



Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello

www.revista.acorl.org



Trabajos originales

Comportamiento de la papilomatosis respiratoria recurrente en una población colombiana Behavior of the recurrent respiratory papillomatosis in a colombian population

Victor Julio Hernández-Alarcón*, Luis Jorge Morales-Rubio**, Néstor Ricardo González-Marín***, Camilo Macías-Tolosa***

* Médico especialista en Otorrinolaringología, Sub especialista en Laringología y Vía aérea superior. Hospital Militar Central de Bogotá, Hospital Universitario Clínica San Rafael, Bogotá, Colombia.

** Médico especialista en Otorrinolaringología, Sub especialista en Laringología y Vía aérea superior. Hospital Militar Central de Bogotá, Hospital Universitario Clínica San Rafael, Clínica Rivas. Profesor titular Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

*** Médico especialista en Otorrinolaringología Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia.

Forma de citar: Hernández-Alarcón VJ, Morales-Rubio LJ, González-Marín NR, Macías-Tolosa C. Comportamiento de la papilomatosis respiratoria recurrente en una población colombiana. Acta otorrinolaringol. cir. cabeza cuello. 2017;45(1):36-44.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido: 05 de febrero de 2016

Evaluado: 12 de febrero de 2016

Aceptado: 26 de febrero de 2016

Palabras clave (DeCS):

Papiloma, neoplasias del sistema respiratorio, laringoestenosis, traqueostomía, Neoplasias Laringeas.

RESUMEN

Objetivo: Describir el comportamiento, características clínicas y demográficas de la papilomatosis respiratoria recurrente en nuestra población durante 2006-2012. **Materiales y métodos:** Estudio observacional descriptivo retrospectivo, basado en la revisión de historias clínicas en 3 centros hospitalarios de Bogotá, con diagnóstico de papiloma entre 2006 y 2012. **Resultados:** Se incluyeron 100 pacientes entre 2 meses a 83 años; el 78% hombres. 18 niños (PJ) (10 niños: 55,6%, 8 niñas: 44,4%) con edad de 8,9+/-4,6 años; 82 adultos (PA) (68 hombres: 82,9%, 14 mujeres: 17,1%) con edad de 45,6+/-15,9 años. La edad de diagnóstico en el grupo juvenil fue 6,01+/- 4,6 años siendo el menor de 2 meses de vida y en el grupo adulto de 40,9+/-17,2 años. 7% (2 niños, 5 adultos) requirieron más de 10 intervenciones considerándose como formas de presentación agresiva. El compromiso bilateral de las cuerdas vocales fue el más frecuente (65%), seguido por lesiones en la comisura anterior (52%) y comisura posterior (25%). 3% requirieron traqueostomía; 8% tuvieron diseminación extralaringea; 25% alguna forma de estenosis laringea.

Correspondencia:

Victor Julio Hernández

Universidad Militar Nueva Granada

Servicio de Otorrinolaringología Hospital Militar Central Bogotá, Colombia

Tr 3 No. 49-00

Correo electrónico: victorjha@hotmail.com

* El presente artículo es producto de un trabajo de Investigación realizado por el primer autor para tesis de grado en la Facultad de Medicina de la Universidad Militar Nueva Granada. El texto completo del informe final de la investigación está disponible en el repositorio institucional: <http://repository.unimilitar.edu.co/>.

Todos presentaron compromiso de la comisura anterior. 21% presentaron una lesión premaligna/maligna relacionada con PRR. Al momento del corte del estudio no se registraron paciente sin enfermedad ni casos fatales. *Conclusiones:* La PRR tiene un comportamiento y diseminación impredecibles, su sospecha es vital para su diagnóstico y tratamiento tempranos; se debe considerar el riesgo de estenosis por la enfermedad o por el tratamiento. La asociación entre papiloma y lesión premaligna/maligna fue mayor que la documentada en la literatura.

ABSTRACT

Key words (MeSH):

Papilloma, Respiratory Tract Neoplasms Laryngostenosis, Tracheostomy, Laryngeal Neoplasms.

Objective: To describe the behavior, clinical and demographic characteristics of recurrent respiratory papillomatosis in our population during 2006 to 2012. *Methods:* An observational descriptive study was performed based on review of medical records in 3 hospitals in Bogotá with diagnosis of papilloma confirmed by histology between 2006 and 2012. *Results:* We included 100 patients aged from 2 months to 83 years; 78% men. 18 children (PJ) (10 children: 55.6%, 8 girls: 44.4%) aged 4.6+/-8.9 years old. 82 adults (PA) (68 men: 82.9%, 14 women: 17.1%) aged 15.9 +/- 45.6 years old. The age of diagnosis in the youth group was 6.01 +/- 4.6, being the youngest a child 2 months old and in the adult group 40.9 +/- 17.2 years old. 7% (2 children, 5 adults) required more than 10 interventions which was considered as aggressive forms of presentation. Bilateral involvement of the vocal cords was the most frequent (65%), followed by injuries of the anterior commissure (52%) and posterior commissure (25%). 3% required tracheostomy; 8% had extralaryngeal dissemination; 25% had some type of laryngeal stenosis. Everybody had involvement of the anterior commissure. 21% had a premalignant / malignant lesion related to RRP. At the ending of the study there were no patients without this disease and any fatality was reported. *Conclusions:* RRP has an unpredictable behavior, to suspect this disease is vital for diagnosis and treatment early; the risk of stenosis because of the disease or treatment should be considered. The association between papilloma and premalignant / malignant lesion was higher than documented in the literature.

Introducción

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) es el término utilizado para describir la infección del tracto aerodigestivo superior por el Virus del Papiloma Humano (VPH). Es considerada una neoplasia con lesiones en forma de “frambuesa” y que aunque histológicamente es considerada benigna, tiende a recurrir y puede tener un efecto obstructivo importante de la vía aérea superior (1, 2, 3, 4, 5).

El curso de la enfermedad es impredecible; mientras algunos presentan una enfermedad de comportamiento agresivo, otros pueden presentar remisión de la enfermedad de manera progresiva o espontánea. No existe tratamiento definitivo y se asume que el curso clínico de éstos pacientes podría estar relacionado con la agresividad del virus y la respuesta inmunológica del huésped (3,6).

Existen dos formas de presentación clínica, la juvenil y la adulta definidos al momento de aparición en el curso de la vida. No existe un límite de edad para considerarse “papilomatosis de inicio en el adulto”, pues dependiendo el autor se establecen rangos de edad entre los 13 y 20 años (4, 5, 7, 8). La primera forma es más agresiva y se presenta como

lesiones exofíticas multifocales en las cuerdas vocales pero se pueden extender hacia la región supraglótica, subglótica y traqueal. Se asocia a transmisión vertical durante el paso por el canal del parto, a través de la placenta y el líquido amniótico contaminado (7). Los neonatos, hijos de madres con condilomatosis activa, tienen un riesgo de infección 231 veces mayor que un neonato de madre sana. Durante el trabajo de parto prolongado (más de 10 horas) y la ruptura de membranas (2 horas antes del parto) de madres con VPH, el neonato tendría una probabilidad mucho mayor de exposición a la infección viral (3). No existe consenso en la actualidad acerca de los beneficios del parto por cesárea programada en madres con infección por VPH para disminuir la probabilidad de infección neonatal (3). El diagnóstico de la enfermedad en pacientes menores de 3 años se ha asociado a un peor pronóstico requiriendo un mayor número de procedimientos quirúrgicos. La segunda forma tiene un curso menos agresivo y se presenta más frecuentemente en adultos de sexo masculino, con una relación de 4:1 (7). No es claro el mecanismo de infección.

Existen otros factores de riesgo ya identificados como la inmunidad del paciente, tiempo y volumen de exposición

viral, trauma local (intubación, reflujo extraesofágico), bajos niveles de educación, nivel socio económico bajo, estado marital y primigestantes. También se ha descrito la transmisión iatrogénica pues el virus puede sobrevivir en nitrógeno líquido y en el humo producido durante la vaporización quirúrgica (4,9). La prevalencia de VPH en mujeres entre 14-59 años es de 26.8% y es considerada en la actualidad la infección de transmisión sexual más frecuente en Estados Unidos. En mujeres entre los 20-24 años esta prevalencia puede llegar hasta 45% (3).

Las lesiones epiteliales en la PRR son producidas por el Virus del Papiloma Humano (VPH), el cual pertenece a la familia Papovaviridae. Tiene predilección por las células epiteliales, en especial en el lugar de transformación entre el epitelio escamoso y columnar ciliado. La infección por VPH ha sido estudiada desde finales del siglo XIX (7, 10) y se han descrito más de 110 diferentes tipos del virus, dentro de los cuales los más comúnmente relacionados con compromiso de la vía aérea son el 6 y el 11 (2, 4, 5, 10). Estos dos tipos se han considerado los responsables de la papilomatosis laríngea recurrente hasta en un 90% (11). Se han asociado los virus 16 y 18, con un mayor riesgo de malignización en la vía aérea (4). El genoma del VPH, está compuesto por 8 genes denominados E1, E2, E4, E5, E6, E7 L1 y L2 (3). Los genes expresados en la vida temprana viral son responsables de la replicación del genoma y se denotan con la letra "E". Los genes expresados en la vida tardía son responsables de la formación de la cápside y se denotan con la letra "L". Cuando el VPH infecta las células basales de la mucosa, puede hacer replicación viral activa o permanecer latente, sin causar alteraciones ni cambios microscópicos epiteliales (4). La situación no solo radica en visualizar las lesiones. Un estudio en PCR demostró la presencia de DNA viral en mucosas de apariencia sana en un 20% de los pacientes. Un grupo de biopsias de especímenes de mucosa laríngea post mortem fueron positivas en el 25% de los casos. Las lesiones sub epiteliales en los pliegues vocales como nódulos y pólipos tenían DNA de VPH 6 y 11 en 23% ellas (7). En las lesiones cancerígenas no es claro. En tumores sin papilomas clínicos preexistentes el DNA viral se detectó por PCR en 8-54% de los casos (7).

Ya que el epitelio que recubre los pliegues vocales es de tipo escamoso y que el VPH presenta predilección por éste, es el sitio más frecuentemente afectado, por lo cual es de esperar que el síntoma más frecuente sea la disfonía. De igual manera, el efecto obstructivo que tiene la aparición de estas lesiones en la glotis, puede generar estridor, siendo éste el segundo síntoma en frecuencia que obligan a una evaluación minuciosa de la vía aérea (4). La sospecha de papilomatosis suele ser confundida por otras patologías como asma, croup o bronquitis en especial en el paciente pediátrico (3, 6).

Se estima que aproximadamente el 30% de los niños y el 16% de los adultos podrían presentar dispersión extralaríngea. Los sitios más comunes en su orden son cavidad oral, tráquea, bronquios y esófago (3, 12). Rara vez los papilomas se dispersan en el tracto respiratorio inferior. La dispersión

pulmonar conlleva generalmente a un curso de pobre pronóstico. La tomografía computarizada muestra lesiones nodulares calcificadas de ubicación periférica, con cavitación central y niveles hidroaéreos. Inicialmente se manifiestan como neumonías y bronquiectasias que pueden progresar tópidamente a falla pulmonar franca secundaria a la destrucción del parénquima pulmonar (3). Aún más raro, los papilomas podrían tomar un rumbo maligno especialmente asociado al VPH-11 en 1-7% de los casos (3, 6, 13, 14).

Doyle (6), define como "forma agresiva" a la enfermedad cuando se requieren más de 3 procedimientos al año o más de 10 procedimientos en total por paciente. Algunos factores asociados al curso agresivo de la enfermedad son la infección con VPH-11, dispersión temprana a la subglotis, aparición de la enfermedad antes de los 3 años de vida, reflujo gastroesofágico e infección concurrente con otros virus (6).

Los objetivos terapéuticos son asegurar la vía aérea, el control de las lesiones, la prevención de la recurrencia y ofrecer la mejor calidad vocal posible. Sin embargo, aunque no hay cura para esta enfermedad, dentro de las opciones terapéuticas se incluye manejo médico y quirúrgico. El segundo es el de elección siendo la ablación con láser y la resección con microdebridador las técnicas más usadas (5).

El Cidofovir es un análogo de la citosina con actividad antiviral contra virus DNA. Induce la apoptosis y estimula el sistema inmune aunque el mecanismo exacto no está muy bien entendido. Se ha publicado su uso intralesional, inhalado y sistémico documentando una regresión importante del tamaño e inclusive en algunos casos remisión de las lesiones hasta en un 80% de los pacientes. El uso endovenoso se delega en casos de enfermedad pulmonar severa con buenos resultados. A pesar de sus ventajas, los efectos adversos publicados cuando se aplica de manera endovenosa han hecho que el medicamento no haya sido tan ampliamente usado; estos son nefrotoxicidad, toxicidad de la médula ósea, iritis y uveítis. También se ha reportado efectos embriotóxicos y carcinogénicos en animales (adenocarcinoma mamario) (3). Para la aplicación intralesional, la concentración sérica es marcadamente inferior que en la administración sistémica. Además no se reportaron efectos adversos durante el tratamiento por ésta vía, ni aparentemente, se incrementó el riesgo de displasia laríngea. Actualmente está indicado como adyuvante en casos de más de 4 intervenciones quirúrgicas al año, rápida recidiva entre intervenciones, compromiso de la vía aérea y diseminación distal, compromiso de la comisura anterior o posterior o inicio de enfermedad antes de 2 años de edad (3, 15, 16).

La traqueostomía es necesaria hasta en el 14% de los pacientes. Éste procedimiento genera irritación y daño de la mucosa local aumentando el riesgo de dispersión en la subglotis o en la tráquea proximal. En caso de ser necesario dicho procedimiento, se prefiere resolver el problema obstructivo y realizar decanulación temprana (5, 10, 13, 16, 17).

El reflujo laringofaríngeo produce irritación del epitelio del tracto aerodigestivo con daño mucoso y respuesta inflamatoria que favorece potencialmente la proliferación y

dispersión del papiloma. El manejo efectivo del reflujo puede mejorar y controlar el papiloma con posibilidad de ofrecer una remisión completa (3, 5, 10).

La resección en frío se ha ido reemplazando por técnicas de láser de CO₂, KTP y pulsado que ofrecen una destrucción de los tejidos de forma más localizada y controlada mediante la vaporización celular y la cauterización del tejido (4, 7) pero no cambia la evolución ni el índice de curación de la enfermedad (16). Otra desventaja es la presencia de DNA viral en el humo producido por la cauterización y el riesgo de explosión intraoperatoria, por la interacción de oxígeno del tubo endotraqueal y el calor generado por el láser. El Microdebridador es por lo pronto la técnica de elección. Fácil de utilizar, no es tan agresivo con el epitelio, permite la valoración inmediata del sitio intervenido, disminuye el tiempo quirúrgico y evita la dispersión de partículas vaporizadas del virus a diferencia del láser (11).

La infección por VPH puede ser prevenida mediante la neutralización de los anticuerpos específicos de la cápsula viral involucrada en la infección celular. Los genotipos del virus son definidos por el patrón genético de L1. La ausencia de una reacción cruzada en la cápsula de los numerosos virus hace que la fabricación de la vacuna contra el papiloma sea todo un reto. Gardasil® (Merk & Co, USA) ofrece protección para los virus 6, 11, 16 y 18, a diferencia de Cervarix® (GlaxoSmithKline, Inglaterra) que solo cubre 16 y 18. Actualmente se indica la vacunación a niñas de 11 y 12 años e inclusive desde los 9 años. Pero existe una negativa importante por parte de los padres por el estigma social de la enfermedad. En hombres no ha sido tan ampliamente difundida (3).

El propósito de nuestro estudio es describir las características clínicas y demográficas, el comportamiento de la enfermedad y el desenlace terapéutico en nuestra población. Se presenta nuestra experiencia a lo largo de 6 años mediante un estudio descriptivo.

Materiales y métodos

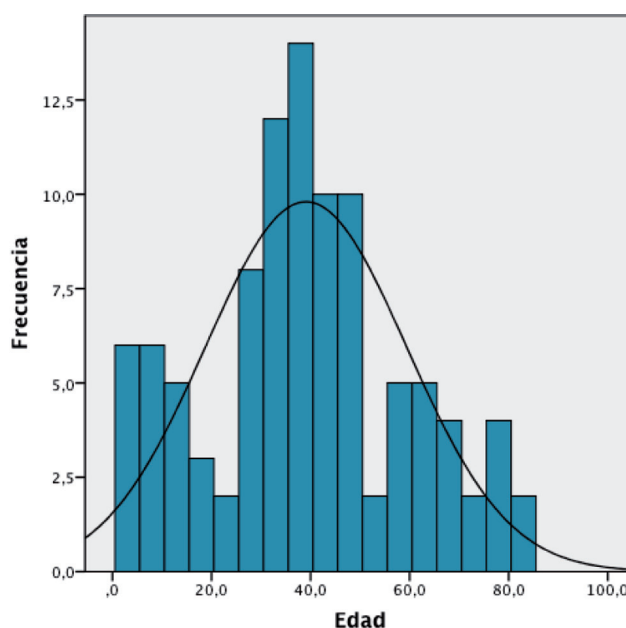
Se realizó un estudio observacional descriptivo retrospectivo, consistente en la revisión de historias clínicas de los pacientes que asistieron a 3 centros hospitalarios de la ciudad de Bogotá con atención a pacientes del resto del país (servicio de Laringología del Hospital Militar Central, Clínica Rivas y del Hospital Universitario "Clínica San Rafael"), con diagnóstico de papiloma confirmado por histopatología durante el periodo comprendido entre el año 2006 y 2012 con un periodo mínimo de seguimiento de 1 año. Se excluyeron del estudio los pacientes sin confirmación histopatológica, con información incompleta en la historia clínica o con hallazgos quirúrgicos inconclusos o no registrados. Se tomó la información de variables demográficas y clínicas, edad de presentación, distribución de acuerdo al género, número de intervenciones a la fecha, número de intervenciones/año, intervalo de tiempo entre una intervención quirúrgica y otra, zonas anatómicas laríngeas y extralaríngeas comprometidas,

necesidad de traqueostomía, presencia de estenosis laríngea, asociación a malignización y mortalidad.

Con el fin de complementar la información y evitar la pérdida de datos se realizó llamado telefónico al paciente en cuestión, se desarrolló un consentimiento informado verbal estandarizado para llamada telefónica con el objetivo de asegurar la calidad del dato en la entrevista telefónica y la confidencialidad de la información. Los datos fueron registrados en un instrumento único que se corresponde con una base de datos del programa SPSS (v.15; SPSS, Inc., Chicago, IL, USA); programa con el cual se realizó el análisis estadístico.

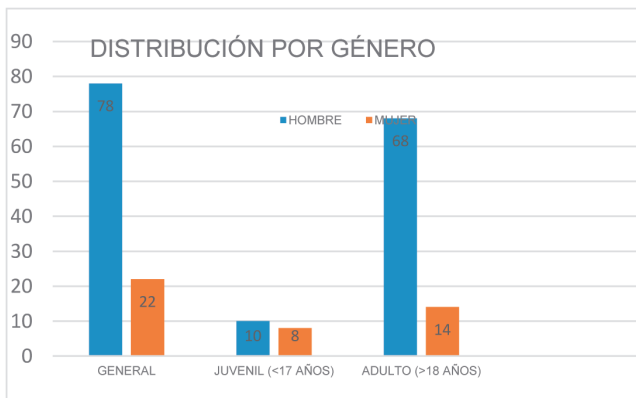
Resultados

Se revisaron 104 historias clínicas de pacientes con PRR de los 3 centros hospitalarios incluidos en el estudio, que fueron atendidos durante los años 2006 al 2012; de los cuales 4 historias clínicas fueron descartadas por no contar con la información suficiente para ser incluidos en el estudio. El rango de edad de la población estudiada fue de 2 meses a 83 años con un promedio general de 39 años (Gráfica 1), así mismo el 78% fueron de sexo masculino.



Gráfica 1. Distribución por edad en el grupo total de pacientes con papilomatosis respiratoria recurrente.

Teniendo en cuenta que la enfermedad cuenta con dos espectros de presentación (juvenil y adulta) y que en la literatura revisada no existe consenso de la edad divisoria para tal fin, se tuvo en cuenta la legislación de nuestro país que determina que la mayoría de edad es a los 18 años cumplidos. Por lo tanto, 18 pacientes fueron menores de edad (10 niños: 55,6%, 8 niñas: 44,4%) con un promedio de edad de 8,9 \pm 4,6 años; 82 fueron adultos (68 hombres: 82,9%, 14 mujeres: 17,1%) con promedio de edad de 45,6 \pm 15,9 años (Gráfica 2).



Gráfica 2. Distribución por género de la papilomatosis respiratoria recurrente.

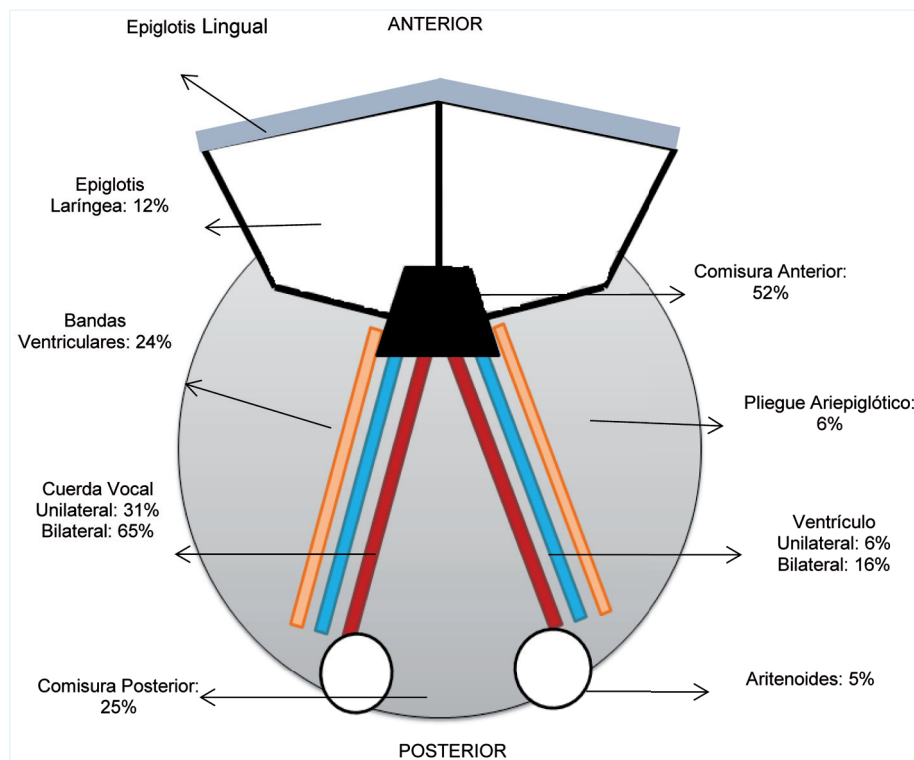
La edad de diagnóstico en el grupo juvenil fue en promedio 6,01+/-4,6 años siendo el menor de 2 meses de vida y en el grupo adulto de 40,9+/-17,2 años. Seis pacientes adultos (7,3%) presentaban la enfermedad desde la infancia. El número total de intervenciones quirúrgicas realizadas fueron 251. El 50% de los pacientes requirieron como mínimo 2 cirugías hasta el momento del corte del estudio. El 7% (2 pacientes pediátricos, 5 adultos) han requerido más de 10 intervenciones considerándose como formas de presentación agresiva demostrando difícil control de la enfermedad.

El tiempo estimado entre una intervención quirúrgica y otra fue muy inconstante. No se encontró un tiempo promedio pues hubo pacientes que requirieron una nueva cirugía al mes, o a los 2, 3, 4, 10 meses, etc. Otros fueron operados 20-

40 años después por recidiva de enfermedad. En menores de 18 años se habían requerido al corte del estudio en promedio 7,2 cirugías (en 6 años), con una tendencia de 3 cirugías/año. En los mayores de 18 años, fueron necesarias 3,2 cirugías (en 6 años) con una tendencia de 1 cirugía/año.

Se obtuvo información de las notas quirúrgicas y se registraron las zonas de la laringe comprometidas. Se construyó un esquema marcando el subsitio laríngeo afectado (Gráfica 3). Encontramos que el compromiso bilateral de las cuerdas vocales fue el más frecuente con un 65%, seguido por lesiones ubicadas en la comisura anterior en un 52% y la comisura posterior en el 25%. Otra zona relevante es la banda ventricular, en donde el compromiso bilateral fue del 24%. La epiglotis es una de las zonas menos frecuentes evidenciando solo el 12%, al igual que en los ventrículos (bilateral 16%, unilateral 6%), subglotis (8%), los pliegues ariepiglóticos con un 6% y los aritenoides con un 5%. También se observó que en los pacientes reintervenidos, era frecuente la reaparición de las lesiones en las mismas zonas, pero en otros se presentó resolución en algunas de ellas y aparición en otras nuevas. Otros casos mostraron menos zonas comprometidas y durante una nueva evaluación se encontró multiplicación de las lesiones y diseminación a otros subsitios. No existió un patrón de diseminación para predecir los subsitios afectados.

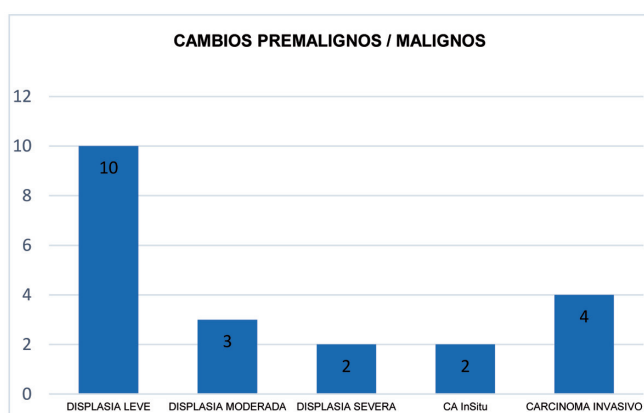
La traqueostomía fue necesaria en el 3% de los pacientes, (2 pediátricos, 1 adulto) todos ellos por obstrucción de la vía aérea. El adulto, un hombre de 71 años presentó cambios por VPH y carcinoma en la evaluación histológica. El 8% de los pacientes tuvieron diseminación extralaríngea (4 en orofaringe, 2 en tráquea, 1 en tráquea y pulmón, 1 en nasofaringe).



Gráfica 3. Distribución topográfica de las lesiones en la laringe

Se encontró una posible asociación entre la traqueostomía y la diseminación traqueal de la enfermedad (2/3 pacientes).

No existió asociación directa entre el número de zonas comprometidas y la probabilidad de presentar una lesión extralaríngea. Tampoco se demostró relación entre el compromiso de la subglotis y diseminación a tráquea y/o pulmón. También se evaluó la relación entre la lesión/procedimientos quirúrgicos y la aparición de estenosis. El 25% (25 pacientes) presentaron alguna forma de estenosis. Todos tenían en común el compromiso de la comisura anterior. En 7 de ellos se presentaron más de un sitio comprometido (la subglotis, la comisura posterior y supraglotis en frecuencia de afectación). Se encontró solo un caso de deformidad completa de la vía aérea superior (estructuras no reconocibles) tratándose de uno de los pacientes pediátricos traqueostomizados con más de 30 procedimientos; éste mismo paciente presentó diseminación pulmonar de la enfermedad con pérdida de parénquima pulmonar. Los pacientes con lesiones en ambos pliegues vocales, comisura anterior y/o bandas ventriculares presentaron la mayor asociación con algún grado de estenosis. La naturaleza descriptiva del estudio actual no permite calcular riesgos tipo RR, OR, RP. Sin embargo, se observó que el 50% de los pacientes con estenosis presentaron al menos 3 cirugías, así como también, un caso de estenosis desde el primer procedimiento, o pacientes con más de 4 procedimientos sin secuelas de ésta clase. El 21% (21 pacientes) presentaron una lesión premaligna/maligna relacionada con PRR: Displasia leve: 10 pacientes, displasia moderada: 3 pacientes, displasia severa: 2 pacientes, carcinoma In Situ: 2 pacientes, carcinoma invasivo: 4 pacientes (Gráfica 4). No se encontró relación entre el número de recidivas/reintervenciones y el diagnóstico patológico de malignidad. Hasta el momento del corte del presente estudio no se documentó ningún desenlace fatal por la enfermedad.



Gráfica 4. Diferenciación histológica de las lesiones premalignas/malignas asociadas a papiloma.

Discusión

La papilomatosis respiratoria recurrente es considerada una neoplasia histológicamente benigna, con alta probabilidad de recurrencia, comportamiento agresivo y tener un efecto

obstructivo importante de la vía aérea superior (1,2,3). Genera altos costos al sistema de salud además del impacto social y funcional.

En Colombia no se cuenta con estadísticas de ésta enfermedad en el tracto aerodigestivo superior, tampoco contamos con un programa nacional para el control y seguimiento. Nuestro sistema de salud no facilita hacerles seguimiento a mediano o largo plazo a estos pacientes al ser trasladados frecuentemente a distintas clínicas limitando los controles periódicos y oportunos, favoreciendo la pérdida de seguimiento y la posibilidad de resecciones incompletas por personal no entrenado, finalmente limitando la creación de un protocolo para el manejo de éstos pacientes.

El síntoma más frecuente es la disfonía, pero en los niños es el estridor asociado a disfonía; siendo fácilmente confundidos con asma, croup o bronquitis.

Existen 2 formas diferentes de presentación clínica de la papilomatosis laríngea: la papilomatosis de inicio juvenil (PJ) y la papilomatosis de inicio en el adulto (PA) clasificadas según la edad de presentación (4, 5, 7, 8). Consideramos adulto al paciente mayor de 18 años.

La edad media de nuestra serie juvenil (PJ) fue 8,9 años con diagnóstico promedio a los 6,01 años; en adultos (PA) fue de 45,7 años con diagnóstico promedio a los 40,9 años. Datos muy similares a los descritos por Gutiérrez y colaboradores en la población pediátrica (2-5 años) e intermedios para la población adulta (26-35 y 56-65 años) (16). Es importante aclarar que el diagnóstico de la enfermedad en nuestra población pediátrica debería ser mucho más temprana. Se requiere mayor sensibilización de la enfermedad a las personas vinculadas con la atención médica infantil.

La presentación por género en menores fue muy similar (H: 55,6% M: 44,4%), a diferencia de los adultos donde se encontró predilección por la población masculina (H: 82,9% M: 17,1% - 5:1), un comportamiento muy similar a la reportada en la literatura mundial.

Se conoce que el curso de la enfermedad es impredecible y va ligado a las características inmunológicas del huésped y/o la carga viral. Igualmente se ha reportado que en la población juvenil podría existir remisión espontánea. En nuestro estudio encontramos que 6 pacientes adultos (7,3%) presentaban la enfermedad desde la infancia. Por limitaciones en el seguimiento de los pacientes no fue posible determinar con certeza la población pediátrica con remisión de la enfermedad.

Se evaluó la presencia de “formas agresivas”, (paciente que presenta más de 10 intervenciones quirúrgicas sin tener en cuenta el tiempo de enfermedad). Estuvo presente en el 7% de nuestros pacientes (2 niños menores de 4 años, 5 adultos). La literatura informa que las formas agresivas son más frecuentes en la población pediátrica pero la mayoría de nuestra población fue adulta por lo que ésta relación no es comparable.

Las ubicaciones topográficas de las lesiones fueron más frecuentes en ambos pliegues vocales y en la comisura anterior. Su razón, hace referencia a la afinidad del virus por el epitelio escamoso. El resto de subsitios también fueron

afectados pero en menor proporción y posiblemente relacionados a traumatismos locales o metaplasia que favorecerían la colonización. Cuando se revisaron las descripciones quirúrgicas de cada paciente, se observó que no existía un patrón de diseminación de la enfermedad. La reaparición de las lesiones era de manera esporádica y aislada, de tamaños variables, con recurrencia en el sitio que se creía controlado, o más desmotivante aún, que en la medida que se intervenían los pacientes la enfermedad pareciera estar fuera de control. Creemos que la recidiva de la enfermedad se ajusta al estudio realizado por Aaltonen & Rihkanen (16) en el que anotan la presencia de DNA viral en mucosas de apariencia sana. Podríamos pensar que la cirugía estaría ofreciendo solo debulking de las lesiones cuando es muy posible que el virus se encontrara en toda la superficie mucosa de la laringe.

El 50% de los pacientes han requerido a la fecha 2 cirugías como mínimo. Se estimó que la población pediátrica tuvo una tendencia de 3 cirugías al año, en los adultos 1 cirugía al año. El número de intervenciones en general fue variable (1 a 50) sin anotar curación hasta el momento del corte del presente estudio. El tiempo estimado entre una intervención quirúrgica y otra fue muy inconstante. Por lo tanto, hubo necesidad de reintervenir algunos pacientes al mes, así como a los 2, 3 o 4 meses en un año, en otros reapareció la lesión 20-40 años después de la última cirugía. Creemos que la reaparición de las lesiones a tan amplio plazo pudiera relacionarse con formas latentes del virus o un serotipo diferente. Es también contradictorio el término de “curación” asumiendo que según el estado de la patología y como en cáncer de cabeza y cuello hay remisión de enfermedad a 5 años (18).

Se realizó la traqueostomía en el 3% de nuestros pacientes (2 niños, 1 adulto), todos ellos por obstrucción de la vía aérea. Mucho menor que lo publicado en la literatura (14%) (3, 5, 6, 17, 18). El objetivo fundamental es tratar de permeabilizar la vía aérea obstruida evitando la realización de éste procedimiento pues facilita la colonización traqueal y del estoma.

La diseminación extralaringea fue del 8%, más frecuente en la orofaringe, tráquea, tráquea-pulmón y nasofaringe. Un comportamiento y proporción similar al descrito (3, 12). Hubo relación directa entre 2 pacientes traqueostomizados y la presencia de lesiones traqueales. No se presentó relación directa entre la severidad de la enfermedad y la colonización extralaringea.

Una de las secuelas documentada fue la presencia de estenosis. El 25% tenían alguna forma de estenosis. Todos ellos tenían en común el compromiso de la comisura anterior. En 7 de ellos se presentaron más de dos sitios comprometidos (la subglotis, la comisura posterior y supraglotis en frecuencia de afectación). Se encontró sólo un caso de deformidad completa de la vía aérea superior (estructuras no reconocibles) asociado a múltiples procedimientos quirúrgicos en un niño de 4 años (30 procedimientos). Otro paciente pediátrico de 4 años ha requerido a la fecha 54 intervenciones y como complicación la presencia de estenosis en la glotis y subglotis. Los pacientes con lesiones en ambos pliegues vocales, en la comisura anterior y las bandas ventriculares fueron los más propensos. Podríamos estimar que el 50% de los pacien-

tes con estenosis tuvieron al menos 3 cirugías. Un paciente presentó sinequia de la comisura anterior con solo un procedimiento, pero pacientes con más de 4 intervenciones no habían presentado esta complicación.

La malignización de estas lesiones ocurre en el 1-7% según el autor consultado (3, 4, 6, 14). En nuestro estudio, el 21% de los pacientes tuvieron algún grado de lesión premaligna o maligna (displasia: 15%, cáncer: 6%). Nos hace estimar que la probabilidad de transformación de la lesión es entonces 3 veces más que lo documentado en la literatura. En nuestra población pediátrica sólo un paciente presentó una displasia leve. El resto fueron de la fase adulta.

Hasta el momento los únicos procedimientos que han probado mejor control de la enfermedad son la resección de las lesiones con microdebridador y la inyección intralaringea-intralesional del cidofovir. La adquisición y la aplicación del cidofovir no ha sido ampliamente difundida por tratarse en el momento de un medicamento en trámite de autorización para su uso en nuestro país. Estamos convencidos que el uso del mismo podría cambiar el curso de la enfermedad limitando el número de intervenciones quirúrgicas.

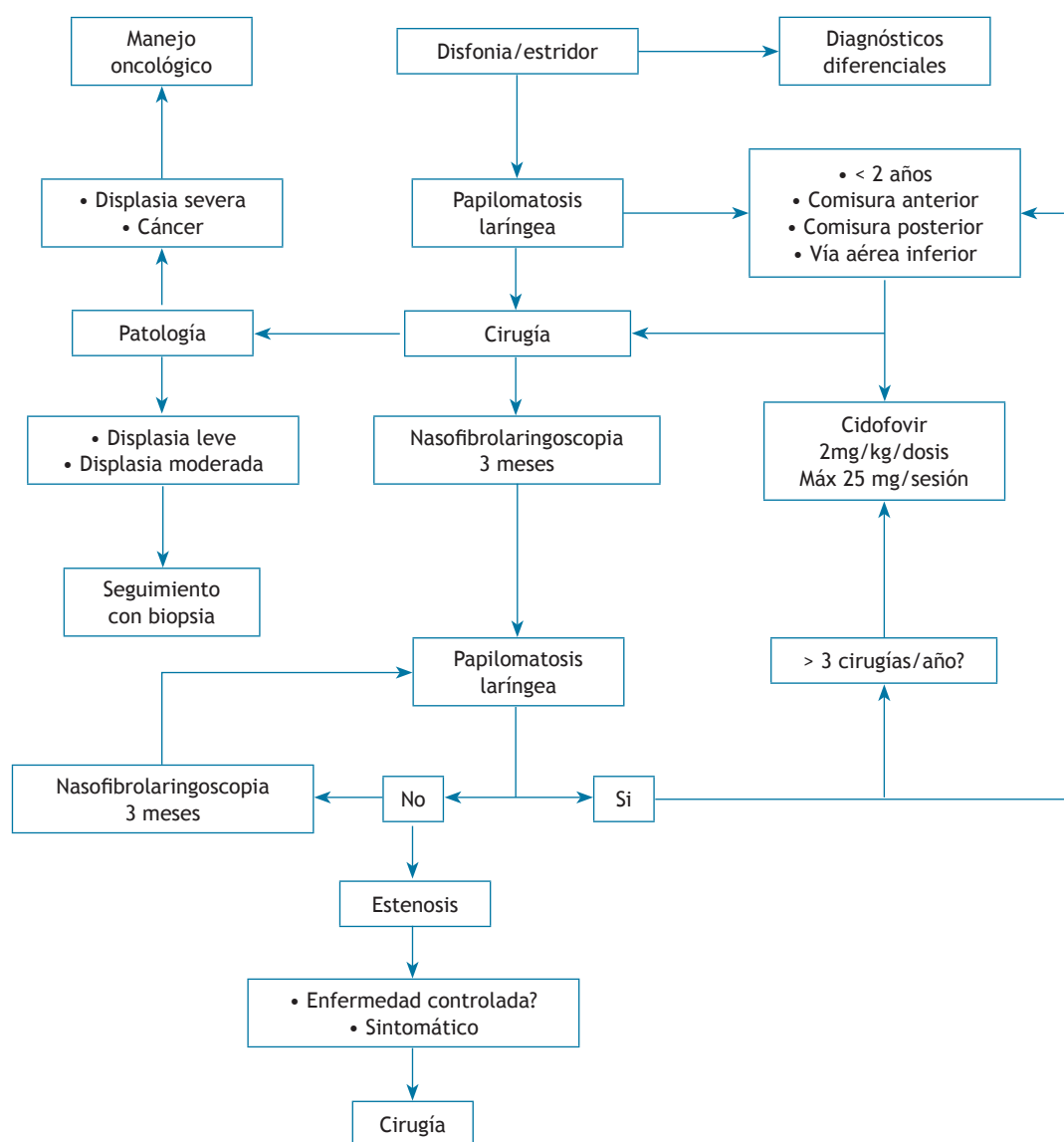
Creamos un protocolo para control y seguimiento de nuestros pacientes con base a la información obtenida en el presente estudio (Gráfica 5). Una vez identificada la lesión, se llevará al paciente a cirugía. Es de vital importancia la toma de una muestra para estudio histopatológico inmediatamente antes a la resección formal del tumor con microdebridador. En caso que el paciente sea menor de 2 años, presente lesiones en la comisura anterior, en la comisura posterior o en la tráquea o requiera más de 3 cirugías en el año, se deberá complementar con la aplicación de cidofovir. La presentación conocida es de 7,5mg/ml, la dosis es de 2mg/kg/dosis sin sobrepasar 25 mg/sesión. Se controlará al paciente vía endoscópica al mes de la intervención. En caso de presentar nuevas lesiones se determinará la pertinencia de un nuevo procedimiento quirúrgico. En caso de considerarse controlada la enfermedad se citará a un nuevo control endoscópico a los 3 meses para reevaluar la recurrencia o aumento de tamaño de la lesión.

Si la enfermedad está controlada, se determinará la presencia de alguna forma de estenosis de la vía aérea. Será de manejo quirúrgico reconstructivo solo si presenta alteración de la voz y/o compromiso respiratorio.

Al evaluar el resultado histopatológico se definirá la conducta adicional. Se clasificará de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (WHO) (19), como displasia leve, moderada, severa y carcinoma In Situ. En caso de reportarse displasia leve o moderada se realizará seguimiento y biopsia en un momento prudencial. Si es clasificada como displasia severa o carcinoma In Situ/invasivo se manejará como patología oncológica.

Conclusiones

La enfermedad en la laringe tiene un comportamiento y diseminación impredecibles. Es claro que las condiciones



Gráfica 5. Protocolo de manejo del paciente con papilomatosis respiratoria recurrente.

educativas y socioeconómicas influyen en la presencia de la enfermedad y es de vital importancia que exista la sospecha diagnóstica de ésta patología para hacer diagnóstico y tratamientos tempranos. Su distribución por género es similar a la reportada en la literatura mundial en los dos grupos evaluados (juvenil y adulto).

A la luz de los conocimientos actuales no existe el tratamiento ideal. Siempre hay que considerar el riesgo de desarrollar una estenosis tanto por la enfermedad o por las modalidades terapéuticas utilizadas actualmente. Documentamos que la asociación entre el papiloma y una lesión premaligna/maligna es mucho mayor que la documentada en la literatura.

Nuestros trabajos e investigaciones futuras estarán encaminadas en conocer el comportamiento de la enfermedad en la población pediátrica, a identificar los tipos serológicos del virus que más afecta a nuestra población, al seguimiento

de los pacientes con algún grado de transformación pre-maligna/maligna de la enfermedad, a evaluar la respuesta del tratamiento instaurado y su relación con el tratamiento anti-reflujo y crear programas para difundir nuestros resultados al cuerpo médico.

Conflicto de Intereses

Los Autores declaran no tener conflicto de interés.

REFERENCIAS

1. Lidgen MW. Cabeza y cuello. En: Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins y Cotran. Patología Funcional y estructural. 7a Ed. España: Elsevier; 2010. p. 739 – 762.
2. Derkay C, Faust R. Recurrent Respiratory Papillomatosis. En: Flint PW, Haughey BH, Lund VJ, Niparko JK, Robbins KJ y

- Thomas Jr. Cummings Otolaryngology Head & Neck Surgery. 4th Ed. Filadelfia, PA: Mosby Elsevier; 2005. p. 4370-4386.
3. Xue Q, Wang H, Wuanj J. Recurrent Respiratory Papillomatosis: An overview. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2010; 29(9): 1051-4.
 4. Dedo HH, Yu KC. CO2 laser treatment in 244 patients with respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*. 2001; 111(9): 1639-1644.
 5. Gerein V, Rastorguev E, Gerein J, Draft W, Schirren J. Incidence, age at onset, and potential reasons of malignant transformation in recurrent respiratory papillomatosis patients: 20 years' experience. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005; 132(3): 392-4.
 6. Goon P, Sonnex C, Jani P, Stanley M, Sudhoff H. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of current thinking and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008; 265(2): 147-51.
 7. Uloza V. The course of laryngeal papillomatosis treated by endolaryngeal microsurgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2000; 257: 498-501.
 8. Broekema F, Dijkers F. Side-effects of cidofovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008; 265(8): 871-879.
 9. Garden JM, O'Banion MK, Bakus AD, Olson C. Viral disease transmitted by laser-generated plume (aerosol). *Arch Dermatol*. 2002; 138(10): 1303-1307.
 10. Derkay CS. Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995; 121(12): 1386-91.
 11. Steinbrook R. The potential of human papillomavirus vaccines. *N Engl J Med*. 2006; 354(11): 1109-1112.
 12. Schraff S, Derkay CS, Burke B, Lawson L. American Society of Pediatric Otolaryngology member's experience with recurrent respiratory papillomatosis and the use of adjuvant therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004; 130(9): 1039-1042.
 13. Venkatesan N, Pine H, Underbrink MP. Recurrent Respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2012; 45(3): 671-694.
 14. Swan DC, Vernon SD, Icenogle JP. Cellular proteins involved in papillomavirus-induced transformation. *Arch Virol* 1994; 138(1-2): 105-115.
 15. Gutiérrez C, Monerri E, Duran MD, Sancho M, Gras JR. Papilomas y papilomatosis laríngea. Tratamiento con láser CO2. Nuestra experiencia en 15 años. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2010; 61(6):422-427.
 16. Lindeberg H, Oster S, Oxlund I, Elbrønd O. Laryngeal papillomas: classification and course. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1986; 11(6): 423-9.
 17. Aaltonen L, Rihkanen, Vaheri A. Human Papillomavirus in Larynx. *Laryngoscope*. 2002 Apr; 112(4): 700-7.
 18. Torrente M, Ojeda J. Exploring the relation between human papilloma virus and larynx cancer. *Acta Otolaryngol*. 2007; 127(9): 900-6.
 19. Derkay C, Wiatrak B. Recurrent Respiratory Papillomatosis: A review. *Laryngoscope*. 2008; 118(7): 1236-47.