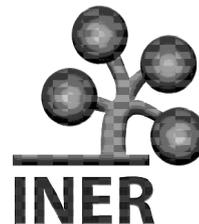




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

SECRETARIA DE SALUD

**PAPILOMATOSIS RECURRENTE JUVENIL
UNA REVISIÓN DE 10 AÑOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INGRESADOS
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA SUBESPECIALIDAD DE

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

Dr. Victor Hugo León Aguilar

TUTOR:

DRA MARGARITA SALCEDO CHAVEZ

SEDE: NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

MEXICO, D.F.

2012.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**PAPILOMATOSIS RECURRENTE JUVENIL
UNA REVISIÓN DE 10 AÑOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INGRESADOS EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

DR JORGE SALAS HERNANDEZ

Director de Enseñanza

DR ALEJANDRO ALEJANDRE GARCIA

Jefe del Servicio de Neumología Pediátrica

DRA MARGARITA SALCEDO CHAVEZ

Médico Adscrito del Servicio de Neumología Pediátrica

Tutor de tesis

DR. VICTOR HUGO LEON AGUILAR

Tesista a obtener grado de Neumología Pediátrica

Agradecimientos:

A Dios por darme la oportunidad de cumplir un nuevo propósito, el cual en un inicio se veía lejano.

A mis padres que con sus ejemplo y apoyo hacen que esto resulte más sencillo, le doy gracias a Dios todos los días por tenerlos conmigo.

A Peggy por su fortaleza, paciencia y amor, pero principalmente por darme lo que más amo, mi familia.

Elizabeth, Frida Victoria y Valeria por ser la razón de seguir adelante, son lo más importante en mi vida.

A mis profesores, compañeros y amigos por permitirme conocerlos y compartir este tiempo con ustedes.

En especial a la Dra. Margarita Salcedo por su apoyo, por compartir su conocimiento no solo conmigo sino con todos mis compañeros, siempre dispuesta a enseñar.

INDICE

1. Resumen estructurado.	1
2. Antecedentes y marco teórico.	4
3. Justificación.	24
4. Objetivo general y específicos.	25
5. Material y métodos.	26
a. Clasificación de la investigación.	26
b. Criterios de selección.	26
A. Criterios de inclusión.	26
B. Criterios de exclusión.	26
C. Criterios de eliminación.	26
c. Definición de variables	27
6. Material y Métodos	30
7. Ética.	30
8. Resultados.	31
9. Discusión.	35
10. Conclusiones.	39
11. Anexos.	41
12. Bibliografía.	53

RESUMEN ESTRUCTURADO

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) es un padecimiento poco estudiado en México. No contamos con datos sobre su incidencia, su evolución y los resultados del tratamiento. A pesar de su naturaleza benigna, esta enfermedad suele tener un curso crónico y un impacto significativo en la calidad de vida, con riesgo de obstrucción de la vía aérea, complicaciones posquirúrgicas y la posibilidad de malignización. Su carácter recurrente puede llevar a múltiples intervenciones quirúrgicas. Las lesiones se localizan predominantemente en la laringe, sin embargo, puede afectar la tráquea, bronquios y pulmón en el 1% de los pacientes. El promedio de procedimientos quirúrgicos por año en estos pacientes es de 4.4, lo que representa más de 10,000 cirugías anuales por la enfermedad. Es causada por el virus del papiloma humano (VPH), cabe destacar a los serotipos 6 y 11 como los más frecuentes y a los serotipos 16 y 18 como los de mayor potencial carcinogénico. El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias es centro de referencia a nivel nacional en el manejo de la PRR, sin embargo al ser una entidad poco común en edad pediátrica no existen trabajos previos que nos hablen sobre la experiencia en nuestro Instituto sobre esta entidad.

OBJETIVO: Conocer las características clínicas y epidemiológicas de pacientes pediátricos con papilomatosis respiratoria recurrente, diagnosticados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en el periodo del primero de Enero del 2000 al 31 de Diciembre del 2010.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y transversal. Se revisaron los expedientes de los pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias con el diagnóstico de papilomatosis respiratoria recurrente en el período comprendido del primero de Enero del 2000 al 31 de Diciembre del 2010.

RESULTADOS: Se revisaron 24 expedientes los cuales fueron los que cumplieron con los criterios de inclusión. La población por género quedó dividida en 9 casos femeninos (38%) y 15 masculinos (62%), la relación mujer:hombre es de 1:1.6. La edad materna al nacimiento fue de 21.2 ± 5.1 años, siendo primigestas en 21 de los casos (87%), la vía de obtención en su mayoría fue la vía vaginal en 17 de los casos (71%), en antecedente de VPH se interrogó de forma intencionada en 6 casos y de estos 4 lo refirieron como positivo (12%). La edad promedio de el inicio de síntomas respiratorios fue de 32.3 meses, y la edad promedio de el diagnóstico fue de 48 meses, además de que el tiempo que transcurrió entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico fue de 32.8 meses. Los síntomas predominantes al diagnóstico fue la disfonía en los 24 pacientes (100%), y en segundo lugar el estridor en 13 pacientes (54%). La localización más frecuente de las lesiones fue la glótica en 75% de los pacientes y la resección quirúrgica de lesiones continua siendo el tratamiento más utilizado en su manejo. El promedio de resecciones por paciente es de 12.5/paciente, el estudio histopatológico se realizó y resultó positivo en los 24 pacientes (100%) aunque solo en 5 pacientes se determinó el serotipo. La enfermedad severa se encontró en 13 pacientes (54%). Durante la realización de los procedimientos terapéuticos se reportaron complicaciones en 6

pacientes (25%). Fue necesario la realización de traqueostomía en 6 pacientes, El estado de la enfermedad durante su última consulta se reporta de la siguiente manera: En remisión: en 6 pacientes (25%), en aclaramiento: No en 7 pacientes (30%), curados: en 1 paciente (4%).

MARCO TEÓRICO

HISTORIA.

Antes de que la papilomatosis apareciera en la literatura médica, hacia el siglo XIX ya habían muerto muchos pacientes por esta afección. Horace Green, a quien se le atribuye haber publicado el primer libro de otorrinolaringología en Estados Unidos, describió el tratamiento de 11 pacientes con lesiones en laringe, que a su vez las consideró como “pólipos” utilizando el término “*cuasi flores*” o excrecencias, para describir dos de sus casos en adultos. Manejó esas lesiones mediante fulguración con soluciones de nitrato de plata en faringe. En ese siglo, con el advenimiento del larigoscopio, los diagnósticos fueron más acertados y fue posible el tratamiento de las mismas. Czemark, otorrinolaringólogo húngaro, describió en detalle los hallazgos de pacientes con afección laríngea en niños y adultos. En 1880, Mackenzie, en su libro *Enfermedades de la laríngea, faríngea y tráquea*, describió la apariencia laringoscópica que denominó “paillomata”. En 1923, Chevalier Jackson dividió la papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) en una forma agresiva y una no agresiva, y casi al mismo tiempo se documentó la naturaleza infecciosa de esta enfermedad. La etiología se atribuye a Ullman, quien inoculó en su brazo tejido de un niño de seis años con papilomas laríngeos. Después de tres a cinco detectó la presencia de varias verrugas de tamaño pequeño y planas.

Posteriormente, el agente fue visualizado mediante microscopía electrónica en verrugas humanas, determinando así su estructura, el ADN helicoidal e incluso después se dio a conocer la clasificación por subtipos ⁽¹⁾.

Epidemiología.

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) es la neoplasia benigna de laringe más frecuente ⁽¹⁾. En Estados Unidos se informan de 1,500 a 2,500 nuevos casos por año ^(2,6) y se calcula una tasa de incidencia en niños de 4.3 por 100,000 habitantes ^(1,3) en ese país. Se estima que aproximadamente el 5% de la población general sin evidencia de papilomatosis laríngea tiene DNA del virus del papiloma humano (VPH) detectable en la laringe ⁽³⁾. Queda poco claro porque una pequeña fracción de estos individuos expuestos al VPH desarrollan papilomatosis laríngea y el porqué una menor proporción desarrollan un curso severo e implacable de la enfermedad ⁽⁴⁾. Ocurren aproximadamente 1,500 a 2,000 casos nuevos anuales en Estados Unidos de América (E.U.A) ⁽⁵⁾. La incidencia de papilomatosis respiratoria juvenil reportada en Canadá de 1994 a 2007 es de 0.24 casos por 100,000 habitantes con una prevalencia de 1.11 por 100,000 ⁽⁶⁾. En un estudio danés que incorporó el 50% de la población de dicho país, la incidencia global fue de 3.84 casos por 100,000 habitantes. La proporción de niños en ese estudio fue de 3.62 por 100,000, mientras que los casos de inicio en la edad adulta ocurrieron en una proporción de 2.94 por 100,000 ⁽⁶⁾. La incidencia y prevalencia en México es desconocida pero se estima que existe entre 1,500 y 2,500 casos en el país por año ⁽⁷⁾. Otro autor reporta que se esperan 3,870 casos en la población mexicana infantil sin distinción de sexo ⁽⁸⁾. Se estima que aproximadamente el 5% de la población general en México sin evidencia de papilomatosis laríngea tiene DNA del virus del papiloma humano (VPH) detectable en laringe ⁽³⁾. Queda poco claro porque una pequeña fracción de estos individuos expuestos al VPH desarrollan

papilomatosis laríngea y porqué un porcentaje menor desarrollaran un curso severo e implacable de la enfermedad ⁽⁴⁾.

Costos.

A pesar de esta baja incidencia global, en E.U.A esta enfermedad acarrea costos anuales que exceden 150 millones de dólares y 15,000 intervenciones quirúrgicas ⁽⁹⁾. En este país un niño con diagnóstico de PRR que se presenta a una institución promedio requerirá de 19.7 procedimientos para resección a lo largo de su vida, con una frecuencia media de 4.4 procedimientos al año ⁽⁶⁾. Aproximadamente un número equivalente de adultos y niños con PRR (17% vs 19% respectivamente) tendrán enfermedad agresiva requiriendo más de 40 procedimientos a lo largo de su vida ⁽⁶⁾. El costo promedio de tratamiento a lo largo de la vida de un paciente con PRR se ha estimado entre 60,000 y 460,000 dólares en E.U.A ⁽⁶⁾.

Microbiología y biología Molecular.

Estudios histológicos, ultraestructurales e inmunohistoquímicos implican el VPH como el agente etiológico en esta enfermedad ⁽⁴⁾. Sin embargo, el mecanismo de transmisión preciso, la patogénesis y la respuesta inmune VPH permanecen en investigación por lo tanto la PRR continua siendo una enfermedad cuyo tratamiento implica un reto ⁽¹⁰⁾.

El VPH pertenece a la familia Papaviridae. Es un virus icosaédrico (20 lados), con cápside, sin envoltura, de aproximadamente 55 nm de diámetro. Es un virus epitelotrópico con una molécula de ADN circular con 7,900 pares de bases, codificando 8 a 10 genes ⁽¹¹⁾. Los genes tempranos E1 y E2 están asociados con replicación viral y transcripción, E4 está asociado con la liberación del virus de células infectadas, E6 y E7 probablemente están asociados con transformación viral ⁽¹²⁾. Los genes tardíos L1 y L2 codifican proteínas de la cápside viral. La cápside viral está compuesta principalmente por proteína de L1 con una pequeña porción de L2 fija en lo profundo. La proteína L1 provee los epítopes antigénicos dominantes reconocidos por anticuerpos neutralizantes ⁽¹²⁾. El mecanismo por el cual el VPH infecta a la célula huésped es poco claro. El sulfato de heparina y la α -6 integrina pueden estar asociadas con la infección por VPH. Después de entrar a la célula huésped, el VPH se libera de su cápside y se transloca el núcleo para replicarse ⁽¹²⁾.

Se han identificado aproximadamente 100 genotipos diferentes de VPH y se han agrupado en base a la homología del código genético. Los grupos se

correlacionan con la fisiopatología y preferencia de tejidos ⁽¹¹⁾. Los tipos más comúnmente identificados en la vía aérea son el tipo 11 (52-62%) y el tipo 6 (24-48%), los mismos tipos responsables para más del 90% de los condilomas genitales. Se han reportado casos menos frecuentes de los tipos 16, 18, 31 y 33 ⁽⁹⁾. Subtipos virales específicos se pueden correlacionar con la severidad de la enfermedad y el curso clínico ⁽¹¹⁾.

Está bien establecida la asociación entre la infección cervical por VPH en la madre y la incidencia de PRR. El DNA viral se ha detectado en áreas de mucosa aparentemente normal adyacente a las lesiones por papiloma, sugiriendo una posible explicación de la recurrencia de la enfermedad posterior a la resección quirúrgica.

El VPH se ha encontrado presente en el tracto genital de al menos 25% de todas las mujeres de edad reproductiva. La incidencia de infecciones por VPH en mujeres jóvenes sexualmente activas es mayor, con una incidencia acumulativa de 43% en un periodo de 36 meses. La infección por VPH clínicamente aparente se ha notado en un 1.5 a 5% de mujeres embarazadas en los EU ⁽⁶⁻⁸⁾.

Fisiopatología.

Se cree que el VPH infecta las células en la capa basal de la mucosa. Posteriormente el ADN viral puede ser expresado activamente o puede permanecer latente, con la mucosa apareciendo clínica e histológicamente normal. Para producir proteínas virales o para replicarse, el ADN viral reactiva los genes de replicación del huésped ⁽¹¹⁾.

El VPH infecta su célula huésped, primariamente el queratinocito, a través del microtrauma o las abrasiones en la superficie del epitelio ⁽¹²⁾. La infección por VPH establece un microambiente tumorigénico por medio de la supresión de la respuesta inmune tipo TH1 al VPH, las cuales en conjunto con la expresión alterada de genes reguladores del crecimiento y la diferenciación células, favorecen la proliferación desordenada de células hospederas infectadas y el subsecuente desarrollo de PRR ⁽¹²⁾. La retroalimentación positiva entre la ciclooxygenasa 2 y la prostaglandina E2 es un agente promotor para el desarrollo de PRR ⁽¹²⁾.

El estado inmunológico del hospedero juega un papel significativo en el desarrollo de la enfermedad. La respuesta inmune humoral y celular están comprometidas en pacientes con PRR y la inmunocompetencia del paciente puede estar asociada con el curso clínico de la enfermedad. Se ha demostrado el rol de citocinas, como la interleucina 2, interleucina 4 e interleucina 10, así como de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad, en la disfunción de la respuesta inmune mediada por células ⁽¹³⁾.

En algunos pacientes con PRR se ha observado una regresión espontánea de las lesiones, sin embargo algunos pueden presentar una tendencia a recurrir después de varios años. En algunos pacientes como las mujeres embarazadas las lesiones son propensas a agravarse. Bajo algunas condiciones como el tabaquismo, irradiación, drogas citotóxicas, mutación p53, infección por VPH tipo 11, severidad alta de la enfermedad o actividad alta de la 2',5-oligoadenilato sintetasa, las lesiones por VPH pueden presentar transformación maligna ⁽¹²⁾.

Durante la latencia viral se expresa muy poco ARN viral. Sin embargo, el ADN viral puede ser detectado en mucosa de apariencia normal de pacientes con PRR que ha permanecido en remisión por años y estímulos desconocidos pueden resultar en la reactivación del virus y recurrencias clínicas ⁽¹¹⁾.

La PRR retarda la maduración del epitelio, resultando en un engrosamiento significativo de la capa de células basales y de la capa de células nucleadas más superficiales. A pesar de que las células infectadas por el VPH no se dividen rápidamente, hay un incremento desproporcionado en el número de divisiones de las células basales. Por lo tanto la expansión de la masa de tejido infectado puede ocurrir muy rápidamente ⁽¹¹⁾.

Histopatología

Histológicamente la proliferación del VPH en la mucosa resulta en múltiples proyecciones digitiformes con un núcleo central fibrovascular cubierto por epitelio escamoso y estratificado no queratinizado sobre una base de estroma de tejido conectivo altamente vascularizado⁽¹⁴⁾. Frecuentemente se observan paraqueratosis, coilocitosis y acantosis. La diferenciación celular es anormal y los grados de atipia varían, el grado de atípicas pueden ser un signo de tendencia premaligna. La detección de anticuerpos serológicos específicos es un arma útil para establecer el diagnóstico de infección por VPH. La detección de ADN del VPH por PCR permite tipificar el tipo de VPH causal de la infección ⁽¹²⁾. La capa basal puede ser normal o hiperplásica y las figuras mitóticas generalmente están limitadas a esta capa. La diferenciación celular es anormal, con expresión alterada y producción de queratinas

Las lesiones de la PRR ocurren más frecuentes en sitios anatómicos en los cuales el epitelio escamoso y ciliado está yuxtapuesto. Los sitios más comunes son el vestíbulo, la superficie de la nasofaringe, el paladar blando, la línea media de la superficie laríngea, la epiglotis, los márgenes superiores e inferiores del ventrículo, por debajo de las cuerdas vocales, la carina y ramas bronquiales. En pacientes traqueostomizados, las lesiones pueden encontrarse en el estoma y en la tráquea torácica, áreas que pueden ser consideradas como uniones escomociliares iatrógenas. Las lesiones papilomatosas pueden ser sésiles o pediculadas y además pueden ser lesiones exofíticas irregulares. Típicamente, las lesiones son rosadas o blanquecinas. La implantación iatrogénica del papiloma debe prevenirse

para evitar lesiones al epitelio ciliado o escamoso sano adyacente a las áreas del papiloma. El epitelio ciliado experimenta metaplasia escamosa cuando se expone a trauma repetido y es reemplazado por epitelio no ciliado que crea una unión escamociliar iatrógena. Esto también explicaría la observación que la PRR florece en presencia de reflujo gastroesofágico no controlado ⁽⁹⁻¹⁰⁾.

Transmisión.

El mecanismo preciso de transmisión de VPH permanece poco claro. Varios estudios han ligado la PRR de inicio en la infancia, con madres con infecciones genitales por VPH. Mientras que la evidencia circunstancial sugiere que la enfermedad del adulto puede ser asociada con contacto orogenital. Los estudios retrospectivos y prospectivos recientes han confirmado que el VPH puede ser adquirido por transmisión vertical de madre a hijo. Además, se ha encontrado que pacientes con PRR de inicio en la infancia fueron del primer nacimiento por parto vaginal. La hipótesis consiste en que en que las madres primigestas son más propensas a tener un parto más prolongado y que la exposición prolongada al virus lleva a un mayor riesgo de infección en el primer niño.

También se sugiere que las lesiones genitales por VPH recién adquiridas presentan mayor carga viral que las lesiones de muchos años, esto explicaría la mayor incidencia de la enfermedad papilomatosa observada en los niños de madres jóvenes y de bajo nivel socioeconómico, mismo grupo que es más propenso a adquirir enfermedades de transmisión sexual, como VPH.

A pesar de la aparente asociación entre condilomas maternos y el desarrollo de la PRR, de los niños expuestos a verrugas genitales al nacer pocos desarrollan la enfermedad, el porqué no está bien entendido. El mecanismo más asociado a la transmisión del VPH materno-fetal es a través de contacto directo en el canal de parto, esto podría explicarse de que muchos niños que desarrollan las lesiones de la PRR se adquieren vaginalmente de madres con una historia de condilomas genitales. Aunque el VPH puede ser obtenido de las secreciones nasofaríngeas en el 30% de los niños expuestos al VPH en el canal de parto, el número de infantes esperados para manifestar PRR, es sólo una pequeña fracción de este porcentaje. Existen otros factores importantes al desarrollo de la PRR como la inmunidad del paciente, sincronización, duración y volumen de exposición al virus y trauma local. Aunque la cesárea se utiliza para reducir el riesgo de transmisión de la enfermedad, este procedimiento se asocia con una alta morbi-mortalidad para la madre y mucho mayor costo económico para el parto vaginal.

Se estima que el riesgo de que un niño contraiga la enfermedad de una madre quien tuvo una lesión condilomatosa activa y tuvo parto vaginal es alrededor de 1 en 400. Las características que diferencian a este único niño de los otros 399 son inciertas. Con estas observaciones, existe evidencia insuficiente para apoyar la realización de cesárea en todas las mujeres embarazadas con condilomas ⁽⁴⁻¹⁰⁾.

Clasificación y patogenia.

De acuerdo a Lindeberg et al. la PRR se puede clasificar en cuatro grupos clínicos distintos: inicio juvenil con lesiones únicas o múltiples e inicio adulto con lesiones únicas o múltiples ⁽¹³⁾. La papilomatosis de inicio juvenil es la que ordinariamente se diagnostica antes de los 12 años de edad.

La mayoría de las series diagnósticas de papilomatosis juvenil en pacientes entre los 2 y 3 años de edad, el 75% de los pacientes diagnosticados fue antes de los 5 años de edad ⁽²⁾. Se cree que la aparición juvenil es por medio de transmisión congénita a través del canal de parto, manteniendo una relación 1:1 hombre:mujer. El riesgo de un infante de contraer la enfermedad de una madre con lesiones condilomatosas genitales activas varía entre 1 en 231 casos y 1 en 400 casos. Sin embargo, la(s) característica(s) que distingue(n) a éste niño de los otros 230 a 399 no se ha(n) definido ⁽¹¹⁾. A pesar de que se pudo recoger VPH de las secreciones nasofaríngeas de 30% de los infantes expuestos a VPH en el canal de parto, el número de infantes esperado para manifestar PRR es únicamente una pequeña fracción de estos ⁽⁶⁾. En algunas series se ha descrito el bajo nivel socioeconómico y la edad adolescente de las madres (ya que este grupo es más propenso a adquirir infección de VPH por vía sexual) así como ser madre primigesta (debido a un trabajo de parto prolongado con mayor exposición del producto a las lesiones condilomatosas) como factor de riesgo adicional ⁽⁶⁾. También se ha sugerido que las lesiones por VPH genitales de recién adquisición son más propensas a despedir virus que las lesiones antiguas ⁽⁶⁾. Factores secundarios como la inmunidad del paciente; la regulación, duración y el volumen

de exposición viral; y el trauma local (intubación, reflujo gastro-esofágico) son importantes en el desarrollo de la PRR ⁽⁶⁾. Se han reportado casos de pacientes recién nacidos con PRR, lo cual sugiere la transmisión de la infección in útero, por vía hematogena o transplacentaria ⁽¹¹⁾. La cesárea no previene el desarrollo de PRR en todos los casos ⁽⁶⁾. Debido a la poca certeza que rodea a la exposición intra parto, actualmente hay evidencia insuficiente para apoyar la realización de cesárea en todas las mujeres embarazadas con condilomas genitales ⁽⁶⁾. Sin embargo es recomendable del manejo de los condilomas durante el embarazo si es que éste puede realizarse sin poner en riesgo al producto ⁽⁶⁾.

La papilomatosis respiratoria juvenil se asocia con extensión y recurrencias más rápidas que la papilomatosis respiratoria en adultos ⁽¹⁰⁾. La razón exacta de este fenómeno se desconoce. No queda claro si existe una diferencia en la resistencia del tejido o en la agresividad de las cepas virales. Algunos autores postulan que el incremento en la agresividad de las cepas en casos de papilomatosis juvenil es debido al modo de transmisión de la infección ⁽¹⁶⁾. Ha surgido interés respecto a la tipificación viral como factor pronóstico. Varios estudios demuestran una asociación del VPH tipo 11 con el curso más agresivo. El VPH tipo 6 generalmente se presenta con lesiones únicas no recurrentes ⁽¹⁶⁾. Los tipos 16 y 18 se asocian con malignidad en el tracto aerodigestivo y genital y los tipos 31 y 33 exhiben potencial maligno intermedio entre el de los tipos 6 y 11 vs los tipos 16 y 18 ⁽¹¹⁾.

Se han reportado escasos casos con remisión espontánea en la pubertad; asimismo se ha observado que los papilomas recurren más lentamente después de los 8 a 10 años de edad ⁽⁴⁾. Las remisiones son más frecuentes cuando los

papilomas se diagnostican después de los 10 años de edad y cuando éstos se confinan a una sola región anatómica ⁽⁵⁾. Esto se debe a que los pacientes con diagnóstico a edades más tempranas cursan con una forma de la enfermedad más agresiva lo cual con lleva a múltiples intervenciones quirúrgicas para evitar la obstrucción de la vía aérea, dichas intervenciones reactivan VPH que se encontraba latente y aceleran la recurrencia de los papilomas ⁽⁵⁾.

La frecuencia de las intervenciones quirúrgicas provee una fuerte indicación de la severidad y agresividad de la enfermedad ⁽⁵⁾. La enfermedad severa se define de las siguientes maneras: como aquella que requiere más de 10 intervenciones quirúrgicas a lo largo de la vida; aquella que requiere más de 3 intervenciones quirúrgicas por año y aquella en la que los papilomas se distribuyen por debajo de la laringe ⁽⁵⁾.

Los papilomas respiratorios ocurren predominantemente en la laringe (93%), aproximadamente 10% tiene involucro concomitante en tráquea y 1% tiene involucro aislado de la tráquea sin involucro laríngeo ⁽¹⁰⁾. En la laringe las zonas más involucradas son la superficie laríngea de la epiglotis, el margen superior e inferior del ventrículo y el borde libre de las cuerdas vocales ⁽¹⁷⁾. La realización de traqueotomía está asociada con la distribución de papilomas dentro de tráquea, bronquios y parénquima pulmonar; debido a la abrasión de la mucosa ⁽¹⁰⁾. Aproximadamente un 14% de los pacientes con PRR requerirán la realización de traqueotomía para evitar obstrucción de la vía aérea que ponga en riesgo la vida ⁽¹²⁾. Una vez que los papilomas se distribuyen al parénquima pulmonar, eventualmente después de 10 a 20 años el paciente morirá de la enfermedad ⁽¹⁰⁾.

Otros factores asociados con la diseminación al tracto respiratorio inferior son infección con VPH tipo 11 y edad de presentación menor de 3 años ⁽¹²⁾.

Cuadro clínico.

El síntoma inicial que presentan los pacientes es disfonía, la cual puede progresar en un tiempo de semanas, meses o años a estridor inspiratorio inicialmente, el cual se tornará bifásico, agregándose datos de dificultad respiratoria y obstrucción completa de la vía aérea sino son atendidos ⁽⁹⁾. Otros síntomas de presentación menos comunes incluyen tos crónica, disfagia, disnea y faringodinea ⁽⁹⁾. Caracterizar el tiempo de progresión de los síntomas, así como los factores de riesgo puede ayudar a distinguir la papilomatosis respiratoria de otra patología de la vía aérea como estenosis subglótica, parálisis cordal, quistes laríngeos, laringomalacia, nódulos o pólipos cordales, etc. ⁽⁹⁾. A todos los pacientes se les debe realizar una exploración física completa de cabeza y cuello. Cualquier paciente que presente datos de insuficiencia respiratoria debe continuar su valoración en la sala de emergencias o el quirófano. En el paciente estable es indispensable realizar una endoscopia flexible con fibra óptica para revisar dinámicamente la nasofaringe, orofaringe, hipofaringe, supraglotis, glotis y subglotis ⁽⁹⁾. Se debe tener cuidado al revisar las uniones escamo columnares de la vía aérea (por ejemplo vestíbulo nasal, paladar blando, ventrículos y la superficie por debajo de las cuerdas vocales) ya que estas zonas de transición han demostrado tener una mayor predilección para presentar manifestaciones de

papilomatosis respiratoria ⁽⁹⁾. En la mayoría de los pacientes este estudio provee al médico confirmación diagnóstica de papilomatosis respiratoria, además proporciona información pronóstica esencial de acuerdo a la localización, severidad y tiempo de evolución de la enfermedad para dictar el tiempo indicado para realizar la intervención quirúrgica o el seguimiento del paciente.

Estudios de imagen.

La diseminación a pulmón es del 1%, cuando esto sucede, se manifiestan en forma de nódulos en la radiografía de tórax, puede asociarse con su presencia, atelectasias y bronquiectasias distales o consolidación del parénquima pulmonar, las cuales reflejan la obstrucción bronquial por los papilomas.

Hallazgos en tomografía computarizada convencional han sido reportados confirmando lesiones nodulares o cavitadas así como irregularidad y dilatación bronquial.

Se ha descrito a la tomografía computada de tórax de alta resolución como el estudio diagnóstico en la PRR laringo-traqueal con diseminación broncopulmonar, reportándose: nódulos pulmonares, patrón de vidrio esmerilado y opacidades centrolobulares.

La inusual diseminación pulmonar ha sido conocida característicamente por mostrar cavitaciones pulmonares en los estudios de imagen. Este tipo de lesiones tanto como los nódulos pulmonares, han sido ya descritos como las

manifestaciones radiológicas típicas de la enfermedad. Se cree que los nódulos representan papilomas y las lesiones cavitarias ya sea papilomas cavitados o neumatoceles formados por la obstrucción de un bronquio y la sobredistensión de los alvéolos distales a éste. Esta diseminación pulmonar está usualmente asociada a la historia de resecciones múltiples de las lesiones y a la manipulación de la vía aérea superior, en donde pequeños fragmentos de los papilomas son desprendidos e implantados en el pulmón.

El compromiso del espacio aéreo no ha sido descrito como manifestación en la radiografía del tórax, constituyéndose en el hallazgo más frecuentemente encontrado en la tomografía computada de tórax de alta resolución. ⁽¹²⁾.

Tratamiento.

Pese a la investigación de tratamientos más efectivos como inmunomoduladores, antivirales y vacunas, la piedra angular del tratamiento sigue siendo la resección quirúrgica de los papilomas ⁽¹⁰⁾. Cualquier paciente que se intervenido quirúrgicamente debe realizar la firma de un consentimiento informado donde se detallan los riesgos de la intervención quirúrgica y sus complicaciones a temprano y largo plazo tales como hemorragias, infecciones, sinequias o estenosis, necesidad de reintervención, necesidad de realizar traqueotomía.

Existen terapias adicionales al procedimiento quirúrgico que se realizan según cada paciente, incluso después de determinar la traqueostomía. En virtud de que

algunos pacientes desarrollan rápida obstrucción a pesar del procedimiento realizado y suele requerir hasta cuatro intervenciones por año se desarrollan lesiones adyacentes de rápido crecimiento, destacan las siguientes formas terapéuticas:

Cidofovir. Análogo nucleósido que ha probado actividad contra la familia del virus del herpes y ha sido aprobado por la FDA, es un medicamento que se debe utilizar en infiltración en el sitio de las lesiones, lo cual lo hace un medicamento de difícil manejo en el paciente pediátrico. Este medicamento ha demostrado inducir apoptosis en las células infectadas con el VPH.

Interferón. Su mecanismo de acción consiste en bloquear la replicación viral de ARN y ADN al alterar mediante enzimas la pared celular para hacerla menos vulnerable a la penetración viral.

En un estudio prospectivo aleatorizado, utilizaron la terapia fotodinámica con dihematoporfirinether (DHE) y se encontró que disminuye el rango de crecimiento del papiloma, comparado con los tratamientos convencionales. Otro reporte describió un caso en el cual la papilomatosis laríngea con involucro pulmonar respondió al tratamiento con cidofovir intravenoso, seguido por una combinación de cidofovir iv e interferón alfa subcutáneo ⁽¹⁴⁾.

En los estudios con terapia con cidofovir intralesional se concluyó que es un tratamiento efectivo y benéfico tanto para niños como para adultos, por lo que se considera una opción importante en el tratamiento de la PRR. La administración de cidofovir intralesional no produce toxicidad sistémica o efectos secundarios

locales. Cada sitio anatómico de la laringe puede ser inyectado sin causar cicatriz o fibrosis. El tratamiento combinado de cidofovir intralesional y la escisión de la lesión mejora los resultados.

La respuesta al cidofovir parece depender de la localización del papiloma, la mejor respuesta se ha observado en los espacios glóticos y supraglóticos.

Malignización.

La malignización de la papilomatosis es rara, cuando ocurre esta suele ser hacia carcinoma epidermoide o carcinoma de células verrugosas. La incidencia de degeneración maligna espontánea en pacientes con PRR no irradiados reportada es de 2 a 3% ⁽²⁶⁾. Generalmente ocurre en pacientes adultos con factores de riesgo como alcohol y tabaco, sin embargo también se han reportado casos de niños que comúnmente cursan con enfermedad prolongada, extensiva y con propagación distal ⁽¹⁰⁾. El mecanismo exacto de malignización es incierto pero se cree que se debe a una transformación molecular gradual. Estudios de PCR e hibridización han demostrado la presencia de VPH de alto riesgo 16 y 18 en los casos de PRR que progresan a la malignidad en ausencia de radiación. Estudios han demostrado una interacción posible entre la proteína E6 del VPH 16 y 18 y el producto del gen p53, en la cual la proteína E6 puede promover la degradación in vitro de la proteína p53 y por lo tanto disminuir la función supresora tumoral de p53. Sin embargo p53 puede preservar la actividad supresora tumoral en la presencia de VPH tipo 6 y 11, que son los tipos predominantes encontrados en PRR. La baja incidencia de malignización puede ser debido a que la mayoría de las PRR tienen

VPH tipo 6 u 11. Otros estudios han demostrado la integración del DNA del VPH tipo 11 en el genoma del huésped en muestras de tejido malignizado ⁽²⁴⁾. En estudios realizados por Reidy y colegas, así como por Go y colegas se encontró que todas las muestras de tejido malignizado presentaban el VPH tipo 11 ⁽¹⁰⁾. La mayoría de los carcinomas de células escamosas que se desarrollan en pacientes con historia de PRR están bien diferenciados, y cuando ocurre en el pulmón presentan un curso clínico refractario ⁽¹⁰⁾.

Vacuna.

La investigación y el desarrollo de una vacuna multivalente para VPH ha progresado rápidamente en los últimos años. El mecanismo de ésta vacuna es diseñar partículas recombinantes no infecciosas del tipo del VPH que expresen la proteína LP1 de la cápside viral. Estas partículas muestran una inmunogenicidad alta y son el componente activo de la vacuna. La vacuna del VPH ha demostrado eficacia para prevenir la infección cervical por VPH y posiblemente reduce la incidencia y los costos médicos de PRR. Sin embargo dicha vacuna no cuenta con un valor terapéutico ⁽¹²⁾.

Ésta vacuna actualmente está autorizada por la FDA para prevenir el cáncer cervico-uterino, adenocarcinoma in situ y neoplasias intraepiteliales grado 1-3, neoplasias intraepiteliales vulvares y vaginales grado 2-3 y verrugas genitales asociadas con VPH tipos 6, 11, 16 y 18 ⁽⁶⁾. El centro para control de las enfermedades y comité consultor en las prácticas de inmunización de E.U.A ha recomendado la vacunación para todas las niñas de 11 y 12 años de edad y las mujeres de 13 a 26 años de edad que no han sido vacunadas y niñas con mínimo de edad de 9 años cuando el médico lo considere conveniente ⁽⁶⁾. Recientemente

se han incluido a los niños de 9 y 18 años de edad en el grupo de pacientes elegibles para la vacunación con la vacuna cuadrivalente. Se predice que la vacuna reducirá la incidencia, morbilidad y mortalidad por infección cervicovaginal por VPH. Un beneficio adicional será un decremento concomitante en la incidencia de PRR en todos los grupos de edad. Adicionalmente pudiera haber una reducción en 20-25% de los carcinomas escamosos de cabeza y cuello atribuidos al VPH⁽⁶⁾. Si bien México fue el primer país del mundo que aprobó el uso de la vacuna tetravalente contra el VPH, a mediados del 2006, no ha avanzado en el tema de la prevención hacia las niñas.⁽¹³⁾

JUSTIFICACION

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) es causada por el virus del papiloma humano (VPH) prevalece en todo el mundo y no tiene barreras, como raza, edad o género. Consiste en neoplasias recurrentes que ha menudo pueden afectar toda la piel o mucosas. La gran mayoría de las lesiones involucionan en forma espontánea en término de dos años, momento en que el sistema inmunitario produce una respuesta efectiva,

A pesar de su naturaleza benigna, esta enfermedad suele tener un curso crónico y un impacto significativo en la calidad de vida, con riesgo de obstrucción de la vía aérea, complicaciones posquirúrgicas y la posibilidad de malignización. Es importante conocer las alteraciones que sufre la vía aérea inferior como en algunos casos presencia de lesiones granulomatosas a nivel de parénquima pulmonar.

La PRR es un padecimiento poco estudiado en México, en el Instituto no contamos con datos sobre su incidencia y comorbilidades con la que esta se presenta y, al ser una enfermedad con impacto económico y social, se decidió realizar el presente estudio, para conocer el comportamiento de esta patología en nuestro país.

OBJETIVO GENERAL:

Papilomatosis recurrente juvenil una revisión de 10 años en pacientes pediátricos ingresados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 1.- Establecer su prevalencia en nuestro instituto.
- 2.- Determinar factores de riesgos asociados.
- 3.- Conocer la evolución clínica antes del diagnóstico definitivo.
- 4.- Saber la localización anatómica más frecuentemente afectada.
- 5.- Saber los serotipos del virus del papiloma identificados.
- 6.- Describir los hallazgos en los estudios de imagen.
- 7.- Conocer los diferentes tipos de procedimientos terapéuticos empleados.
- 8.- Conocer las complicaciones de los diferentes tratamientos que se utilizan.
- 9.- Saber la evolución clínica posterior a los procedimientos terapéuticos.

Tipo de estudio:

- Cohorte retrospectiva, descriptivo, observacional.

Definición de Universo:

- Todo los pacientes con diagnóstico histológico de PRR tratados en el INER en el período comprendido del primero de Enero del 2000 al 31 de Diciembre del 2010.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico histopatológico de PRR tratados en el INER en el período comprendido del primero de Enero del 2000 al 31 de Diciembre del 2010.
- Que cuenten con expediente completo.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con expediente incompleto para recabar la información de las variables analizadas.

Método de selección de la muestra:

- En este caso por ser un estudio retrospectivo no aplica el cálculo del tamaño de la muestra.

Definición de Variables.

- **SEXO:** Condición orgánica que distingue lo masculino de lo femenino, determinado por características fenotípicas.
Tipo: Cualitativa
Escala: Nominal binaria
Categoría : Masculino, femenino
- **EDAD AL DIAGNOSTICO:** Edad en meses, al momento de su diagnóstico
tipo: cuantitativa
Escala: Discreta
Categoría: Meses
- **SINTOMA:** La referencia subjetiva que da un enfermo por la percepción o cambio que reconoce como anómalo, o causado por un estado patológico o enfermedad.
Tipo: Cualitativa
Escala: Nominal
Categoría: Disfonía, tos, afonía, estridor, dificultad respiratoria, disfagia, disnea de esfuerzo
- **TRATAMIENTO:** Tipo de terapéutica utilizada en el manejo de pacientes con PRR.
Tipo: Cualitativa.
Escala: Nominal.
Categoría: Resección quirúrgica, terapia fotodinámica, aplicación de Cidofovir, aplicación de Mitomicina
- **EXTENSION:** Superficie total que ocupa un cuerpo u otra cosa.
Tipo: Cualitativa
Escala: Nominal
Categoría: Supraglótica, glótica y subglótica

- **COMPLICACIONES TRANSQUIRURGICAS:** Situación que agrava y alarga el curso de una enfermedad y que no es propio de ella.
 Tipo: Cualitativa
 Escala: Nominal
 Categoría: Complicaciones fisiológicas (hipoxia, acidosis respiratoria, arritmias, laringo-espasmo), complicaciones infecciosas, complicaciones mecánicas (neumotórax, hemoptisis, traumatismo laríngeo, lesiones de mucosa bronquial), complicaciones anestésicas.

- **COMPLICACION POSTQUIRURGICAS:** Situación que agrava y alarga el curso de una enfermedad y que no es propio de ella.
 Tipo Cualitativa
 Escala: Nominal.
 Categoría: Complicaciones fisiológicas (hipoxia, acidosis respiratoria, arritmias, laringo-espasmo), complicaciones infecciosas.

- **TRAQUEOSTOMIA:** Procedimiento quirúrgico que corresponde a la abertura de la pared anterior de la tráquea, tiene como objetivo restablecer la vía aérea permitiendo una adecuada función respiratoria
 Tipo: Cualitativa
 Escala: Nominal
 Categoría: si, no

- **ESTUDIO HISTOPATOLOGICO:** Criterio utilizado por el médico para el diagnostico de PRR.
 Tipo: Cualitativa
 Escala: Nominal.
 Categoría: Si, no

- **RECURRENCIA:** Reaparición de los síntomas de una enfermedad tras un período de ausencia de los mismos.
 Tipo: Cualitativa
 Escala: Nominal
 Categoría: Si, no

- **INTERVALO DE TIEMPO ENTRE RECURRENCIAS:** Intervalo de tiempo de la reaparición de los síntomas de una enfermedad tras un período de ausencia de los mismos.
 Tipo: Cuantitativo
 Escala: Discreta
 Categoría: Meses

- **NUMERO DE INTERVENCIONES QUIRURGICAS:** Cantidad de veces que el paciente fue intervenido quirúrgicamente después de su diagnóstico.
 Tipo: Cuantitativo
 Escala: Discreta
 Categoría: 1, 2,3, 4, 5, 6, 7, 8.....

- **REMISION, ACLARAMIENTO O CURA.**
 En remisión: No hay papilomas visibles en el examen con laringoscopia indirecta flexible, estroboscopia o laringoscopia directa 2 meses o más después de la última resección quirúrgica.
 En aclaramiento: No hay papilomas por 3 años después de la última resección.
 Curados: No hay papilomas por 5 años después de la última resección.
 Tipo: Cualitativa
 Escala: Nominal
 Categoría: remisión, aclaramiento, curados.

- **MALIGNIZACION:** Propenso a ser nocivo, perjudicial o dañino. Que evoluciona de modo desfavorable.
 Tipo: Cualitativa
 Escala: Nominal
 Categoría: si, no

Material y Métodos:

- Expedientes clínicos.
- Médico residente de Neumología Pediátrica.
- Computadora portátil.
- Softwer (Microsoft Excel).
- Se obtuvo el número de casos de pacientes con papilomatosis respiratoria recurrente confirmada histopatológicamente tratados en el INER en el período comprendido del primero de Enero del 2000 al 31 de Diciembre del 2010.
- Se determinó el número de ingresos en el INER en el servicio de Neumología Pediátrica, durante el mismo período.
- Se dividió el número de casos entre el número de ingresos en el servicio de Neumología Pediátrica para obtener la prevalencia de la enfermedad en el servicio de Neumología Pediátrica.
- Se obtuvo el número total de procedimientos realizados a los pacientes con el diagnóstico de papilomatosis respiratoria recurrente.
- Se realizó una revisión de los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de papilomatosis respiratoria recurrente confirmada por diagnóstico histopatológico.

Implicaciones éticas.

- Cada expediente clínico será manejado con confidencialidad a través de un número de asignación y las iniciales de cada paciente.

RESULTADOS

En un periodo de diez años, fueron 30 los pacientes con diagnóstico de PRR juvenil en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, de los cuales 24 cumplieron criterios de inclusión.

La población por género está dividida en 9 casos femeninos (38%) y 15 casos masculinos (62%), la relación mujer:hombre es de 1:1.6 . (Cuadro 1)

La edad materna promedio al momento del nacimiento de nuestros pacientes fue de 21.2 ± 5.1 años (Cuadro 3), siendo primigestas en 21 de los casos (87%), y secundigestas en 3 de los casos (13%). La vía de obtención está dividida en 17 casos por vía vaginal (71%), 5 casos por vía abdominal (21%), además de que en 2 pacientes no se especificó esta información en la historia clínica (8%). 23 casos fueron producto de un embarazo único (96%) y solo en 1 caso no se especificó en la historia clínica (4%). (Cuadro 1)

El antecedente de presencia del VPH en la madre se les interrogó en 6 casos, de los cuales, solo 4 pacientes lo refirieron como positivo (12%), y en 2 pacientes (8%) como negativo, y en el resto, es decir, 18 pacientes (75%) no se interrogó de forma intencionada.

La edad promedio del inicio de los síntomas respiratorios fue de 32.3 ± 6 meses, teniendo en cuenta que el inicio del cuadro clínico fue variable, ya que en nuestro estudio se encontraron pacientes con inicio de síntomas desde los 2 meses hasta los 60 meses de edad.

El grupo etario más afectado fue el pre-escolar, ya que el diagnóstico se realizó a una edad promedio de 48 meses

El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico fue en promedio 32.8 meses. (Cuadro 4)

Los síntomas referidos a su ingreso se encontraron de la siguiente forma: disfonía 24 pacientes (100%), estridor 13 pacientes (54%), disnea 11 pacientes (46%), dificultad respiratoria 4 pacientes (17%), tos 3 pacientes (12%), disfagia 2 pacientes (8%), y afonía 2 pacientes (8%). (Cuadro 2)

La localización de las lesiones al momento de realizar estudios de laringobroncoscopia se reportó de la siguiente forma: supraglótica en 2 pacientes (8%), a nivel de glotis en 18 pacientes (75%), de estos se encontraron lesiones en la mayoría de los pacientes a nivel de ambos repliegues vocales verdaderos y localización subglótica en 4 pacientes (17%). (Cuadro 5)

Para el manejo de la PRR se utilizan las siguientes terapéuticas: microlaringoscopia directa (MLCD) con aplicación de Cidofovir intralesional en 8 pacientes (34%), MLCD y resección de papilomas en 6 pacientes (25%), MLCD con resección de papilomas más fibrobroncoscopia (FBC) en 5 pacientes (21%), MLCD y aplicación de mitomicina en 2 pacientes (8%), transiluminación en 2 pacientes (8%), y solo FBC en 1 paciente (4%). (Cuadro 6)

El promedio de resecciones quirúrgicas para los pacientes fue de 12.5 procedimientos/paciente. (Cuadro 7)

El estudio histopatológico se realizó en los 24 pacientes (100%), y en todos los casos se confirmó el diagnóstico.

Dentro de los estudios de imagen se encontraron 17 pacientes (71%) que cuentan con placa simple de tórax de los cuales 12 presentan algún patrón radiológico anormal que se clasificaron de la siguiente forma: patrón macronodular 3 pacientes, patrón micronodular 1 paciente, patrón de llenado alveolar 4 pacientes, patrón reticulonodular 2 pacientes, patrón hiperinsuflación 1 paciente y presencia de datos sugestivos de bronquiectasias 1 paciente.

La enfermedad severa se encontró en 13 pacientes (54%).

Durante la realización de los procedimientos terapéuticos se reportaron complicaciones en 6 pacientes (25%), de las cuales se encontraron 2 pacientes con neumonía, 3 pacientes con acidosis respiratoria y edema de vía aérea en 1 paciente.

Además de que se requirió realizar traqueostomía en 6 de los pacientes (25%).

Se encontró la determinación del serotipo del VPH en solo 5 pacientes (21%) siendo el tipo 11 el que se reportó en dichos casos.

Los síntomas reportados en su última consulta se encontraron de la siguiente manera: disfonía 18 pacientes (63%), estridor en 2 pacientes (8%), disnea en 5 pacientes (21%), dificultad respiratoria en 1 paciente (4%), y afonía en 4 pacientes (17%). (Cuadro 9)

El estado de la enfermedad durante su última consulta se reporta de la siguiente manera: **En remisión:** en 6 pacientes (25%), **en aclaramiento:** No en 7 pacientes (30%), **curados:** en 1 paciente (4%). (Cuadro 8)

DISCUSION.

La PRR es una enfermedad generalizada a nivel mundial, su incidencia es difícil de determinar porque abundan las casuísticas personales y escasean los estudios epidemiológicos, la incidencia en Estados Unidos está estimada en 4.3/1,000 niños, de acuerdo al Registro Nacional de niños con PRR, la cual concuerda con un estudio Danés que reportó 3.62 por 1,000 niños. En nuestro estudio la incidencia fue de 3.5 casos/1000 pacientes.

En relación al género encontramos es similar en hombres y mujeres tal como se refiere a nivel mundial, de igual manera el grupo etario más afectado fue la edad preescolar muy relacionado con lo que se menciona en la mayoría de las series

Los principales factores de riesgos asociados con las madres encontrados fueron , mujeres jóvenes y primigestas como también los refieren en su estudio Derkay y Wiatrak donde además reportan que el 43% de las mujeres con vida sexual activa presentan infección por VPH, aunque sólo el 1% de los niños expuestos al VPH materno desarrollan la enfermedad, desconociendo los factores que predisponen a la conversión de la exposición al VPH en infección activa y proliferación epitelial.

Cambios en la colposcopia (subclínicos) se observan en aproximadamente 4% de las mujeres, y en aproximadamente 10% de las mismas se reporta en la biopsia DNA para VPH pero sin lesiones visibles.

Silverberg *et al.*, en un estudio retrospectivo de 1974 a 1993 examinó la relación entre la presencia de verrugas vaginales en la mujer embarazada y el inicio de PRR en sus hijos. Ellos concluyeron que el mayor factor de riesgo para presentar

PRR es la historia de verrugas genitales. Desafortunadamente en nuestro estudio se encontró que en dos terceras partes de los pacientes, no se interrogó intencionalmente este antecedente.

La papilomatosis respiratoria recurrente, es el resultado de una infección por el virus del papiloma humano (VPH), sobre todo de los subgrupos 6 y 11, Gabbot *et al.*, demostró que no hay una diferencia significativa en una población de 47 niños menores de 15 años con PRR con una distribución parecida entre VPH-6 (55%) vs VPH-11(43%). Padayachee y Prescott reportaron enfermedad severa en niños con VPH-6. Recientemente Gissmann *et al.*, encontró en 7 de 14 pacientes estudiados el serotipo 11, aceptado como el tipo más común en papilomatosis laríngea. En nuestro estudio la serología solo se realizó en 5 pacientes, en los cuales se aisló el serotipo 11, lo cual concuerda con lo reportado con la literatura como casusa principal de esta patología.

En la mayoría de las series pediátricas, el tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de PRR es aproximadamente 12 meses, a diferencia de nuestra serie que fue de 32 meses, lo que nos lleva a pensar que en nuestro país se hace un diagnóstico en forma tardía, a pesar de que los pacientes son vistos por personal médico con síntomas respiratorios recurrentes o persistentes

La sintomatología depende del asiento, de la extensión de los papilomas y de las condiciones del enfermo, generalmente presentan síntomas relacionados con obstrucción de la vía aérea. La triada sintomática clásica incluye ronquera, estridor y dificultad respiratoria. Shapiro *et a.*, reporta a las cuerdas vocales como

principal y predominante sitio de localización de lesiones papilomatosas, y por lo tanto la disfonía como principal síntoma de presentación. Estridor es el segundo síntoma clínico, inicialmente inspiratorio y que puede progresar a bifásico. Lo cual concuerda con lo reportado en nuestro estudio, ya que la disfonía se reportó en todos los pacientes como síntoma de inicio y en segundo lugar al estridor en poco más de la mitad de nuestros pacientes.

Una revisión de los informes publicados de los sitios afectados con mayor frecuencia en más de 400 pacientes con PRR señala que la laringe es afectada en la mayor parte de los casos, los pliegues vocales verdaderos, la epiglotis y los pliegues vocales falsos son los sitios más frecuentemente afectados. En 66 pacientes del estudio multicéntrico de PRR, estos mismos sitios en laringe fueron nombrados, en el tracto respiratorio inferior el patrón de distribución se presenta en dos formas. Entre los pacientes con una traqueotomía, los papilomas estuvieron presentes en la unión mucociliar en el sitio de la traqueotomía, y en la tráquea torácica, a un nivel correspondiente a la punta del tubo de traqueotomía. Al igual que en nuestro estudio, la localización más frecuentemente afectada fue la glótica en tres cuartas partes de los pacientes y de estos la mayoría presentaba lesiones en ambos pliegues vocales verdaderos, así como la necesidad de realizar traqueostomía en una cuarta parte de nuestros pacientes, similar a lo que menciona Khasima *et al.*, que aproximadamente a un 17% de los pacientes con PRR será necesario realizar este tipo de intervención.

La papilomatosis respiratoria recurrente es una enfermedad grave por su naturaleza recurrente y por la potencial diseminación distal y obstrucción de la vía

aérea. Para el médico que atiende este tipo de pacientes, es una enfermedad frustrante en cuanto a tratamientos, y presencia de complicaciones potencialmente importantes debidas al compromiso de la vía aérea y la frecuencia de las recurrencias, motivo por el cual es importante conocer de esta enfermedad, realizar un diagnóstico oportuno y brindar un tratamiento integral a través de un equipo multidisciplinario.

CONCLUSIONES.

1.- La incidencia de la papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) en el INER es de 0.001 casos/1000 pacientes hospitalizados en el servicio de Neumología Pediátrica.

2.- Para el diagnóstico de PRR es de vital importancia la realización de una historia clínica completa, teniendo en cuenta los antecedentes perinatales, así como el interrogatorio intencionado hacia la presencia de verrugas genitales en la madre.

3.- Los principales factores de riesgo encontrados fueron, madres jóvenes, primigestas y obtención del producto por vía vaginal.

4.- El grupo etario más afectado es el de los pre-escolares.

5.- La presencia de disfonía y estridor debe hacer pensar en la presencia de PRR en especial en el médico general y en el pediatra, por la tardanza en el diagnóstico en la mayoría de los casos.

6.- Dentro de él protocolo de estudio de los pacientes de papilomatosis respiratoria recurrente es importante el solicitar pruebas de función respiratoria en los pacientes que puedan realizarlas, esta patología se comporta con diferentes grados de obstrucción de la vía aérea, mientras compromete estructuras laríngeas, pero al comprometer parénquima pulmonar puede presentarse con un patrón restrictivo. Se encontró que solo 1 paciente cuenta con pruebas de función respiratoria.

7.- El control debe ser multidisciplinario, de los 24 pacientes con PRR sólo a 7 se les dio un seguimiento por parte de la consulta externa de Neumología Pediátrica, y de estos, 6 son los que cursaron con las complicaciones mencionadas en los resultados y por lo tanto estuvieron hospitalizados en dicho servicio y 1 se refirió con sospecha de asma.

8.- Es importante conocer el serotipo del virus del papiloma humano, por ser un factor pronóstico, y posiblemente la mayoría de los pacientes que ahora se consideran pediátricos, llegarán a la vida adulta con el mismo problema y en la edad adulta es más probable la malignización la cual depende en parte del serotipo del VPH causante de la enfermedad.

9.- Se debe tener en cuenta el impacto emocional de la enfermedad ante nuestros pacientes, la mayoría de estos son referidos al servicio de psiquiatría y terapia del lenguaje principalmente por las alteraciones en la voz, lo cual los lleva a tener problemas en sus relaciones personales y autoestima.

10.- El tratamiento principal sigue siendo la resección quirúrgica.

11.- Lo reportado en la literatura mundial, concuerda con lo reportado en este Instituto.

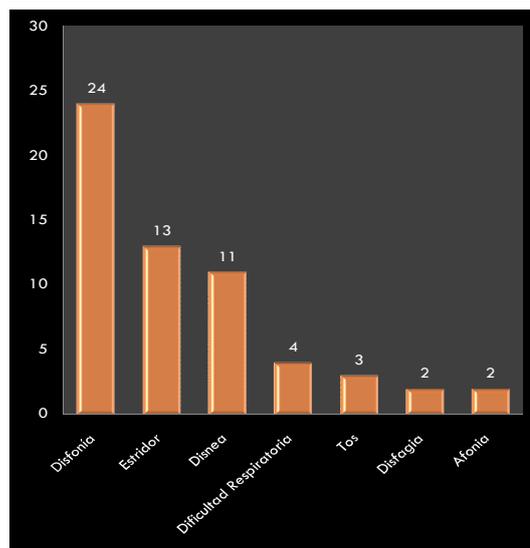
Variable	No. de casos	Porcentaje (%)
Masculino	15	62
Femenino	9	38
Madre primigesta	21	87
Madre secundigesta	3	13
Embarazo de termino	21	88
Embarazo pretermino	2	8
Edad gestacional NE	1	4
Obtenido por parto	17	71
Obtenido por cesárea	5	21
Vía de obtención NE	2	8

NE no especificado

Cuadro 1. Características generales de la población

Síntomas de ingreso

Síntoma	Casos	Porcentaje (%)
Disfonía	24	100
Estridor	13	54
Disnea	11	46
Dificultad Respiratoria	4	17
Tos	3	12
Disfagia	2	8
Afonía	2	8



Cuadro 2. Relación de síntomas presentes al ingreso en el INER

Edad materna al nacimiento



Edad materna al nacimiento	21.2 ± 5.1 años (16-27)
-----------------------------------	--------------------------------

Cuadro 3. Promedio de edad materna al nacimiento

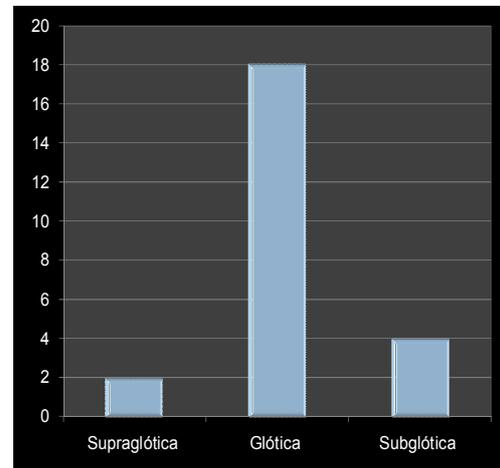
Tiempo transcurrido entre inicio de síntomas y diagnóstico

Tiempo transcurrido entre inicio de síntomas y diagnóstico	32.8 \pm 36.4 meses (1-132)
---	---

Cuadro 4. Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico

Localización de lesiones

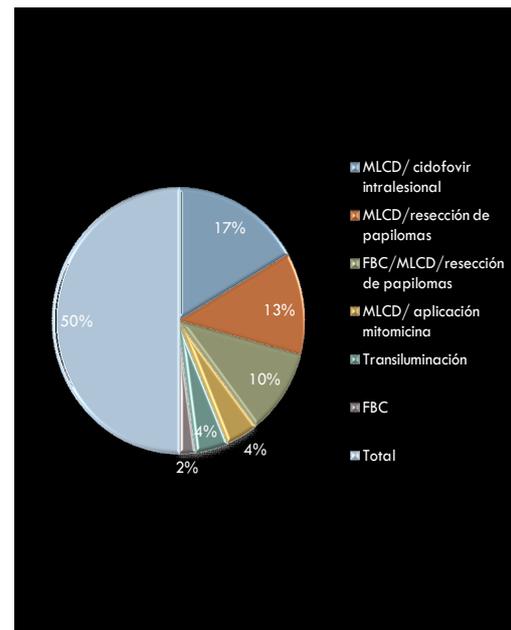
Localización	Casos	Porcentaje (%)
Supraglótica	2	8
Glótica	18	75
Subglótica	4	17
Total	24	100



Cuadro 5. Localización de lesiones

Terapéutica empleada

Terapéutica empleada	Casos	Porcentaje (%)
MLCD/ cidofovir intralesional	8	34
MLCD/resección de papilomas	6	25
FBC/MLCD/resección de papilomas	5	21
MLCD/aplicación mitomicina	2	8
Transiluminación	2	8
FBC	1	4
Total	24	100



Cuadro 6. Porcentaje de las diferentes terapéuticas empleadas en el manejo de la PRR en el INER.

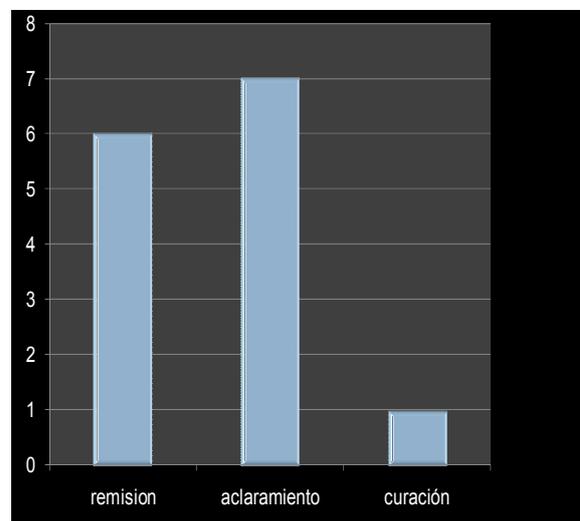
Resecciones quirúrgicas

Promedio resecciones quirúrgicas	12.5 ± 16.4
---	--------------------

Cuadro 7. Promedio de resecciones quirúrgicas por paciente

Estado de la enfermedad posterior al tratamiento

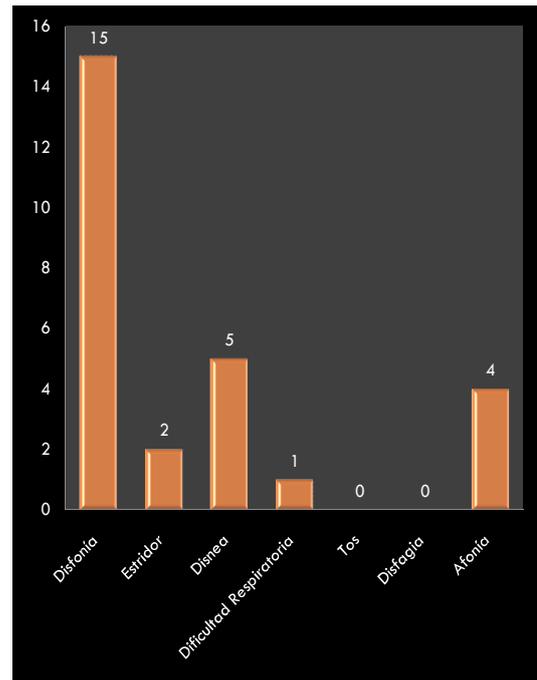
Estado de la enfermedad	Casos	Porcentaje (%)
Remisión	6	25
Aclaramiento	7	30
Curación	1	4
Total	14	59



Cuadro 8. Estado de la enfermedad en su última consulta

Síntomas última consulta

Síntoma	Casos	Porcentaje (%)
Disfonía	15	63
Estridor	2	8
Disnea	5	21
Dificultad Respiratoria	1	4
Tos	0	0
Disfagia	0	0
Afonía	4	17



Cuadro 9. Síntomas reportados en última consulta

Tabla de estudios radiológicos

Radiografía realizada	Casos	Porcentaje (%)
Normal	5	21
Anormal:	12	50
*Patrón macronodular	3	13
*Patrón micronodular	1	4
*Patrón llenado alveolar	4	17
*Patrón reticulonodular	2	8
*Hiperinsulfación	1	4
*Bronquiectasias	1	4



Imagen 1. Placa simple de tórax proyección PA. Patrón macronodular bilateral diseminado y cavitaciones



Imagen 2. Tomografía computada de alta resolución. Patrón nodular en lóbulo inferior izquierdo



Imagen 2. Placas simple de tórax. Proyección PA. Patrón nodular en lóbulo inferior izquierdo

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Armstrong LR, Derkay CS, Reeves WC. Initial results from the National Registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1999, 125: 743-748.
- 2.- Cole RR, Myer CM, Cotton RT. Tracheotomy in children with recurrent respiratory papillomatosis. Head Neck, 1989;11:226-230
- 3.- Derkay CS, Smith RJ, McClay J, et al. HSPE7 treatment of pediatric recurrent respiratory papillomatosis; final result of an open label trial. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2005; 114:730-7
- 4.- Mija L. Human papillomavirus in larynx. Laryngoscope, 2002; 112: 700-07
- 5.- Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papilloma virus type 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. Laryngoscope, 2004; 114 (Suppl. 104): 1-23.
- 6.- Craig S. Derkay, Brian Wiatrak. Recurrent respiratory papillomatosis: A review. The Laryngoscope 2008; 118: 1236-1245
- 7.- Qingliang xue, Haitao Wang Jianxin Wang. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2010; 29: 1051-1054
- 8.- Allan L. Abramson, Bettie M. Steinberg, Barbara Winkler. Laryngeal papillomatosis: clinical, histopathologic and molecular studies. Laryngoscope 1987; 97: 678-685
- 9.- Simon Florian Preuss, Jens Peter Lussman, Markus Jungehulsing, Hans Edmund Eckel, Orlando Guntinas-Lichius, Michael Damm. Long-term results of surgical treatment for recurrent respiratory papillomatosis. Acta Oto-Laryngologica 2007; 127: 1196-1201
- 10.- H. Kashima, P. Mounts, B. Levanthal, R. Hruban. Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1993; 102: 580-583
- 11.- Dancey D, Chamberlain D, Krajden M, Palefsky J, Alberti PW, Downey G. Successful treatment of juvenile laryngeal papillomatosis-related multicystic lung disease with Cidofovir. Chest 2000; 118: 1210-14.
- 12.- Oleszezuk-RaskeK, Cremin B.J., *Computed tomography in pulmonary papillomatosis*, British Journal of Radiology, 1998; 61, 160-161.
- 13.- Advisory Committee on Immunization Practices. Centers for Disease Control and Prevention. http://cdc.gov/nip/recs/provisional_rec/htv.pdf