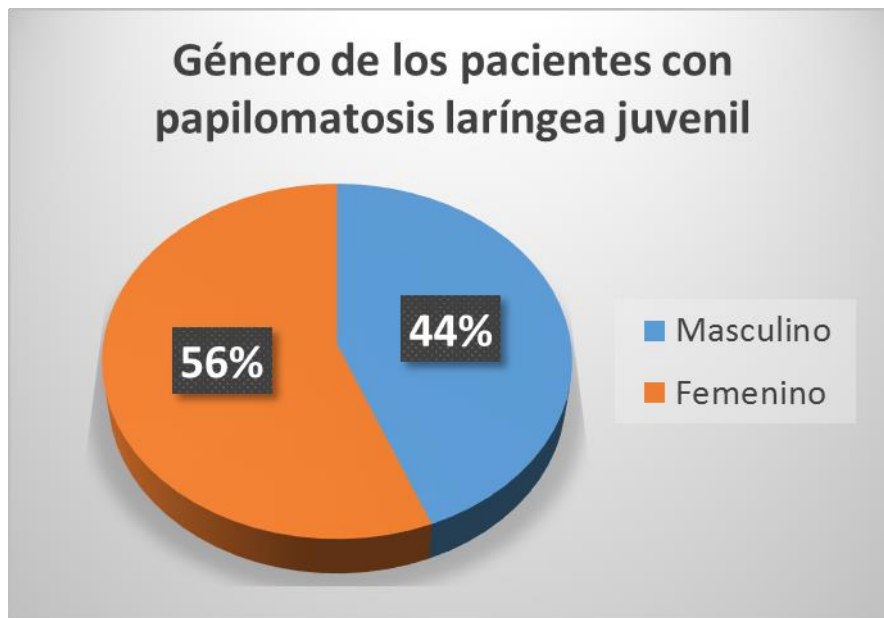
**Gráfica 1.** Distribución por grupos de edad en los pacientes con PLJ.

### 9.1.2 Género de los pacientes del estudio

En este estudio existió un predominio no significativo del género femenino con un 56% (5 pacientes), correspondiendo un 44% al género masculino (4 pacientes), con una tasa de 125 mujeres por cada 100 hombres. (Cuadro 2, Gráfica 2)

GENERO	Número de pacientes	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EEp	Ic 95%
Masculino	4	0.44	44%	0.8	80 X 100	16.5	11.59 < 44 < 76.41
Femenino	5	0.56	56%	1.25	125 X 100	16.5	23.59 < 56 < 88.41

**Cuadro 2.** Género de los pacientes con diagnóstico de PLJ.



**Gráfica 2.** Distribución por género en los pacientes con diagnóstico de PLJ.



## 9.2 Identificación y tipificación del VPH en los pacientes con Papilomatosis laríngea juvenil.

Las variables del estudio analizadas en los pacientes con papilomatosis laríngea juvenil fueron la presencia del VPH en muestras histopatológicas y la determinación del genotipo de VPH.

### 9.2.1 Presencia del VPH en las muestras histopatológicas de los pacientes con papilomatosis laríngea juvenil

El 100% de las muestras del estudio fueron positivas para el VPH a través de la técnica de PCR. (Cuadro 3, Gráfica 3)

VPH	Número de pacientes	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EEp	Ic 95%
Ausente	0	0	0%	0	0	0	0
Presente	9	1	100%	0	0	0	100

**Cuadro 3.** Presencia del VPH en las muestras histopatológicas de los pacientes con diagnóstico de PLJ.



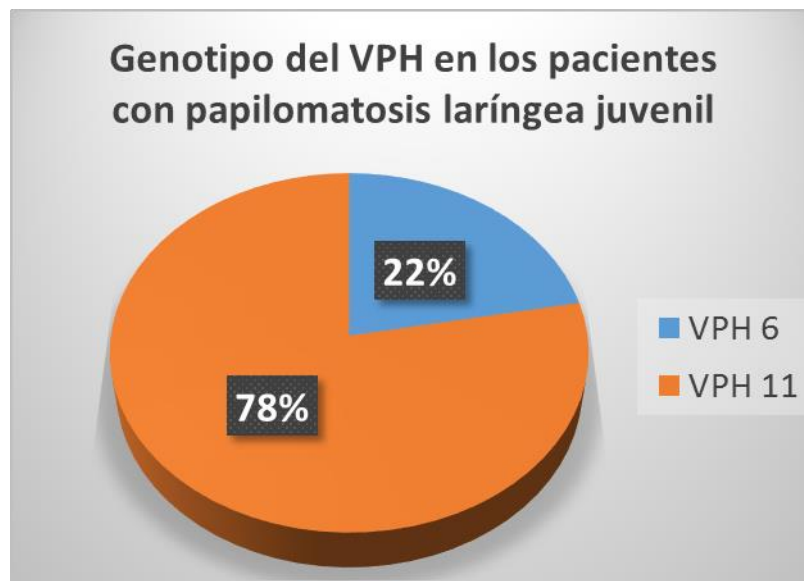
**Gráfica 3.** Distribución por presencia del VPH en las muestras histopatológicas de los pacientes con diagnóstico de PLJ.

### 9.2.2 Determinación del genotipo del VPH en los pacientes con papilomatosis laríngea juvenil

Existió un predominio del VPH 11 con un 78% (7 pacientes) y un 22% para el VPH 6 (2 pacientes), con un Intervalo de confianza al 95% para el genotipo 11 de  $64.2 < 78 < 91.9$ , no se encontró coinfección de los genotipos 6+11 en ningún paciente, así como tampoco los genotipos 16 y 18. (Cuadro 4, Gráfica 4)

GENOTIPO	Número de pacientes	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EEp	Ic 95%
VPH 6	2	0.22	22%	0.28	28 X 100	13.8	8.2 < 22 < 35.8
VPH 11	7	0.78	78%	3.5	350 X 100	13.8	64.2 < 78 < 91.9

**Cuadro 4.** Determinación del genotipo del VPH en los pacientes con diagnóstico de PLJ.



**Gráfica 4.** Distribución por genotipo del VPH en los pacientes con diagnóstico de PLJ.

### 9.3 Factores relacionados con la presencia y agresividad del genotipo del VPH en los pacientes con papilomatosis laríngea juvenil

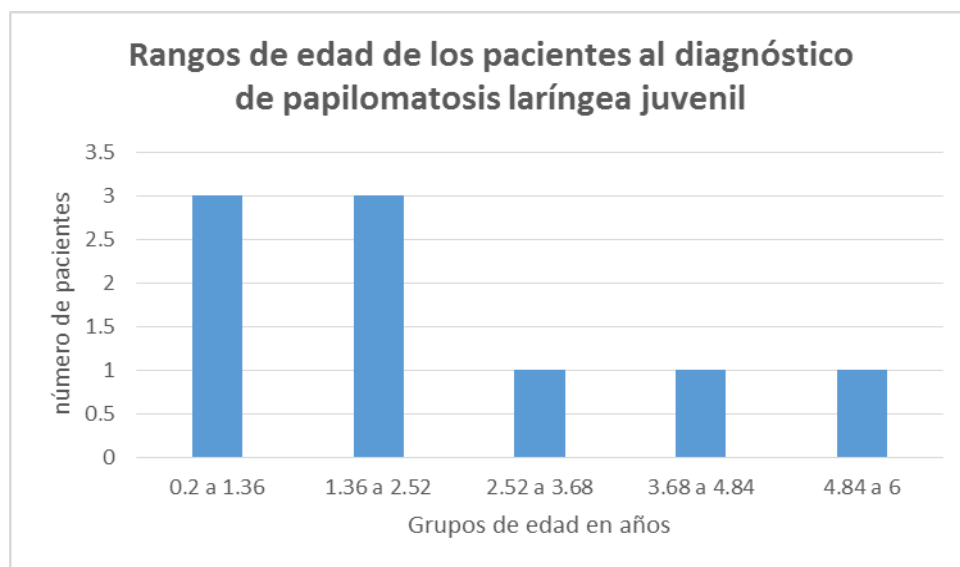
Las variables relacionadas con la presencia y agresividad del genotipo del VPH en los pacientes con PLJ fueron: edad del paciente al diagnóstico de PLJ, antecedente de número de procedimientos quirúrgicos, presencia de traqueostomía, antecedente de madre con infección genital por VPH y vía de nacimiento.

#### 9.3.1 Edad de los pacientes del estudio al momento del diagnóstico de papilomatosis laríngea juvenil

De los 9 pacientes del estudio su edad al diagnóstico fue de los 2 meses hasta los 6 años de edad con un promedio  $\pm$ DE de  $2.35 \pm 1.77$  años, con predominio del rango de edad de los 2 meses a los 2 años con 6 pacientes. (Cuadro 5, Gráfica 5)

Número de pacientes	Promedio	Varianza	Desviación estándar	Coefficiente de variación	Promedio -DE	Promedio +DE
9	2.3556	3.1378	1.7714	75.2	0.5842	4.1269

**Cuadro 5.** Edad de los pacientes del estudio al momento del diagnóstico de PLJ.



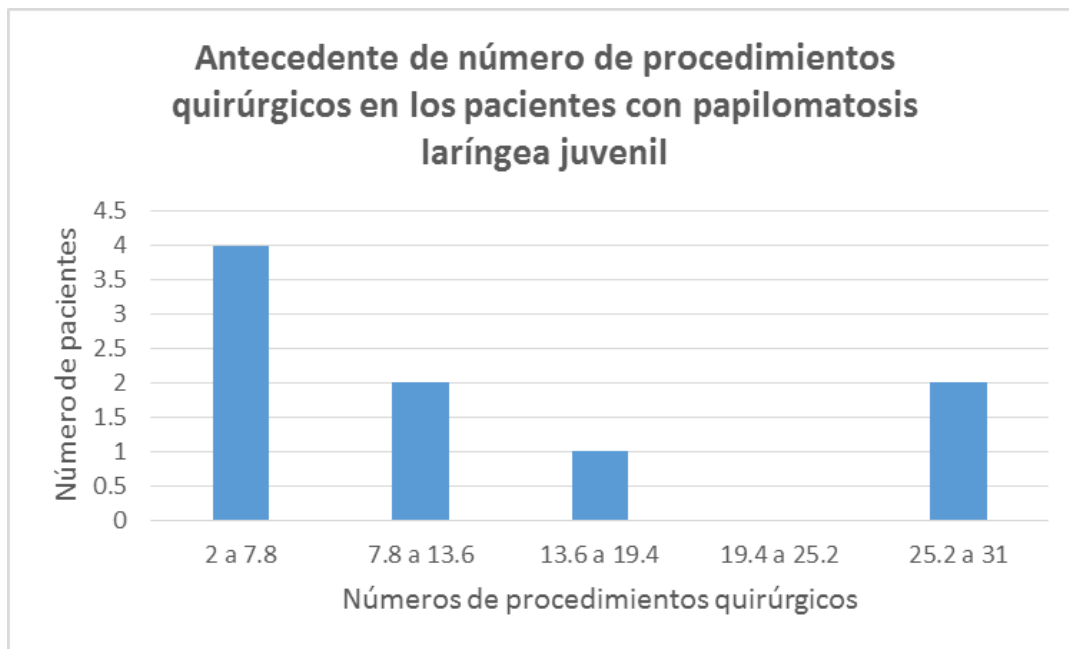
**Gráfica 5.** Distribución por grupos de edad de los pacientes del estudio al momento del diagnóstico de PLJ.

### 9.3.2. Antecedente de número de procedimientos quirúrgicos en los pacientes con papilomatosis laríngea juvenil

Los pacientes del estudio fueron intervenidos quirúrgicamente en varias ocasiones con un mínimo de 2 y un máximo de 31 procedimientos con un promedio  $\pm$  DE de  $12 \pm 11.56$  procedimientos. (Cuadro 6, Gráfica 6)

Número de pacientes	Promedio	Varianza	Desviación estándar	Coefficiente de variación	Mínimo	Máximo
9	12.1111	133.8611	11.5698	95.5308	2	31

**Cuadro 6.** Antecedente de número de procedimientos quirúrgicos en los pacientes con PLJ.



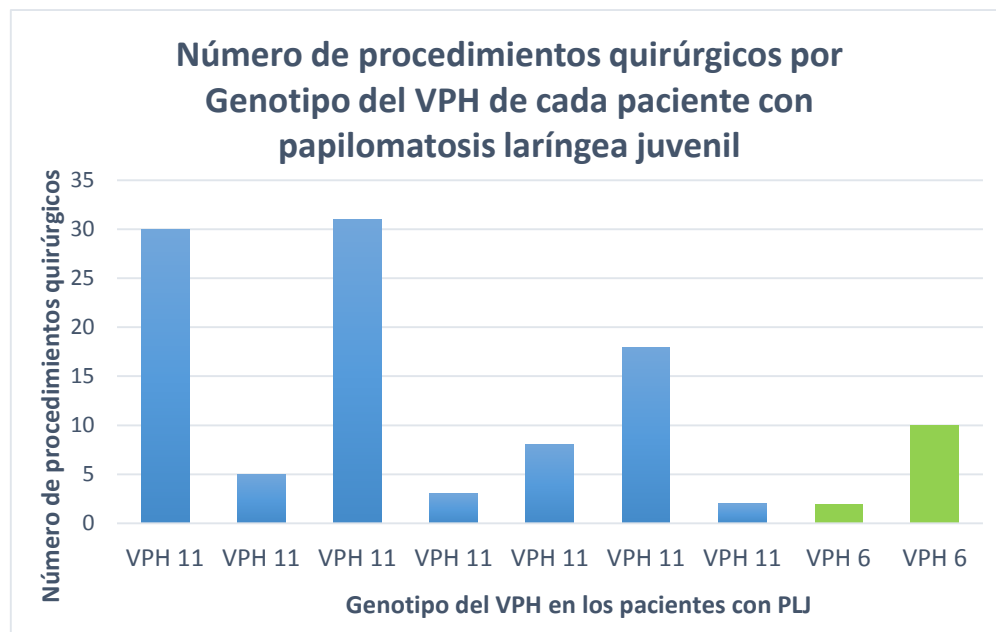
**Gráfica 6.** Distribución por rangos de número de procedimientos quirúrgicos en los pacientes con PLJ.

### 9.3.3 Relación del antecedente de número de procedimientos quirúrgicos con el genotipo del VPH en los pacientes con papilomatosis laríngea juvenil

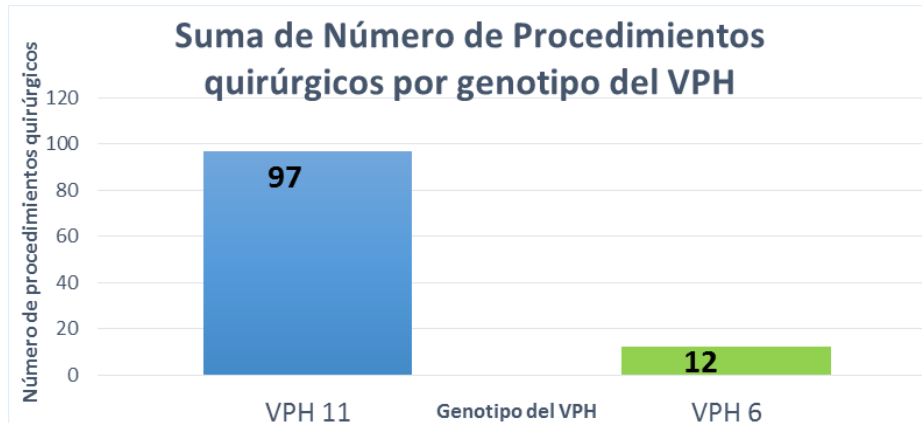
La totalidad de los pacientes que tuvieron más de 15 procedimientos quirúrgicos presentaron el VPH 11. La suma de procedimientos quirúrgicos para el VPH 11 fue de 97 procedimientos y para el VPH 6 fue de 12 procedimientos. (Cuadro 7, Gráficas 7 y 8)

Paciente	Genotipo	No. Procedimientos quirúrgicos
1	VPH 11	30
2	VPH 11	5
3	VPH 11	31
4	VPH 11	3
5	VPH 11	8
6	VPH 11	18
7	VPH 11	2
8	VPH 6	2
9	VPH 6	10

**Cuadro 7.** Número de procedimientos quirúrgicos por genotipo del VPH en los pacientes con PLJ.



**Gráfica 7.** Relación del número de procedimientos quirúrgicos por genotipo del VPH en cada paciente del estudio con diagnóstico de PLJ.



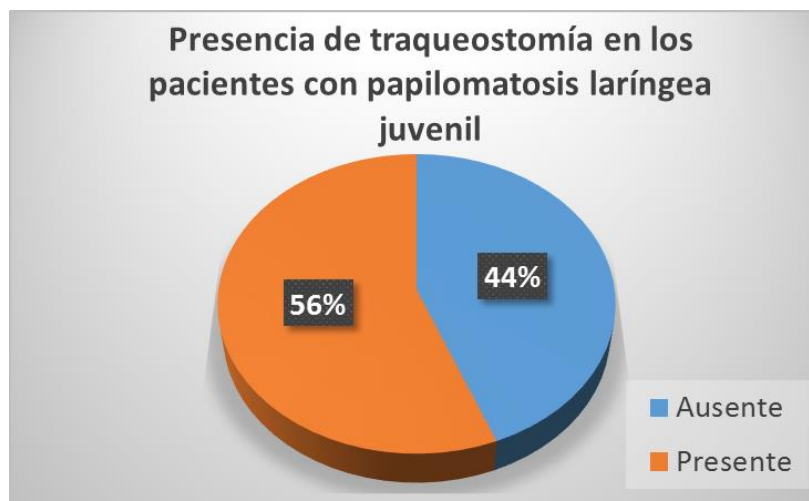
**Gráfica 8.** Suma del número de procedimientos quirúrgicos por genotipo del VPH en los pacientes con diagnóstico de PLJ.

### 9.3.4 Presencia de Traqueostomía en los pacientes con papilomatosis laríngea juvenil

De los 9 pacientes del estudio, existió un predominio de pacientes portadores de traqueostomía con un 56% (5 pacientes) y ausencia de la misma en un 44%. (Cuadro 8, Gráfica 9)

TRAQUEOSTOMÍA	Número de pacientes	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EEp	Ic 95%
Ausente	4	0.44	44%	0.8	80 X 100	16.54	11.59 < 44 < 76.41
Presente	5	0.56	56%	1.25	125 X 100	16.54	23.59 < 56 < 88.41

**Cuadro 8.** Presencia de traqueostomía en los pacientes con diagnóstico de PLJ.



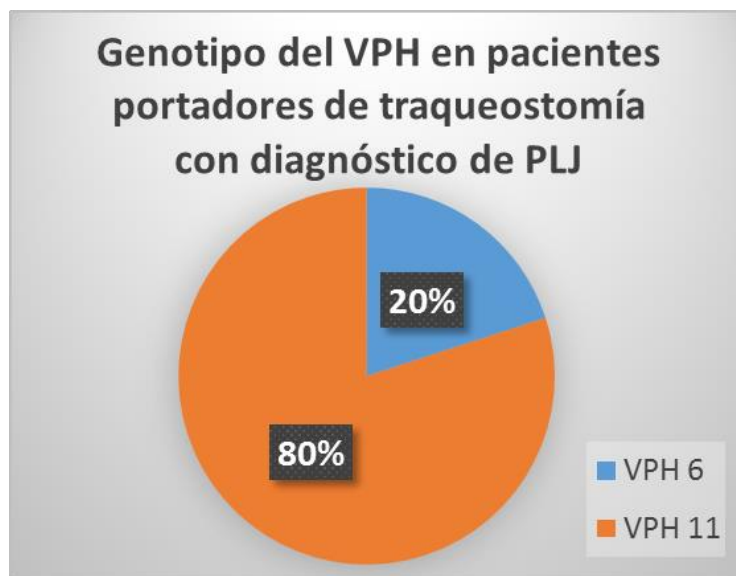
**Gráfica 9.** Distribución por presencia de traqueostomía en los pacientes con diagnóstico de PLJ.

### 9.3.5. Relación del genotipo del VPH en los pacientes portadores de traqueostomía con diagnóstico de papilomatosis laríngea juvenil

De los 5 pacientes portadores de traqueostomía predominó el VPH 11 con un 80%, correspondiendo un 20% al VPH 6. (Cuadro 9, Gráfica 10)

VPH en pacientes con Traqueostomía	Número de pacientes	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EEp	Ic 95%
VPH 6	1	0.2	20%	0.25	25x100	17.88	0<20<55.04
VPH 11	4	0.8	80%	4	400x100	17.88	44.96<80<100

**Cuadro 9.** Genotipo del VPH en los pacientes portadores de traqueostomía con diagnóstico de PLJ.



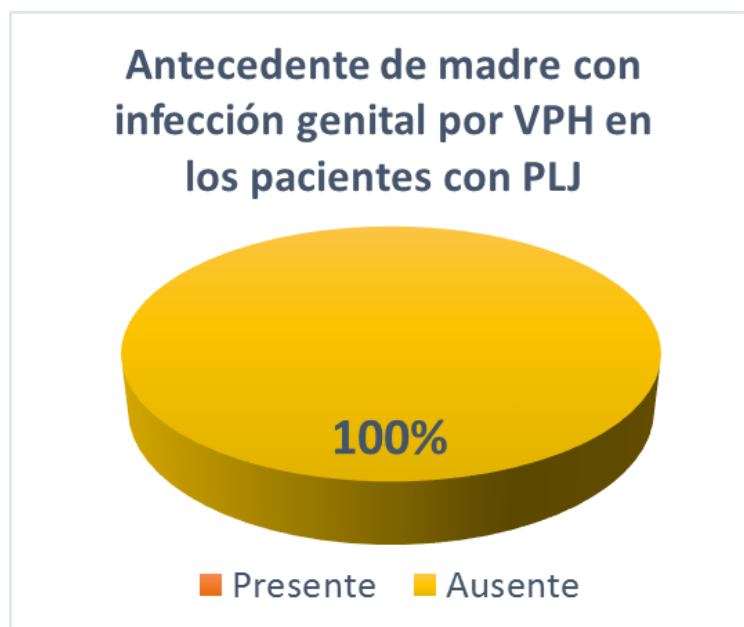
**Gráfica 10.** Distribución por genotipo del VPH en los pacientes portadores de traqueostomía con diagnóstico de PLJ.

### 9.3.6 Antecedente de madre con infección genital por VPH en los pacientes con papilomatosis laríngea juvenil

El 100% de las madres de los pacientes con diagnóstico de PLJ, por interrogatorio en la historia clínica negaron tener antecedente de ser portadoras de infección genital por VPH. (Cuadro 10, Gráfica 11)

Madre VPH genital	Número de pacientes	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EEp	Ic 95%
Presente	0	0	0%	0	0	0	0
Ausente	9	1	100%	0	0	0	100

**Cuadro 10.** Antecedente de madre con infección genital por VPH en los pacientes con PLJ.



**Gráfica 11.** Distribución por antecedente de madre con infección genital por VPH en los pacientes con PLJ.

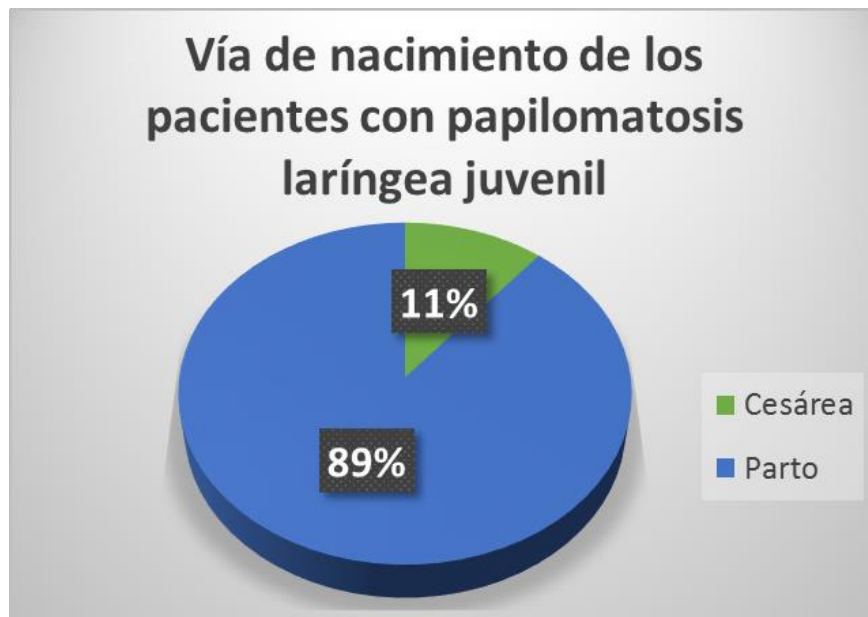


### 9.3.7 Vía de nacimiento de los pacientes con papilomatosis laríngea juvenil

Hubo un predominio del 89% de los pacientes con PLJ obtenidos por parto, correspondiendo un 11 % a los obtenidos por cesárea. (Cuadro 11, Gráfica 12)

Vía de nacimiento	Número de pacientes	Proporción	Porcentaje	Razón	Tasa	EEp	Ic 95%
Cesárea	1	0.11	11%	0.125	12.5x100	10.42	0<11<31.42
Parto	8	0.89	89%	8	800x100	10.42	68.58<89<100

**Cuadro 11.** Vía de nacimiento en los pacientes con diagnóstico de PLJ.



**Gráfica 12.** Distribución por vía de nacimiento en los pacientes con diagnóstico de PLJ.

## 10. DISCUSIÓN

La PLJ es una enfermedad benigna crónica que ocurre tanto en la infancia como en la adolescencia, la importancia de esta patología es que a pesar de ser de carácter benigno tiende a tener un curso clínico agresivo llegando a causar obstrucción de la vía aérea con una gran tendencia a la recidiva, además no existe un tratamiento curativo de esta enfermedad debido a su etiología viral.

En este estudio se identificaron 9 pacientes con un promedio de edad de  $9.55 \pm 5.70$ , lo que nos muestra que no existe una predisposición estadísticamente significativa por edad, debido a la dispersión amplia de nuestros resultados que van desde los 2 hasta los 17 años de edad, sin embargo en nuestro estudio se evidenció un predominio por los grupos de edad entre los 2 a 5 años y entre los 14 a 17 años, esto podría estar relacionado con el mecanismo de transmisión del VPH, para el primer grupo por la probable transmisión vertical durante el nacimiento y para el segundo grupo podría estar relacionado con el inicio de vida sexual activa y la transmisión orogenital, sin embargo no se corroboró este último antecedente. Esta estadística corresponde a estudios similares descritos donde el promedio de edad se encontró entre los 9 y 10 años de edad (17,18,20), esta similitud corrobora que esta patología se presenta tanto en infantes como en adolescentes de diferentes poblaciones mundiales.

El género predominante en este estudio fue el femenino con un 56%, sin embargo este resultado no es estadísticamente significativo, debido al número de pacientes incluidos en nuestra muestra, esto podría explicarse debido a que no se ha demostrado que la PLJ este asociada a factores hormonales, por lo que el género de los pacientes no tendría que estar relacionado con la presencia de esta patología, además en estudios similares no se ha encontrado predisposición de la PLJ por un género en específico, sin embargo dichos estudios han sido en una muestra poblacional en su mayoría menor a 20 pacientes, por lo que valdría la pena realizar estudios futuros multicéntricos para correlacionar si esta patología tiene predisposición de género.

El VPH pertenece a la familia Papillomaviridae, tiene una cápside icosaédrica, su genoma es un ADN de doble cadena de 7,900 pares de bases, siendo un virus epiteliotrófico (1). Se han identificado cerca de 180 diferentes tipos de VPH, los cuales se dividen de alto y bajo riesgo; dentro de los de bajo riesgo se encuentran los subtipos 6 y 11 entre otros, y los de alto riesgo se encuentran los subtipos 16, 18, 31, 33 entre otros.(13)

La primera demostración del VPH como agente etiológico de la papilomatosis laríngea se describió en el año de 1923 (4), sin embargo este dato se confirmó hasta la década de los 90s siendo los genotipos 6 y 11 del virus los más comúnmente encontrados en la vía aérea, mismos que son responsables del 90% de las lesiones genitales (1).

En este estudio se identificó la presencia del VPH en el 100 % de las muestras estudiadas, lo cual es estadísticamente relevante, probablemente relacionado con la técnica utilizada para su detección y tipificación, además otro factor relacionado es que en nuestro estudio se llevó a cabo la realización del PCR en muestras histopatológicas recientes de cada paciente, no mayor a 2 meses de la toma de biopsia, lo que facilita la permanencia y extracción del ADN. Este resultado es un poco mayor o igual al encontrado en estudios similares que va de un 67.3-100% (15,16,17,18,19,20), lo que demuestra que la prueba de PCR tiene gran especificidad y sensibilidad para la detección del VPH.

En este estudio de los 9 pacientes a los que se identificó el VPH, predominó el VPH 11 con un 78%, y en menor medida un 22% para el VPH 6, en ninguna muestra existió coinfección de genotipos, ni la presencia del VPH 16 y VPH 18. Debido a que se ha descrito que estos mismo genotipos de VPH están relacionados con condilomas genitales, este factor puede ser el predisponente para su transmisión en la población juvenil por vía vertical o en su defecto por vía orogenital, y por lo tanto el genotipo de VPH en laringe podría relacionarse con el genotipo genital de sus progenitores. Esta estadística corresponde con estudios previos donde sólo se identificó la presencia de los genotipos 6 y 11 en los pacientes con PLJ (15, 17, 18, 19, 20), sin embargo, en estos estudios predominó el VPH 6, excepto en el estudio realizado por Gabbott en 1997 donde predominó el VPH 11 con un 55% (15), la prevalencia del VPH 11 en nuestro estudio estuvo muy por encima del porcentaje encontrado en estudios previos (15,16,17,18,19,20), donde relacionaron este genotipo con una mayor agresividad de la

enfermedad (18), mostrando una diferencia importante en México de lo encontrado en otros países.

En México Peñaloza y col. en el 2000 analizaron la prevalencia de 7 genotipos del VPH 6, 11, 16, 31, 33, 35 y 39 en PLJ. Es de llamar la atención que ellos reportan una alta prevalencia del VPH 16 detectándolo en alrededor del 85% de los casos, la prevalencia de los genotipos 6 y 11 identificada fue menor al 50% de los casos, estos resultados contradicen otros estudios en los que la prevalencia de los genotipos 6 y 11 en la papilomatosis laríngea es muy alta (15,17,18,19,20). Es importante mencionar que la metodología de detección en éste trabajo implica la amplificación de un fragmento de 188 pb del gen E1 seguido de una digestión enzimática. Los métodos de detección que actualmente se utilizan se enfocan en la amplificación de un fragmento del gen L1, el cual se utiliza para la identificación de nuevos genotipos virales, por lo que quizás el método empleado dio como resultado falsos positivos para ciertos genotipos virales, debido a la baja especificidad del método. Sin embargo podemos aseverar que dentro de nuestro país existen diferencias regionales considerables, predominando en el centro y sur del país (Puebla, Tlaxcala y Oaxaca) el VPH 11 y en la región occidente el VPH 16, el cual no se encontró en nuestras muestras estudiadas y es considerado de alto riesgo, valdría la pena estudiar que genotipos virales se encuentran en otras regiones de México.

Se ha descrito que la PLJ tiende a ser más agresiva que la presentación inicial en adultos (4), el síntoma principal de esta enfermedad es la disfonía, sin embargo, desafortunadamente este síntoma no siempre es identificado en infantes, siendo el estridor el segundo síntoma a desarrollarse (8).

En este estudio el promedio de edad del paciente al diagnóstico fue de  $2.35 \pm 1.77$  años, con un rango que fue de los 2 meses a los 6 años de edad, lo que demuestra que existe una predisposición de inicio de esta enfermedad a edades tempranas, esto puede explicarse como se ha mencionado previamente por la vía de transmisión vertical de la enfermedad aunado a que la infección por VPH presenta un periodo transitorio y asintomático, ya que el sistema inmunitario en los infantes no está totalmente maduro, la edad al diagnóstico tiende a ser temprana, sin embargo en aquellos pacientes donde se retrasa el diagnóstico podría estar relacionado a la presentación clínica de la enfermedad,

siendo algunos síntomas difíciles de valorar en lactantes. Esta estadística corresponde a la encontrada por Juan Li en China en 2015 con un promedio de 2.4 años y similar a la edad al diagnóstico encontrada en el occidente de nuestro país en su mayoría entre 1 y 3 años de edad (19,16), y menor al promedio de edad al diagnóstico encontrado por Gabbott en Australia y Seedat en Sudáfrica con un promedio de 4 y 5.3 años de edad respectivamente (15,18), lo que corrobora la teoría descrita previamente.

Debido a que existe una tendencia a la recidiva en esta patología, el número de procedimientos quirúrgicos a los que debe someterse cada paciente, para resección de lesiones, es considerable. En este estudio se obtuvo un promedio de número de procedimientos quirúrgicos de  $12 \pm 11.56$ , estadísticamente no es concluyente debido a la amplia dispersión de estos resultados, que van desde los 2 hasta los 31 procedimientos quirúrgicos, esta dispersión podría estar relacionada con la agresividad del genotipo viral presente en cada paciente. En nuestro estudio los pacientes que tuvieron más de 15 procedimientos quirúrgicos todos presentaron el VPH 11, lo que confirma la relación de este genotipo del VPH con la agresividad de la enfermedad. Esta estadística es similar a la encontrada en estudios previos con un promedio de procedimientos quirúrgicos que fue de 4.5 a 19 cirugías (15,17,18,19), y en el occidente de México el máximo de procedimientos quirúrgicos reportados por paciente fue de 1 a 35 cirugías (16). Cabe mencionar que en nuestro estudio no se consideró la técnica quirúrgica utilizada para la resección de lesiones papilomatosas, sin embargo, en nuestro hospital solo se utiliza la técnica de resección fría convencional por laringoscopia rígida de suspensión bajo visión microscópica, ocasionalmente se utiliza láser CO2 y no contamos con terapias coadyuvantes. Sería de importancia realizar estudios posteriores para investigar si el tipo de técnica quirúrgica utilizada, para las resecciones de lesiones en ésta patología, tiene relación con la disminución de las recidivas.

Cuando la PLJ se extiende al punto de desarrollar dificultad respiratoria, la traqueostomía debe ser realizada, en nuestro estudio 56% de los pacientes eran portadores de traqueostomía, probablemente esto corresponda al predominio del VPH 11 encontrado en nuestra población, el cual se ha descrito por ser más agresivo que el VPH 6, además el 80 % de los pacientes con traqueostomía también presentaron este mismo genotipo,

lo cual es estadísticamente relevante ya que continúa corroborando que el VPH 11 está directamente relacionado con la agresividad de la enfermedad, sin embargo se requieren estudios posteriores multicéntricos para demostrar esta teoría. Esta estadística de pacientes portadores de traqueostomía es considerablemente mayor al descrito en estudios previos donde se encontró un porcentaje del 5 al 16% (16,18,19), lo que se explica debido a que en dichos estudios el genotipo de VPH predominante fue distinto al nuestro.

El modo de transmisión del VPH es aún incierta, se considera que su forma de transmisión más común en adultos es la vía sexual y la transmisión vertical ocurre durante el nacimiento en el canal del parto, siendo éste el mayor modo de transmisión en los niños, en Estados Unidos 50% de las madres de pacientes con papilomatosis laríngea juvenil presentaban lesiones por VPH en genitales, siendo la incidencia mayor en primogénitos y obtenidos por parto (1).

En nuestro estudio la vía de nacimiento predominante en los pacientes con PLJ fue el parto en un 89% y 1 paciente fue obtenido por cesárea, ningún paciente presentaba antecedente por interrogatorio en la historia clínica de madre con infección genital por VPH, sin embargo este antecedente no se corroboró con citología vaginal, a excepción del paciente cuya vía de nacimiento fue cesárea donde la madre presentó reporte de citología vaginal negativa para VPH, este mismo paciente posteriormente nos refirió antecedente de abuso sexual con transmisión orogenital, en el resto de los pacientes deducimos que la vía de transmisión probable sea de forma vertical ya que el antecedente negado de infección genital de sus progenitores no se corroboró clínicamente. Cabe mencionar que en ningún estudio similar de tipificación de genotipos se consideran este tipo de antecedentes, por lo que se necesitan estudios futuros donde se corrobore de manera directa la vía de transmisión de la enfermedad, y en el caso de no existir antecedente de probable transmisión vertical indagar sobre transmisión sexual, además sugerimos que en el caso de encontrarse antecedente de madre con infección genital por VPH, corroborar si coincide el genotipo de VPH encontrado en la madre con el encontrado en laringe del infante.

De acuerdo a nuestros resultados sugerimos realizar estudios futuros multicéntricos para esclarecer la asociación entre el genotipo del virus con el pronóstico de esta enfermedad. Teniendo este estudio como parteaguas en nuestra región del país, sugerimos iniciar líneas de investigación donde se valore el uso de terapias adyuvantes en la papilomatosis laríngea juvenil como el uso de la vacuna contra estos genotipos de VPH o el uso de antivirales.

## 11. CONCLUSIONES

- Los genotipos 6 y 11 de VPH se encuentran asociados a la PLJ. El VPH 11 predominó en un 78%.
- La edad de los pacientes que presentan esta enfermedad fue en promedio de  $9.55 \pm 5.70$ , lo cual corresponde a lo descrito en la literatura mundial.
- No hubo un predominio significativo del género, con un porcentaje mayor del género femenino con un 56%.
- El porcentaje de pacientes portadores de traqueostomía fue mucho mayor al descrito en la literatura con un 56%.
- El VPH 11 se encontró en los pacientes que tuvieron un mayor número de procedimientos quirúrgicos y en un 80% de los pacientes portadores de traqueostomía, lo cual aparenta tener relación con el número de recidivas de la enfermedad.
- La mayoría de los pacientes fueron obtenidos vía parto en un 89%, sin embargo, no se logró corroborar la transmisión vertical de la enfermedad.



## 12. PERSPECTIVAS

La PLJ es una enfermedad pobremente descrita en nuestro país, en nuestro hospital la limitante de este proyecto fue que debido a que no es un hospital de concentración pediátrica, el tamaño de muestra no pudo ser mayor, por lo tanto sugerimos realizar estudios futuros multicéntricos para esclarecer las interrogantes generadas durante la discusión de este estudio y así poder determinar con certeza la asociación entre el genotipo del VPH con el pronóstico y agresividad de esta enfermedad.

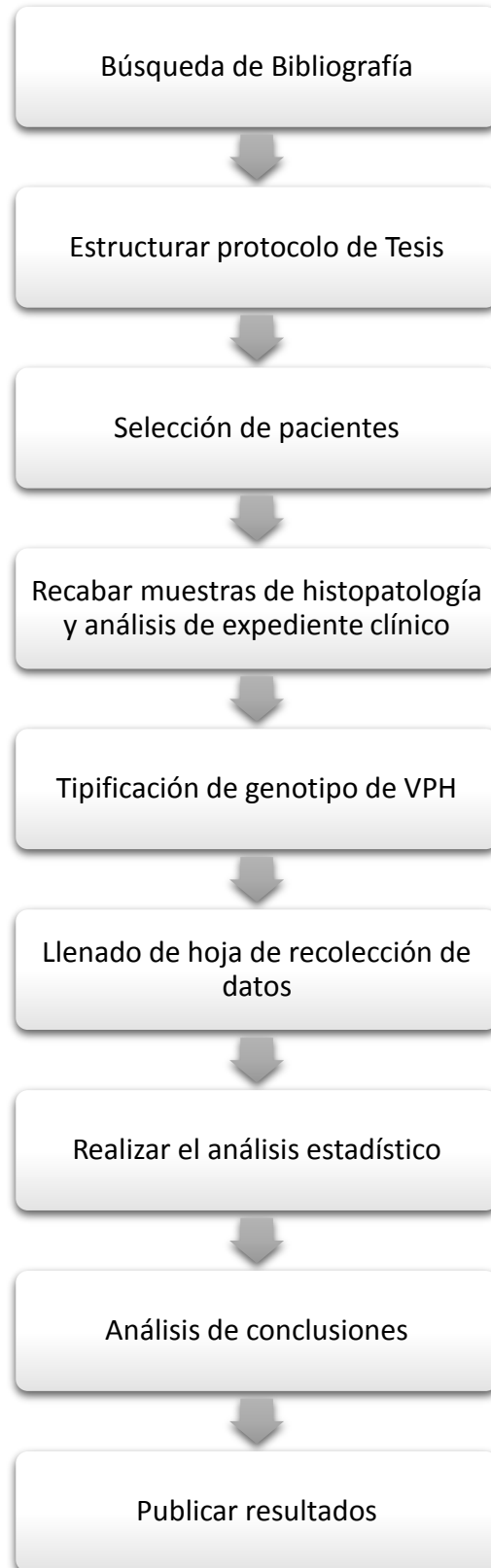
Teniendo este estudio como parteaguas en nuestra región del país, además sugerimos iniciar líneas de investigación donde se valore la técnica quirúrgica utilizada para la resección de lesiones papilomatosas en laringe y su relación con la disminución de las recidivas de la enfermedad, así como realizar estudios donde se valore el uso de terapias adyuvantes como el uso de la vacuna contra estos genotipos de VPH como Gardasil® o el uso de antivirales.

### 13. ANEXOS

#### 13.1 Cronograma de actividades

ACTIVIDAD	Jul-15	Ago-15	Sep-15	Oct-15	Nov-15	Dic-15	Ene-16	Feb-16	Mar-16	Abr-16	may-16	Jun-16	Jul-16	Ago-16	Sep-16	Oct-16	Nov-16	Dic-16	Ene-17	Feb-17	mar-17	Abr-17	may-17	Jun-17	Jul-17	Ago-17	Sept-17	
Escritura de la tesis																												
Redacción de resultados																												
Análisis de datos																												
Captura de datos																												
Desarrollo de investigación																												
Elaboración del proyecto																												
Recopilación Bibliográfica																												

## 13.2 Diagrama de flujo



### 13.3 Carta de consentimiento informado



	<b>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL</b> <b>UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN</b> <b>Y POLITICAS DE SALUD</b> <b>COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</b> <b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO</b> <b>(ADULTOS)</b>
<b>CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN</b>	
Nombre del estudio:	_____
Patrocinador externo (si aplica):	_____
Lugar y fecha:	_____
Número de registro:	_____
Justificación y objetivo del estudio:	<b>NO APLICA</b>
Procedimientos:	_____
Posibles riesgos y molestias:	_____
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	_____
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	_____
Participación o retiro:	_____
Privacidad y confidencialidad:	_____
En caso de colección de material biológico (si aplica):	
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	_____
Beneficios al término del estudio:	_____
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	_____
Colaboradores:	_____
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 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230. Correo electrónico: <a href="mailto:comision.etica@imss.gob.mx">comision.etica@imss.gob.mx</a>	
_____ Nombre y firma del sujeto  Testigo 1	_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento  Testigo 2
_____ Nombre, dirección, relación y firma	_____ Nombre, dirección, relación y firma
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio	
<b>Clave: 2810-009-013</b>	

### 13.4 Hoja de recolección de datos

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL "MANUEL AVILA CAMACHO", PUEBLA

#### DETERMINACIÓN DEL GENOTIPO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES CON PAPILOMATOSIS LARINGEA JUVENIL

Fecha: \_\_\_\_\_

Paciente: \_\_\_\_\_

NSS: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Género: \_\_\_\_\_

Edad al diagnóstico: \_\_\_\_\_

Número de intervenciones quirúrgicas: \_\_\_\_\_

Virus del papiloma humano en muestra histopatológica: Presente \_\_\_\_\_ Ausente \_\_\_\_\_

Genotipo de VPH: VPH 6 \_\_\_\_\_ VPH 11 \_\_\_\_\_ VPH 16 \_\_\_\_\_ VPH 18 \_\_\_\_\_

Traqueostomía: Presente \_\_\_\_\_ Ausente \_\_\_\_\_

Antecedente de madre con Infección genital por VPH: Presente \_\_\_\_\_ Ausente \_\_\_\_\_

Vía de nacimiento: Parto \_\_\_\_\_ Cesárea \_\_\_\_\_

## 14 BIBLIOGRAFÍA

1. Craig DS, Brian W. Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Review. *Laryngoscope* 2008;118:1236-1247.
2. Akaki MC, Guzman AR, Waller LG, et al. Reflujo gastroesofágico en papilomatosis respiratoria recurrente: incidencia e influencia en el curso clínico. *AN ORL MEX* 2013;58:146-150.
3. Sánchez G, Jaramillo R, Cuello G, et al. Human papillomavirus genotype detection in recurrent respiratory papillomatosis (RRP) in Colombia. *Head Neck* 2013;10:229-234.
4. Venkatesan NN, Pine HS, Underbrink MP. Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Otolaryngol Clin N Am* 2012;45:671-694.
5. García CR, Akaki MC, Saavedra AM, et al. Molecular subtyping of human papillomavirus in male adult individuals with recurrent respiratory papillomatosis. *Auris Nasus Larynx* 2016;43:366-371.
6. Castro OM, Quintana AS, Rodríguez NA, et al. Recurrent respiratory papillomatosis with pulmonary extension. *SPORL Journal* 2010;48:149-153.
7. Aaltonen LM, Rihkanen H, Vaheri A. Human Papillomavirus in Larynx. *Laryngoscope* 2002;112:700-707.
8. Gomes MA, Campos TD, Oliveira RG. Surgical treatment and adjuvant therapies of recurrent respiratory papillomatosis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2013;79:636-642.
9. Gutierrez CC, Moneris EG, Dolores MD, et al. Papillomas & laryngeal papillomatosis. Treatment with CO2 laser surgery. Our experience over 15 years. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2010;61:422-427.
10. Föster G, Boltze C, Pawlita M, et al. Juvenile laryngeal papillomatosis--immunisation with the polyvalent vaccine Gardasil. *LARYNGO RHINO OTOL* 2008;87:796-799.
11. Pawlita M, Gissmann L. Recurrent respiratory papillomatosis: indication for HPV vaccination?. *Dtsch Med Wochenschr* 2009;134:S100-102.

12. Mudry P, Vavrina M, Mazanek P, et al. Recurrent laryngeal papillomatosis: successful treatment with human papillomavirus vaccination. *Arch Dis Child* 2011;96:476-477.
13. Vargas SM, Estrada CR. Virus del papiloma e indicaciones de la vacuna tetravalente. *Rev Méd Costa Rica Centroamérica* 2012;604:455-459.
14. Mills A, Balasubramaniam R, Longacre T, et al. Laboratory-developed L1 sequencing and type-specific, real-time polymerase chain reaction for the detection and typing of human papillomaviruses in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *Arch Pathol Lab Med* 2013;137:50-54.
15. Gabbott M, Cossart Y, Kan A, et al. human papillomavirus and host variables as predictors of clinical course in patients with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *J Clin Microbiol* 1997;35:3098-3103.
16. Peñaloza MP, Montoya HF, Flores SM, et al. Molecular identification of 7 human papillomavirus types in recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:1119–1123.
17. Bello de Alford M, Caibe GR. Tipificación del virus del papiloma humano en papilomatosis laríngea juvenil. *Rev. Fac. Med. (Caracas)* 2001;24:62-65.
18. Seedat RY, Thukane M, Jansen AC, et al. HPV types causing juvenile recurrent laryngeal papillomatosis in South Africa. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010;74:255-259.
19. Juan L, Tian-Yu Z, Le-tian T, et al. Expression of human papillomavirus and prognosis of juvenile laryngeal papilloma. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:15521-15527.
20. Sadat EN, Hadi KM, Izadi F, et al. Human Papillomavirus (HPV) Genotype Distribution in Patients with Recurrent Respiratory Papillomatosis (RRP) in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017;18:1973-1976.

## 15. NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL

Carta Dictamen

Page 1 of 1



**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 **2101** con número de registro **14 CI 21 114 059** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO, PUEBLA

FECHA **27/05/2016**

**DRA. CLOTILDE MARGARITA ANDRADE BONILLA**

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

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

**DETERMINACIÓN DEL GENOTIPO DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO EN PACIENTES CON PAPILOMATOSIS LARÍNGEA JUVENIL.**

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-2016-2101-25
----------------

ATENTAMENTE

**DR.(A). EDUARDO RAMÓN MORALES HERNÁNDEZ**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 2101

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL