



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA  
VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADO  
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO DEL ÁREA DE SALUD**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
COORDINACION DE UMAES  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL  
GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO**

TÍTULO DE LA TESIS

**ANÁLISIS DE LA EFICACIA DE LA RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON PAPILOMA  
NASAL INVERTIDO**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN

**OTORRINOLARINGOLOGÍA**

PRESENTA

**DRA. VIRIDIANA GAMIÑO CHAVARRIETA**

**DIRECTORES**

DRA. ANASTASIA GUIESHUBA DONIS HERNÁNDEZ  
MÉDICO NO FAMILIAR

DR. JUAN MANUEL HERNÁNDEZ LOPEZ  
MÉDICO NO FAMILIAR

MASS. DRA. MARIA VIRGINIA MODESTA VELÁZQUEZ TORIZ

NÚMERO DE REGISTRO: **R-2014-2101-32**

**2015**

## DEDICATORIA

A mi Hijo Emiliano y mi esposo Mario, por su apoyo y comprensión durante mi formación. Gracias por estar siempre a mi lado y su voz constante con la frase “si podemos”. Emiliano gracias por ser mi gran inspiración.

A mis padres Yadira y Gonzalo, ya que de no ser por ustedes jamás hubiera logrado mis objetivos. Gracias por enseñarme sus principios, fortaleza y dedicación para lograr lo que nos proponemos. Gracias por enseñarme el amor por la vida, mi familia y mi carrera.

A Dios por darme la fuerza necesaria en mi vida diaria, por dar luz a mis ideas y la bondad para mi carrera.

A todos mis profesores, que han contribuido a mi aprendizaje, gracias por la confianza entregada para el manejo de nuestros pacientes, por soportar más del tiempo esperado y tener la paciencia de enseñarnos.

A mis directores de tesis, por el tiempo entregado y ayuda brindada para este trabajo.


A mis pacientes, quienes han contribuido a mi enseñanza y son el gran libro de mi formación.

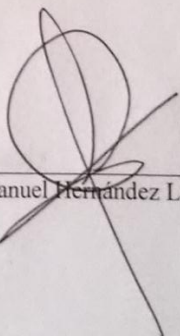
## AUTORIZACIÓN DE LA TESIS

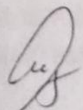
Los Doctores Anastasia Guieshuba Donis Hernández, Juan Manuel Hernández López y María Virginia Modesta Velazquez Toriz directores de la tesis titulada: **Análisis de la eficacia de la radioterapia en pacientes con papiloma nasal invertido**, de la Doctora Viridiana Gamiño Chavarrieta, hacemos constar que hemos revisado el contenido científico y la estructura metodológica, por lo que autorizamos su impresión.

ATENTAMENTE  
Puebla, Puebla a 06 de Octubre del 2014

DIRECTORES DE LA TESIS

  
Dra. Anastasia Guieshuba Donis Hernández

  
Dr. Juan Manuel Hernández López

  
Dra. María Virginia Modesta Velazquez Toriz

## **ANÁLISIS DE LA EFICACIA DE LA RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON PAPILOMA NASAL INVERTIDO**

**Dra. Gamiño Chavarrieta Viridiana.** Residente de otorrinolaringología grado 4, Dra. Donis Hernández Anastasia Guieshuba. Médico adscrito de otorrinolaringología, Dr. Hernández López Juan Manuel. Médico adscrito de radiooncología, Dra. Velázquez Toriz María Virginia Modesta. MASS y Jefa de servicio del área de rehabilitación.

Correo electrónico: [viry\\_0509@hotmail.com](mailto:viry_0509@hotmail.com), pauli\_3mayo@hotmail.com

### **OBJETIVO:**

Analizar la eficacia de la aplicación de radioterapia en pacientes con papiloma nasal invertido.

### **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Estudio analítico, intervencionista, transversal, ambispectivo, unicéntrico, ambilectivo, heterodémico, muestra no probabilística por conveniencia, realizado en el servicio de otorrinolaringología durante 2009-2014. Criterios de inclusión: pacientes con diagnóstico histopatológico de papiloma nasal invertido, irresecable, recurrente, asociado con displasia o carcinoma epidermoide, ambos sexos, todas las edades, derechohabientes del IMSS y que acepten participar en el estudio. Criterios de exclusión: pacientes con cáncer concomitante a papiloma invertido diferente a carcinoma epidermoide, cáncer en otro sitio anatómico, contraindicación para radioterapia, quienes pierdan su afiliación del IMSS, quienes deseen abandonar el estudio. A los pacientes seleccionados, se realizó tomografía computada de nariz y senos paranasales, siendo clasificados por Krouse y Cannady y enviados al servicio de radioterapia, al terminar su tratamiento solicitamos TAC de nariz y senos paranasales e interrogamos sintomatología. Las siguientes variables fueron medidas: edad, género, reporte histopatológico, grado de extensión tumoral evaluada por TAC y obstrucción nasal pre y post radioterapia y síntomas agregados posradioterapia. Para el análisis de los resultados se aplicó la prueba estadística de Wilcoxon y t pareada.

### **RESULTADOS:**

Al comparar las variables cualitativas extensión tumoral por TAC, presencia de tumor y obstrucción nasal antes y después del tratamiento, se obtuvieron los siguientes resultados para la obstrucción nasal y rinorrea  $p=0.0112$ ; extensión tumoral por TAC  $p=0.0277$  de acuerdo a la clasificación de Krouse y clasificación de Cannady se obtuvo  $p=0.0277$ , a través de la prueba histopatológica nos muestra que el 50% de los pacientes aún presentaban papiloma nasal invertido.

### **CONCLUSIONES:**

El tratamiento con radioterapia en pacientes con PI no es el ideal como primera opción, si no solo en aquellos asociados a recidivas, antecedentes quirúrgicos previos o asociados a CCE.

## ÍNDICE

1. ANTECEDENTES .....	7
1.1 Generales .....	7
1.2 Específicos.....	22
2. JUSTIFICACIÓN.....	25
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	26
4. PREGUNTA CIENTÍFICA.....	26
5. HIPÓTESIS. ....	27
5.1.-H 0. ....	27
5.2.-H 1 .....	27
6. OBJETIVOS .....	28
6.1 General .....	28
6.2 Específicos.....	28
7. MATERIAL Y MÉTODOS .....	29
7.1 Diseño del estudio.....	29
7.1.1 Tipo de estudio.....	29
7.1.2 Características del estudio .....	29
7.2 Ubicación espacio temporal .....	29
7.3 Estrategia de trabajo .....	30
7.4 Universo de trabajo .....	31
7.4.1 Población fuente .....	31
7.4.2 Población elegible .....	31
7.5 Criterios de selección .....	31
7.5.1 Criterios de inclusión .....	31
7.5.2 Criterios de exclusión.....	32
7.5.3 Criterios de eliminación.....	32
7.6 Estrategia de muestreo .....	33
7.6.1 Diseño y tipo de muestreo.....	33
7.6.2 Tamaño de la muestra.....	33
7.7 Variables .....	33
7.7.1 Definición de variables .....	36
7.8 Métodos de recolección de datos.....	39
7.9 Técnica y procedimiento .....	39
7.10 Análisis de datos .....	40

7.11 Logística .....	40
7.11.1 Recursos humano.....	40
7.11.2 Recursos materiales .....	41
7.11.3 Recursos financieros.....	41
8.RESULTADOS.....	42
9.DISCUSIÓN.....	64
10.CONCLUSION.....	71
11.CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	72
12. BIBLIOGRAFIA.....	73
13. DIAGRAMA DE FLUJO.....	76
14. ANEXOS.....	77
14.1 Hoja de recolección de datos.....	77
14.2 Cronograma de actividades.....	78
14.3 Consentimiento informado.....	79
14.4 Dictamen de autorización .....	80

## **1. ANTECEDENTES**

### **1.1 ANTECEDENTES GENERALES**

#### **Antecedentes históricos**

El primer reporte de papiloma nasal invertido en la cavidad nasal fue hecho por Ward en 1854 (1,2) Reingertz en 1935 describió en forma detallada la histología de este tumor (1,2) y Respler en 1987 relacionó su etiología con un agente viral (3). En 1991, la Organización Mundial de la Salud clasificó a los papilomas nasosinusales dentro de tres distintos subtipos histopatológicos: exofítico, invertido y oncocítico (1). El primer caso de papiloma nasal invertido en seno esfenoidal fue descrito por John et al en 2002 (2).

#### **Papiloma nasal invertido (PI)**

Es una neoplasia de origen epitelial, agresivo y multicéntrico que surge del tracto naso sinusal del epitelio scheideriano, derivado ectodérmico de la mucosa respiratoria (1-3).

El nombre invertido está justificado por el crecimiento endofítico del epitelio superficial hacia el interior del estroma adyacente (1-4).

El sitio de origen es usualmente la pared lateral de la cavidad nasal (meato medio, unión etmoidonasal, cornete medio) (5) o seno maxilar, etmoides, frontal, esfenoides y septum por orden de frecuencia (1). Desde aquí puede extenderse a sitios adyacentes incluyendo cualquier seno paranasal, nasofaringe y órbita. En orden de frecuencia son afectados seno maxilar, seno etmoidal, seno frontal, seno esfenoidal respectivamente. Los sitios de extensión más allá de la pared lateral nasal y senos paranasales en orden de frecuencia son los siguientes: nasofaringe, órbita, fosa o saco lagrimal, tejido blando de la mejilla, cavidad oral, duramadre, canal retroorbitario y zigomático (4).

El papiloma invertido, es también llamado papiloma Schneideriano, papiloma de Ewing, papiloma de células transicionales, papiloma de Ringertz, cáncer vellosa papilomatosa epitelial, tumor benigno de células transicionales (2, 6).

## **Prevalencia e incidencia**

El papiloma invertido (PI) produce una incidencia de 0.2 a 0.7 casos por cien mil habitantes (7), aunque otros estudios han demostrado incidencia de 0.75 a 1.5 casos por cada cien mil habitantes (1). Representando 0.5 a 4% de todos los tumores nasales, en los últimos años aumentado su frecuencia en relación a los tumores nasales hasta un 7% (8) y de 91 a 99% de los casos son unilaterales (1,7-9).

Los papilomas nasales invertidos son 8:1 veces más frecuente en hombres que en mujeres, con mayor prevalencia en caucásicos, entre la cuarta y séptima década de la vida, con una edad promedio de 55.8 años (1-3).

Aunque el papiloma nasal invertido es histológicamente benigno se caracteriza por un comportamiento clínico y biológico agresivo, gran potencial invasor, multicéntrico (12%), alta tasa de recurrencia hasta del 65% con un promedio 24% (1-3,6,8) y malignización 8-11% (1,6-8,10). Los tipos histológicos de transformación maligna por orden de frecuencia son carcinoma epidermoide, carcinoma verrucoso y adenocarcinoma (1). Cerca del 10% de los casos de papilomas invertidos con atipia celular están asociados con carcinoma de epidermoide (2,3,6). La recurrencia de papiloma nasal invertido se ha demostrado que es dos veces mayor, en pacientes a los cuales se ha realizado abordaje externo en comparación con abordaje endoscópico (6,8).

La participación primaria de los senos paranasales, es extremadamente rara, aconteciendo solo a 5% de los casos (2).

## **Etiopatogenia**

Existen dos características peculiares en la historia natural del PI:

1. Tendencia a la recurrencia después del tratamiento radical.
2. Potencial riesgo de transformación maligna (11).

El mecanismo fisiopatológico del crecimiento del papiloma nasal invertido no está bien definido, pero puede involucrarse la inflamación crónica, infección viral y otros



procesos moleculares (7), se han descrito varias teorías, entre las más aceptadas se encuentran las siguientes:

La teoría principal sobre la etiología de papiloma invertido, propone que la membrana Schneideriana, que forma la mucosa del tracto nasosinusal, se origina de la invasión ectodérmica de la placoda olfatoria. Esta membrana entonces sufriría un número de cambios estructurales, que causarían una predisposición mayor para diferenciación neoplásica (2).

La expresión de los niveles de factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF) y su receptor, c-Met estuvieron aumentados en pacientes con papiloma nasal invertido, relacionándolos a ellos con la proliferación de éste (4).

Numerosos marcadores de proliferación epidérmica y de la apoptosis han sido investigados. Uno de los marcadores en proliferación más extensamente estudiados es el antígeno Ki-67, una proteína nuclear encontrada en fases activas del ciclo celular, G1, S, G2 y M pero ausente en G0 (fase de reposo). Desafortunadamente el papel de la angiogénesis y la inhibición de la apoptosis en el papiloma invertido (PI) aún no está bien determinado (7).

La angiogénesis es un proceso complejo y de múltiples etapas para el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos de vasos ya existentes, y ello es regulado por un juego complicado de muchos factores pro y anti angiogénicos, como el antígeno CD34. Su papel es especialmente notable en el crecimiento de tumores sólidos y metástasis (7).

La intensidad de la angiogénesis puede ser estimada directamente por la medición de la expresión de los marcadores de células endoteliales, tales como factor VIII, aglutinina *Europaeus ulex 1*, CD31 y antígenos CD34. También se puede evaluar indirectamente por las pruebas de factores de crecimiento proangiogénico, tales como factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos básico y factor de crecimiento de los hepatocitos (7).

La apoptosis es un proceso programado y activo que conduce a la muerte de las células y ello juega un papel importante en la eliminación de células dañadas o innecesarias. Por lo tanto constituye una parte vital de la homeostasis de los tejidos, embriogénesis y oncogénesis.

La apoptosis es regulada por la familia de proteínas Bcl-2, entre ellas la proteínas proapoptóticas, tales como Bax/Bak y BH3-solo proteínas (Bad, Bik, Bim y Bid), y proteínas antiapoptóticas, tales como Bcl-xl, Bcl-2, Bcl-w y Mcl-1.

La proteína Bcl-2 es una proteína de 25-kDa codificada por el gen bcl-2. Esta proteína inhibe la vía intrínseca apoptótica sobre todo por que controla la permeabilidad de la membrana mitocondrial y libera el citocromo C.

La proteína Bcl-2 también regula el almacenamiento del calcio, lo cual puede afectar la apoptosis por los niveles intracelulares, en la membrana del retículo endoplásmico.

En un estudio realizado a 46 pacientes, 18 de los cuales tenían PI y 9 carcinoma de células escamosas (CCE) se encontró expresión de CD-34, Bcl-2 y antígeno Ki-67 (7).

Antígeno CD34 mayor en PI que en Rinosinusitis Crónica, pero menor que en CCE, con una  $p < 0.001$  y una mayor expresión de proteína Bcl-2 y antígeno Ki-67 en CCE en relación a PI (7).

En los pacientes con PI recurrente se ha observado una expresión mayor de antígeno CD-34 y no existe diferencia entre la expresión de proteína Bcl-2 y antígeno Ki-67 ( $p < 0.05$ ).

Existe correlación entre Bcl-2 y antígeno Ki-67 en PI y CCE, esto puede sugerir que un desequilibrio entre el aumento de la proliferación de células epiteliales y la disminución de la apoptosis, la cual es inhibida por la vía de la oncoproteína Bcl-2 juega un papel importante (7).

El antígeno nuclear de proliferación celular (PCNA) y ki-67 aumentados, al igual que la disminución de la expresión de la proteína bax proapoptótica y caspasa 8 en PI también ha sido observado.

Estudios han sugerido que la proliferación es más importante en PI que la apoptosis. También se ha demostrado que el incremento de antígeno Ki-67, pero no, de la expresión Bcl-2, puede contribuir a riesgo elevado de transformación maligna de PI.

La angiogénesis en PI es medida por el antígeno CD 34 y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). La sobre expresión de VEGF y la osteopontina, se asocia con la gravedad clínica y crecimiento del PI (4). De igual forma, se ha reportado que una mayor actividad proliferativa medida por Ag ki-67 y PCNA, la pérdida de queratina en las células basales y niveles elevados de antígeno de carcinoma de células escamosas se asocia a recurrencia (7).

Se ha observado una sobre expresión de p-53 en papilomas invertidos con diferenciación a malignidad (4,10).

El virus del papiloma humano (VPH) de los subtipos 6/11 y 16/18, han sido detectados en muestras de papiloma nasal invertido, los últimos han demostrado un aumento significativo para displasia en pacientes con papiloma invertido así como su transformación maligna (1,2). Por tal razón se han asociado con la patogénesis de la enfermedad, ocurre en aproximadamente un 16.9% de todos los papilomas invertidos, aunque existen algunos reportes del 33-42% (8) y 65.3% del papiloma exofítico (3,4). Ocasionalmente se ha detectado VPH 57. No se han reportado detecciones para VPH 31/33/35/42/45/51/52/56/58 en los pocos estudios realizados en relación a VPH y IP (3).

Se ha documentado una disminución significativa en la expresión de p-21 y p-53 en pacientes con papilomas nasales invertidos positivos a VPH 16/18. Esto puede demostrar un factor de riesgo para desarrollar displasia o carcinoma epidermoide en estos pacientes (4).

Estudios previos han reportado que una sobre expresión de Bcl-2 puede estar implicando una resistencia a la apoptosis asociada con oncoproteínas E6, E7 del VPH y de este modo contribuir a la etiopatogenia de PI.

Otras posibles etiologías son: asociación hasta en un 62% a origen inflamatorio y/o rinosinusitis crónica, aunque esta asociación es considerada más una situación casual que un agente etiológico <sup>(1)</sup>, exposición a sustancias tóxicas, procesos alérgicos, virus del Epstein Barr (2).

### **Histopatología**

Deriva de la mucosa respiratoria de la cavidad nasal y senos paranasales. Es un crecimiento endofítico del epitelio superficial de tipo escamoso estratificado (sitio de transición) hacia el interior del estroma adyacente, este epitelio prolifera y se convierte a metaplásico, originando varios patrones histológicos (con microquistes internos), responsables del alto potencial de malignidad.

En 1991 la organización mundial de la salud clasifico los papilomas rinosinuales en tres tipos histológicos.

1. Fungiforme o exofítico: que se deriva del septum anterior y tiene un aspecto macroscópico de una verruga común (2).
2. Invertido: suele originarse en la pared lateral nasal, en el cornete medio, en el meato medio o en el etmoides y sólo un 10% se localizan en el septo nasal <sup>(2,12)</sup>. El aspecto macroscópico es de lesiones voluminosas con calidad traslucida, lisas, superficie irregular, crecimiento exofítico, papilar o prolongaciones digitiformes. Histológicamente el epitelio superficial tiene un crecimiento invertido o un patrón de crecimiento endofítico. Se observan lechos de epitelio escamoso engrosado, con crecimiento por debajo y dentro del estroma, lo que puede cambiar de estroma fibroso a mixomatoso. Existe aumento de la celularidad pero mantiene su polaridad y uniformidad nuclear; su actividad mitótica puede ser vista pero está generalmente limitada al estrato basal y parabasal. Los quistes o

microquistes intraepiteliales son comunes y las glándulas seromucosas están típicamente ausentes (12). En las zonas donde está presente la maduración escamosa y en capas superficiales pueden notarse los coilocitos, cuando existe asociación VPH (6).

3. De células cilíndricas, oncocíticas o columnar: que deriva de la pared lateral nasal y del meato medio.

Durante años se han considerado como más frecuentes los exofítico (50%), localizados predominantemente en la región septal anterior. Sin embargo el papiloma invertido se ha reportado con una incidencia del 70% (3,8).

Las características más importantes de PI en su propensión a recurrencia o transformación maligna son: involucro al seno frontal, tabaquismo y factores histopatológicos como: índice mitótico alto, hiperplasia de epitelio escamoso e hiperqueratosis (1,6-9).

La asociación del PI y CCE, puede ser sincrónico al momento del diagnóstico en un 7.1% ó metacrónico posterior a la cirugía de PI en un 3.6% (6,9,11).

Las recidivas aumentan las posibilidades de malignización (4).

### **Signos y síntomas**

El tumor nasal usualmente tiene presentación unilateral, generalmente manifestado como obstrucción nasal.

Otros signos y síntomas inespecíficos que acompañan la obstrucción nasal unilateral (98%) son: descarga nasal y dolor o presión facial (31%), epistaxis (17%), cefalea frontal (14 %), epifora (7%), trastornos olfatorios (4%) (1,2,4).

La duración de los síntomas varía de semanas hasta más de 45 años (4).

El tumor puede extenderse por fuera de la cavidad nasal en 7% de los casos, en 3% de los casos éste se extiende hacia nasofaringe y menos del 2% a fosa intracraneal y pterigopalatina.

## **Diagnóstico**

El diagnóstico se lleva a cabo por historia clínica, examen otorrinolaringológico y examen de imagen. La tomografía computada y la imagen por resonancia magnética de las cavidades nasales y senos paranasales son importantes para evaluar el tamaño, extensión y relaciones anatómicas del tumor.

La biopsia de la lesión con estudio histopatológico establece el diagnóstico definitivo (2,6,9).

### **Tomografía computada de nariz y senos paranasales.**

Sugiere la presencia de papiloma invertido cuando hay una imagen con densidad similar a tejidos blandos, heterogénea, presente en todo el meato medio hasta el antro maxilar adyacente, a través de un ostium maxilar ampliado, tales imágenes pueden contener áreas de hiperdensidad (calcificaciones y/o esclerosis) o deformidades en el hueso de la pared del seno afectado (6,13). El adelgazamiento o remodelación del hueso adyacente puede ser visto de manera progresiva a medida que va creciendo, esto es visto más comúnmente en la pared medial del seno maxilar y la lámina papirácea (1). Zonas de osteítis o hiperostosis en la pared ósea de los huesos afectados son vista con frecuencia, el mecanismo por el cual el PI puede causar esta reacción ósea puede ser posiblemente secundaria a la secreción del péptido morfogénico ósea de las células del tumor <sup>(1)</sup>; las zonas de osteítis no son específicas para identificar el sitio de origen pero habitualmente la zona de hiperostosis si lo determina (1,6,13,14). La TAC preoperatoria predice el sitio de origen correcto en un 95% de los casos (1).

### **Imagen con resonancia magnética.**

Proporciona una evaluación más precisa de los límites y sitios de extensión del tumor. Lo diferencia de tejido inflamatorio adyacente y este es también el estudio de elección para el seguimiento posoperatorio. La IRM con T1 pesado o T1 pesada con supresión de grasa evalúa mejor los casos de invasión a tejidos vecinos, tales como la órbita, nasofaringe y sistema nervioso central (2). Se

observa una imagen iso o hiperintensa en relación a músculo en papilomas invertidos (6,15). En T2 pesado el tumor aparece como una señal intermedia y el tejido inflamatorio como una señal hiperintensa (6). El medio de contraste no puede diferenciar papilomas invertidos de otros tumores nasosinuales (2).

### **Clasificación**

Krouse, propuso estadificación del papiloma invertido en cuatro grupos basado en la invasión del tumor a los senos paranasales y su posible transformación maligna. Se han diseñado varios sistemas de estadificación para el PI como la clasificación de Han (2001), Cannady (2007), sin embargo la más utilizada continúa siendo la clasificación de Krouse y Cannady (2-5,8,14,16,17).

<b>SISTEMA DE ESTADIFICACION DE KROUSE (2000)</b>	
<b>Etapa</b>	<b>Definición</b>
<b>I</b>	Tumor limitado a la cavidad nasal.
<b>II</b>	Extensión al seno etmoidal y/o exposición a la zona superior y medial del seno maxilar. Involucra el complejo osteomeatal con o sin la cavidad nasal.
<b>III</b>	Extensión a la zona inferior y lateral del seno maxilar y/o extensión del seno frontal o esfenoidal. Con o sin zonas del grupo II.
<b>IV</b>	Extensión por fuera de la cavidad nasal o senos paranasales y/o asociado a malignidad.

<b>Sistema de Cannady (2007)</b>	
<b>Grupo A</b>	Papiloma invertido confinado a la cavidad nasal, senos etmoidales o pared maxilar medial
<b>Grupo B</b>	Papiloma invertido con involucro a cualquier pared del seno maxilar( otras más que la pared medial) o seno frontal o seno esfenoidal.
<b>Grupo C</b>	Papiloma invertido con extensión más allá de los senos paranasales.

### **Tratamiento**

Quirúrgico, en el pasado se usaba rinotomía lateral, con resección media facial o maxilectomía medial con resección en bloque del tumor. Durante los 80's, con las cirugías endoscópica nasosinusal, los procedimientos se convirtieron menos invasivos; sin embargo, durante los primeros años había un incremento en las tasas de recurrencia del tumor, lo que contraindicaba un enfoque endoscópico en relación con el acceso externo (2-4). Durante los últimos años, con el perfeccionamiento de las técnicas endoscópicas, diagnóstico en etapas más tempranas del PI, así como la evaluación preoperatoria de TAC y RM, la recurrencia por abordaje endoscópico ha ido disminuyendo e incluso la recurrencia por abordaje externo, ha sido incluso reportada por algunos artículos al doble en relación al abordaje endoscópico (6,8,14).

Se han propuesto los siguientes abordajes endoscópicos para PI extensos: etmoidectomía, maxilectomía medial endonasal, frontoesfenoidectomía está última en combinación con abordaje externo como osteoplástica frontal (14).

Stankwigzs en 1993, propuso la cirugía endoscópica solo en los casos de enfermedad unilateral sin características de malignidad, confinadas al meato medio y el cornete medio. Oikawa et al., defendió la cirugía endoscópica para



tumores en estadio 1 y 2 (limitados a la cavidad nasal o seno etmoidal y senos maxilares (2).

Las contraindicaciones de la cirugía endoscópica incluyen: erosión de la base del cráneo, extensión intradural, extensión intraorbitaria, abundante tejido de cicatrización de la cirugía anterior, y/o asociación a carcinoma de células escamosas (4).

La radioterapia es controversial, Weissele y Terance, solo la han indicado para tumores benignos inoperables o lesiones con múltiples recurrencias. Jankowski defiende la RT cuando el papiloma invertido que está asociado con carcinoma (2,4), otra indicación es un PI con resección quirúrgica incompleta (18).

Las técnicas de radioterapia y la dosis fraccionada por horario, son esencialmente las mismas que aquellas usadas para carcinomas de la cavidad nasal y senos paranasales. Los pacientes son tratados a dosis diaria a 1.2 Gy por fracción, hasta 64.8 a 74.4 Gy con un mínimo de 6 horas de intervalo interfacción. En pacientes con enfermedad grave o márgenes positivos microscópicamente reciben 74.4 Gy, a pesar de si se identifica un carcinoma epidermoide sincrónico. Los pacientes con márgenes negativos reciben 64.8 a 72 Gy que depende de la percepción adecuada de la resección (4).

Se han empleado dosis promedio en algunas revisiones de 47 a 56 Gy, en pacientes con PI + displasia o CCE, mostrando buenos resultado (18).

La radioterapia con haz de protones puede ser empleada para ofrecer impulso en el tratamiento, para reducir aún más la dosis en los tejidos normales y disminuir los riesgos tardíos de las complicaciones (4).

La evaluación tomográfica posterior al término de radioterapia, se sugiere 3 a 6 meses después de la última dosis (18).

La recurrencia del tumor usualmente pasa en los primeros dos años; sin embargo, en 17 % de los casos pasa después de 6 años de evolución, lo que justifica el seguimiento de los pacientes por más de 6 años.

## **RADIOTERAPIA**

El agente terapéutico de la radioterapia son las radiaciones ionizantes, bien de origen natural o artificial. Por el efecto de la ionización se produce depósito de la energía de las radiaciones en los tejidos irradiados que absorben dicha energía. La energía absorbida es la dosis y se mide en unidades de trabajo por unidad de masa: julios/kg (Gray- Gy ) o ergios/g (Centigray –cGy) (19, 20).

Las radiaciones ionizantes pueden ser de naturaleza electromagnética (rayos X y radiación  $\gamma$ ) o corpuscular (electrones, radiación  $\beta$  y partículas pesadas) (19-20).

### **Bases biológicas**

Como consecuencia de la ionización se producen cambios en la estructura química del medio biológico irradiado. Se clasifica la acción de la radiación sobre la célula en directa e indirecta según el lugar en que se produzcan estos cambios.

El mecanismo directo se produce cuando se ionizan las macromoléculas celulares: por ejemplo el ADN, proteínas o enzimas celulares.

El mecanismo indirecto se produce cuando se ionizan el medio en el que están suspendidas las moléculas, formándose radicales libres que dañan a las moléculas.

Los mecanismos de lesión celular producen tres tipos de lesiones:

1. Muerte en interfase, en la que la célula muere antes de entrar en la mitosis.
2. Retraso en la división, en el que se afectan fundamentalmente las células que están en la fase más sensible del ciclo celular (G2) retrasando su progresión en la mitosis.
3. Fallo reproductivo, en el que las células pierden su capacidad de dividirse tras la irradiación.

Las células son tanto más sensibles cuanto más indiferenciadas son, cuanto mayor es su actividad mitótica y cuanto más tiempo conservan la capacidad de

dividirse. La acción de las radiaciones ionizantes se produce tanto en las células sanas como en las tumorales.

Ciclo celular. Las células son más radiosensibles cuando se irradian en las fases G2 y M del ciclo celular, menos sensibles en la fase G1 y radiorresistentes durante la fase S.

Reparación intracelular. La respuesta celular a la irradiación es el intento de reparación enzimática de las lesiones radioinducidas (19,20).

### **Transferencia lineal de energía (TLE), dosis, tasa de dosis, fraccionamiento y tiempo.**

1. Transferencia lineal de energía (TLE) es la energía depositada por unidad de longitud se expresan en KeV/micra. Es una función que depende de las propiedades físicas de la radiación (masa y carga). Las radiaciones ionizantes más empleadas en RT (rayos X, radiación  $\gamma$ , electrones y radiación  $\beta$ ) tienen valores bajos de transferencia lineal de energía y por lo tanto depositan poca energía por unidad de longitud recorrida.
2. Dosis. La dosis administrada equivale a la cantidad de energía absorbida.
3. Tasa de dosis. Es la cantidad de energía cedida al medio por unidad de tiempo (cGy/minuto). Una tasa de dosis alta significa que la dosis correspondiente a cada sesión de tratamiento se administra en un tiempo muy corto; por lo tanto, las radiolesiones se acumulan en un tiempo muy breve y esto también sobrecarga la capacidad de la reparación celular; como consecuencia se incrementa la muerte celular. Contrariamente una baja tasa de dosis facilita la reparación celular. La experiencia clínica, ha demostrado que la baja tasa de dosis favorece más la reparación de las células de los tejidos sanos que la de las células tumorales.
4. Fraccionamiento. En la radioterapia externa la dosis total (D) se divide en un número determinado (n) de fracciones (sesiones) de una magnitud determinada (d), de tal forma que  $D = (n) \times (d)$ . Esta dosis (D) se administra

durante un tiempo total dado (t). El tipo de fraccionamiento más empleado en la radioterapia curativa denominado, convencional, consiste en la división de la dosis total en fracciones de 1.8-2Gy, que se administran una vez al día, durante 5 días a la semana. El fraccionamiento de la dosis favorece la reparación celular, y por lo tanto, facilita la repoblación tisular, aprovecha la sincronización celular (reagrupamiento por bloqueo en G2) y favorece la re oxigenación de las células tumorales.

5. Tiempo. El efecto biológico y terapéutico de una dosis de radiación dada depende del tiempo en el que se administre cada fracción (sesión) de tratamiento y del tiempo total transcurrido desde el inicio hasta el final de todo el tratamiento (tiempo de prostración) (19,20).

### **Procedimiento de radioterapia**

El objetivo de la RT es administrar una dosis suficiente y homogéneamente distribuida en el tumor minimizando los efectos secundarios en los tejidos sanos vecinos.

El proceso de conocer cuánta dosis y como se distribuye se denomina dosimetría clínica, y requiere una serie de cálculos asistidos por ordenador. Se puede realizar dosimetría en dos o tres dimensiones. La dosimetría 3D ofrece una información más real, pero su ejecución consume bastante tiempo y requiere disponer de gran número de cortes de TC. No obstante, permite al radioterapeuta disponer en el ordenador de planificación de una imagen tridimensional del paciente y de los haces de radiación que, en muchos casos permite aumentar la dosis en el tumor y minimizarla en los tejidos sanos vecinos. Una vez terminada a dosimetría, el paciente está en condiciones de iniciar el tratamiento (19,20).

### **Efectos secundarios.**

Efectos secundarios de la radioterapia en la esfera de ORL.

Los efectos secundarios de la RT, sobre los tejidos sanos pueden dividirse en agudos y crónicos:

1. Agudos. De aparición precoz, habitualmente sobre la segunda semana de irradiación y reversibles para dosis moderadas 50Gy. Se presenta como un cuadro inflamatorio inespecífico y son la manifestación de la toxicidad de los tejidos de renovación rápida (piel y mucosas). Las glándulas salivales, presentan precozmente hiposalia y una disminución de pH de la saliva.
2. Crónicos. Tardíos, normalmente a partir del tercer mes tras concluir la radioterapia, permanentes, espontáneamente irreversibles. Aparecen como un cuadro degenerativo (fibrosis, distrofias, atrofas, úlceras tórpidas, necrosis) en relación con la afectación de los tejidos de renovación lenta (endotelio vascular, tejido conectivo, músculo y hueso adulto). Los tejidos de renovación lenta que reciben dosis elevadas (>60Gy) pueden evolucionar a la toxicidad (19,20).

## 1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Se realizó una revisión minuciosa sobre trabajos de investigación referente al tema los cuales se llevaron a cabo en otros países.

El análisis detallado de los resultados muestra la utilización de radioterapia en papiloma nasal invertido, incluyendo aquellos tumores recurrentes, irreseccables, con resecciones subtotales, asociados a displasia o carcinoma de células escamosas.

En el primer estudio titulado: Manejo del papiloma invertido de la cavidad nasal y senos paranasales: importancia de la terapia de radiación, publicado en 1993. En el cual se incluyeron 25 pacientes para terapia de radiación, de los cuales 7 pacientes con diagnóstico de PI y 18 pacientes con papiloma invertido asociado a carcinoma de células escamosas invasivo, los cuales en su mayoría involucraban senos paranasales y sitios adyacentes a la cavidad nasal. Los 25 pacientes fueron tratados con mega voltaje, 24 pacientes fueron irradiados empleando 60 unidades de cobalto, 1 paciente fue sometido a radiación con 160MeV con haz de protones, 6 de 7 pacientes con papiloma invertido lograron control local, solo un paciente requirió resección adicional por persistencia de enfermedad. De los 18 pacientes con papiloma invertido asociado con carcinoma de células escamosas, 17 fueron localmente controlados después de la radioterapia y uno presentaba tumor persistente. Un paciente tuvo falla local posterior a 3 años del tratamiento. En la mayoría de los casos la terapia de radiación fue bien tolerada por los pacientes (21).

El segundo estudio: Terapia de radiación en papilomas invertidos de la cavidad nasal y senos paranasales, publicado en el 2000. Éste estudio se realizó a 10 pacientes con papilomas de la cavidad nasal y senos paranasales recurrentes o asociados a carcinoma de células escamosas, 9 de 10 pacientes tenían una o más recurrencias antes de haber recibido radioterapia, de los cuales 3 pacientes

fueron tratados únicamente con radiación y 7 pacientes recibieron cirugía y radiación (preoperatoriamente 1 paciente y 6 pacientes en el posoperatorio).

De los 10 pacientes, 8 pacientes tenían papilomas invertidos (3 concomitantes con carcinoma de células escamosas) y dos pacientes tenían papilomas de células cilíndricas.

Solo 4 pacientes desarrollaron recurrencia local a los 1.5, 6.5, 12 y 13 años después del tratamiento, ninguna evidencia de recurrencia fue observada en 6 pacientes después del tratamiento, 4 pacientes murieron de enfermedades interrecurrentes. Ningún paciente desarrollo alguna transformación maligna.

Solo un paciente presento complicaciones, una área de exposición ósea en la órbita que necesito desbridamiento (22).

El tercer estudio fue sobre terapia de radiación para papiloma invertido sinonasal, publicado en el 2013. Se realizó un análisis retrospectivo incluyendo a 13 pacientes, durante los años de 1969-2008, 12 pacientes con papiloma nasal invertido avanzado o recurrente y 1 paciente con papiloma cilíndrico, todos fueron tratados con terapia de radiación. La edad promedio para la terapia de radiación fue de 53 años.

Encontramos que 9 pacientes recibieron terapia de radiación posoperatoria, 3 pacientes terapia de radiación definitiva y uno recibió terapia de radiación preoperatoria. Solo 10 pacientes fueron tratados con modalidad combinada, de los cuales a un paciente se le realizó resección cráneo-facial y a 9 pacientes resección abierta.

Los 13 pacientes recibieron una dosis de radioterapia media de 65Gy (rango 45.3-70.4 Gy), dividida en 2 y 1 fracción diarias. En cuanto a los resultados: se dio seguimiento a los pacientes por 16.2 años. Determinaron una tasa de supervivencia global a 15 años del 62% y una relativa de 82%. La tasa de control global a quince años local y regional fue de 45% y 73%. La tasa de control local-regional a quince años para papiloma invertido fue 80% y papiloma invertido-carcinoma de células escamosas 16%. La tasa de supervivencia global a quince años para papiloma invertido solo, fue de 40% y papiloma invertido-carcinoma de

células escamosas fue de 50%. En cuanto las complicaciones por radioterapia se encontraron las siguientes: solo una severa que fue radionecrosis del sistema nervioso central grado 3, mucositis grado 1-2 (61%), dolor (46%), conjuntivitis (31%), xerostomía (31%), epifora (31%) y anorexia (31%). Finalmente concluyeron que la radioterapia es una opción de tratamiento para papiloma invertido con múltiples recurrencias, asociados con carcinoma de células escamosas, resección incompleta del papiloma invertido. Las complicaciones severas por radioterapia son mínimas, pero a pesar de esto el papiloma invertido y su recurrencia local sigue siendo un desafío considerable (23).



## 2. JUSTIFICACIÓN

En los últimos años se ha notado un incremento considerable en la frecuencia del papiloma nasal invertido, del cual no hay estudios relevantes sobre el padecimiento en nuestro país, de ahí la importancia de investigar sobre la patología, ya que es un tumor benigno de nariz y senos paranasales con comportamiento agresivo, recurrente y tiene un riesgo elevado de malignizar a un carcinoma epidermoide. Durante años se ha considerado como tratamiento de primera elección la resección quirúrgica abierta o endoscópica. Sin embargo en el hospital de especialidades de Puebla, centro médico nacional Manuel Ávila Camacho se han presentado casos de papilomas invertidos recurrentes, papilomas invertidos asociados a carcinoma de células escamosas, papilomas invertidos irresecables en los cuales un procedimiento quirúrgico no sería suficiente. El empleo de la radioterapia ha demostrado resultados favorables aún en aquellos pacientes que no han sido sometidos a cirugía, disminuyendo la recurrencia y evolución a carcinoma epidermoide, así como disminuyendo el tamaño tumoral casi hasta la resolución. El último estudio reportado fue en el 2013 y en nuestro país no se ha realizado un estudio. Es por ello que se hace necesario indagar sobre eficacia de la radioterapia en pacientes con papiloma nasal invertido.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En el servicio de otorrinolaringología del hospital de especialidades de Puebla, unidad médica de alta especialidad, Manuel Ávila Camacho se ha incrementado el número de pacientes con diagnóstico de papiloma nasal invertido en los últimos años. Algunos de los cuales han sido tratados con radioterapia preoperatoria, solo aquellos considerados como tumores irresecable o bien quienes cuentan con alguna contraindicación médica para la cirugía; la radioterapia posoperatoria empleada en aquellos con papilomas invertidos recurrentes, antecedentes quirúrgicos previos o asociado a carcinoma de células escamosas. Sin embargo, el tratamiento médico establecido en cada uno de estos pacientes a quedado a juicio medico de cada uno de los especialistas involucrados en esta patología y no existe una evaluación de los resultados obtenidos en pacientes con esta patología a los cuales se les ha aplicado radioterapia. Por esto se decidió realizar un trabajo que evaluara la eficacia de la radioterapia en pacientes con papiloma nasal invertido.

### **4. PREGUNTA CIENTÍFICA**

¿Cuál es la eficacia de la radioterapia en pacientes con papiloma nasal invertido?

## **5. HIPÓTESIS**

### **5.1 H0**

La radioterapia no es eficaz para el tratamiento en pacientes con papiloma nasal invertido.

### **5.2 H1**

La radioterapia es eficaz para el tratamiento en pacientes con papiloma nasal invertido.

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1 OBJETIVO GENERAL**

1. Analizar la eficacia de la aplicación de radioterapia en pacientes con papiloma nasal invertido.

### **6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar la presencia de papiloma nasal invertido antes y después de la aplicación de la radioterapia.
2. Identificar por medio de tomografía axial computarizada la extensión del papiloma invertido en la cavidad nasal, senos paranasales y regiones adyacentes antes y después de la aplicación de radioterapia.
3. Fundamentar el diagnóstico a través de la biopsia del tumor nasal y su estudio histopatológico.
4. Determinar la presencia de obstrucción nasal antes y después de la aplicación de radioterapia.
5. Determinar la presencia de rinorrea antes y después de la radioterapia.
6. Determinar la presencia de epistaxis antes y después de la radioterapia.
7. Determinar la presencia de algia facial antes y después de la radioterapia.

## **7. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **7.1 DISEÑO DEL PROYECTO**

#### **7.1.1 Tipo de estudio**

Analítico

#### **7.1.2 Características del estudio.**

Intervencionista, transversal, ambispectivo, unicéntrico, ambiléctivo, heterodémico.

### **7.2 UBICACIÓN ESPACIOTEMPORAL**

El estudio se llevó a cabo en el servicio de Otorrinolaringología del Hospital de Especialidades de Puebla Manuel Ávila Camacho, (UMAE) en un período de tiempo de febrero del 2012 a marzo del 2014 en pacientes con diagnóstico histopatológico y tomográfico de papiloma nasal invertido, ambos sexos y de todas las edades que ingresen a la consulta externa de esta especialidad.

### 7.3 ESTRATEGIA DE TRABAJO.

1. A los pacientes elegidos por conveniencia por anamnesis completa con diagnóstico de probable papiloma nasal invertido, se realizó rinoscopia anterior completa.
2. Se tomó biopsia para confirmación histopatológica del diagnóstico.
3. Se solicitó tomografía axial computarizada contrastada para valorar extensión del tumor nasal.
4. Se recabaron números de afiliación, se identificaron y revisaron los expedientes clínicos.
5. Una vez confirmado diagnóstico de papiloma nasal invertido, recurrencia de papiloma nasal invertido, papiloma nasal invertido con displasia o carcinoma epidermoide, se determinó el grado de extensión y compromiso de estructuras adyacentes y se envió al servicio de radioterapia.
6. Los pacientes firmaron un consentimiento informado en el cual se les explicó los riesgos y beneficios de la radioterapia. Se dio continuidad en la consulta externa donde se evaluó la eficacia de la radioterapia con evaluación radiológica, clínica e histopatológica.
7. Se recopilaron los datos, donde se llevó un análisis estadístico descriptivo y analítico, por medio de la prueba de Wilcoxon.

## **7.4 UNIVERSO DE TRABAJO.**

### **7.4.1 Población fuente.**

Pacientes del Hospital de Especialidades Centro médico nacional General de División Manuel Ávila Camacho UMAE Puebla.

### **7.4.2 Población elegible.**

Pacientes con diagnóstico de papiloma nasal invertido del departamento de otorrinolaringología en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional General de División Manuel Ávila Camacho.

## **7.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN.**

### **7.5.1 Criterios de inclusión.**

1. Pacientes con diagnóstico histopatológico de papiloma nasal invertido, irreseccable, recurrentes y asociado con displasia o carcinoma epidermoide.
2. Pacientes derechohabientes del IMSS.
3. Pacientes de ambos sexos.
4. Pacientes de todas las edades.
5. Pacientes que aceptaron participar en el estudio y firmaron la carta de consentimiento informado.

### **7.5.2 Criterios de exclusión.**

1. Pacientes con cáncer concomitante diferente a carcinoma epidermoide asociado a papiloma nasal invertido.
2. Pacientes con diagnóstico de cáncer en otro sitio anatómico, al momento del diagnóstico y evaluación de pacientes con papiloma nasal invertido.
3. Pacientes que durante la evaluación y simulación de la radioterapia haya surgido contraindicación para está.
4. Pacientes con expediente incompleto.
5. Pacientes que pierdan su afiliación al IMSS.
6. Pacientes que deseen abandonar el estudio.

### **7.5.3 Criterios de eliminación.**

1. Pacientes con enfermedades que contraindiquen el empleo de radioterapia.



## 7.6 ESTRATEGIA DE MUESTREO

### 7.6.1. Diseño y tipo de muestreo.

No probabilístico a conveniencia.

### 7.6.1 Tamaño de la muestra.

Se tomó una muestra conveniente de pacientes consecutivos que cumplieron con los criterios de inclusión. Con un total de 8 pacientes.

## 7.7 VARIABLES

VARIABLES DE POBLACIÓN				
Variable	Tipo	Escala	Escala unidad de medición	Equipo
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años	_____
Género	Cualitativa	Nominal binaria	Femenino Masculino	_____

<b>VARIABLES DEL ESTUDIO</b>				
<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidad de medición</b>	<b>Equipo</b>
Papiloma nasal invertido	Cualitativa	Nominal binaria	Presente Ausente	_____
Extensión tumoral por clasificación de Krouse	Cualitativa	Ordinal	Etapas I,II, III,IV	TAC
Extensión tumoral por clasificación de Cannady	Cualitativa	Ordinal	Grupos A, B, C	TAC
Obstrucción nasal	Cualitativa	Nominal binaria	Presente Ausente	_____
Epistaxis	Cualitativa	Nominal binaria	Presente Ausente	_____
Algia facial	Cualitativa	Nominal binaria	Presente Ausente	_____
Rinorrea	Cualitativa	Nominal binaria	Presente Ausente	_____

<b>VARIABLES DE SEGURIDAD</b>				
<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidad de medición</b>	<b>Equipo</b>
Eritema	Cualitativa	Nominal binaria	Presente Ausente	_____
Conjuntivitis	Cualitativa	Nominal binaria	Presente Ausente	_____
Mucositis	Cualitativa	Nominal binaria	Presente Ausente	_____
Dolor ocular	Cualitativa	Nominal binaria	Presente Ausente	_____

<b>VARIABLES CONFUSORAS</b>				
<b>Variable</b>	<b>Tipo</b>	<b>Escala</b>	<b>Unidad de medición</b>	<b>Instrumento</b>
Papiloma nasal invertido	Cualitativa	Nominal no binaria	Papiloma nasal invertido. Papiloma nasal invertido/displasia. Papiloma nasal invertido/ carcinoma de células escamosas.	_____
Cirugías previas	Cuantitativa	Discreta	Número de cirugías	_____
Recidiva tumoral	Cuantitativa	Discreta	Número de recidivas	_____
Dosis de radioterapia	Cuantitativa	Continúa	Gray	Dosímetro

### **7.7.1 Definición de variables**

#### **Edad.**

Definición conceptual: tiempo de vida de una persona desde el nacimiento hasta la fecha actual.

Definición operacional: años de vida de los pacientes con papiloma nasal invertido.

#### **Género.**

Definición conceptual: categoría a la cual se asigna un individuo según el sexo al que pertenece.

Definición operacional: identidad del sujeto considerada como masculino o femenino en pacientes con papiloma nasal invertido.

#### **Papiloma nasal invertido.**

Definición conceptual: neoplasia de origen epitelial, agresivo y multicéntrico que surge del epitelio escamoso de la cavidad nasal y senos paranasales, caracterizada por su crecimiento endofítico del epitelio superficial hacia el interior del estroma adyacente.

Definición operacional: pacientes que tengan diagnóstico de papiloma nasal invertido con base a criterios histopatológicos.

#### **Extensión tumoral por clasificación de Krouse.**

Definición conceptual. Es la extensión del papiloma nasal invertido en base a la ocupación de la fosa nasal, senos paranasales, estructuras adyacentes y su posible asociación a neoplasia.

Definición operacional: estadificación obtenida por la evaluación del paciente con papiloma nasal invertido por la ayuda de estudios de gabinete y reporte histopatológico.

### **Extensión tumoral por clasificación de Cannady.**

Definición conceptual: extensión del papiloma nasal invertido según la ocupación de la fosa nasal, senos paranasales y estructuras adyacentes.

Definición operacional: es la agrupación obtenida por la evaluación del paciente con papiloma nasal invertido con ayuda de estudios de imagen.

### **Obstrucción nasal.**

Definición conceptual: molestia producida en el paciente por la obstrucción física parcial o total de las fosas nasales.

Definición operacional: es la referida por el paciente con diagnóstico de papiloma nasal invertido como ausente o presente.

### **Rinorrea.**

Definición conceptual: descarga de secreción mucosa que puede ser excretada por las fosas nasales (rinorrea anterior) o por nasofaringe (rinorrea posterior).

Definición operacional: es la manifestada por el paciente con diagnóstico de papiloma nasal invertido como presente o ausente.

### **Epistaxis.**

Definición conceptual: es la hemorragia aguda de las fosas nasales o nasofaringe.

Definición operacional: es la manifestada por el paciente con diagnóstico de papiloma nasal invertido como presente o ausente.

### **Algia facial.**

Definición conceptual: dolor en el área facial originado por irritación o compresión nerviosa.

Definición operacional: es la referida en los pacientes con diagnóstico de papiloma nasal invertido como ausente o presente.

### **Eritema.**

Definición conceptual. Es inflamación superficial de la piel como consecuencia del exceso de riego sanguíneo que provocará vasodilatación y que es acompañada por manchas rojas.

Definición operacional. Es la provocada durante o posterior de la aplicación de radioterapia en pacientes con papiloma nasal invertido.

### **Conjuntivitis.**

Definición conceptual. Es la inflamación de la conjuntiva bulbar y tarsal por acción de agentes infecciosos, tóxicos o mecánicos.

Definición operacional. Es la ocasionada posterior de la aplicación de radioterapia en pacientes con papiloma nasal invertido.

### **Mucositis.**

Definición conceptual. Es la inflamación de las membranas mucosas.

Definición operacional. Es la ocasionada durante o posteriormente a la aplicación de la radioterapia en pacientes con papiloma nasal invertido.

## **7.8 MÉTODOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.**

Se recolectaron los datos y se llenaron los cuestionarios.

## **7.9 TÉCNICA Y PROCEDIMIENTO.**

1. Previa valoración en la consulta externa de otorrinolaringología, se citaron a los pacientes seleccionados para la realización de toma de biopsia de tumor nasal o fueron programados para toma de biopsia en quirófano.
2. Posteriormente se citaron a la consulta para corroborar diagnóstico con el reporte de histopatología y se evaluaron estudios de gabinete (TAC contrastada de nariz y senos paranasales).
3. Una vez corroborado diagnóstico el paciente fue enviado al servicio de radioterapia para planeación y simulación e iniciar la aplicación de radioterapia.
4. Al terminar las sesiones de radioterapia, se solicitó nueva TAC de nariz y senos paranasales y en la consulta externa se interrogó sobre sintomatología asociada a tratamiento, así como mejoría de síntomas asociados a la radioterapia.

## **7.10 ANÁLISIS DE DATOS**

Se utilizó estadística descriptiva para los datos generales de la población en estudio. Para las variables cuantitativas se utilizó la media, mediana y moda como medidas de tendencia central y desviación estándar como medida de dispersión.

Para las variables cualitativas se aplicará el cálculo de proporción, porcentajes, tasa, razón índice y error muestral.

Se aplicó la prueba estadística de Wilcoxon.

## **7.11 LOGÍSTICA**

### **7.11.1 Recursos humanos.**

- Investigador principal: Dra. Gamiño Chavarrieta Viridiana. Residente de segundo año de Otorrinolaringología.
- Asesor experto: Dra. Anastasia Guieshuba Donis Hernández. Médico Otorrinolaringólogo adscrito al Hospital de Especialidades.
- Asesor experto: Dr. Juan Manuel Hernández López. Médico radiooncólogo adscrito al Hospital de Especialidades.



### **7.11.2 Recursos materiales.**

- Expedientes clínicos.
- Material bibliográfico recopilado.
- Hojas de recolección de datos.
- Cuestionario para la medición de mejoría subjetiva.
- Tomógrafo de la unidad médica.
- Equipo de radioterapia.
- Endoscopio.
- Equipo de patología.
- Papelería, computadora, impresora, paquete para análisis estadístico.

### **7.11.3 Recursos financieros.**

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

## 8. RESULTADOS

### Características de los pacientes estudiados con papiloma nasal invertido.

Se incluyeron en el estudio 8 pacientes, 2 fueron del género femenino (25%) y 6 del género masculino (75%), con una proporción de 0.75 para hombres y mujeres 0.25, una relación índice de 3:1 y una tasa de 3 hombres por cada mujer,  $E_{Ep}=15.30$  para hombres y mujeres, intervalo de confianza 95% para hombres  $75 \pm 29.988$  y para mujeres  $25 \pm 29.988$  (Fig. 1).

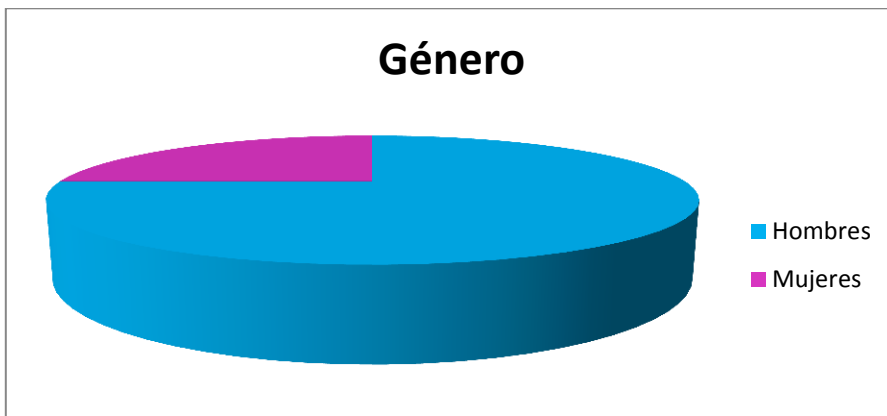


Fig. 1 Género de los pacientes estudiados.

El rango de edad fue de los 36 a 72 años, con una edad media de 51.75 años, mediana de 48 años, varianza 232.2143, desviación estándar 15.2386, coeficiente de variación 29.4465. (Fig.2).

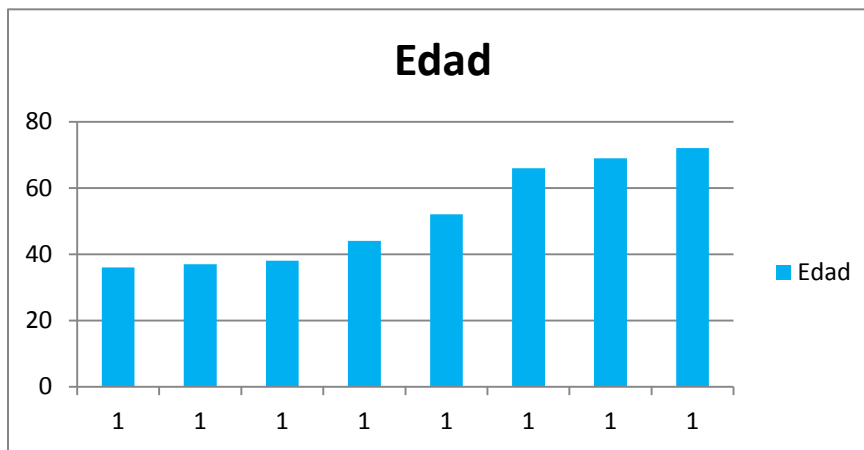


Fig. 2 Rango de edades de los pacientes estudiados.

## Evaluación de los pacientes con papiloma nasal invertido previo a la aplicación de radioterapia.

Se analizó cada una de las variables utilizadas para la evaluación de la eficacia de la radioterapia en pacientes con papiloma nasal invertido.

## Síntomas de los pacientes con papiloma nasal invertido previo a la aplicación de la radioterapia.

Se realizó interrogatorio antes del tratamiento con radioterapia a los pacientes sobre sus síntomas, siendo los más importantes obstrucción nasal en un 100%, rinorrea anterior en un 100%, epistaxis en un 62.5% y algia facial en un 50% (tabla 1)(fig. 3).

	$\pi$	Porcentaje	R/I	Tasa	EEp	IC 95%
<b>a= algia facial</b>	$p=0.50$	50%	0.8:1	8 tienen algia facial por cada 10 con epistaxis	EEp=17.67	50+/- 17.67
<b>b= epistaxis</b>	$p=0.625$	62.5%	1.25:1	125 con epistaxis por cada 100 con algia facial.	EEp=17.11	62.5+/- 17.11

Tabla 1. Estadística descriptiva de síntomas.

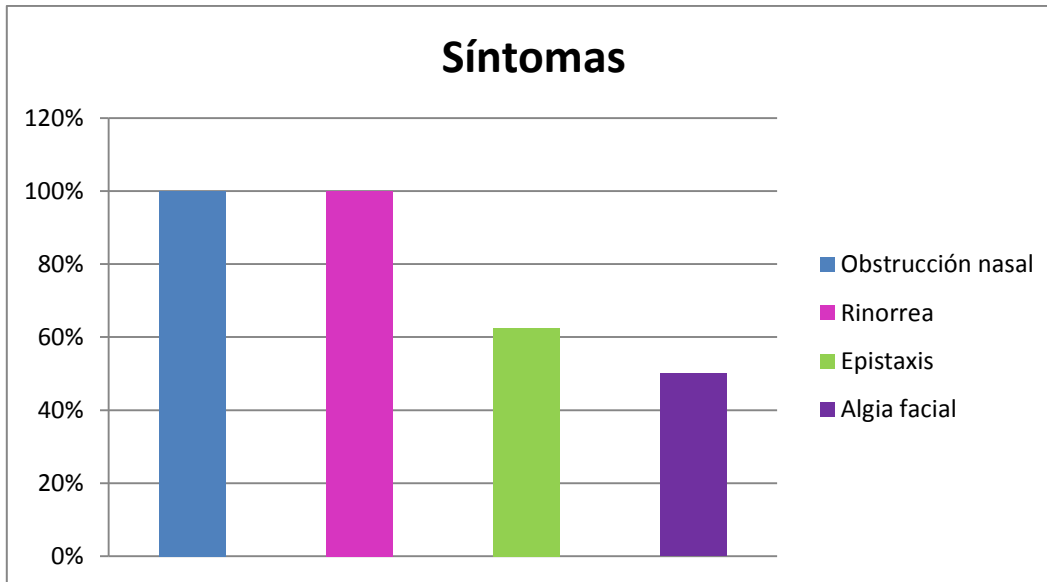


Fig. 3 Síntomas asociados a patología.

**Evaluación tomográfica de la extensión tumoral en los pacientes con papiloma nasal invertido por clasificación de Krouse y Cannady previo a la aplicación de Radioterapia.**

Se evaluó la extensión del papiloma invertido por tomografía previo al inicio de radioterapia, se estadifico por clasificación de Krouse, observando que 5 pacientes (62.5%),  $\pi = 0.62$ , de nuestra población se encontraban en etapa III y 3 pacientes (37.5%),  $\pi = 0.375$  en etapa IV (fig.4). Por clasificación de Cannady, 7 pacientes (87.5%),  $\pi = 87.5$  se encontraban en el grupo B y 1 paciente (12.5%),  $\pi = 12.5$  en el grupo C (fig.5).

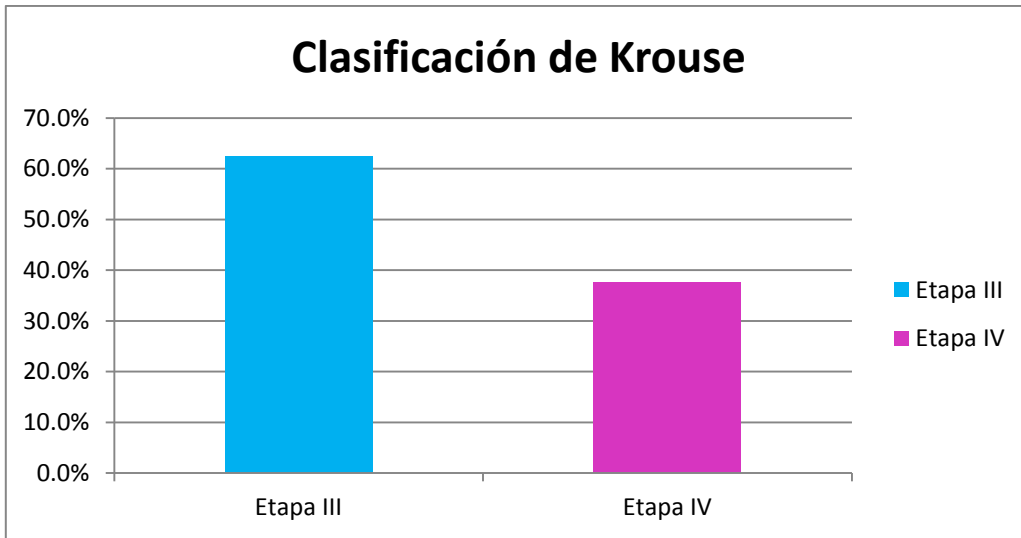


Fig. 4 Porcentaje de extensión según clasificación de Krouse previo a la aplicación de radioterapia.

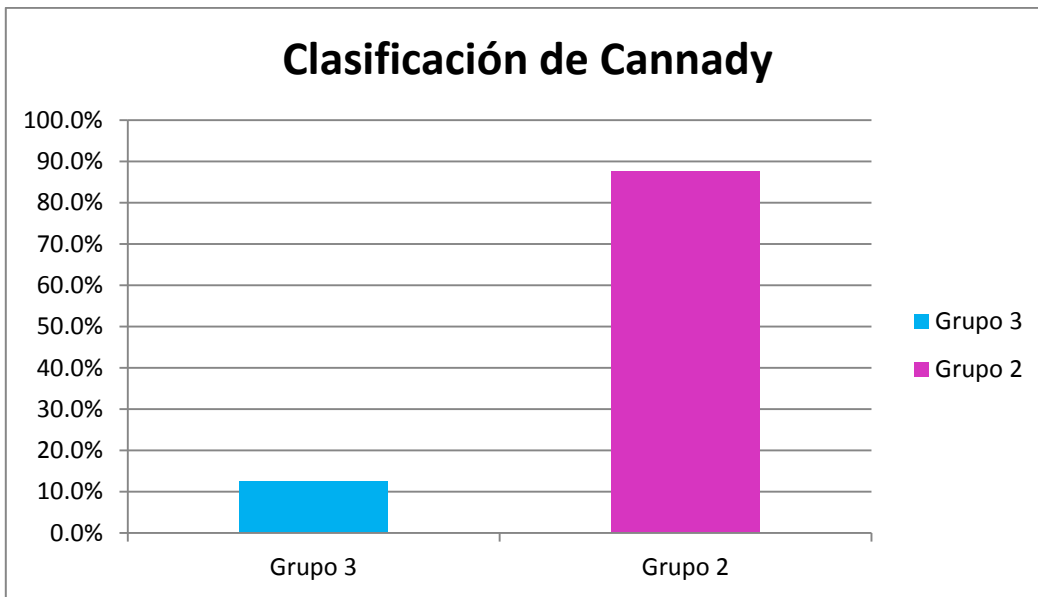


Fig.5 Agrupación por clasificación de Cannady previo a la aplicación de radioterapia.

Para evaluar la eficacia de la radioterapia en los pacientes con papiloma nasal invertido se consideraron las siguientes variables: presencia de tumor, extensión del tumor por clasificación de Krouse y de Cannady, obstrucción nasal, rinorrea, epistaxis y algia facial.

### **Evaluación y comparación de la presencia del tumor en los pacientes con papiloma nasal invertido posterior a la aplicación de radioterapia.**

A cada uno de los pacientes, se le realizó resección y biopsia de las lesiones residuales visibles por tomografía, para el análisis estadístico se tomaron como respuestas con tumor y sin tumor, en 4 de los pacientes (50%) el reporte histopatológico fue negativo para tumor y en 4 pacientes (50%) continuaba con papiloma invertido sin degeneración a malignidad (fig.6). Se aplicó la prueba estadística de Wilcoxon y se obtuvo una  $p=0.0679$  (fig. 7).

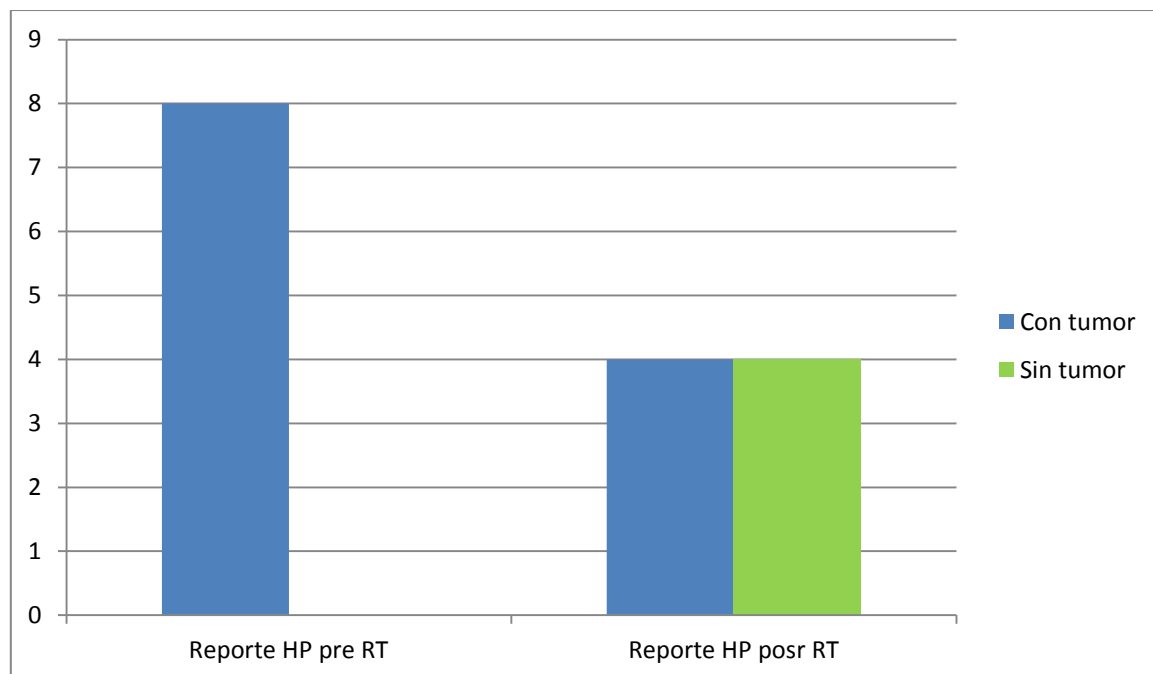


Fig. 6 Comparación pre y post radioterapia, de acuerdo a la presencia de tumor. HP: histopatológico, RT: radioterapia.

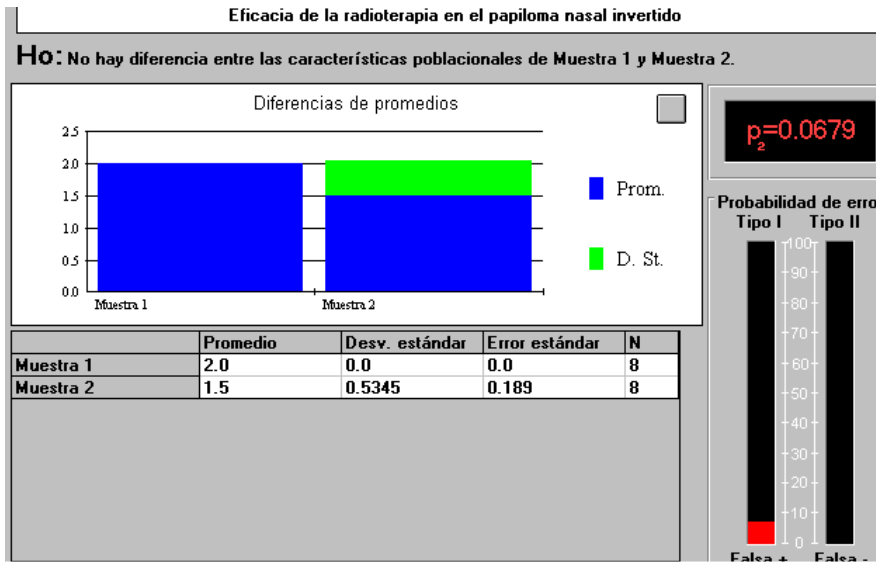


Fig. 7 Comparación de cambios histopatológicos antes y después de radioterapia.

### Evaluación y comparación de la extensión tumoral del papiloma nasal invertido por tomografía axial computada posterior a la aplicación de radioterapia.

Se realizó TAC de nariz y senos paranasales posterior al término de radioterapia, dejando transcurrir al menos un mes. Se obtuvieron los siguientes hallazgos, tabla 2.

No. paciente	Hallazgos TAC pre RT	Hallazgos TAC post RT
1	Densidad similar a tejidos blandos en fosa nasal izquierda, antro maxilar, etmoides, coana ipsilateral con extensión a fosa infratemporal y pterigomaxilar.	Cambios mínimos
2	Densidad similar a tejidos blandos en fosa nasal izquierda, antro maxilar izquierda, así como etmoides, esfenoides, frontal ipsilateral y coana izquierda ocupados en su totalidad (imagen1).	Densidad similar a tejidos blandos en fosa nasal izquierda, complejo osteomeatal, engrosamiento de mucosa en etmoides anterior y posterior (imagen 2).

3	Densidad similar a tejidos blandos en fosa nasal derecha, seno maxilar, seno frontal, etmoidales anteriores y posteriores ipsilaterales ocupados en su totalidad.	Densidad similar a tejidos blandos redondeada entre lateral al cornete medio derecho (imagen 3).
4	Densidad similar a tejidos blandos en fosa nasal derecha, antro maxilar derecho y etmoides ipsilaterales, lisis de pared anterior y lateral de seno maxilar (imagen 4).	Engrosamiento de mucosa en antro maxilar derecho, ausencia de pared medial de antro maxilar y cornete medio ipsilateral (imagen 5).
5	Densidad similar a tejidos blandos en fosa nasal izquierda, antro maxilar, celdillas etmoidales anteriores y posteriores ipsilaterales. Ausencia de pared medial de seno maxilar (imagen 6).	Sin tumor, ausencia de pared medial de seno maxilar izquierdo y cornetes ipsilaterales (imagen 7).
6	Densidad similar a tejidos blandos en antro maxilar derecho, fosa nasal derecha y etmoides anterior y posterior ipsilateral.	Densidad similar a tejidos blandos en antro maxilar derecho y obstrucción de complejo osteomeatal ipsilateral.
7	Densidad similar a tejidos blandos en seno maxilar derecho, etmoides y frontal ipsilaterales.	Densidad similar a tejidos blandos en antro maxilar derecho hipoplasico, ausencia de cornetes ipsilaterales, densidad similar a tejidos blandos en antro maxilar izquierdo (imagen8).
8	Densidad similar a tejidos blandos en fosa nasal izquierda, antro maxilar izquierdo con destrucción de pared lateral nasal, extensión hacia coana ipsilateral.	Cambios mínimos.

Tabla 2. Comparación de hallazgos por TAC pre y post radioterapia.

Todos los pacientes fueron evaluados tomográficamente al término de la radioterapia, observando en la mayoría de ellos probable lesión residual, por lo cual agrupamos nuevamente a los pacientes con la clasificación de Krouse y Cannady para realizar el estudio estadístico. Posterior al término de la radioterapia 4 pacientes (50%) quedaron en Krouse II, 1 paciente (12.5%) quedó en Krouse IV, 1 paciente (12.5%) en Krouse III, 1 paciente en Krouse I (12.5%) y 1



paciente (12.5%) sin tumor visible en tomografía. Aplicando la clasificación de Cannady 5 pacientes (62.5%) se englobaron en grupo A, un paciente (12.5%) en el grupo B, un paciente (12.5%) en el grupo C y un paciente (12.5%) sin tumor visible por tomografía. Para el análisis estadístico se aplicó la prueba de Wilcoxon y obtuvimos una  $p=0.0277$  para cada una de las clasificaciones (fig.8, 9).

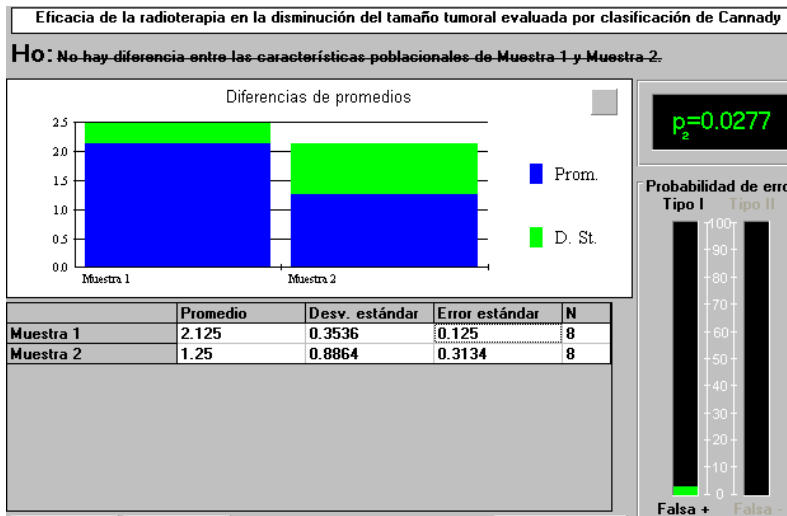


Fig. 8 Evaluación tomográfica pre y post radioterapia con clasificación de Cannady

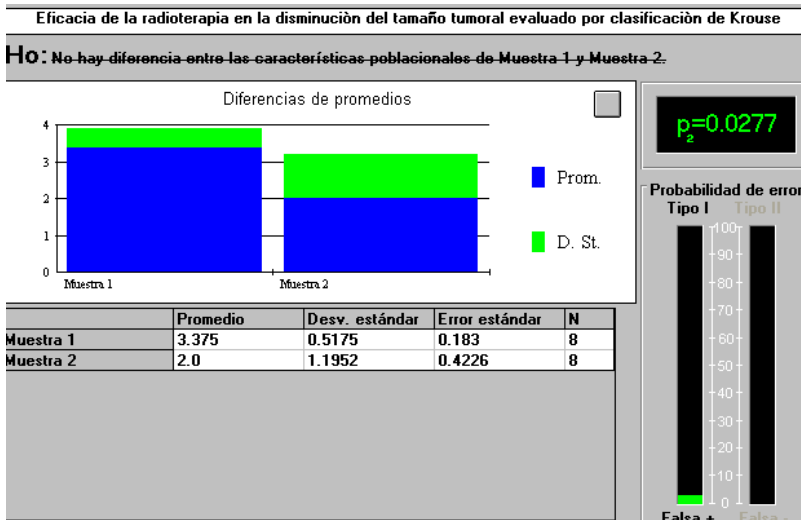


Fig. 9 Evaluación tomográfica pre y post radioterapia con clasificación de Krouse

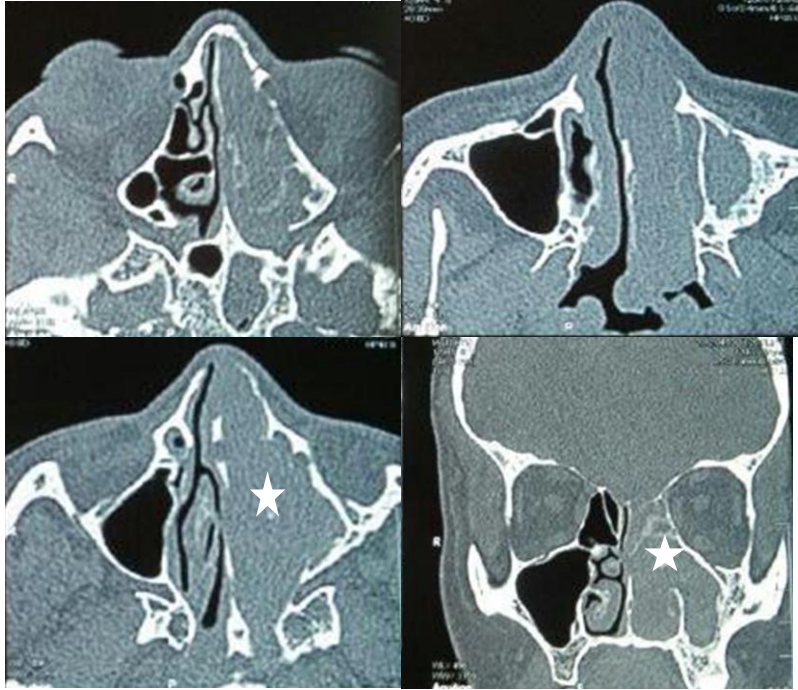


Imagen 1. TAC de nariz y senos paranasales con papiloma nasal invertido izquierdo en fosa nasal, maxilar, etmoides, pre radioterapia.

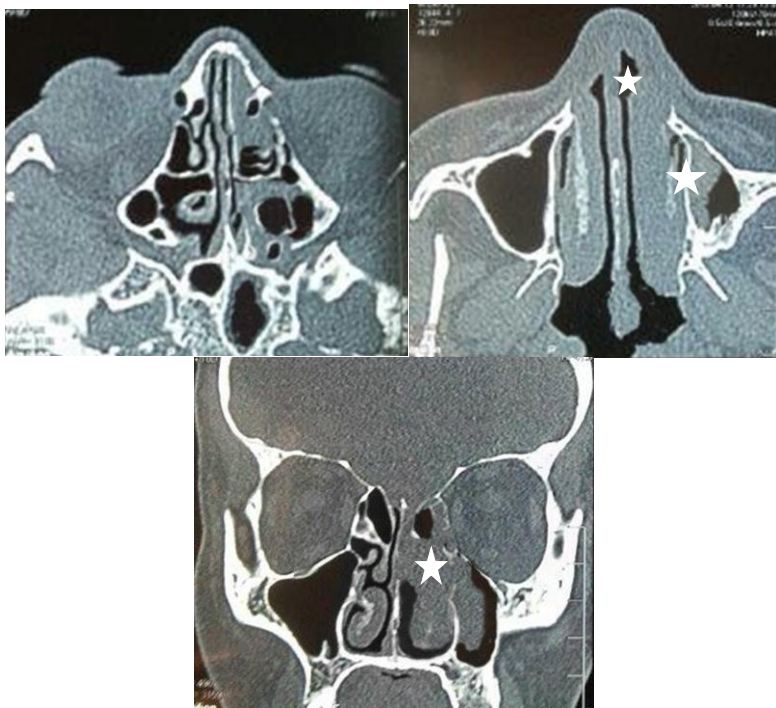


Imagen 2. TAC de nariz y senos paranasales con papiloma nasal invertido izquierdo, en fosa nasal y antro maxilar izquierdo post radioterapia.

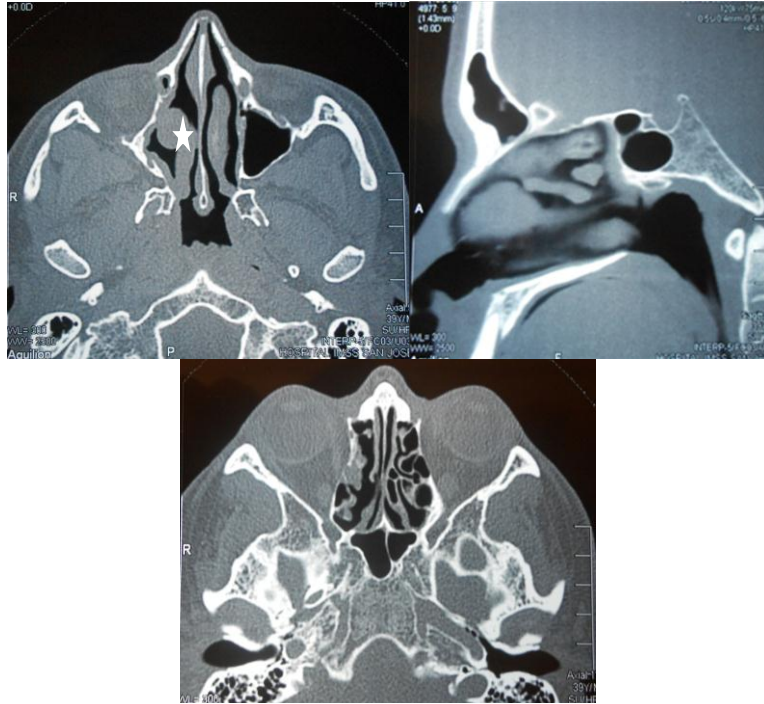


Imagen 3. TAC de nariz y senos paranasales post radioterapia en paciente con papiloma nasal invertido derecho, imagen redondeada lateral al cornete medio.



Imagen 4. TAC de nariz y senos paranasales con papiloma nasal invertido derecho pre radioterapia, ocupa fosa nasal, antro maxilar y etmoides, lisis de pared anterior de antro maxilar derecho.



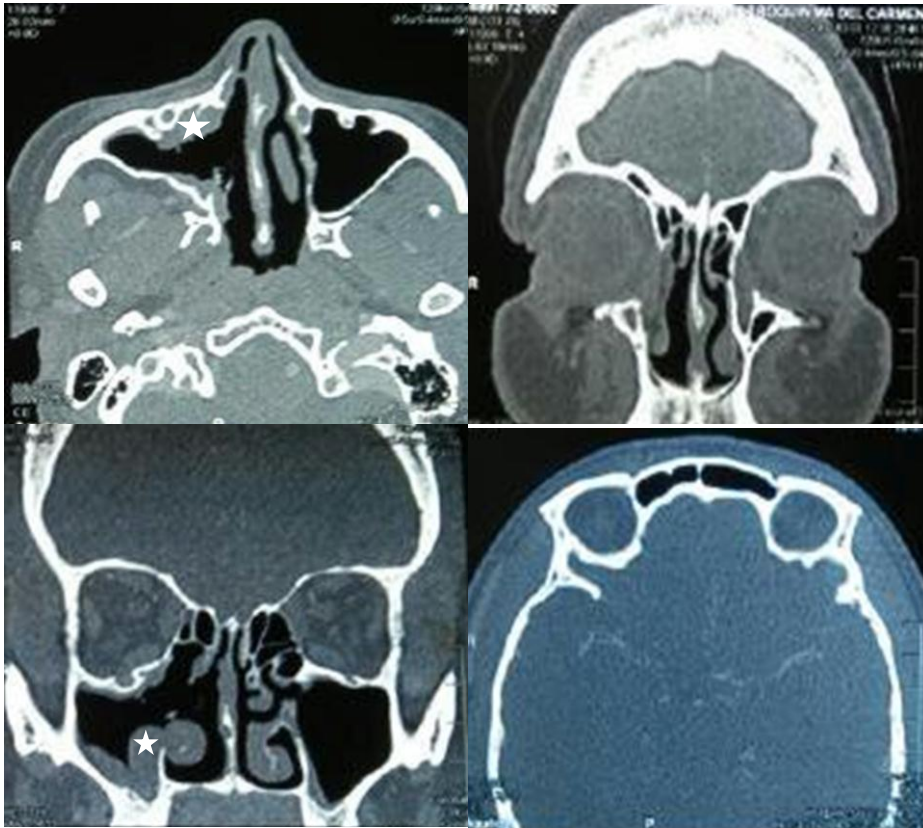


Imagen 5. TAC de nariz y senos paranasales con papiloma nasal invertido post radioterapia, engrosamiento de mucosa en antro maxilar derecho, ausencia de cornete medio ipsilateral.

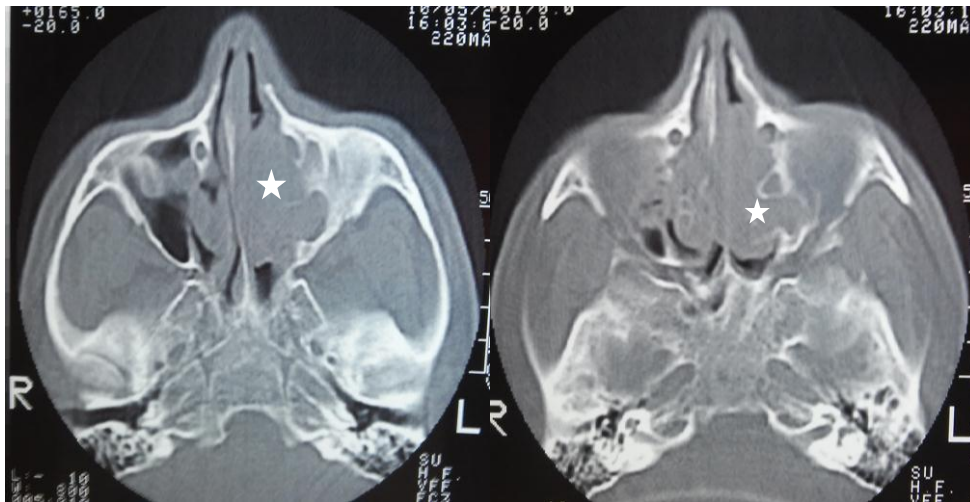


Imagen 6. TAC de nariz y senos paranasales con papiloma nasal invertido izquierdo pre radioterapia en antro maxilar y etmoides izquierdo.



Imagen 7. RM de nariz y senos paranasales con papiloma nasal invertido izquierdo post radioterapia, sin tumor, ausencia de pared lateral nasal.

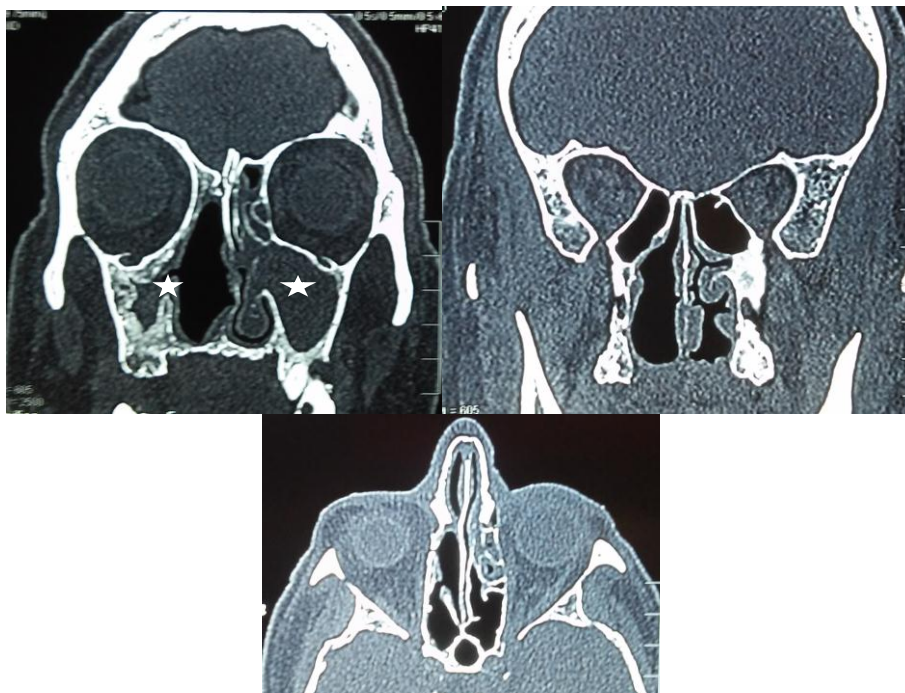


Imagen 8. TAC de nariz y senos paranasales con papiloma nasal invertido derecho post radioterapia, seno maxilar derecho hipoplasico, ausencia de pared lateral nasal derecha. Sinusitis maxilar izquierda.

## Eficacia de la radioterapia en la obstrucción nasal en pacientes con papiloma nasal invertido.

Al interrogatorio 5 de 8 pacientes ya no tenían obstrucción nasal (62.5%) y 3 pacientes manifestaba aún obstrucción nasal (37.5%) (fig. 10). Se aplicó la prueba estadística de t-pareada, obteniendo una  $p=0.0112$  (fig. 11).

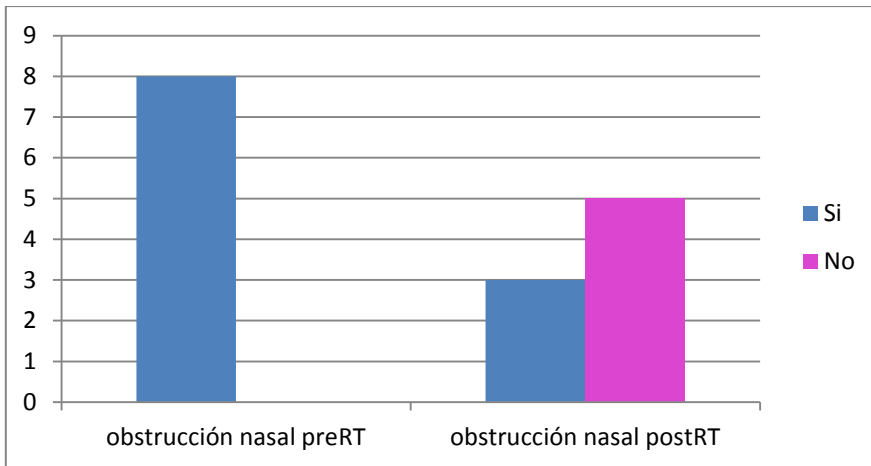


Fig. 10 Comparación de la Obstrucción nasal pre y post radioterapia en pacientes con PI.

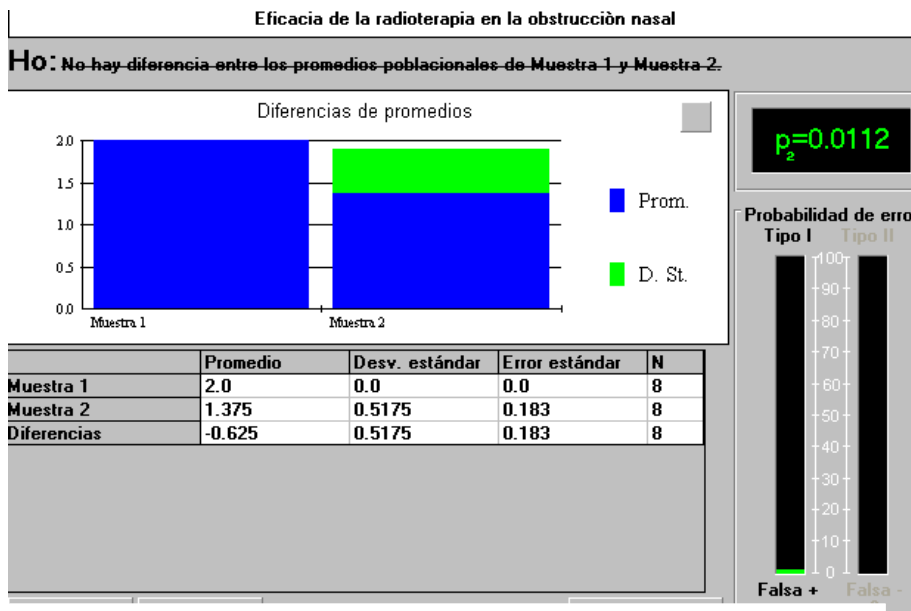


Fig. 11 Obstrucción nasal antes y después de la radioterapia en pacientes con papiloma nasal invertido

## Eficacia de la radioterapia en la rinorrea en pacientes con papiloma nasal invertido.

Solo 5 de 8 pacientes (62.5%) refirieron mejoría de la rinorrea y tres (37.5%) persistían con esta. Se aplicó prueba estadística t pareada, obteniendo  $p=0.0112$  (fig.13, 14).

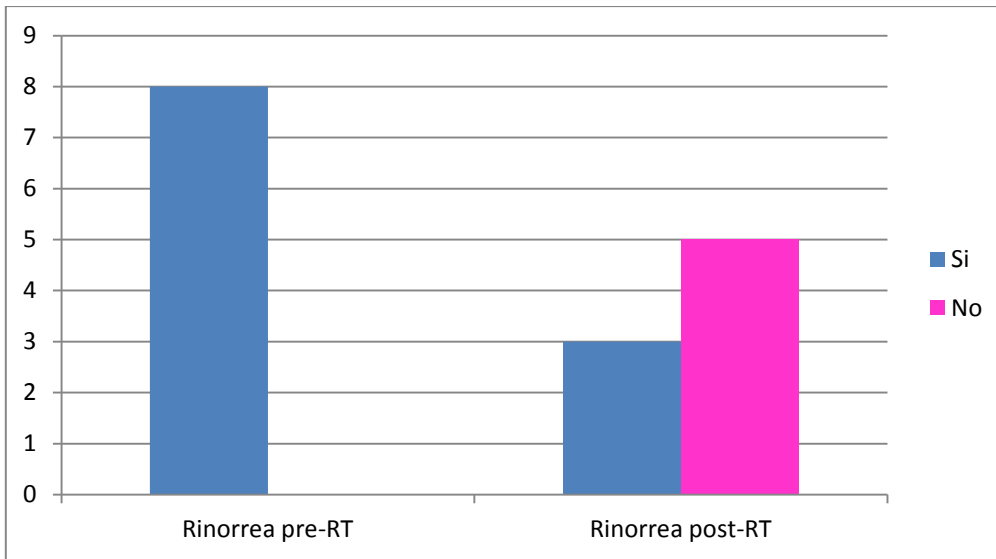


Fig.13 Comparación de la presencia de rinorrea antes y después de la radioterapia.

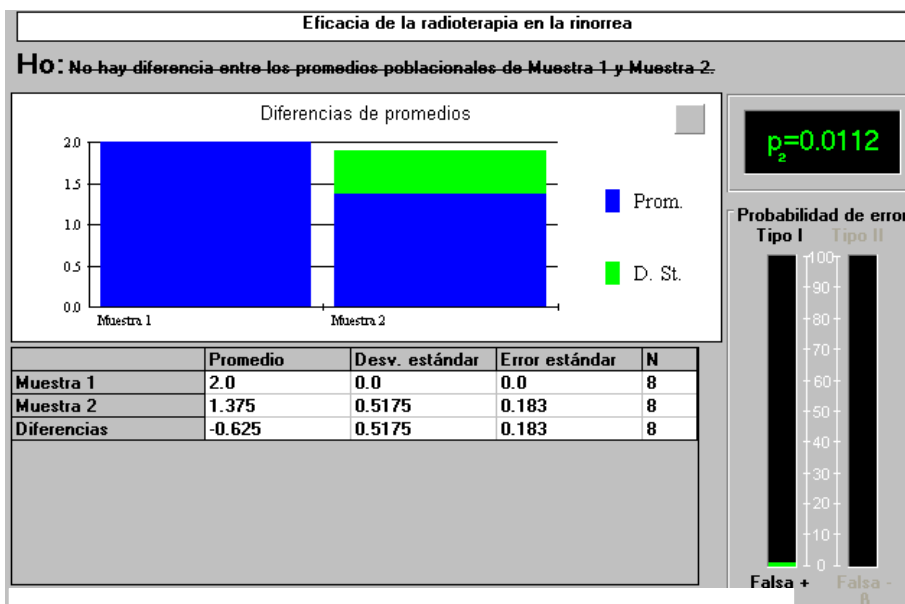


Fig.14 Rinorrea antes y después de la radioterapia en pacientes con papiloma nasal invertido.

### Eficacia de la radioterapia en la epistaxis en pacientes con papiloma nasal invertido.

Cinco pacientes refirieron cuadros de epistaxis antes de la radioterapia. Solo 3 (60%) de los pacientes con epistaxis negaron persistir con ella después de la aplicación de radioterapia y 2 (40%) continuaban con datos de epistaxis. Se aplicó prueba estadística de t pareada, con una  $p=0.0705$  (fig.15).

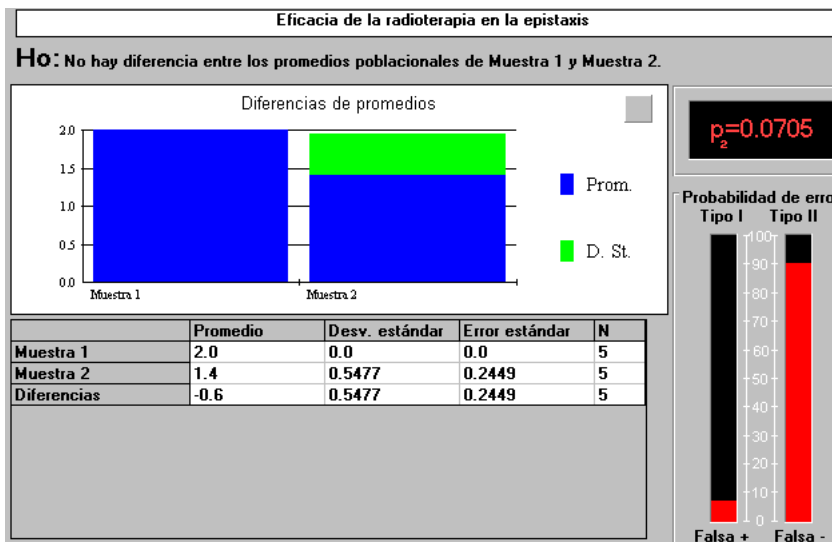


Fig.15 Epistaxis antes y después de la radioterapia en pacientes con papiloma nasal invertido.

### Eficacia de la radioterapia en algia facial en pacientes con papiloma nasal invertido.

Solo cuatro pacientes refirieron algia facial antes del ingreso a radioterapia. El 75% de los pacientes con algia facial, al término de la radioterapia negaba este síntoma y solo un 25% persistía con ella. Se aplicó prueba estadística t pareada, con una  $p=0.0577$  (fig.16).



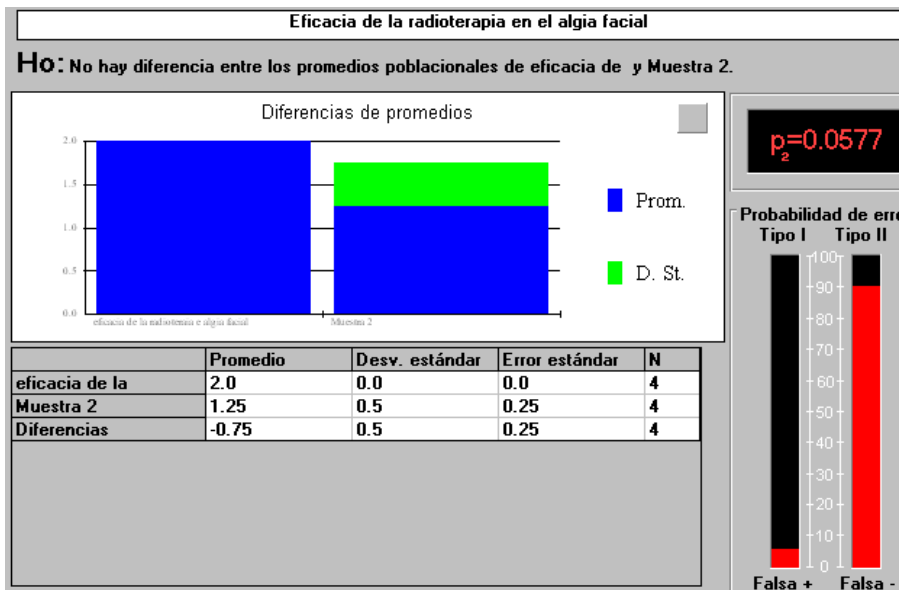


Fig.16 Algia facial antes y después de la radioterapia en pacientes con papiloma nasal invertido.

### Seguridad de la radioterapia en pacientes con papiloma nasal invertido.

Se realizó interrogatorio a los pacientes sobre los síntomas que presentaron durante la radioterapia y posterior al término de esta, los síntomas más frecuentes fueron conjuntivitis en 4 pacientes,  $\pi= 0.5$ , representado un 50%; dolor ocular en 2 pacientes,  $\pi=0.25$ , representando un 25%; eritema en 4 pacientes  $\pi=0.5$ , representando un 50% y mucositis leve en 3 pacientes,  $\pi= 0.375$ , representando un 37.5%. Los cuales se presentaron durante las sesiones y solo el paciente con mucositis leve persistió con síntomas por 6 meses (fig. 17).

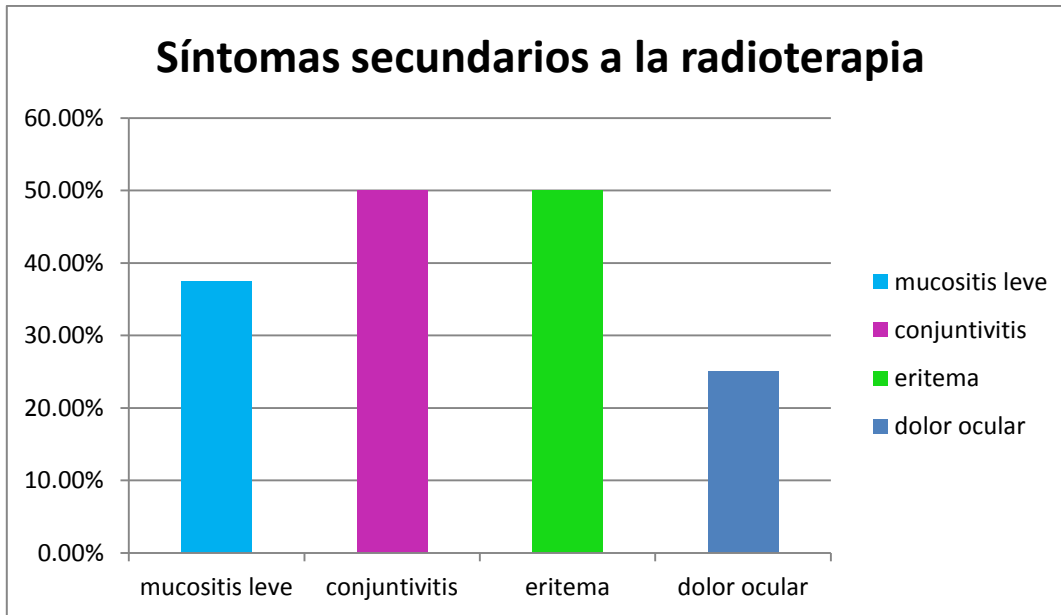


Fig. 17 Síntomas secundarios a la aplicación de radioterapia en pacientes con papiloma nasal invertido.

### Características encontradas durante el estudio de los pacientes con papiloma nasal invertido, antes de la aplicación de la radioterapia.

Antes del ingreso a terapia de radioterapia, seis pacientes contaban con el diagnóstico de papiloma nasal invertido (75%), dos con papiloma nasal invertido + carcinoma de células escamosas (25%) (tabla 3 )(Fig.18).

	$\pi$	Porcentaje	R/I	Tasa	EEp	IC 95%
<b>a= PI</b>	$p=0.75$	75%	3:1	3 PI por cada 1 PI + CCE	EEp=15.30	75+/- 29.988
<b>b= PI + CCE</b>	$p=0.25$	25%	0.33:1	33 PI+CCE por cada 100 PI	EEp=15.30	25+/- 29.988

Tabla 3. Estadística descriptiva. PI= papiloma invertido, PI+CCE= papiloma invertido + carcinoma de células escamosas.

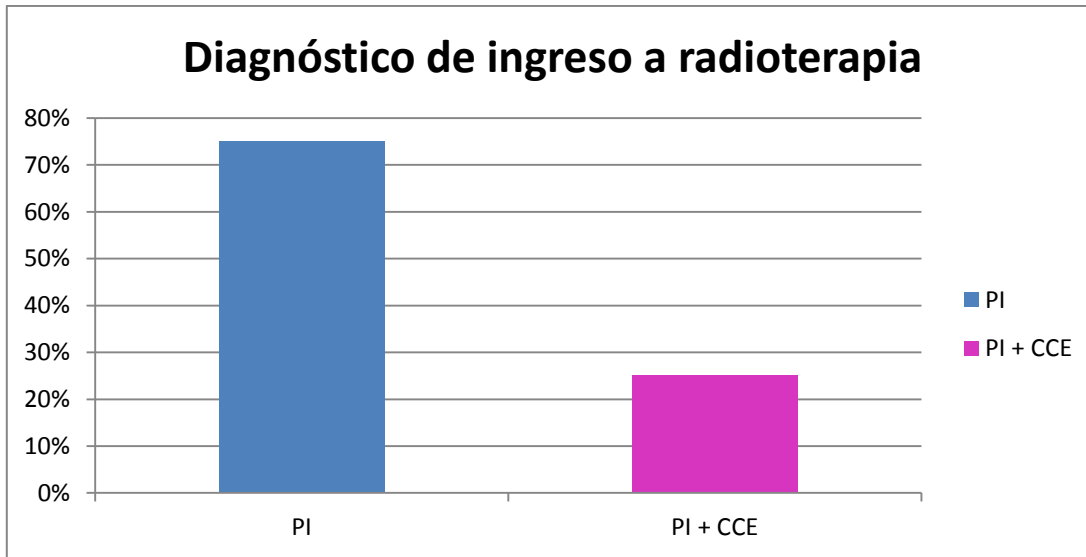


Fig.18 Diagnóstico histopatológico previo al ingreso de radioterapia. PI: papiloma invertido, PI + CCE: papiloma invertido + carcinoma de células escamosas.

### Antecedente quirúrgico previo y recidivas previas.

Se valoró el antecedente quirúrgico en nuestro grupo de pacientes, encontramos que un paciente (12.5%) tenía 1 evento quirúrgico previo de resección de PI antes de su ingreso a radioterapia, 4 pacientes (50%) tenían dos eventos quirúrgicos previos y 3 pacientes (37.5%) no tenían antecedente quirúrgico (fig. 19). De los pacientes con eventos quirúrgicos previos 3 pacientes (60%) recurrieron como papiloma nasal invertido, dos pacientes (40%) recurrieron como papiloma invertido asociado a carcinoma de células escamosas (fig. 20).

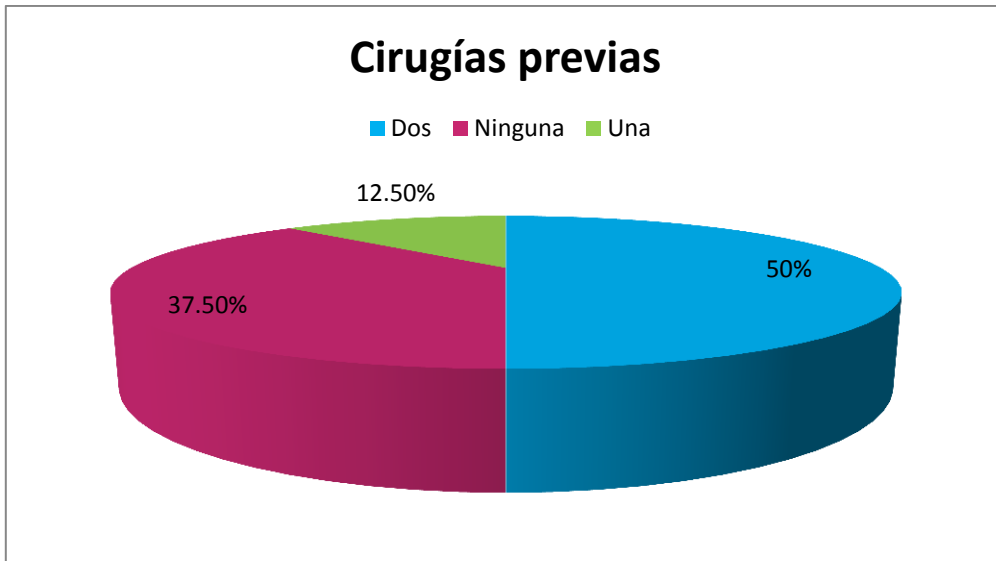


Fig. 19 Antecedente quirúrgico previo a la aplicación de radioterapia

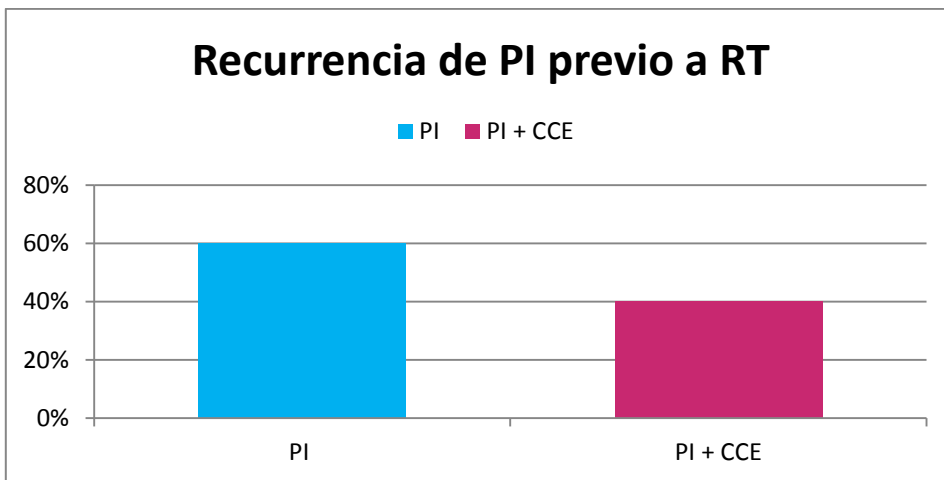


Fig. 20 Diagnóstico de recurrencia en pacientes con Papiloma invertido con antecedente quirúrgico previo antes de recibir la terapia con radioterapia.

### **Dosis de radioterapia aplicada a los pacientes con papiloma nasal invertido.**

Las dosis oscilaron entre los 45 y 60 Gy, según la planeación realizada a cada paciente y su tipo histológico. Dos pacientes (25%) con PI fueron manejados con 50 Gy como dosis total, dividida en 25 sesiones, recibiendo 2Gy por día, uno recidivante con evento quirúrgico previo y otro sin recidiva; un paciente (12.5%) con PI sin recidiva ni antecedente quirúrgico se manejó con 45Gy como dosis total, dividida en 25 sesiones, recibiendo 1.8Gy diarios; dos pacientes (25%) con

PI, uno recidivante con 2 antecedentes quirúrgicos y otro no, recibieron una dosis total de 50.4Gy, dividida en 28 sesiones, recibiendo 1.8Gy diarios; dos pacientes (25%) con PI + CCE, ambos recidivantes con 2 eventos quirúrgicos previos, se manejaron con dosis total de 60Gy, dividida en 33 sesiones, recibiendo 1.8Gy diarios; y un paciente (12.5%), quien tenía dos antecedentes quirúrgicos previos, recibió dosis total de 54 Gy, dividida en 30 sesiones, recibiendo 1.8Gy diarios (tabla 4).

Se obtuvo para la dosis total de radioterapia una media de 52.475, mediana 50.4, varianza 27.4736, desviación estándar 5.2415, coeficiente de variación 9.9886 (fig. 21). Para la dosis diaria de radioterapia se obtuvo media 1.85, mediana 1.8, moda 1.8, varianza 0.0075, desviación estándar 0.0866 (fig. 22).

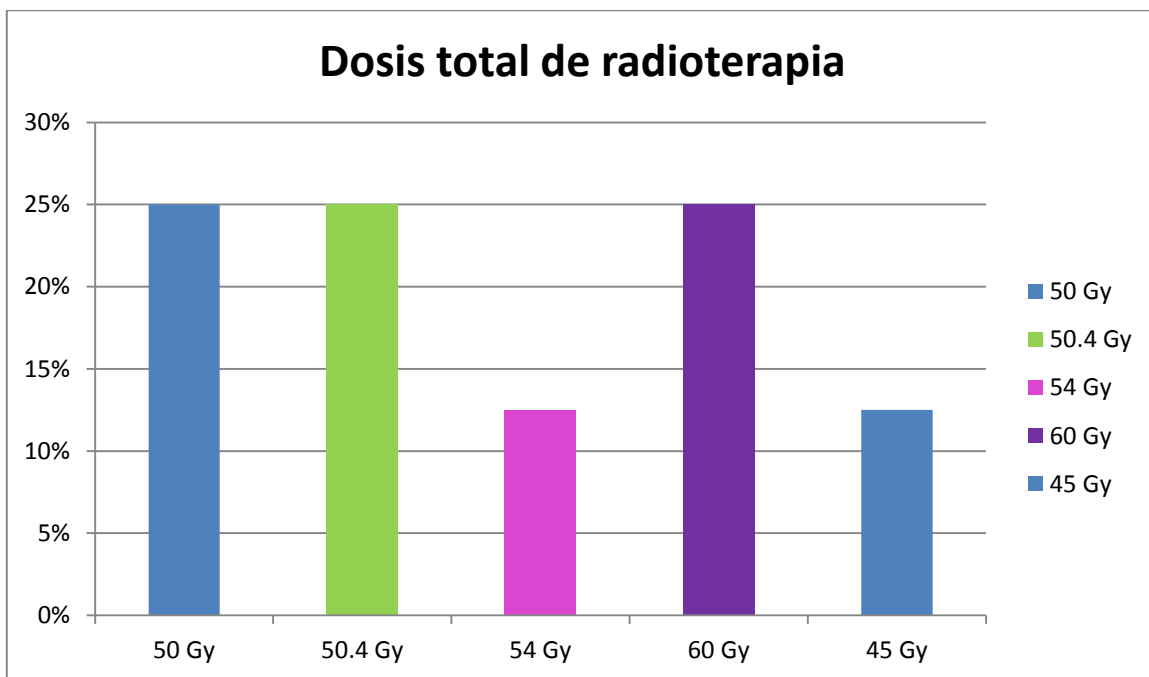


Fig. 21 Dosis de total de radioterapia.

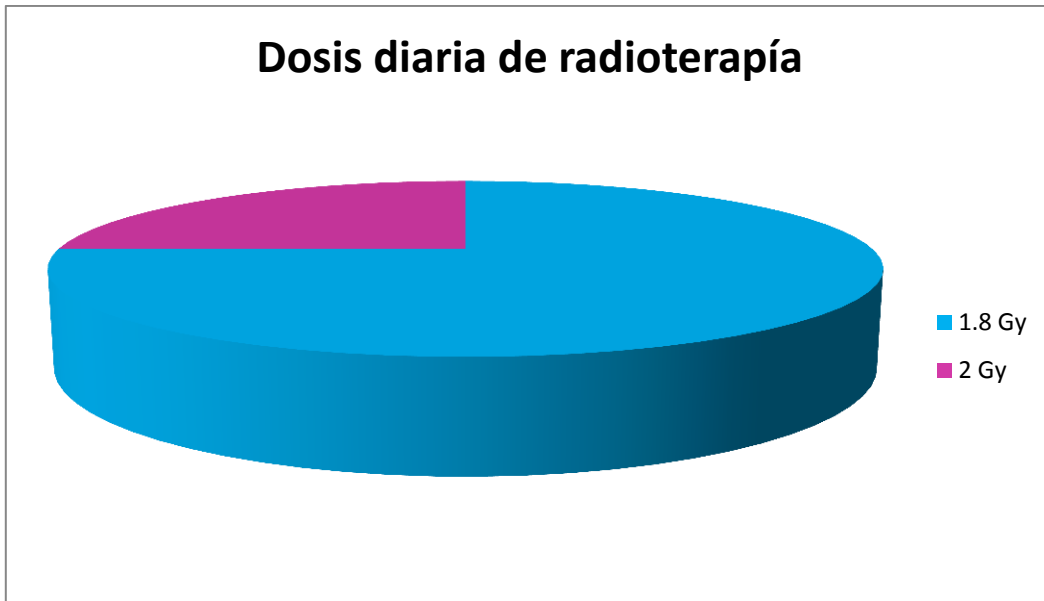


Fig. 22 Dosis diaria de radioterapia.

Se registró a cada uno de los pacientes con cada una de sus características y variables evaluadas como se muestra en la tabla 4.

No.	Edad	Sexo	Dx	Sintomas	Qx previos	Clasific. Krouse Pre RT	Dosis de RT	Total de fracciones	Dosis por fx	Obstrucción nasal pre-radioterapia	Obstrucción Nasal post RT	Clasif. Krouse post RT	Sintomas post RT	Revisión Qx. post radioterapia
1	36	M	PI	Obstrucción nasal, rinorrea, algia facial	1	IV	50Gy	25Fx	2Gy	Si	Si	IV	eritema	Papiloma invertido
2	37	F	PI	Obstrucción nasal, epistaxis, algia facial, rinorrea	0	III	45 Gy	25fx	1.8Gy	Si	Si	II	Conjuntivitis dolor ocular, eritema	Papiloma invertido
3	38	M	PI	Obstrucción nasal, rinorrea, algia facial.	2	III	50.4Gy	28Fx	1.8Gy	Si	No	I	Mucositis	Tejido de granulación
4	44	F	PI + CCE PD	Obstrucción nasal, rinorrea, epistaxis.	2	IV	60 Gy	33Fx	1.8Gy	Si	No	II	Dolor ocular, eritema.	Inflamación + tejido de granulación *Mets Hígado 2014
5	52	M	PI	Obstrucción nasal, algia facial, epistaxis, rinorrea	2	III	54Gy	30Fx	1.8Gy	Si	No		Conjuntivitis mucositis	Sin tumor
6	66	M	PI	Obstrucción nasal, rinorrea, epistaxis	0	III	50Gy	25Fx	2Gy	Si	No	II	Conjuntivitis	Papiloma invertido
7	69	M	PI + CCE MD	Obstrucción nasal, rinorrea, epistaxis	2	IV	60 Gy	33Fx	1.8Gy	Si	No	II	Conjuntivitis	Fibrosis y tejido inflamatorio.
8	72	M	PI	Obstrucción nasal, rinorrea	0	III	50.4Gy	28fx	1.8Gy	Si	Si	III	Eritema	Papiloma invertido

Tabla 4. Registro de datos de cada uno de los pacientes. PI: papiloma invertido, CCE: carcinoma epidermoide, PD: pobremente diferenciado, MD: moderadamente diferenciado, Fx: fracciones, Gy: gray \*Inicio con manifestaciones hepáticas, valorada por medicina interna. quienes diagnostican Mets de CCE a Hígado

## 9. DISCUSIÓN

El papiloma nasal invertido es un tumor benigno de origen epitelial con comportamiento clínico y biológico agresivo, multicéntrico, el cual surge del tracto sinusal del epitelio scheideriano, se caracteriza por un crecimiento endofítico del epitelio superficial hacia el interior del estroma (1-4,5).

El comportamiento biológico del papiloma nasal invertido aún no está bien establecido, existen varias teorías sobre su historia natural y proliferación. Ha sido asociado a procesos inflamatorios crónicos, al virus del papiloma humano 6, 11,16 y 18 y se ha encontrado expresión de antígeno CD34, antígeno Ki-67, proteína Bcl-2, p-53 en muestras de papiloma nasal invertido, lo cual sugiere aumento en la angiogénesis, aumento de proliferación celular y pobre apoptosis en este tumor, esto lo han considerado como la causa de su alta tasa de recurrencia y transformación maligna (1-3,6,8). Ante esta situación desde hace varios años para muchos autores la radioterapia, se convirtió en una opción de tratamiento para pacientes con papiloma nasal invertido, con resecciones quirúrgicas previas, recurrentes, papilomas invertidos extensos y aquellos asociados con displasia o carcinoma de células escamosas (2,4,8).

El marcador de proliferación Ki-67, es una proteína nuclear encontrada en fases activas del ciclo celular, específicamente en G1, S, G2 y M y únicamente ausente en fase de reposo (7). Analizando el efecto de la radioterapia, se encontró que las fases más radiosensibles del ciclo celular son la fase temprana de M, al inicio de la mitosis; fase tardía de G1, fase temprana de S y fase tardía de G2 (19,20). Esto último podría ser la explicación de porqué el papiloma invertido es radio sensible y ha tenido buenos resultados en algunos casos de papilomas extensos, recidivas y asociados a CCE. Se ha determinado que en el papiloma invertido existe una disminución de la apoptosis celular y la radioterapia actúa a través de rayos gama a la muerte celular de células tumorales por separación de la cadena de DNA directamente o a la acción indirecta de los radicales libres liberados por hidrolisis del agua circundante actuando posteriormente sobre el DNA de células tumorales. Igualmente, se ha encontrado sobreexpresión de antígeno CD-34, lo cual ha



sugerido aumento de la angiogénesis en este tumor, la radioterapia ocasiona esclerosis y fibrosis de los vasos sanguíneos, lo cual también podría estar contribuyendo en la respuesta del papiloma invertido con la radioterapia (7,20).

Sin embargo, existen pocas investigaciones sobre fisiopatología, biología molecular de este tumor y los efectos biológicos ocasionados por la radioterapia en este.

Se debe considerar que cada caso es único y debe ser juzgado de acuerdo a las características del paciente, extensión del tumor, reporte histopatológico, antecedentes quirúrgicos, recidivas, recursos del hospital donde será tratado y el juicio del médico tratante.

El objetivo de nuestro trabajo, fue demostrar la eficacia de la radioterapia en pacientes con papiloma nasal invertido extensos, recurrente y asociado a displasia o carcinoma de células escamosas.

Realizamos un estudio ambispectivo incluyendo a 8 pacientes con diagnóstico de papiloma nasal invertido extensos, irreseables, asociados a recidiva con antecedentes quirúrgicos previos, así como aquellos recidivantes asociados a carcinoma de células escamosas entre los años 2009 y 2014. En nuestro estudio el sexo predominante fue el masculino con una relación 3:1 de igual forma a como se describe en diferentes estudios, la edad media en nuestro estudio fue de 51 años y en otros estudios de 55.8 años (1-3) no encontramos modificación o relación en los resultados de nuestras variables de estudio con respecto a la edad y sexo de nuestros pacientes.

Para evaluar la eficacia de la radioterapia en el papiloma nasal invertido, a los ocho pacientes estudiados se les tomó biopsia pos radioterapia y se comparó con los resultados previos a la radioterapia, de estos el 50% continuaba aún con papiloma nasal invertido sin degeneración a malignidad, el otro 50% de los pacientes reportaron sin presencia de papiloma nasal invertido sólo cambios inflamatorios y datos de fibrosis, obteniendo solo un buen control local en 4 de nuestros pacientes estudiados. Se obtuvo una  $p=0.0679$ , la cual es

estadísticamente no significativa y al rechazar nuestra  $H_0$ , nuestra probabilidad de error sería del 6.79%, por arriba del 5% permitido. Los pacientes que persistieron con papiloma nasal invertido posterior a la radioterapia, no mostraron degeneración a malignidad, sin embargo sería conveniente el seguimiento a largo plazo de estos pacientes así como de aquellos que obtuvieron respuesta a la radioterapia, para obtener la tasa de control local, tasa de supervivencia relativa y global de nuestro grupo de pacientes.

Los pacientes fueron evaluados al término de la radioterapia con nueva tomografía, en base a las clasificaciones de Krouse y Cannady, todos los pacientes obtuvieron respuesta para la disminución del tamaño tumoral, aunque en el 25% de los pacientes la respuesta fue mínima. El 87.5% de nuestros pacientes continuaba con probable recidiva tumoral, solo el 12.5 % durante la evaluación por imagen no mostro tumor residual. La comparación de nuestros resultado pre y post radioterapia, tanto con clasificación de Krouse (2-5,8,14) como con clasificación de Cannady (8,14,16) arrojó una  $p=0.0277$  para cada variable en estudio, demostrando que la diferencia es estadísticamente significativa, y el porcentaje de error es menor al 5%, de esta manera se corrobora que el efecto de la radioterapia en la disminución del tamaño tumoral en el papiloma nasal invertido es significativo, sin embargo esto únicamente nos ayuda a evaluar si obtuvimos disminución del tumor por evaluación radiológica y no si efectivamente el papiloma invertido ha desaparecido completamente de la nariz y senos paranasales.

Los síntomas predominantes del papiloma nasal invertido en nuestro estudio fueron obstrucción nasal en un 100%, rinorrea 100%, epistaxis 62.5%, algia facial 50% muy similar a la reportada en trabajos previos. En el análisis estadístico para evaluar la eficacia de la radioterapia en cada una de estas variables, obtuvimos para obstrucción nasal y rinorrea una  $p=0.0112$ , lo cual es estadísticamente significativo. La mejoría de la obstrucción nasal se debe a la disminución del tamaño tumoral, la rinorrea a la disminución del acumulo de secreciones por efecto mecánico del tumor y la disminución de la hidratación de la mucosa

rinosinusal posterior a la radioterapia. Sin embargo para la evaluación de la epistaxis se obtuvo una  $p=0.0705$  y para algia facial una  $p=0.0577$ , ambas no estadísticamente significativas, por lo cual la radioterapia no es eficaz sobre la disminución de estos dos síntomas.

Respecto a la seguridad de la radioterapia, encontramos complicaciones agudas de éstas en nuestros pacientes, los cuales fueron conjuntivitis 50%, dolor ocular en 25%, eritema 50%, mucositis leve 37.5%, todas estas manifestaciones desaparecieron en los pacientes. Comparándolo con la última revisión del 2013 con pacientes similares a los nuestros, ellos reportaron solo una complicación severa por radionecrosis del sistema nervioso central grado 3, mucositis grado 1-2 en un 61%, dolor 46%, conjuntivitis 31%, xerostomía 31%, epifora 31% y anorexia 31% (23). Las complicaciones agudas por la radioterapia a dosis apropiadas en nuestra patología, habitualmente son mínimas y reversibles en la mayoría de los casos.

Para evaluar la seguridad de la radioterapia y la tasa de control local y regional así como de supervivencia global y relativa en los pacientes con papiloma nasal invertido es necesario hacer un seguimiento a largo plazo, como fue hecho en uno de nuestros estudios relacionados, donde analizaron los casos presentados desde 1969-2008. Encontrando una tasa de supervivencia global y relativa a los 15 años de 62% y 82% respectivamente y una tasa de control local y regional a los 15 años para PI al momento del tratamiento del 80% para PI y 16% PI+ CCE (23). Sin embargo en nuestro estudio, no lo podemos realizar ya que el seguimiento en la mayoría de nuestros pacientes fue corto, sin embargo esto no impide que continuemos evaluando y dando seguimiento a cada uno de estos pacientes, para en un futuro lograrlo y dar este aporte estadístico.

Durante el estudio se encontró que algunos de nuestros pacientes contaban con antecedentes quirúrgicos previos por papiloma nasal invertido, encontramos que el 62.5% de nuestra población estudiada contaba con este antecedente, de estos el 12.5% había recurrido solo una vez y el 50% recurrido en dos ocasiones, el porcentaje de recurrencia es similar a la reportada en algunas revisiones

analizadas de hasta el 65%. Y solo 2 pacientes (25%) con 2 recurrencias de papiloma cada uno se asociaron a transformación maligna, lo cual está por arriba de lo encontrado en otros estudios quienes reportaron del 10-15% de riesgo de transformación maligna (21,22,23). Podemos concluir ante esto que la recurrencia del papiloma y antecedentes quirúrgicos previos puede relacionarse a un aumento del riesgo de transformación maligna del papiloma nasal invertido y probablemente estos pacientes tengan una sobre expresión de la vía Ki-67, Bcl-2 y CD 34.

Es importante destacar que los pacientes que persistieron con papiloma nasal invertido a pesar de la radioterapia, 3 no tenían antecedentes quirúrgicos previos y uno solamente contaba con un solo evento quirúrgico, entonces consideramos que no debe ser la primera opción de tratamiento en los pacientes, a menos que, lo que se desee sea la disminución tumoral para posteriormente realizar resección quirúrgica de este. La causa de que estos tres pacientes no hayan respondido a radioterapia, podría ser una pobre proliferación celular durante ese momento.

La dosis total empleada de radioterapia en nuestro estudio fue variable según a la planeación individualizada a cada paciente, la dosis media fue de 52.4 Gy, por una fracción diaria entre 1.8 a 2 Gy, comparando con estudios similares al nuestro emplearon una dosis media de 65 Gy en una o dos fracciones diarias, sin embargo con la dosis administrada en nuestros pacientes logramos un control local inmediato en el 50% de ellos (23), todos se encontraban en la dosis diaria aceptada para el manejo de lesiones en nariz y senos paranasales sin causar daños severos a tejidos circundantes (20).

La dosis empleada de radioterapia en diferentes estudios oscilo entre los 47 a 74.4 Gy, dividida en una o dos fracciones diarias y dependiendo si se trataba de papiloma invertido puro o papiloma invertido asociado a carcinoma de células escamosas (4,18), algunos superando la dosis recomendada, pero es los pacientes que utilizaron dosis mayores, obtuvieron más efectos secundarios de la radioterapia.

Al discutir nuestros resultados con los resultados expuestos en otras revisiones, la radioterapia es una opción de tratamiento en pacientes con papiloma invertido recurrente con múltiples eventos quirúrgicos y asociados con carcinoma de células escamosas y no así de primera elección en papilomas de reciente diagnóstico, solo en aquellos en los cuales se desee lograr una disminución tumoral y posteriormente complementar con resección endoscópica, que es actualmente el tratamiento de elección para estos tumores, en los pocos estudios descritos sobre este tema no se ha relacionado a un aumento en la probabilidad de transformación maligna del papiloma invertido o la generación de nuevas neoplasias en áreas circundantes, por la administración de radioterapia a dosis ideales.

Finalmente, en nuestro estudio no fue posible justificar estadísticamente el uso de radioterapia en esta neoplasia como primera y única opción terapéutica. Consideramos que aún existe un amplio campo sin investigación y estudió en la etiopatogenia, fisiopatología, biología molecular y tratamiento en pacientes con papiloma nasal invertido y sus asociaciones. Ya que a pesar de que el tratamiento quirúrgico, específicamente con técnicas endoscópicas es la primera opción de tratamiento y el método más utilizado, el papiloma nasal invertido sigue mostrando alta recurrencia.

Es necesario ampliar el campo de estudio sobre los mecanismo de proliferación tumoral y las fases del ciclo celular en las cuales se encuentran más activas, para asociarlo a posibles terapias alternas de tratamiento, como la radioterapia o diferentes a está, que pudieran diseñarse durante su estudio.

Sería conveniente realizar un análisis de los cambios provocados por la radioterapia directamente a las células tumorales del papiloma invertido y probablemente se podría realizar, con el manejo y crecimiento del tumor in vitro, para identificar los cambios estructurales, bioquímicos y moleculares en este, así como su evaluación antes y después de la dosis de radioterapia administrada. Probablemente, este último comentario parezca algo difícil, pero finalmente no imposible para el avance científico con el que contamos en la actualidad.

De igual forma, sugiero que aquellos pacientes tratados en nuestro hospital, con tratamiento quirúrgico ya sea abordaje externo o endoscópico, se les realice inmunohistoquímica a las muestra enviadas a patología, para identificar aquellos con expresión mayor de CD34, antígeno Ki-67 y proteína Bcl-2, las cuales contamos con ellas en nuestro hospital, para dar una vigilancia estrecha a estos y verificar si existe realmente incremento en el número de recidivas y su transformación maligna, así como para considerarlos probablemente más radiosensible, que aquellos papilomas invertidos con menor expresión de antígeno ki-67, CD 34 y proteína Bcl-2.

## 10. CONCLUSIÓN

La radioterapia no es eficaz en papilomas nasales invertidos puros sin antecedentes quirúrgicos previos, pero es una opción de tratamiento para aquellos papilomas recurrentes y asociados a malignidad.

La radioterapia es eficaz en la disminución del tamaño tumoral en pacientes con papilomas nasales invertidos amplios.

La radioterapia es eficaz en la mejoría de la obstrucción nasal y rinorrea en pacientes con papiloma nasal invertido, debido a la disminución del tamaño tumoral.

La radioterapia no es eficaz en la desaparición de la epistaxis y algia facial en pacientes con papiloma nasal invertido.

## 11. CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo con las declaraciones de Helsinki formuladas en 1962, aceptada por la asociación médica mundial en 1964 y revisada por la XXIX asamblea mundial de Tokio, Japón, sobre las recomendaciones a realizar una investigación biomédica, los principios básicos que cumple este protocolo de estudio son:

1. La investigación está sujeta a principios científicos y morales basados en otros estudios y bibliografía científicamente ya establecida.
2. La investigación será supervisada por personas científicamente capacitadas.
3. Se puede llevar a cabo ya que la importancia del objetivo no implica un riesgo inherente para los pacientes en estudio.
4. Los riesgos inherentes al estudio son correctamente previsibles.
5. El paciente será libre de ejercer su capacidad de decisión, obteniendo por escrito su consentimiento de participar en el trabajo, después de haber sido invitado y proporcionada la información completa del objetivo, método, ventajas previstas y los posibles riesgos inherentes del estudio.
6. Se respetara el derecho del paciente de salvaguardar su integridad personal, en caso de que el paciente considere no participar en nuestro estudio hasta el último momento.
7. En el análisis y publicación de los resultados, respetaremos la exactitud de los acontecimientos registrados que lleven a dar las conclusiones definitivas.
8. El respeto, profesionalismo y ética a la vida, serán las características de nuestro estudio.



## 12. BIBLIOGRAFIA

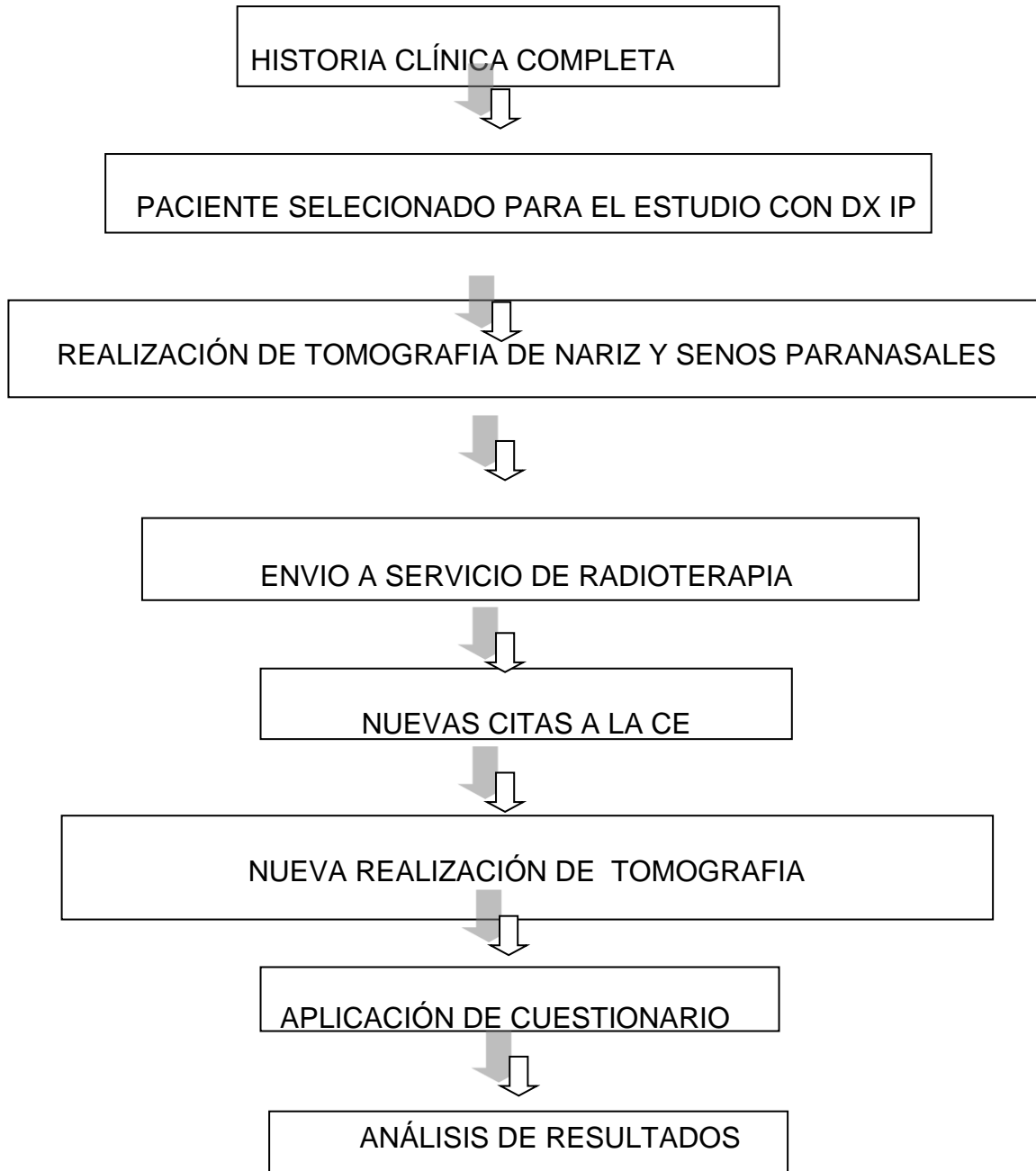
1. Nopawan V, Darshni V, Jeffrey D, et al. Schneiderian papillomas: Comparative review of exophytic, oncocytic, and inverted types. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27:287–292.
2. Salomone R, Matsuyama C, Giannotti O, et al. Papilloma inverted bilateral: case report and literature review. *Rev Bras Otorrinol* 2008;74:293-296.
3. Mena F, Mena C, Quiroz V, Cirugía en papiloma nasal invertido. *Rev Otorrinol C C y C* 2010;70:43-48.
4. Mendenhall W, Hinerman R, Malyapa R, et al. Inverted papilloma of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Am J Clin Oncol* 2007;30:560-563.
5. Guillaume B, Xavier M, Bertrand F, et al. Inverted papilloma with associated carcinoma of the nasal cavity and paranasal sinuses: Treatment outcomes. *Ac Oto-Laryngo* 2012;132:80–85.
6. S. N. Saha, Anirban G, Sharmila S, et al. Inverted Papilloma: A Clinico-Pathological Dilemma with Special Reference to Recurrence and Malignant Transformation. In *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;62:354-359.
7. Anna M, Marian D, Olga S, et al. The immunoexpression of CD34, Bcl-2, and Ki-67 antigens in sinonasal inverted papillomas. *Am J Rhinol Allergy* 2014;28:31–34.
8. Juan R, Joan R, Humbert M, et al. Management of sinonasal inverted papillomas and comparison of classification staging systems. *Am J Rhinol Allergy* 2010; 24:66–69.
9. Jin W, Sun G, Yong-Min K, et al. Clinical and histologic features of inverted papilloma-associated malignancy. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269:2349–2354.

10. Bit-Na Y, Kyong-Myong C, Sung-Lyong H, et al. Inflammation and apoptosis in malignant transformation of sinonasal inverted papilloma: the role of the bridge molecules, cyclooxygenase-2, and nuclear factor  $\kappa$ B. *Am J of Otolaryng–H and N Med and Surg* 2013;34:22–30.
11. Kari S, Stina S. Detection of Human Papillomavirus in Sinonasal Papillomas: Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope* 2013;123:181–192.
12. Wieneke J, Koeller K. Head neck pathol radiology, pathology classics. *Head and Neck Pathol* 2007;1:99-101.
13. Dammann F, Pereira P, Laniado M, et al. Inverted papilloma of the nasal cavity and the paranasal sinuses: using CT for primary diagnosis and follow-up. *AJR* 1999;172:543-548.
14. Karkos, Fyrmpas, Carrie, et al. Endoscopic versus open surgical interventions for inverted nasal papilloma: a systematic review. *Clinic Otolaryng* 2006;31:499-503.
15. Lai P, Yang C, Pan H, et al. Recurrent inverted papilloma: diagnosis with pharmacokinetic dynamic gadolinium-enhanced MR imaging. *AJNR* 1999;20:1445–1451.
16. A. Dragonetti, R. Gera, A. Sciuto, et al. Sinonasal inverted papilloma: 84 patients treated by endoscopy and proposal for a new classification. *Rhinology* 2011;49: 207-213.
17. Reda K, Ashraf K, Tarek K. Inverted Papilloma: New Classification and Guidelines for Endoscopic Surgery. *Am J of Rhinology* 2005;19:358-364.
18. Primoz S, Simona J, Imre B, et al. Radiotherapy for inverted papilloma: a case report and review of the literature. *Radiol Oncol* 2013;47:71-76.
19. Albiach F, Beltrán D, Macías V. Radioterapia en otorrinolaringología: bases del tratamiento, procedimiento y efectos secundarios. En: Suárez C,

Carcedo G, Medina M, editores. Tratado de otorrinolaringología y cirugía de cabeza y cuello. 2da ed. España: Panamericana; 2007. pp. 115-126.

20. Aron P, Avraham E. Radiotherapy for Head and Neck Cancer: Radiation Physics, Radiobiology, and Clinical Principles. En: Paul W, Bruce H, Valerie J, et al, editores. Cummings otolaryngology head and neck surgery, 5ta ed. Filadelfia: Mosby; 2010. pp. 1030-1049.
21. Hug E, Wnag C, Montgomery W. Management of inverted papilloma of the nasal cavity and paranasal sinuses: importance of radiation therapy. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1993;26:67-72.
22. Gomez J, Mendenhall W, Tannehill S, et al. Radiation therapy in inverted papillomas of the nasal cavity and paranasal sinuses. *Am J Otolaryng* 2000;21:174-178.
23. Rutenberg M, Kirwan J, Morris CG, et al. Radiation therapy for sinonasal inverted papilloma. *Pract Radiat Oncol* 2013;3:275-281.

### 13. DIAGRAMA DE FLUJO



## 14. ANEXOS

### 14.1 Hoja de recolección de datos.

NOMBRE:

AFILIACION:

GENERO:

EDAD:

DOSIS DE RADIOTERAPIA.

NUMERO DE FRACCIONES.

MEDICIÓN	ANTES DEL TRATAMIENTO	DESPUÉS DEL TRATAMIENTO
TAMAÑO DEL TUMOR O EXTENSION DEL TUMOR		
SINTOMATOLOGIA PRE RADIOTERAPIA		
SINTOMATOLOGIA POSTRADIOTERAPIA		
SINTOMAS AGREGADOS POSTERIOR A RADIOTERAPIA		
REPORTE HISTOPATOLOGICO		

## 14.2 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<b>ACTIVIDADES</b>	<b>DICIEMBRE 2011</b>	<b>ENERO 2012</b>	<b>FEBRERO 2012 – FEBRERO 2014</b>	<b>MARZO 2014 – MAYO 2014</b>	<b>JUNIO 2014</b>	<b>JULIO 2014</b>	<b>AGOSTO 2014</b>
<b>Recopilación bibliográfica</b>	X	X	X	X	X	X	X
<b>Elaboración de anteproyecto</b>		X					
<b>Desarrollo de la investigación</b>			X				
<b>Captura de la información</b>				X			
<b>Análisis de datos</b>					X		
<b>Redacción del documento</b>						X	
<b>Escritura de la tesis</b>							X

## 14.3 CONSENTIMIENTO INFORMADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN  
Y POLÍTICAS DE SALUD  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO (ADULTOS)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	<b>ANÁLISIS DE LA EFICACIA DE LA RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON PAPILOMA NASAL INVERTIDO.</b>
Patrocinador externo (si aplica):	
Lugar y fecha:	Centro Médico Nacional "Manuel Ávila Camacho", Puebla, Puebla.
Número de registro:	R-2014-2101-32
Justificación y objetivo del estudio:	Analizar la eficacia de la radioterapia en pacientes con papiloma nasal invertido.
Procedimientos:	Aplicación de radioterapia.
Posibles riesgos y molestias:	Dolor e inflamación de las mucosas, inflamación e irritación ocular, irritación en piel, dolor.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Desaparecer el tumor, disminuir el tamaño del tumor, disminuir la frecuencia de recidiva tumoral, control de malignidad.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Si, alternativa cirugía.
Participación o retiro:	Participación
Privacidad y confidencialidad:	Si
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:	Desaparecer el tumor, disminuir el tumor, control local de malignidad
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Viridiana Gamiño Chavarrieta, Anastasia Guieshuba Donis Hernández
Colaboradores:	Juan Manuel Hernández Lopez

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: [comision.etica@imss.gob.mx](mailto:comision.etica@imss.gob.mx)

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del sujeto

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma

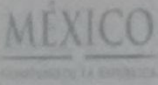
\_\_\_\_\_  
Nombre, dirección, relación y firma


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


Clave: 2810-009-013

## 14.4 DICTAMENTE DE AUTORIZACIÓN

Carta Dictamen Page 1 of 1

  
MÉXICO  
CONSTITUCIÓN DE LA ESTADOS UNIDOS MEXICANOS

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

  
**IMSS**

"2014, Año de Octavio Paz".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 2101  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO, PUEBLA

FECHA 28/05/2014

**DRA. ANASTASIA GUIESHUBA DONIS HERNANDEZ**

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

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

**ANÁLISIS DE LA EFICACIA DE LA APLICACIÓN DE RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON PAPILOMA NASAL INVERTIDO**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-2101-32

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