



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

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

**PREVALENCIA DE LOS SEROTIPOS DEL VIRUS DE
PAPILOMA HUMANO EN LOS PACIENTES CON
PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA DEL INSTITUTO
NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE CABEZA Y
CUELLO**

**PRESENTA:
DR. OSCAR ESTRADA CAMACHO**

CIUDAD DE MÉXICO

AGOSTO 2016



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.

BAJO LA DIRECCIÓN DE:
DRA. YURIA ABLANEDO TERRAZAS.

CO-TUTORES:
DR. ARTURO RAMIREZ GARCÍA.
DR. GABRIEL TONA.
DR. CARLOS CABELLO GUTIERREZ.
M. EN C. FIDENCIO MEJÍA NEPOMUCENO.

Dra. Yuria Ablanedo Terrazas.
Médico Adscrito, CIENI. Tutora principal de la Tesis.

Dr. Armando R. Castorena Maldonado.
Jefe del Departamento de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.

Dr. Arturo Ramírez García.
Médico Adscrito del Departamento de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.

Dr. Gabriel Tona Acedo.
Médico Adscrito del Departamento de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.

Dra. Erika Sagrario Peña Mirabal.
Médico Adscrito del Departamento de Anatomía Patológica.

Dr. Carlos Cabello Gutiérrez.
Jefe del Departamento de Virología y Micología, INER.

M. en C. Fidencio Mejía Nepomuceno.
Investigador de Ciencias Médicas del Departamento de Virología y Micología, INER.

Dedicatorias

A Dios, Creador de todas las cosas, quien siempre me ha acompañado, no solo a lo largo de este trabajo, sino de toda la vida. Todo lo que hago se lo dedico a su gloria. Sin duda alguna, nada podemos hacer sin Dios, por lo que mi principal dedicatoria está dirigida a Él.

Dedico también este trabajo a mis padres y hermano. Ellos son las personas que más quiero en este mundo. También le dedico a ellos este trabajo por ayudarme a llegar a ser quien soy.

Agradecimientos

Agradezco a Dios por sus enseñanzas y por las dificultades y defectos que ha puesto en mi camino. Son estas dificultades las que han mejorados mis habilidades. En realidad, nuestro oponente es nuestro ayudante. Gracias a ello encontré a mi trabajo y a Dios. Gracias a Dios por ser un instructor severo, por corregirme y guiarme por el buen camino, a pesar de que no siempre he sido obediente. No hay palabras escritas que pueda poner para expresar lo agradecido que estoy con Él.

De igual manera, agradezco enormemente a mi mamá y a mi papá. Sobra escribir que sin ellos no sería médico. Son ellos quienes a lo largo de toda una vida me han apoyado y estimulado para llegar a ser quien soy. Sin duda alguna, ellos son las personas más importantes de mi vida. Les agradezco mucho por apoyarme en la redacción de esta tesis.

Agradezco a mi hermano menor, Andrés. Mi hermano siempre ha sido mi mejor amigo. El tiempo que dediqué a esta tesis en realidad se lo debo a él, por lo tanto, este trabajo también le corresponde. Gracias por apoyarme y defenderme siempre.

Gracias a mis abuelos maternos y paternos. Ellos me han enseñado los valores más importantes de la vida, a seguir mis principios. Ellos son mis grandes consentidos. Espero replicar el ejemplo de vida que me han enseñado.

De igual manera agradezco a todos los integrantes de mi familia. Siempre hemos sido una familia unida, y lo digo con orgullo, que ninguna otra familia es más unida y tiene más tradiciones que la nuestra. Gracias Dios por darme esta familia tan peculiar.

Agradezco a todos mis amigos, compañeros y a la Maestra María Elena. Ellos siempre me han dado ánimos a lo largo del camino. Sin ellos no tendría la estimulación necesaria para estar donde estoy.

De manera importante, quiero agradecer a todos los médicos adscritos y al personal de enfermería del INER. Todos ellos han sido partícipes de este estudio. Gracias a ellos por los conocimientos que me transmitieron. De manera especial quiero agradecer a la Dra. Yuria Ablanado, quien fue mi tutora de tesis. Gracias a ella esta tesis está redactada.

Tampoco puedo omitir mis enormes agradecimientos al departamento de Virología y Micología del INER por todo su apoyo, en especial al M. en C. Fidencio Mejía y al Dr. Carlos Cabello, quienes hicieron lo posible para que este trabajo se pudiera publicar.

ÍNDICE

I.- RESÚMEN.	Página	7.
a).- Marco teórico.	“	7.
b).- Justificación.	“	7.
c).- Hipótesis.	“	7.
d).- Objetivos.	“	7.
e).- Material y métodos.	“	7.
f).- Resultados.	“	7.
g).- Conclusiones.	“	7.
II.- INTRODUCCIÓN.	Página	8.
III.- MARCO TEÓRICO.	Página	10.
a).- Antecedentes Históricos.	“	10.
b).- Epidemiología.	“	11.
c).- Características del Virus.	“	12.
d).- Proteínas y Genes Virales.	“	14.
e).- Replicación del Virus del Papiloma Humano.	“	17.
f).- Presentación Clínica de la PRR.	“	18.
g).- Tratamiento Quirúrgico.	“	19.
h).- Terapia adyuvante.	“	21.
i.- Interferón.	“	21.
ii.- Ácido 13-cis-retinoico.	“	21.
iii.- Indol-3-Carbinol.	“	22.
iv.- Cidofovir.	“	22.
v.- Celecoxib.	“	23.
vi.- Vacunación contra el VPH.	“	23.
vii.- Bevacizumab.	“	25.
viii.- Tratamiento para el reflujo gastroesofágico.	“	25.
ix.- Terapia fotodinámica.	“	25.
IV.- DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.	Página	27.

V.- JUSTIFICACIÓN.	Página	28.
VI.- HIPÓTESIS.	Página	29.
VII.- OBJETIVOS.	Página	30.
a).- Objetivo Primario.	“	30.
b).- Objetivo Secundario.	“	30.
c).- Tipo de Diseño del Estudio.	“	30.
VIII.- MATERIALES Y MÉTODOS.	Página	31.
a).- Universo del Estudio.	“	31.
i.- Método Estadístico.	“	31.
b).- Tamaño de la Muestra.	“	31.
c).- Criterios de Selección.	“	31.
i.- Criterios de Inclusión.	“	31.
ii.- Criterios de Exclusión.	“	31.
iii.- Criterios de Eliminación.	“	32.
iv.- Variables Independientes.	“	32.
v.- Variables Dependientes.	“	32.
vi.- Revisión de Laminillas e Interpretación Diagnóstica.	“	32.
viii.- Consideraciones Éticas.	“	32.
IX.- RESULTADOS.	Página	33.
X.- DISCUSIÓN.	Página	35.
a).- Prevalencia de los Serotipos del Virus del papiloma Humano.	“	35.
XI.- CONCLUSIÓN.	Página	43.
XII.- ANEXOS.	Página	44.
a).- Laminillas.	“	44.
XIII.- BIBLIOGRAFÍA.	Página	47.

I.- RESÚMEN.

PREVALENCIA DE LOS SEROTIPOS DEL VIRUS DE PAPILOMA HUMANO EN LOS PACIENTES CON PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA DEL INSTITUTONACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

a).- MARCO TEÓRICO.

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) es causada por el Virus del Papiloma Humano (VPH). Existen hasta la fecha más de 150 serotipos, siendo los más comunes los serotipos 6 y 11, los cuales se asocian a lesiones exofíticas de la vía aérea. Aunque se considera una patología benigna, la papilomatosis laríngea tiene un riesgo de malignización, sobre todo en la infección por los serotipos 16 y 18.

Ésta condición, se considera la neoplasia más común de la laringe en niños y es la segunda causa más frecuente de disfonía en niños, es diagnosticada más frecuentemente entre los 2 y 4 años, y el 75% de los casos se diagnostican antes de los 5 años de edad, aunque se ha reportado un retraso en el diagnóstico de un promedio de hasta 1 año. Se estima que más de 2500 casos nuevos de papilomatosis laríngea son diagnosticados en los Estados Unidos cada año, con una incidencia reportada de 4.3 por cada 100,000 niños y de 1.8 por cada 100,000 adultos. En el caso de los niños esto representa más de 15,000 procedimientos al año y un costo mayor a los 100 millones de dólares por año en Estados Unidos de América.

Hasta el momento no se han realizado estudios en el INER que permitan catalogar a los pacientes de acuerdo al serotipo en pacientes de alto o bajo riesgo, por lo que es importante realizar éste estudio para determinar su prevalencia y planear algoritmos de diagnóstico y tratamiento.

b).- JUSTIFICACIÓN.

Hasta el momento no se han realizado estudios que evalúen la prevalencia de los serotipos del virus del papiloma humano respiratorio en pacientes del INER, así como su asociación con la severidad de la enfermedad.

c).- HIPÓTESIS:

Sin hipótesis, estudio descriptivo.

d).- OBJETIVOS:

- Objetivo Primario: Conocer la prevalencia de los diferentes serotipos del VPH en pacientes con papilomatosis respiratoria del INER.

- Objetivo Secundario: Definir factores de riesgo asociados a una mayor severidad de la enfermedad, definida como el grado de displasia, tipo de serotipo y número de cirugías por año (tasa anual de cirugías).

e).- MATERIAL Y MÉTODOS:

Se recolectaron los datos de 46 pacientes del INER que tuvieron diagnóstico de papilomatosis respiratoria confirmada mediante análisis histopatológico y por PCR. Las características demográficas se analizaron mediante una prueba exacta de Fisher para comparar las variables categóricas y la suma de rangos de Wilcoxon para las variables continuas. Se realizó un análisis multivariado de regresión logística binaria para describir los posibles factores de riesgo.

El análisis se realizará utilizando el software SPSS. Un valor de $p < 0.05$ a 2 colas será considerado como significativo

f).- RESULTADOS:

Durante los años del 2005 al 2015 se incluyeron 46 pacientes, 16 niños (34.8%) y 30 adultos (65.2%); 56.5% (26 pacientes) del género masculino. La mediana de edad fue de 20.5 años (RIC 11.75-41.5).

La mediana de edad de diagnóstico fue de 16.5 años (RIC 2-35.5 años); la mediana del número total de resecciones total fue de 5 (RIC 2-10) y de la tasa anual de cirugía fue de 2 (RIC 1-3).

La mediana de edad en el grupo de papilomatosis respiratoria juvenil fue de 12 años (RIC 6.5-18) con una mediana de edad de inicio de 2.5 años (RIC 1-5.75). En este grupo la mediana de número total de resecciones fue de 8.5 (RIC 4.25-20.25) y la tasa anual de cirugía por año fue de 2.5 (RIC 1-6).

En el grupo de papilomatosis respiratoria del adulto la mediana de edad fue de 41 años (RIC 33.5-56.75) con una mediana de edad de inicio de la enfermedad de 36 años (RIC 27.5-45.25).

La mediana de número total de resecciones fue de 2.5 (RIC 1-6).

La tasa anual de cirugía fue de 1 (RIC 0.75-2).

Se observó una diferencia estadísticamente significativa en el número de resecciones totales ($p = 0.001$) y en la tasa anual de cirugía ($p = 0.002$) entre el grupo pediátrico y de adultos (Prueba U de Mann Whitney).

Veintiocho pacientes tuvieron infección por serotipo 6 (60.9%); 23 pacientes tuvieron serotipo 11 (50%) y 1 caso con serotipo 16 (2.2%) y 2 con serotipo 18 (4.3%); 6 pacientes (13%) presentaron coinfección con más de 1 serotipo.

El único caso reportado de carcinoma epidermoide invasor secundario a papilomatosis laríngea fue secundario al serotipo 16, lo cual no se reportó en ningún otro serotipo.

Quince pacientes (32.6%) habían recibido alguna terapia adyuvante, siendo la más frecuente cidofovir en 11 pacientes (73.3%). No se encontró ninguna asociación entre el uso de cidofovir y displasia (Exacta de Fisher $p = 0.51$).

Quince pacientes presentaron displasia (32.6%); todos tuvieron con displasia leve y un solo caso con carcinoma invasor.

Treinta y cinco pacientes eran producto del primer embarazo (76.1%).

Cinco pacientes nacieron por cesárea y ninguno refirió familiares con enfermedad.

Se realizó un análisis multivariado de regresión logística binaria para determinar los factores de riesgo para desarrollar displasia. El único factor asociado a desarrollo de displasia fue tabaquismo (OR = 4.5 (IC 1.032-19.63), $p = 0.42$) no encontrando significancia estadística para las variables de edad de inicio, serotipo 11, 16 y 18, coinfecciones con más de un serotipo, número de resecciones totales o afección de vías aéreas inferiores.

g).- CONCLUSIONES:

En nuestro estudio confirmamos que la prevalencia de los serotipos es similar a la reportada en la literatura.

Los pacientes pediátricos tienen una mayor severidad de la enfermedad, independientemente del serotipo afectado.

La prevalencia de displasia fue del 36.5%. No se encontró una asociación entre el desarrollo de displasia y el uso intralesional de cidofovir en el tratamiento de papilomatosis respiratoria.

II.- INTRODUCCIÓN.

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) es causada por el virus del papiloma humano (VPH) (1). Existen hasta la fecha más de 150 serotipos descritos (2), siendo los más comunes el serotipo 6 y 11 (2, 3), los cuales se asocian a lesiones exofíticas de la vía aérea. Aunque se considera una patología benigna, la PRR tiene un riesgo de malignización, sobre todo la infección por los serotipos 16 y 18 (4).

Estudios han reportado que hasta el 75% de los casos de PRR en pacientes pediátricos se presenta en niños primogénitos, la mayoría de ellos obtenidos por parto vaginal aunque, en algunos casos también por nacimiento por cesárea (5). Por lo anterior algunos médicos recomiendan el nacimiento por cesárea en caso de que la madre presente condilomas genitales; sin embargo, se ha visto que la cesárea no es un factor protector que evite el desarrollo de la enfermedad (6). A pesar de ello, las guías mexicanas del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC) citan a las Guías del Consenso Canadiense en donde reportan que, a pesar de que el nacimiento por cesárea no protege al 100% contra el VPH, se recomienda que en pacientes con condilomatosis acuminada externa se realice el parto por vía abdominal, con la finalidad de evitar complicaciones a través del canal de parto vaginal (7).

Como contraparte, Derkey, en base a la literatura existente, no recomienda la realización de la cesárea en mujeres infectadas por el VPH en ausencia de otras indicaciones para realizar una cesárea (6). Por otro lado, la guía del CENETEC de “Diagnóstico y Tratamiento Quirúrgico de Papilomatosis Laríngea Juvenil” del año 2010 reconoce las siguientes vías de transmisión: la vía perinatal, vía trasplacentaria, infección a través de líquido amniótico, vía sanguínea, contacto sexual, auto inoculación y/o por saliva. En estas guías se reporta la presencia del virus en un 6% de la población infantil, 13% en adolescentes y 25% en adultos (8).

Hasta la fecha, se cree que el principal mecanismo de transmisión es vertical, a través del parto, y en esto se basa la literatura al reportar que los condilomas genitales están presentes en más del 50% de las mujeres que dan nacimiento a niños con PRR (9); además de que los mismos serotipos se asocian a las lesiones genitales y laríngeas en la mayoría de los casos, específicamente el 6 y 11 (10).

En cuanto a la interrogante de porque los niños primigestos son los más afectados, se cree que se debe a un tiempo más prolongado en la segunda etapa del parto, además de que se cree que las lesiones recientes tienen una mayor facilidad de transmisión, comparadas con las lesiones

de larga evolución (11). La literatura reporta que un 30% de las secreciones de nasofaringe de niños expuestos al virus durante el parto son positivas para el DNA del VPH, sin embargo, solo una pequeña fracción va a desarrollar la enfermedad, por lo que hay muchos factores involucrados que aún no se conocen (12).

El riesgo de que el niño desarrolle la enfermedad de una madre que tiene condilomas genitales activos durante el canal de parto es de 1 en 231 a 400, por lo que nuevamente, los factores de riesgo aún no están del todo establecidos.

En un estudio, se demostró que 7 de cada 1000 niños nacidos de madres con condilomas genitales desarrollará papilomatosis respiratoria (12), otro estudio danés, evaluó a 3033 nacimientos vaginales de madres con condilomas genitales en donde la transmisión del virus era menor comparada con otras enfermedades sexuales (13).

Interesantemente, no hay datos de enfermedad en gemelos o algún otro miembro de la familia, por lo que aún falta descubrir la vulnerabilidad inmunológica mucosa o sistémica que pudiera contribuir al desarrollo de la misma (12). En el caso de los pacientes adultos, la PRR puede ser consecuencia de una infección adquirida recientemente en el tiempo, o bien, que la infección haya sido adquirida en la infancia, manteniéndose en estado latente hasta manifestarse posteriormente en la adultez.

Se considera que esta enfermedad es severa cuando el paciente presenta más de 4 procedimientos quirúrgicos por año (2). Debido a que esta enfermedad no es común y requiere laringoscopia para su diagnóstico, asociado a que no en todos los lugares los otorrinolaringólogos cuentan con el equipo suficiente, existe un periodo de retraso en el diagnóstico de hasta 1 año (14).

III.- MARCO TEÓRICO.

a).- Antecedentes Históricos.

La PRR se describió hace aproximadamente 150 años, desde entonces, se han realizado numerosos estudios para tratar de determinar la etiología, epidemiología, clínica, tratamiento y factores de riesgo asociados.

Arcello Donallus fue el primero en describirla en el siglo XVII como “verrugas de la garganta” y a finales del siglo XIX Kenzie los denominó “papilomas”, término que actualmente se utiliza para describir estas lesiones (15). De hecho, el primer texto de otorrinolaringología publicado en América del Norte por Horace Green, describía el tratamiento de “múltiples lesiones en la laringe” las cuales describía como “poliposas” y en algunas otras ocasiones como “excrecencias de coliflor” (16).

Es muy probable que algunas de estas lesiones fueran papilomas laríngeos, los cuales eran tratados mediante cauterización con nitrato de plata, lo cual fue controversial en aquella época, ya que su eficacia no resultaba ser la esperada (17).

No fue sino hasta mediados del siglo XIX, cuándo, con el advenimiento de la laringoscopia, se pudo realizar un diagnóstico certero y por lo tanto un tratamiento específico para este tipo de patología. También había una falsa creencia de que la cirugía contribuía a que los papilomas se replicaran de manera más acelerada, por lo que en general se dejaba como última opción, usando métodos rústicos de aplicación de plantas y polvos que frustraban al médico al no tener respuesta (18).

Fue Chavalier Jackson quien, en su libro de texto en 1922, “Broncoscopía y Esofagoscopia”, determinó que esta enfermedad se presentaba en dos modalidades, una variante no agresiva que aparentemente solía responder con cirugía con poca o nula recidiva, y otra variante agresiva que no respondía a ninguna terapia y que además era recurrente con diseminación de la enfermedad en algunos casos. En su libro recomienda el tratamiento endoscópico de estas lesiones y critica fuertemente la realización de tirotomía abierta que originalmente se empezó a realizar a principios del siglo XIX (19).

No fue hasta 1923, que Ullman confirmó la naturaleza infecciosa de esta enfermedad mediante la inyección en su propio brazo de papilomas de un niño infectado, al descubrir que 90 días después presentaba las mismas lesiones (20). En 1953, se describió el primer caso confirmado de transmisión intraparto de papilomatosis laríngea de una mujer con condilomas genitales, por lo que se empezó a sospechar de una etiología viral (21), aunque fue sino hasta - - -

1973 cuando se publicó el primer artículo que detectó la partícula viral intranuclear en lesiones papilomatosas por microscopía electrónica (22). Cuando en 1980 se descubrió que el virus de los condilomas genitales y el de los papilomas laríngeos era el mismo, se empezó a sospechar en una relación causal entre estas dos entidades sobre todo en niños nacidos mediante partos por mujeres afectadas con condilomas genitales (23). En 1982, Mount y colaboradores descubrieron que los serotipos más comúnmente afectados eran el 6 y el 11, por lo que la relación se pudo establecer con mayor certeza, aunque aún quedan dudas del mecanismo de transmisión, ya que no se ha entendido por completo y también se ha visto que niños obtenidos mediante cesárea presentan la enfermedad (24).

b).- Epidemiología.

La PRR se considera la neoplasia más común de la laringe en niños y es la segunda causa más frecuente de disfonía en niños (1), es más comúnmente diagnosticada entre los 2 y 4 años, y el 75% de los casos se diagnostican antes de los 5 años de edad (25). Se ha reportado una distribución bimodal en edad, siendo el primer pico antes de los 5 años y el segundo entre los 20 y 30 años de edad (26).

Se estima que más de 2500 casos nuevos de papilomatosis laríngea aparecen en los Estados Unidos cada año, con una incidencia reportada de 4.3 por cada 100,000 niños y de 1.8 por cada 100,000 adultos (27).

En Dinamarca se realizó un estudio que involucró al 50% de la población del país y en donde se encontró una incidencia de 3.84 por cada 100,000 habitantes, cifra similar a la reportada en Estados Unidos (28). Los casos pediátricos y adultos se distribuyeron de manera equitativa con una incidencia de 3.62 casos por cada 100,000 habitantes en el caso de la población pediátrica y de 3.94 por cada 100,000 habitantes en el caso de la población de adultos.

En otro estudio, en donde se reportan los datos del Registro Nacional de la Papilomatosis Respiratoria Recurrente Juvenil (NRJRRP por sus siglas en inglés) y el Centro de Control de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés), que combina la base de datos de 22 centros pediátricos de otorrinolaringología en Estados Unidos, demostró que los niños menores con PRR recurrente que se diagnostican antes de los 3 años de edad, tienen 3.6 veces mayor riesgo de tener más de 4 procedimientos por año y de tener 2 o más sitios anatómicos involucrados que en niños en quienes el diagnóstico se realiza después de los 3 años de edad (2,29). En el caso de los niños, esto representa más de 15,000 procedimientos al año y un costo mayor a los 100 millones de dólares por año en Estados Unidos

de América (27). En México no se cuentan con datos del costo anual que representa esta enfermedad.

La morbilidad de esta enfermedad ha sido bien descrita en el caso de la PRR juvenil en donde se ha reportado 4.4 cirugías en promedio por año por paciente (30). Usualmente del 10 al 15% de estos niños requerirá traqueostomía, sobre todo en los primeros 2 años (31). La necesidad de realizar una traqueostomía es mucho menor en los adultos comparado con los niños aunque los procedimientos quirúrgicos son la regla, llegando en algunas ocasiones a tener una frecuencia semanal dependiendo de la severidad de la enfermedad.

La degeneración maligna de la enfermedad a carcinoma escamoso se ha reportado en el 3 al 5% de los pacientes con papilomatosis respiratoria. En cuanto a las etnias se ha reportado que en los niños blancos están afectados en el 62.7%, 28.3% en negros y 2.3% asiáticos o nativos americanos. Esto posiblemente refleje que los niños de cierta etnia tengan acceso a mayores servicios de cobertura médica y que por lo tanto se realice más frecuentemente el diagnóstico en este grupo, y no por características clínicas o inmunológicas de cierta etnia (32).

En cuanto al género, se ha descrito que la relación hombre mujer es igual en la papilomatosis juvenil, mientras que en la papilomatosis de los adultos, los hombres tienen una mayor prevalencia. En cuanto a la variante juvenil, la edad promedio de diagnóstico es a los 3.8 años, mientras que en los adultos se manifiesta entre la tercera y cuarta década de la vida, y raramente se manifiesta después de la sexta década de la vida (33).

c).- Características del Virus.

El VPH forma parte de la familia Papillomaviridae. La naturaleza de su genoma los hace clasificarse en la clase I de Baltimore, es decir, se trata de virus cuyo material genético es DNA de doble cadena, replicado por la maquinaria celular en ausencia de retrotranscriptasas (34).

Existen en total 16 géneros de la familia Papillomavirus y únicamente 5 infectan a seres humanos: Alphapapillomavirus, Beta-papillomavirus, Gammapapillomavirus, Mucopapillomavirus y Nupapillomavirus.

Estos 5 géneros albergan a más de 150 tipos de virus que forman la clasificación no taxonómica de "virus del papiloma humano". Los diferentes géneros del VPH están basados en la secuenciación de los nucleótidos de la proteína de cápside mayor L1 (35).

El género alfa comprende alrededor de 30 VPH que infectan la mucosa del área genital y oral, así como lesiones cutáneas benignas que están asociadas a la formación de verrugas.

Basados en su potencial oncogénico, los tipos de VPH del género alfa se dividen en dos grupos: de bajo riesgo (Ej.: serotipo 6 y 11) y los de alto riesgo (Ej.: 16 y 18) (36).

En un trabajo monográfico reciente de la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), se clasificaron a 12 de los virus de alto riesgo de VPH del género Alfa como carcinogénicos para los humanos: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58 y 59 (37), de hecho, los serotipos 16 y 18 son los que más frecuentemente se asocian al carcinoma de células escamosas de cérvix a nivel mundial en el 50% y 20% de los casos respectivamente (38), mientras que en la cavidad oral el serotipo 16 corresponde al causante del 86-95% de las neoplasias malignas (39). Ésta mayor prevalencia pudiera ser explicada por los factores intrínsecos que existen en estos dos sitios anatómicos distintos. Por un lado, en la orofaringe el sistema inmune es mucho más activo que en el tracto genital, además de que estudios biológicos y epidemiológicos han demostrado que el serotipo 16 es mucho más eficiente para evadir la respuesta inmune del huésped comparado con los demás serotipos de alto riesgo (40-41). Adicionalmente, estos dos serotipos son los que mayormente pueden degenerar a carcinoma de células escamosas en la laringe. Aún así, también se han descrito casos de carcinoma de laringe secundario a serotipos de bajo riesgo (serotipo 11) por lo que todos los serotipos de VPH que afecten a la mucosa tienen cierto potencial oncogénico (42).

El género Beta comprende una categoría más grande de serotipos, 43 hasta la fecha, los cuáles se asocian al carcinoma de piel no asociado a melanoma. En contraparte, los géneros Gamma, Mu y Nu incluyen serotipos de VPH con un tropismo alto en piel y que se asocian a lesiones cutáneas benignas, sin que hasta el momento se haya encontrado relación oncogénica con los serotipos que forman parte de este género (43).

Los viriones del virus del papiloma humano son partículas pequeñas, sin envoltura, con simetría icosaédrica, con un diámetro de 50 a 60 nm., cada virión está formado por 72 capsómeros. El genoma viral está formado por una molécula de DNA circular de doble hebra de 8000 bases de pares aproximadamente, asociada con nucleosomas formados por histonas celulares. Los serotipos del papiloma humano están agrupados según su homología genética, de manera que los virus que presentan menos del 90% de identidad en regiones específicas del genoma viral se agrupan numéricamente como serotipos diferentes (44). Específicamente, para determinar que un serotipo es el mismo, la secuenciación completa del nucleótido de L1 debe diferir en menos del 10% (45).

Como se había mencionado previamente, los serotipos que más comúnmente afectan la mucosa de la vía aerodigestiva son el 6 y 11 los cuáles tienen un bajo potencial de malignización -

(2, 3), siendo estos los serotipos que más frecuentemente se aíslan en los condilomas genitales y en la papilomatosis laríngea (44). Es importante descartar que el serotipo 11 se asocia a un mayor riesgo de obstrucción de la vía aérea, y por lo tanto de probabilidad de realización de traqueostomía (46). Por otra parte, los serotipos 16 y 18 se asocian un alto potencial de malignización, mientras que los serotipos 31 y 33 se consideran que tienen un potencial intermedio de malignización (47).

Entre más cercano sea el número entre los serotipos más similar es su manifestación clínica. De esta manera, el serotipo 6 y 11 comparten el 85% de la secuencia genética. De forma similar el serotipo 13 comparte el 78% de la secuencia genética con el serotipo 6 y 11, sin embargo, no causa lesiones en el área genital o en la laringe. Este tropismo se cree que está controlado de manera principal a nivel de la expresión de los genes virales, con elementos regulatorios determinantes que se encuentran en la región grande de control (LCR) (44).

d).- Proteínas y Genes Virales.

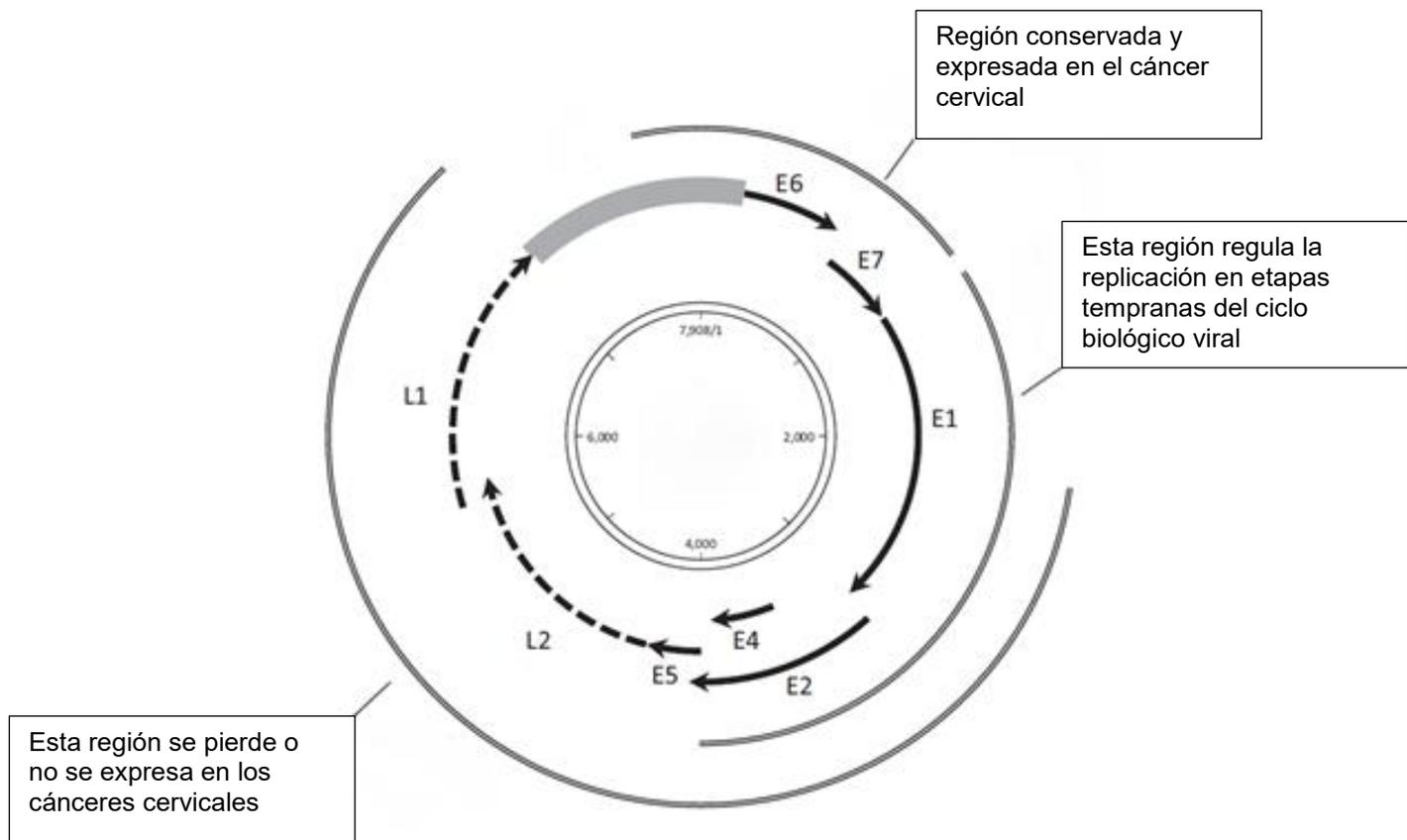
La inducción de la proliferación celular es una propiedad fundamental del VPH, aunque su mecanismo de acción permanece desconocido. El genoma del virus consiste en tres regiones: región grande de control (LCR), región temprana (E) y región tardía (L) (48). Los genes virales de expresión temprana son E1, E2, E4, E5, E6 y E7, siendo la expresión de estos dos últimos genes los que tienen una mayor relación con la aparición de tumores malignos. Los genes de expresión tardía L1 y L2 son los que se encargan de codificar las proteínas estructurales. Los genes virales se localizan en una sola de las dos cadenas de DNA y se transcribe en una sola dirección, lo que indica que solo una cadena lleva la información genética (49).

La región temprana (E) está involucrada en oncogenes potentes que son responsables de la replicación del genoma viral, interacción con las células inmunes y las actividades de transformación, mientras que por otro lado la región tardía (L) se encarga de codificar las proteínas estructurales del virus (48, 50). Todos los virus del papiloma humano expresan E1, E2, E4, E5, L1 y L2, mientras que algunos expresan E6 y E7, los cuales se asocia a mayor riesgo de transformación maligna (50).

Se ha visto además que los pacientes con PRR tienen una función inadecuada de citosinas como la interleucina 2, interleucina 4 e interleucina 10, así como falla en la función de la expresión de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad, lo cual aumenta la susceptibilidad a desarrollar recurrencia, de manera que los pacientes con una expresión reducida de éstos antígenos

nos podrían hasta cierto punto, evadir una respuesta inmune y tener una enfermedad que progrese más rápido (51).

En la siguiente gráfica se ilustra la configuración del virus y se resumen las características principales de los genes virales de expresión temprana y tardía:



Proteína Viral	Características y funciones (48, 49, 50, 51)
E1	Forma un heterodímero con E2 y controla la replicación viral
E2	Junto con E1 regula la replicación en etapas tempranas del ciclo biológico viral.
E4	Se localiza en la región temprana, pero se expresa tardíamente, por lo tanto, su función es en la infección productiva. Facilita la liberación de partículas virales
E5	Está asociada a la membrana intracelular y sinergiza con el factor de crecimiento epidérmico (EGF), lo que lleva a la estimulación del crecimiento y transformación celular.
E6	Se une al producto del gen p53 supresor de tumores e induce su degradación por la vía de la ubiquitina, con lo cual inhibe su función.
E7	En los virus de alto riesgo se ha observado que se asocia a la proteína del retinoblastoma (Rb) que es supresora de tumores y la inactiva. Dicha proteína es un regulador negativo del ciclo celular que frena el paso de la fase G1 a S. Al secuestrar a Rb, el ciclo celular progresa y la célula se divide sin control, adquiriendo inmortalidad.
L1	Proteína principal de la cápside viral, formando más del 90% de la masa total de los viriones. Es el componente profiláctico de la vacuna de VPH
L2	Es la proteína menor de la cápside viral
LCR	Es la región larga de control, donde se regula la transcripción viral

e).- Replicación del Virus del Papiloma Humano.

El VPH afecta las células madre de la capa basal del epitelio. Posterior a la infección de las células madre, el ADN viral puede expresarse de manera activa o bien mantenerse en estado liposomal (latente) en un epitelio que permanece clínica e histológicamente normal (47, 51).

Durante el periodo de latencia, muy poca cantidad de ARN viral está presente, de hecho, se puede detectar virus de ADN en pacientes con mucosa aparentemente sana que hayan tenido remisión durante años, explicando porque la reactivación y la recurrencia clínica ocurren años después de la aparente remisión (52, 53). También es posible que el virus se integre al genoma de la célula, abriendo su estructura circular, la cual ocurre entre los genes E1 y E2, con lo que deja de sintetizarse la proteína E2 y por lo tanto pierde el control de la expresión de los oncogenes virales E6 y E7 (50).

Una vez que el virus alcanza la capa basal del epitelio, se inicia una fase productiva de su ciclo celular caracterizada por la replicación vegetativa de DNA durante esta fase, el genoma del VPH se amplifica en más de 1000 copias por célula, inmediatamente después de esto, inicia la expresión de los genes de expresión tardía y finalmente, se producen las partículas virales y se liberan para infectar a nuevas células (53).

Los estudios han demostrado que el primer paso en la infección por el VPH es la interacción de la cápside viral con la membrana citoplasmática de las células basales del epitelio, éste evento está mediado por la proteína de cápside mayor L1, la cual interactúa con la célula mediante receptores de heparán sulfato aunque aún se desconoce si las partículas virales pueden unirse a otros receptores (54), también se desconoce el mecanismo de penetración del virus a la célula, aunque se sospecha que L1 y L2 están involucradas en este proceso.

La PRR que aparece en el adulto por primera vez puede reflejar una activación de un virus presente desde el nacimiento o una infección activa durante la adolescencia o la vida adulta, se requieren los productos de los genes de la región temprana E6, E7 y posiblemente E5 para la inducción del virus, aunque los detalles del mecanismo de activación del virus aún se desconocen (55).

f).- Presentación Clínica de la PRR.

La PRR es la neoplasia benigna más común vista por los laringólogos, ya que hasta el 84% de los tumores benignos de la laringe corresponden a esta enfermedad (27).

Los dos síntomas más comúnmente reportados en la mayoría de los pacientes son disfonía y disnea (56), cuando las lesiones afectan a la glotis, los pacientes inician con disfonía y posteriormente se agrega la disnea.

La obstrucción de la vía aérea se manifiesta usualmente como estridor, con dificultad respiratoria asociada a aleteo nasal y retracción xifoidea en los casos más severos; por otro lado, en las lesiones que se originan en la tráquea, la sintomatología principal es la disnea progresiva sin disfonía, lo cual ocasiona que muchas veces se asigne un diagnóstico erróneo a los pacientes como asma, laringotraqueítis o bronquitis, siendo sometidos a múltiples tratamientos médicos con pobre respuesta (28).

Es importante señalar que la PRR es la segunda causa más común de disfonía en los niños, por lo que siempre se deberá tener presente como diagnóstico diferencial ante cualquier paciente pediátrico que persista con disfonía a pesar del tratamiento médico (57).

El diagnóstico, tanto en pacientes adultos como pediátricos, requiere una valoración mediante laringoscopia flexible o rígida, así como la toma de biopsia tanto para su estudio histopatológico como para determinar el serotipo viral. Generalmente las lesiones se asemejan a un racimo de uvas durante el examen laringoscópico, y las lesiones pueden ser tan grandes y múltiples que en algunas ocasiones impiden valorar de manera adecuada la morfología de la glotis.

En los adultos la enfermedad es mucho menos agresiva, y usualmente requieren menos procedimientos quirúrgicos para mantener un adecuado control, además de que las lesiones se presentan de manera solitaria, o por lo menos de una forma más localizada comparada con su contraparte juvenil. En los adultos las lesiones son de aspecto aterciopelado con poca proyección de la superficie, en la cual se logran observar puntos rojos que representan el vaso nutricio fibrovascular.

Es importante mencionar que algunos pacientes pueden llegar a la consulta con disnea severa e insuficiencia respiratoria aguda que amerite la realización de traqueostomía, ya sea por papilomatosis laríngea o traqueal. Una vez que los papilomas sean resecados y se asegure la permeabilidad de la vía aérea, entonces se podrá decanular al paciente, sin embargo, se debe tomar en cuenta que al realizar una traqueostomía el riesgo de diseminación traqueal y bronquial se incrementa sustancialmente, por lo que siempre se deberá mantener como última opción (58).

La explicación a esta diseminación se debe a la metaplasia escamosa que ocurre en el sitio del estoma en pacientes con traqueostomía, creando una zona de transición que incrementa las posibilidades de una implantación y el crecimiento de nuevas lesiones papilomatosas, de hecho, se estima que aproximadamente el 50% de los pacientes a los que se realiza una traqueostomía presentarán lesiones papilomatosas en el sitio del estoma; se sabe también que la decanulación temprana puede reducir el riesgo de afección traqueal y diseminación de la enfermedad (59). En el caso de la población pediátrica de Estados Unidos, un estudio estimó que aproximadamente 14% de los niños con papilomatosis respiratoria recurrente requerirá la realización de una traqueostomía a lo largo del curso de la enfermedad (27), otros estudios reportan que la traqueostomía se asocia con mayor frecuencia al serotipo 11 (60).

La diseminación extralaríngea de la papilomatosis respiratoria se reporta en un 30% de los pacientes pediátricos y en un 16% de los pacientes adultos (56). Los sitios más frecuentes de diseminación extralaríngea en orden de frecuencia son la cavidad oral, tráquea y bronquios (27, 59). En la tomografía computada las lesiones papilomatosas pulmonares inician como un nódulo periférico no calcificado, que posteriormente presentará cavitación central y necrosis por licuefacción con presencia de niveles hidroaéreos.

El curso clínico de la afección pulmonar es insidioso y generalmente progresivo a través de los años, hasta llegar a la falla respiratoria secundaria a la destrucción del parénquima pulmonar, por esta razón, la afección pulmonar es de mal pronóstico, además de que anecdóticamente se ha dicho que se asocia a un mayor riesgo de transformación maligna.

En cuanto al riesgo de transformación maligna, una revisión sistemática reciente de la literatura evaluó que la prevalencia del DNA del virus del papiloma humano en el carcinoma escamoso de laringe fue de 23.6%, el cual fue ligeramente más alto comparado con la prevalencia del DNA del VPH en la orofaringe (20.2%) (61), el serotipo 16 fue el que más se asoció al carcinoma escamoso de laringe secundario a VHP (62).

g).- Tratamiento Quirúrgico.

Hasta la fecha no existe una cura de la enfermedad, aunque el estándar de oro es la resección endoscópica de las lesiones papilomatosas. El principal objetivo de la cirugía es asegurar la vía aérea, mejorar la calidad de la voz y preservar las estructuras normales de la laringe.

En los pacientes con enfermedad agresiva, o con involucro de la comisura anterior o posterior, el principal objetivo será la resección subtotal para asegurar una adecuada permeabilidad de la vía aérea, con el objetivo de no dañar las estructuras laríngeas y evitar la formación de sinequias.

En general, la literatura favorece el uso de láser CO₂ con respecto a la técnica fría, ya que cuando se acopla a un microscopio, es posible evaporar la lesión y prevenir el sangrado (27). El láser CO₂ tiene una onda de emisión de 10 600 nm. y convierte la luz en energía térmica. La energía del láser CO₂ es absorbida por el agua intracelular de la mucosa, evaporizando a las células, lo cual permite una destrucción controlada de los tejidos, así como la cauterización del material evaporizado; una desventaja del láser es que puede reflejarse en superficies de metal lisas como el laringoscopio de suspensión laríngea, dañando la piel o los ojos del personal de quirófano además de que el humo de la vaporización contiene partículas de DNA que son infecciosas (63).

Es muy importante que cuando se use el láser CO₂ se monitorice de manera adecuada la fracción inspirada de oxígeno (FiO₂) del paciente, ya que un ambiente rico en oxígeno mezclando con el uso de gases anestésicos favorece el riesgo de fuego o explosión en la vía aérea, también se tiene la desventaja del riesgo de formación de fibrosis debido a la transferencia de calor a zonas no afectadas. Una forma de minimizar la formación de estenosis es mediante las técnicas frías, siguiendo los principios de la microcirugía, la disección submucosa y la micro instrumentación (64).

Los cirujanos también pueden optar por el láser KTP (Titanil-fosfato de potasio), el cual tiene una longitud de onda de 532 nm., lo cual hace que su energía sea absorbida por la hemoglobina. El láser KTP causa ectasia vascular y preserva la capa superficial de la lámina propia. También puede utilizarse el láser infrarrojo de diodo pulsado, el cual trabaja con una longitud de onda de 585 nm. Dentro de las ventajas de usar este laser incluye la habilidad de causar coagulación microvascular a la vez que se preserva el epitelio superficial, lo cual es útil en la preservación de la voz a la vez que se ataca el proceso tumoral (65).

Recientemente también se ha utilizado el microdebridador para remover las lesiones papilomatosas, el cual promueve una disección meticulosa de los tejidos involucrados sin el daño térmico que ocurre con el láser; debido a que no existe un régimen que elimine a los papilomas por completo, es prudente dejar enfermedad residual que arriesgarse a dañar el tejido normal y producir una cicatrización excesiva ya que incluso, aunque se logre una resección completa de todas las lesiones papilomatosas, el virus permanecerá latente en el tejido adyacente (27).

La meta en caso de que la enfermedad sea muy extensa no será la resección completa de las lesiones, sino disminuir el tamaño del tumor, evitar la diseminación de la enfermedad, crear una vía aérea segura, mejorar la disfonía e incrementar el intervalo entre los procedimientos quirúrgicos.

También es válido hacer una resección en dos tiempos con el objetivo de evitar resección de papilomas en dos sitios anatómicos contralaterales o de la comisura anterior que pueda favorecer la formación de estenosis (27, 64, 65).

h).- Terapia Adyuvante.

La terapia médica adyuvante se ha investigado en múltiples artículos con resultados inconsistentes, algunos de ellos han demostrado su eficacia, aunque a la fecha ninguna terapia es curativa. Se ha intentado la braquiterapia, la radioterapia, la fulguración eléctrica, la destrucción de las lesiones con sustancias cáusticas y el uso carbonato de magnesio calcinado sin obtener respuesta (66) además de que la radiación incrementa el riesgo de transformación maligna (67).

En la actualidad se estima que aproximadamente el 20% de los pacientes requerirá terapia adyuvante (27, 28)

i.- Interferón.

Dentro de los tratamientos farmacológicos, el interferón alfa-2 (IFN-alfa) fue uno de los primeros en utilizarse como adyuvante, este medicamento es una glucoproteína que se ha demostrado que presenta actividad antiviral, aunque los pacientes pueden presentar síntomas adversos parecidos al resfriado común y alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático. Los estudios sugieren que hasta el 60% de los pacientes puede responder a una terapia de mantenimiento la cual consiste en 5 millones de unidades por dosis tres veces por semana administradas mediante una inyección subcutánea, sin embargo, se ha visto que hay un rebote posterior cuando se suspende la terapia en muchos pacientes con PRR (68).

ii.- Ácido 13-cis-retinoico.

El ácido 13-cis-retinoico es también un medicamento que se ha utilizado como adyuvante y que se administra diariamente por vía oral.

En la vía respiratoria los retinoides regulan la proliferación celular y ayudan a reestablecer la estructura y función del epitelio respiratorio.

En un estudio clínico, se ha propuesto que el ácido 13-cis-retinoico puede ser útil como terapia adyuvante en el tratamiento de la PRR, aunque los resultados han sido inconstantes y hacen falta más estudios para demostrar su eficacia (69).

iii.- Indol-3-Carbinol.

El Indol-3-carbinol es un inductor potente del citocromo p450 regulador del metabolismo de los estrógenos, presente en vegetales crucíferos como la coliflor brócoli o col. Los estrógenos son importantes en el tratamiento de la PRR, se ha demostrado que los estrógenos se unen a las membranas de las células de la laringe, interfiriendo con el crecimiento de las lesiones papilomatosas, de hecho se cree que los niveles incrementados de esta hormona durante la pubertad pudieran explicar la tasa de remisión de la papilomatosis respiratoria que ocurre en la adolescencia.

Se ha propuesto que la aplicación tópica de estrógenos promueve el engrosamiento de la mucosa, lo cual a su vez puede prevenir la recurrencia de los papilomas laríngeos. La terapia tópica con estrógenos no se recomienda en pacientes pediátricos por los efectos endócrinos adversos; en el caso de pacientes embarazadas también puede exacerbar los condilomas vaginales y favorecer la papilomatosis recurrente, por lo que tampoco se recomienda en este grupo de pacientes (70, 71).

iv.- Cidofovir.

El Cidofovir es el primer miembro de un grupo de antivirales conocidos como análogos de nucleótidos de fosfonato acíclicos. Una vez que se convierte a su forma activa, se incorpora al DNA y produce toxicidad contra la familia de los Herpesviridae. Aunque solo está aprobado en su forma intravenosa para pacientes VIH positivos con retinitis secundaria a citomegalovirus, actualmente es el tratamiento adyuvante más común en pacientes con papilomatosis respiratoria (72).

En una revisión sistemática de la literatura, en donde se evaluó a pacientes con PRR tratados con cidofovir intralesional, se encontró una resolución completa en el 57% de los casos y una respuesta parcial en el 35% de los casos, éste estudio tiene una desventaja, y es que a pesar

de que estos resultados son prometedores, los autores reportan que hay una variabilidad muy alta en la dosis, el intervalo de aplicación y el número total de inyecciones, por lo que hacen falta más estudios prospectivos, aleatorizados y doble ciego para poder establecer un parámetro de referencia (73). También hay muchas dudas acerca de la asociación del cidofovir con el desarrollo de displasia en los pacientes con PRR, por lo que se realizó un meta análisis de 31 artículos que tuvo como objetivo examinar la potencial relación entre el uso de cidofovir y la degeneración maligna; la displasia ocurrió en el 2.7% de los casos de todos los pacientes tratados con cidofovir intralesional, lo cual es consistente con los datos reportados en la literatura que reportan que la degeneración maligna espontánea tiene una tasa del 2.3%. Por lo tanto, se concluye que el cidofovir no aumenta el riesgo de displasia laríngea (74). También se publicó un artículo retrospectivo en el que se demostró que los pacientes con PPR juvenil no tenían mayor riesgo de displasia secundaria a la aplicación de cidofovir (75).

Se recomienda utilizar el cidofovir en pacientes que tengan más de 6 cirugías por año, que presenten una disminución en el intervalo entre las cirugías o que tengan diseminación extralaríngea de la enfermedad, la recomendación es una dosis no mayor a 40 mg/kg en adultos y no mayor a 3 mg/kg en niños. Se recomienda aplicar 5 aplicaciones intralesionales de 2 a 6 semanas de intervalo entre cada una (76).

v.- Celecoxib.

Se han reportado resultados anecdóticos positivos con Celecoxib, el cual es un inhibidor altamente selectivo de la enzima COX-2, teniendo una selectividad 20 veces mayor por la COX-2 que por la COX-1 y por tanto, inhibe la producción de prostaglandinas. Se ha visto que las células infectadas por VPH tienen una regulación de la COX-2 diferente que pudiera interactuar con los productos del VHP en la regulación de elementos como la expresión del factor de crecimiento epitelial. Aún se encuentra en fase de investigación (77).

vi.- Vacunación contra el VPH.

En la actualidad existen 2 vacunas disponibles: la vacuna bivalente está dirigida contra las proteínas de la cápside viral L1 de los serotipos 16 y 18 mientras que la vacuna cuadrivalente tiene actividad contra los serotipos 6, 11, 16 y 18.

La vacunación contra los serotipos 16 y 18 puede prevenir el cáncer cervical; sin embargo, la vacuna bivalente no cubre a los serotipos 6 y 11, los cuales son los más frecuentes en la PRR (79).

La vacuna cuadrivalente está actualmente aprobada para ser aplicada a mujeres y varones adolescentes jóvenes; la infección por el VPH es igual de común en los hombres y en las mujeres, aunque generalmente es asintomática, lo cual contribuye a la alta tasa de transmisión entre las parejas sexuales.

Aún se desconoce el efecto que ambas vacunas tendrán en la transmisión neonatal del VPH, tampoco se sabe cómo modificará la prevalencia o la incidencia de la PRR en el futuro (79). Se cree, sin embargo, que la vacunación será beneficiosa para los neonatos por la transmisión de la inmunidad a través de anticuerpos maternos; teóricamente, una vacunación masiva contra el VPH provocará inmunidad en la comunidad en contra de la enfermedad, por lo cual se espera que la incidencia de la PRR disminuya notablemente en el futuro cuando se establezcan programas oficiales de vacunación.

También se han visto efectos directos de la vacunación en pacientes con papilomatosis respiratoria. Foster y colaboradores (2008), reportaron el caso de un niño de 2 años con papilomatosis laríngea agresiva, posterior a la aplicación de 3 dosis de la vacuna cuadrivalente, la condición del paciente se estabilizó sin necesidad de cirugía (80, 81).

Mudry y colaboradores (2011), reportaron el caso de un niño de 5 años con PPR que era sometido a múltiples procedimientos quirúrgicos de manera muy frecuente, por lo que se decidió de manera experimental administrar una dosis de la vacuna cuadrivalente, con lo cual tuvo un periodo de remisión de 17 meses (82). En otro estudio reportado por Hocevar-Boltezar y colaboradores (2014), se reportó que la aplicación de la vacuna cuadrivalente favorecía a pacientes con PPR, así como la reducción en el número de procedimientos quirúrgicos que se observó en la mayoría de los pacientes (83).

Estos resultados son alentadores, aunque se trata de experiencias positivas aisladas que necesitan ser validadas mediante ensayos multicéntricos que permitan comprobar la eficacia de la vacunación como tratamiento de la papilomatosis respiratoria.

vii.- Bevacizumab.

El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinado que inhibe la actividad biológica del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés), previniendo la activación de su receptor.

La evidencia sugiere que el VEGF es un factor importante en el desarrollo de la PRR, y algunos estudios han presentado resultados prometedores mediante dosis altas de bevacizumab de 45 a 50 mg, teniendo en cuenta que la dosis aprobada por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés), es de 12.5 mg (84). Se ha reportado que esta terapia adyuvante incrementa el intervalo entre los procedimientos quirúrgicos, además de que se ha documentado una reducción en la tasa anual de cirugía, los estudios también han reportado una mejoría en la calidad de la voz posterior a su aplicación (85).

Se han reportado resultados clínicos favorables mediante la utilización de bevacizumab y laser KTP en los 2 últimos años en más de 200 pacientes, sin ninguna complicación, lo cual ha hecho que actualmente sea una de las modalidades de tratamiento favoritas de los otorrinolaringólogos (44, 60).

viii.- Tratamiento Anti Reflujo Gastroesofágico.

Se ha visto que el control del reflujo gastroesofágico mejora el control de la papilomatosis respiratoria.

El antihistamínico Cimetidina ha demostrado que tiene efectos inmunomoduladores, por lo que ha sido usado para tratar diversas enfermedades virales, entre ellas la PRR, aunque no se ha logrado demostrar su eficacia (86, 87).

ix.- Terapia Fotodinámica.

También se ha utilizado la terapia fotodinámica, la cual está basada en la transferencia de energía a través de un fármaco fotosensible.

Originalmente se utilizó la hematoporfirina, la cual tiende a concentrarse en mayor cantidad en los papilomas comparado con el tejido adyacente; los pacientes se tratan de manera intravenosa con una dosis de 4.25 mg/kg de peso antes de la fotoactivación con un láser de argón, con lo cual se ha visto una mejoría en la disminución del crecimiento de las lesiones.

La desventaja de esta técnica es que los pacientes quedan fotosensibilizados de 2 a 8 semanas. De igual forma, no se ha demostrado su eficacia. (88).

Es importante mencionar que ninguna de las terapias adyuvantes previamente descritas ha demostrado su eficacia, por lo que nunca deben usarse como primera opción. De estas terapias, solamente el Cidofovir ha presentado resultados favorables en algunos estudios, aunque aún faltan más estudios aleatorizados, prospectivos y doble ciego para demostrar su eficacia. (89, 90)

IV.- DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.

La PRR es una causa importante de morbi-mortalidad, los enfermos se someten a múltiples cirugías y largos periodos de hospitalización, lo que se refleja en un detrimento en su calidad de vida, y representan, además, altos costos para las instituciones de salud.

Es importante conocer la frecuencia de los distintos serotipos del VPH, así como la correlación clínica que estos tienen con la tasa anual de cirugías, el daño citopático o displasia, así como su relación con antecedentes como el tipo de nacimiento (parto o cesárea), alcoholismo o tabaquismo, familiares afectados, edad o involucro de vías aéreas inferiores.

V.- JUSTIFICACIÓN.

Hasta el momento no se han realizado estudios que evalúen la prevalencia de los serotipos del VPH en pacientes del INER, así como su asociación con la severidad de la enfermedad. No se han realizado estudios que correlacionen el serotipo con el grado de displasia, tipo de nacimiento, número total de resecciones, tasa anual de cirugía, tabaquismo o afección de vías aéreas inferiores.

VI.- HIPÓTESIS.

Sin Hipótesis. Estudio Descriptivo

VII.- OBJETIVOS.

a).- Objetivo Primario:

Conocer la prevalencia de los diferentes serotipos del VPH en pacientes con papilomatosis respiratoria del INER.

b).- Objetivo Secundario:

- 1.- Correlacionar la tasa de cirugía anual con el serotipo del virus del papiloma humano.
- 2.- Correlacionar el número de procedimientos quirúrgicos con el serotipo.
- 3.- Correlacionar la edad con el número de procedimientos quirúrgicos realizados.
- 4.- Correlacionar el serotipo con el grado de afectación de las vías aéreas inferiores.
- 5.- Correlacionar el tabaquismo con la severidad de la enfermedad.
- 6.- Correlacionar el serotipo con el grado de displasia.

c).- Tipo de diseño del estudio:

- 1.- Investigación clínica y básica.
- 2.- Estudio transversal y retrospectivo.

VIII.- MATERIAL Y MÉTODOS

a).- Universo del Estudio.

Se realizará una revisión de los expedientes comprendidos en el período de Mayo del 2005 hasta Mayo del 2016 y se tomarán en cuenta a todos los pacientes en quienes se haya realizado el diagnóstico de papilomatosis respiratoria mediante análisis histopatológico y por PCR

i.- Método Estadístico.

Las características demográficas serán analizadas mediante una prueba exacta de Fisher para comparar las variables categóricas y la suma de rangos de Wilcoxon para las variables continuas. Se realizará un análisis multivariado de regresión logística binaria para describir los posibles factores de riesgo. El análisis se realizará utilizando el software SPSS. Un valor de $p < 0.05$ a 2 colas será considerado como significativo

b).- Tamaño de la Muestra.

El tamaño de la muestra dependerá de la cantidad de expedientes en dónde se pueda corroborar que el diagnóstico se realizó de manera efectiva y en dónde además se pueda corroborar la edad de diagnóstico, nacimiento por cesárea o parto, número de resecciones totales uso de adyuvantes, número de hijos, tabaquismo, grado de displasia.

c).- Criterios de Selección.

i.- Criterios de inclusión.

Pacientes con diagnóstico de PRR confirmado por PCR y estudio de patología.

Pacientes que cuentan con reporte histopatológico que confirme o descarte displasia.

Expedientes en dónde se pueda corroborar la edad de inicio, tipo de nacimiento, número de resecciones totales, uso de adyuvantes, tabaquismo, número de hijos.

ii.- Criterios de exclusión.

Expedientes incompletos.

Pacientes con diagnósticos no confirmados.

iii.- Criterios de eliminación.

Pacientes en cuya muestra no sea posible obtener el diagnóstico definitivo o con sospecha.

iv.- Variables Independientes:

Serotipo del VPH (6, 11, 16, 18).

v.- Variables Dependientes:

Tasa anual de cirugías (Número de cirugías/Número de años).

Número de resecciones totales.

Involucro de vías aéreas inferiores.

Grado de Displasia.

Tabaquismo.

Edad de Inicio.

Familiares con enfermedad.

vi.- Revisión de Laminillas e Interpretación Diagnóstica.

Se revisarán los archivos del servicio de patología de los pacientes que cuentan con biopsias laríngeas o pulmonares, todas estas muestras serán re-analizadas por un mismo patólogo para confirmar el diagnóstico de papilomatosis respiratoria y clasificar el grado de displasia presente en el epitelio (leve, moderada, carcinoma epidermoide in situ o invasor) y la presencia de daño citopático. En el anexo se encuentran imágenes de las muestras analizadas en este presente estudio.

viii.- Consideraciones Éticas.

“Todos los procedimientos estarán de acuerdo con los estipulados en el Reglamento de la Ley General en Materia de Investigación para la Salud”

IX.- RESULTADOS.

Durante los años del 2005 al 2015 se incluyeron 46 pacientes, 16 niños (34.8%) y 30 adultos (65.2%); 56.5% (26 pacientes) del género masculino. La mediana de edad fue de 20.5 años (RIC 11.75-41.5). La mediana de edad de diagnóstico fue de 16.5 años (RIC 2-35.5 años); la mediana del número total de resecciones total fue de 5 (RIC 2-10) y de la tasa anual de cirugía fue de 2 (RIC 1-3).

La mediana de edad en el grupo de papilomatosis juvenil fue de 12 años (RIC 6.5-18) con una mediana de edad de inicio de 2.5 años (RIC 1-5.75), en este grupo la mediana de número total de resecciones fue de 8.5 (RIC 4.25-20.25) y la tasa anual de cirugía por año fue de 2.5 (RIC 1-6).

En el grupo de papilomatosis respiratoria del adulto la mediana de edad fue de 41 años (RIC 33.5-56.75) con una mediana de edad de inicio de la enfermedad de 36 años (RIC 27.5-45.25), la mediana de número total de resecciones fue de 2.5 (RIC 1-6). La tasa anual de cirugía fue de 1 (RIC 0.75-2).

Se observó una diferencia estadísticamente significativa en el número de resecciones totales ($p = 0.001$) y en la tasa anual de cirugía ($p = 0.002$) entre el grupo pediátrico y de adultos (Prueba U de Mann Whitney).

Veintiocho pacientes tuvieron infección por serotipo 6 (60.9%); 23 pacientes tuvieron serotipo 11 (50%) y 1 caso con serotipo 16 (2.2%) y 2 con serotipo 18 (4.3%); 6 pacientes (13%) presentaron coinfección con más de 1 serotipo. El único caso reportado de carcinoma epidermoide invasor secundario a papilomatosis laríngea fue secundario al serotipo 16, lo cual no se reportó en ningún otro serotipo.

Quince pacientes (32.6%) habían recibido alguna terapia adyuvante, siendo la más frecuente cidofovir en 11 pacientes (73.3%). No se encontró ninguna asociación entre el uso de cidofovir y displasia (Exacta de Fisher $p = 0.51$). Quince pacientes presentaron displasia (32.6%); todos tuvieron con displasia leve y un solo caso con carcinoma invasor.

Treinta y cinco pacientes eran producto del primer embarazo (76.1%). Cinco pacientes nacieron por cesárea y ninguno refirió familiares con enfermedad.

Se realizó un análisis multivariado de regresión logística binaria para determinar los factores de riesgo para desarrollar displasia. El único factor asociado a desarrollo de displasia fue tabaquismo (OR = 4.5 (IC 1.032-19.63), $p = 0.42$) no encontrando significancia estadística para las

variables de edad de inicio, serotipo 11, 16 y 18, coinfecciones con más de un serotipo, número de resecciones totales o afección de vías aéreas inferiores.

X.- DISCUSIÓN

a).- Prevalencia de los Serotipos del Virus del Papiloma Humano.

En este estudio, estudiamos la prevalencia de los serotipos que más frecuentemente se asocian a la PRR en el INER, un hospital de tercer nivel de la Ciudad de México. De manera secundaria, realizamos una correlación entre el serotipo y la severidad de la enfermedad mediante la medición de la tasa anual de cirugía, número de procedimientos totales o afectación de las vías aéreas inferiores. Se investigó, además, si la edad de diagnóstico es un factor determinante en la severidad de la enfermedad, así como la asociación del serotipo con el desarrollo de displasia. De igual manera, se correlacionó la aplicación de cidofovir con la presencia y el grado de displasia, ya que existe controversia acerca de esta asociación.

En América Latina se tiene el reporte de 6 estudios en donde se evaluó de manera específica la prevalencia de los serotipos y la correlación clínica con el grado de severidad de la enfermedad. En la siguiente tabla se resumen los resultados de los estudios realizados en América Latina, aunque también se agregan algunos estudios realizados en otros países, para poder realizar una comparativa entre los mismos.

Prevalencia del VPH

Autor	País	Método de detección del VPH	n	%	HPV 6 (%)	HPV 11 (%)	HPV 16 (%)	HPV 18 (%)	Co infecciones (%)	Displasia	Afectación de VAI
Levi y colaboradores 1989	Brazil	PCR MY09/11	19	19/19 (100%)	14/19 (74)	3/19 (16)	0/19	0/19	1/19 (5)	n/a	n/a
Ricoy colaboradores 1993	Chile	ISH	8	7/8 (87.5%)	3/8 (37.5)		4/8 (50%)		n/a	n/a	n/a
Gomez y colaboradores 1995	Argentina	PCR MY09/11/nested GP5/6	12	12/12 (100%)	7/12 (58.33)		n/a	n/a	n/a	12/12 (100)	n/a
Penaloza-Plascencia y colaboradores 2000	México	PCR PCI/CPIIG (EI)	47	47/47 (100%)	15/47 (32)	18/47 (38)	39/47 (83)	0/47 (0)	35/47 (74)	n/a	7/47 (14)
Bello de Alford and Caibe 2001	Venezuela	PCR (primers not reported)	15	8/15 (53%)	4/15 (26.6)	4/15 (26.6)	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
Sanchez y colaboradores 2011	Colombia	PCR-RLB	129	123/129 (95.3%)	89/123 (72.3)	35/123 (28.4)	10/129 (7.8)	0/129 (0)	12/129 (9)	76/123 (61.7)	1/123 (0.08)
Wiatrak y colaboradores 2004	E.E.U.U.	ISH/PCR	73	58/73 (79.4%)	31 (53.5)	26 (39.7)	n/a	n/a	4 (6.9)	n/a	15/58 (25)
Robien y colaboradores 2014	Holanda	PCR (CasKi, HeLa, SiHa, CC10B,CC11)	76	55/76 (72%)	42/55 (76)	13/55 (24)	n/a	n/a	1/55 (1)	n/a	14/55 (25)
Estrada y colaboradores 2016	México	qPCR (Tiempo real)	46	46/46 (100%)	28/46 (60.9)	23/46 (50)	1/46 (2.2)	2/46 (4.3)	6/46 (13)	15/46 (32.6)	8/46 (17.3)

En el estudio colombiano (91), que cuenta con un mayor número de pacientes, se encontró una prevalencia similar de los serotipos 6, 11 y 16 comparado con nuestro estudio. También en nuestro trabajo la mayoría de los pacientes fueron adultos (65.2%), cifra casi similar a la manejada por los autores de Colombia del 63.3%. Tampoco se encontró una relación entre la displasia y el serotipo y el sitio anatómico de afectación (vía aérea superior o inferior).

Se llegó a la misma conclusión al encontrar una diferencia significativa entre la edad y la severidad, siendo la enfermedad más agresiva en pacientes pediátricos. Como complemento, en nuestro estudio, también se demostró que el tabaquismo eleva el riesgo de displasia 4.5 veces, lo cual no se había reportado en ningún estudio realizado previamente en América Latina. Es importante mencionar que en ninguno de estos dos trabajos se encontró una relación entre el serotipo y la presencia de displasia.

De la misma forma, las conclusiones del estudio realizado en Brasil (92) son similares a nuestros resultados. En este estudio, el serotipo que más se reportó fue el 6 en 14 pacientes (74%), mientras que el serotipo 11 fue reportado en 3 pacientes (16%). Estas cifras son similares a nuestras conclusiones en donde se determinó que el serotipo 6 afecta al 60.9%, en concordancia también con los autores del estudio realizado en Colombia. Desafortunadamente en este estudio se incluyeron pocos pacientes (19 en total), y es probable que por esta razón no se hayan encontrado serotipos de alto riesgo, tampoco se reportó el grado de displasia ni se correlacionó el grado de displasia con el serotipo.

En México también se realizó un estudio en el año 2000 (93), el cual llama la atención por la discrepancia de sus resultados con los nuestros; en este estudio se detectó el VPH en el 100% de las muestras (47 pacientes). Llama la atención que el 74% de las muestras estuvieron coinfectadas. De estos casos de coinfección, el serotipo 16 se detectó en el 83% de los casos y los serotipos 6 y 11 en el 70% de los casos. Este resultado es interesante, teniendo en cuenta que la prevalencia reportada de los serotipos 6 y 11 es mucho mayor en prácticamente todos los estudios realizados hasta la fecha. También en este estudio se reporta que se encontraron serotipos de alto riesgo en prácticamente todas las muestras coinfectadas, entre ellos los serotipos 16, 31, 33, 35 y 39 (solamente en una muestra coinfectada no se encontraron serotipos de alto riesgo).

Esta diferencia de sus resultados comparados con los nuestros podría estar explicada por la posible contaminación de las muestras de PCR secundaria a la manipulación de las mismas durante las 2 rondas de PCR que realizaron.

Ningún otro estudio ha replicado una prevalencia tan alta de los serotipos de alto riesgo como el realizado en México por Penaloza-Plascencia y colaboradores (93).

En el estudio realizado en Venezuela (94), solamente se realizó determinación del DNA viral en el 53% de las muestras (8 pacientes), de éstos el 27% fueron positivos para serotipo 6 y otro 27% positivo para el serotipo 11; en el resto de muestras (47%) la determinación del VPH fue negativa. Esto contrasta con nuestro estudio, en donde todas las muestras estudiadas fueron positivas para VPH, además de que su prevalencia para los serotipos 6 y 11 fue mucho menor.

A pesar de que intencionadamente se buscaron serotipos de alto riesgo, no se lograron identificar en las muestras estudiadas, tampoco se encontraron muestras con coinfección de serotipos. Estos datos pueden ser consecuencia de la poca cantidad de pacientes que utilizaron además de que tampoco se realizó una asociación entre el serotipo y presencia de displasia, tasa anual de cirugía, número de procedimientos totales o afectación de vías aéreas inferiores.

Por otro lado, el estudio realizado en Argentina (95) demostró que la prevalencia de los serotipos 6 y 11 fue del 58%, cifra casi similar a nuestro estudio, sin embargo, en éste estudio se reportó un grado de displasia en el 100% de las muestras, lo cual contrasta con nuestros resultados en donde se encontró displasia en el 32.6% del total de las muestras. En la siguiente tabla se muestran otros estudios que tienen como objetivo principal evaluar la prevalencia de la displasia en pacientes con PRR:

<i>Pacientes</i>	<i>Estudio</i>	<i>Año</i>	<i>Número de pacientes</i>	<i>% de displasia</i>
Adultos	Johnson y colaboradores (96)	1981	22	55
	Preuss y colaboradores (97)	2007	135	16
	Blumin y colaboradores (98)	2009	73	22
	Gupta y colaboradores (99)	2010	13	37
	Sanchez y colaboradores (100)	2012	129	13
	Moore y colaboradores (101)	2013	25	41
	Omland y colaboradores (102)	2014	172	20
	Davids y colaboradores (103)	2014	85	24
	Karatayli y colaboradores (104)	2015	96	10
	Estrada y colaboradores	2016	30	36
Pediátricos	Lindsay y colaboradores (105)	2008	17	0
	Sajan y colaboradores (106)	2010	20	5
	Omland y colaboradores (102)	2014	49	10
	Karatayli y colaboradores (104)	2015	63	5
	Estrada y colaboradores	2016	16	25

Como se puede observar, es muy difícil asegurar cuál es la verdadera prevalencia de la displasia en la PRR. Estas variaciones en los resultados se deben a las distintas definiciones que los patólogos usan para determinar si hay o no displasia, asociado a que muchos estudios tienen muestras muy pequeñas debido a la rareza de la enfermedad.

Lo anterior también refleja la variación inter-observador, además de que distintos factores como el tabaquismo pueden contribuir a que ciertos estudios tengan mayor número de pacientes con displasia; a pesar de ello, llama a atención que en la población pediátrica el porcentaje de displasia es mucho menor comparado con la población adulta. En nuestro trabajo, la prevalencia de displasia en los adultos fue similar a lo reportado por la mayoría de los estudios.

En la población pediátrica, nuestro trabajo contrasta con el resto de los estudios en donde el porcentaje de displasia no supera el 10%; sin embargo, es importante mencionar que la mayoría de nuestros pacientes pediátricos (11 de 16) presentaron enfermedad severa, es decir, requirieron más de 4 procedimientos por año, mientras que en el resto de los estudios no se incluyó un porcentaje tan alto de pacientes pediátricos con enfermedad severa, lo cual pudo contribuir a que nuestro estudio presentara cifras elevadas de displasia en pacientes pediátricos (2).

Es importante destacar que en nuestro estudio el serotipo 11 no se asoció a una mayor frecuencia de extensión extra laríngea de la PRR, tal como fue reportado en el estudio de Holanda (107), aunque la prevalencia de los serotipos 6 y 11 fue similar en ambos estudios. En su estudio

encontraron un mayor número de intervenciones quirúrgicas en el grupo de pacientes jóvenes con el serotipo 11 (<22.4 años) y en el grupo de pacientes adultos con el serotipo 6, lo cual contrasta con nuestros resultados, ya que nosotros no encontramos esta relación; en este último punto nuestro estudio coincide con la mayoría de los reportes publicados que indican que el serotipo 6 no se asocia a una mayor severidad de la enfermedad (27, 28).

También es importante mencionar al estudio que se realizó en Estados Unidos, el cual fue uno de los primeros estudios longitudinales en incluir una cantidad importante de pacientes. En éste estudio, el serotipo 11 se asoció a un mayor número de cirugías y de terapia adyuvante para controlar la enfermedad, relación que no encontramos en nuestro trabajo. Interesantemente, éste estudio reporta que el nacimiento por cesárea se asoció a una mayor severidad de la enfermedad y a un mayor número de procedimientos quirúrgicos, lo cual también contrasta con nuestros resultados; de igual forma, nosotros no encontramos una asociación entre el serotipo y la localización o el grado de extensión de la enfermedad y tampoco encontramos una correlación entre el serotipo 11 y la realización de traqueostomía (108).

En cuanto al uso de cidofovir intralesional, decidimos investigar si se asocia al desarrollo de displasia, ya que el 31 de enero del 2011 la empresa responsable de su producción advirtió acerca de efectos adversos severos cuando el medicamento se usaba para tratar enfermedades para los cuáles aún no había sido aprobado, entre ellas la PRR. Desafortunadamente, las indicaciones del uso de cidofovir en estos casos no se dio a conocer en su reporte, tampoco se dieron a conocer las vías de administración ni la concentración de la dosis. Las advertencias incluían reportes de nefrotoxicidad, neutropenia y oncogenicidad, así como algunos decesos por el aparente mal uso del medicamento.

Esto estimuló a varios autores a realizar estudios para determinar si realmente había una asociación entre la aplicación del cidofovir intralesional y las complicaciones que originalmente se reportaron, ya que previamente no se habían realizado estudios para determinar esta asociación; de ésta manera, el 10 de enero del 2013, se publicó un estudio retrospectivo internacional que incluyó a 16 hospitales de 11 países (México incluido), con un total de 635 pacientes con papilomatosis respiratoria recurrente, de los cuales 275 habían sido tratados con cidofovir intralesional. La mayoría de los pacientes recibió una mediana de 3 inyecciones (IC 2-6). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la presencia de neutropenia o alteraciones renales antes y después de la aplicación del cidofovir, tampoco hubo diferencia entre la aplicación de cidofovir con la aparición de neoplasias malignas en tráquea o en laringe

comparado con el grupo control; tampoco se encontró que a largo plazo la aplicación intralesional de cidofovir se asociara al desarrollo de nefrotoxicidad, neutropenia o transformación maligna en pacientes con papilomatosis respiratoria recurrente (111).

Este ha sido hasta la fecha el estudio retrospectivo más grande realizado en donde se ha demostrado la seguridad del uso del cidofovir en estos pacientes, si bien nuestro trabajo no evaluó todas las variables que incluyó ese estudio, llegamos a la misma conclusión de que la aplicación intralesional de cidofovir es segura y no se asocia al desarrollo de displasia.

De manera similar, se realizó un estudio retrospectivo en el Departamento de Otorrinolaringología de la Universidad de Iowa en el que se estudiaron a 13 pacientes con papilomatosis respiratoria recurrente a quienes se les había realizado biopsia antes y después de la aplicación del cidofovir. Posterior a la aplicación del cidofovir se les dio seguimiento por 10 años, durante ese tiempo todos los pacientes tuvieron recaídas y las muestras se mandaban a analizar con un único patólogo, quien reportaba el grado más alto de displasia por cada tiempo quirúrgico. En total se recolectaron 176 muestras de los 13 pacientes y se realizó una comparativa entre las biopsias del mismo paciente, en donde se observó que no había relación en el desarrollo de displasia a lo largo del tiempo posterior a la aplicación de cidofovir intralesional (99). De igual forma, coincidimos con ese estudio en que en nuestros pacientes la aplicación de cidofovir no se asoció al desarrollo de displasia.

También es importante mencionar un meta análisis de 31 artículos que tuvo como objetivo examinar la potencial relación entre el uso de cidofovir y la degeneración maligna, la displasia ocurrió en el 2.7% de los casos de todos los pacientes tratados con cidofovir intralesional, lo cual es consistente con los datos reportados en la literatura que reportan que la degeneración maligna espontánea tiene una tasa del 2.3% (74).

En el caso de la PRR juvenil, también se publicó un estudio retrospectivo en el que se demostró que los pacientes no tenían mayor riesgo de displasia secundaria a la aplicación de cidofovir (105). Todos estos resultados han sido consistentes y concuerdan con nuestro estudio. Además, si comparamos el uso del cidofovir en la otorrinolaringología con respecto a otras especialidades (Ej. Medicina interna u oftalmología), la dosis que se utiliza es mucho menor (5mg/kg/semana), por lo que es de esperarse que el riesgo de efectos adversos o complicaciones también sea menor.

En América Latina también se han realizado estudios enfocados a aclarar esta asociación como es el caso de un estudio realizado en la Universidad de Sao Pablo en Brasil, en donde se

incluyó una cohorte pequeña de 9 pacientes con papilomatosis respiratoria recurrente juvenil. En su estudio no encontraron una correlación significativamente estadística con el tipo de serotipo y la displasia, ya que ningún paciente presentó datos de displasia (110).

En nuestro trabajo 15 pacientes (32.6%) habían recibido alguna terapia adyuvante, siendo la más frecuente cidofovir en 11 pacientes (73.3%), no se encontró ninguna asociación entre el uso de cidofovir y displasia (Exacta de Fisher $p = 0.51$); quince pacientes presentaron displasia (32.6%) todos tuvieron con displasia leve y un solo caso con carcinoma invasor.

Estos resultados son similares a lo publicado en la literatura. Se realizó un análisis multivariado de regresión logística binaria para determinar los factores de riesgo para desarrollar displasia.

En nuestro estudio el único factor asociado a desarrollo de displasia fue el tabaquismo (OR = 4.5 (IC 1.032-19.63), $p = 0.42$).

XI.- CONCLUSIÓN.

Al igual que la mayoría de los estudios reportados hasta la actualidad, en nuestro trabajo encontramos una asociación entre la edad y la severidad de la enfermedad.

Cuándo el diagnóstico se realiza en pacientes menores de 18 años de edad, la severidad de la misma es mayor, por lo que se asocia a un mayor número de procedimientos quirúrgicos totales con el subsecuente aumento de la tasa anual de cirugía.

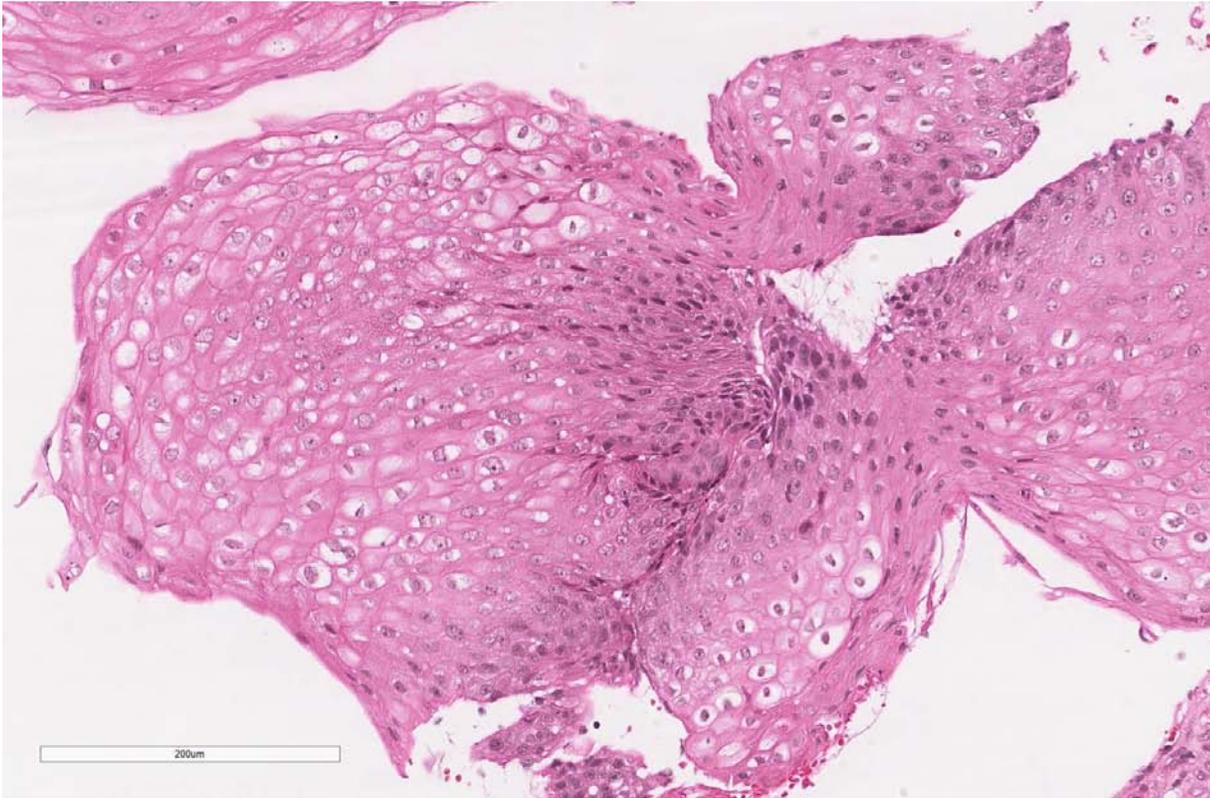
La prevalencia de los serotipos 6,11, 16 y 18 fue de 60.9, 50, 2.2 y 4.3% de manera respectiva, estos resultados son similares a lo publicado en la literatura. Solamente se reportó un caso de carcinoma epidermoide, el cual se asoció al serotipo 16. La literatura reporta que este serotipo es que mayormente se asocia a malignidad.

La prevalencia de la displasia fue de 32.6%. En cuanto al uso de terapia adyuvante, el cidofovir fue el más utilizado en el 73.3% de los casos, no se encontró una asociación entre el uso de cidofovir y la presencia o grado de displasia.

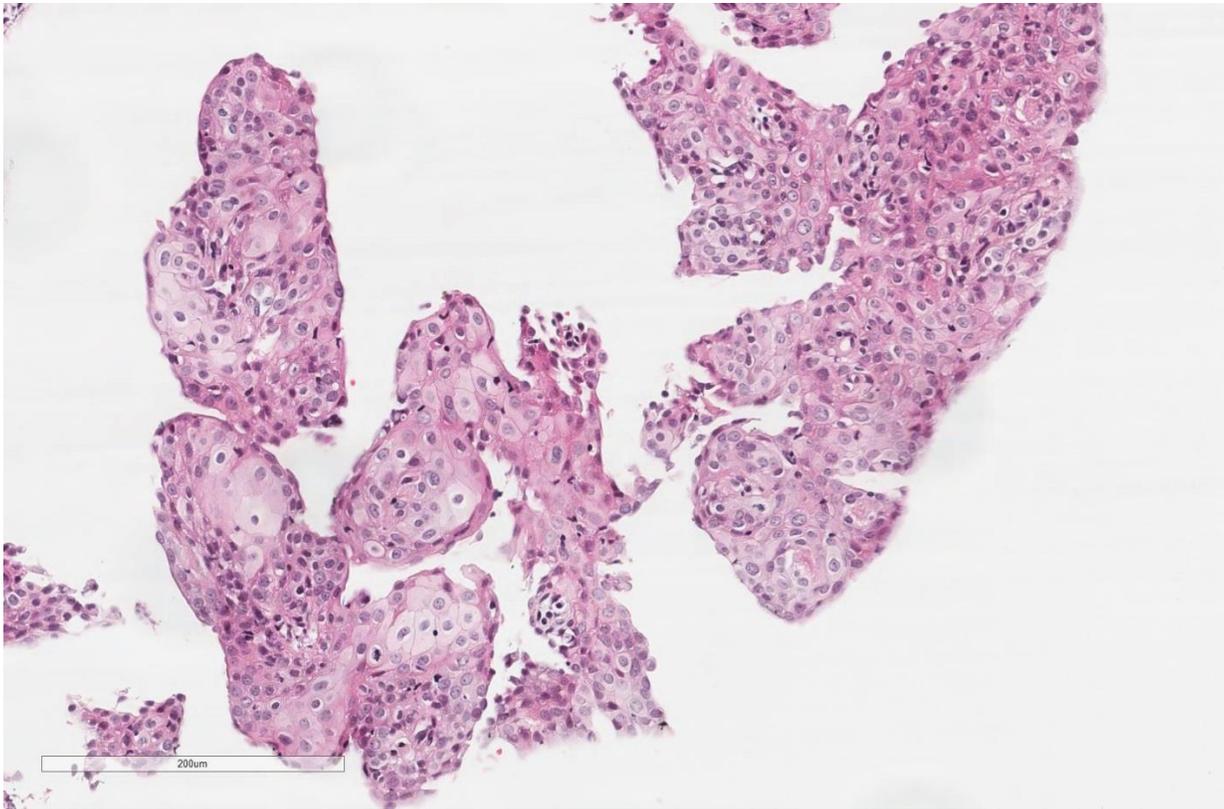
Se realizó un análisis multivariado de regresión logística binaria para determinar los factores de riesgo para desarrollar displasia, el único factor asociado a desarrollo de displasia fue tabaquismo (OR = 4.5 (IC 1.032-19.63), $p = 0.42$) no encontrando significancia estadística para las variables de edad de inicio, serotipo 11, 16 y 18, coinfecciones con más de un serotipo, número de resecciones totales o afección de vías aéreas inferiores.

XII.- ANEXOS.

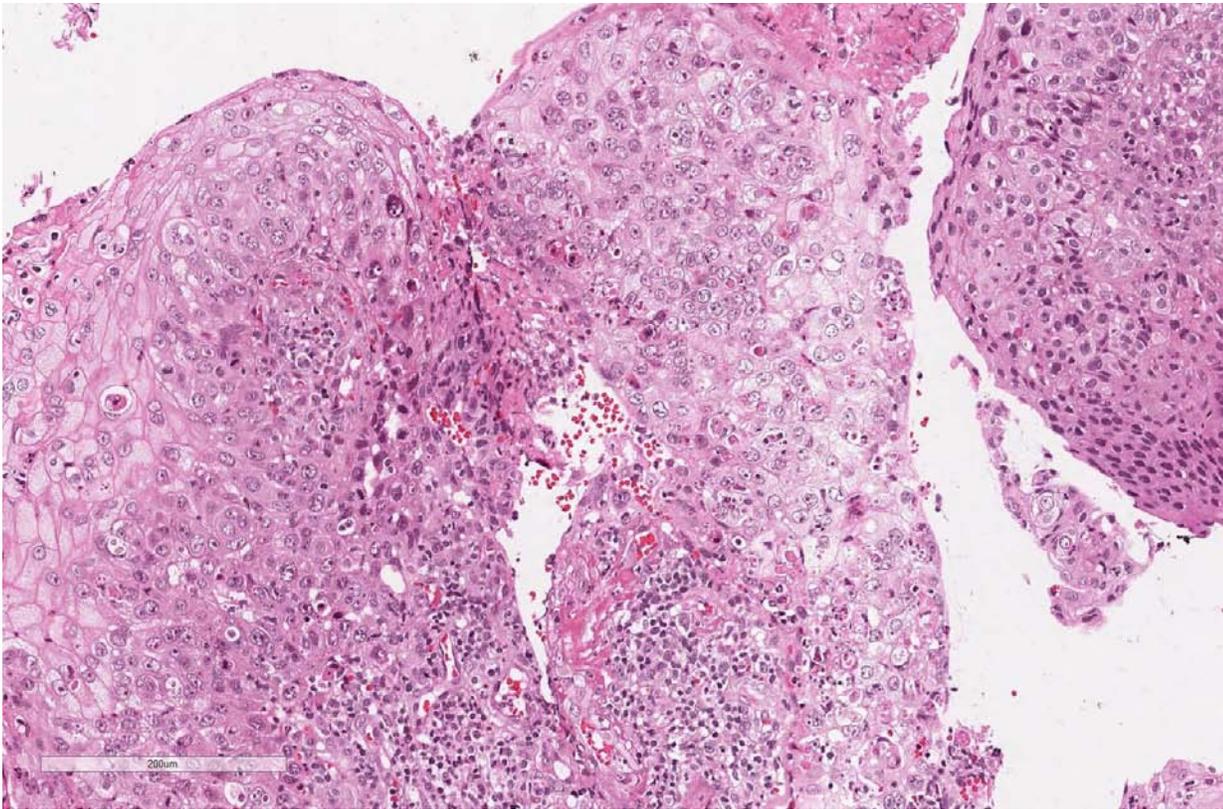
a).- Laminillas.



Cambios citopáticos intracelulares caracterizados por alteración nuclear y halos claros perinucleares. HE 20x



Displasia epitelial caracterizada por pérdida de relación núcleo citoplasma y mitosis atípicas. HE 20x



Transformación maligna (carcinoma epidermoide no queratinizante), presencia de células apoptóticas, pleomorfismo y atipia celular con infiltración del estroma, necrosis e inflamación crónica. HE 20x

XIII.- BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Morgan AH, Zitsch RP. Recurrent respiratory papillomatosis in children: a retrospective study of management and complications. *Ear Nose Throat*/198G;65:19-28.
- 2.- Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR, et al: Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. *Laryngoscope* 114(suppl 104):1, 2004.
- 3.- Gerein V, Soldatski IL, Babkina N, et al: Children and partners of patients with recurrent respiratory papillomatosis have no evidence of the disease during long term observation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 70:2061, 2006.
- 4.- Pfister H, editor: *Papillomaviruses and Human Cancer*, Boca Raton,FL, 1990, CRC Press.
- 5.- Shah K, Kashima H, Polk BF, Shah F, Abbey H, Abramson A Rarity of cesarean delivery in cases of juvenile-onset respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 1986;68:795–799
- 6.- Kosko JR, Derkay CS. Role of cesarean section in prevention of recurrent respiratory papillomatosis--is there one?. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 1996 Mar. 35(1):31-8.
- 7.- Canadian Consensus Guidelines on Human Papillomavirus. Lisa Allen, MD, Mónica Brewer Peter Bryson , Gerald Evans, Jean-Yves Frappier et al. *Journal of obstetrics and Gynaecology Canada*, 2007;29 Number 8 August, supplement 3: S1-S55.
- 8.- Guías de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento quirúrgico de la papilomatosis laríngea Juvenil. México: 2010.
- 9.- Hallden C, Majmudar B: The relationship between juvenile laryngeal papillomatosis and maternal condylomata acuminata. *J ReprodMed* 31:804, 1986.

- 10.- Shah K, Kashima H, Polk BF, et al: Rarity of cesarean delivery incases of juvenile onset respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol*68:795, 1986.
- 11.- Kashima HK, Shah F, Lyles A, et al: A comparison of risk factorsin juvenile-onset and adult-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 102:9, 1992.
- 12.- Shah KV, Stern WF, Shah FK, et al: Risk factors for juvenile onsetrecurrent respiratory papillomatosis. *Pediatr Infect Dis J* 17:372,1998.
- 13.- Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Grant LA, Shah KV. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 2003;101:645–652.
- 14.- Silverberg MJ, Thorsen P. Lindeberg H, et al. Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis in Danish children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130:711-716.
- 15.- Abramson AL., Steinberg BM., Winker B. Laryngeal papilomatosis: Clinical histopathologic and molecular studies. *Laryngoscope* 1987; 97:678-685.
- 16.- Green H. *A Treatise on Diseases of the Air Passages: Comprising an Inquiry Into the History, Pathology, Causes and Treatment of Those Affections of the Throat Called Bronchitis, Chronic Laryngitis, Clergyman’s Sore Throat, Etc.* New York, NY: Wiley and Putnam, 1846.
- 17.- Weir N. *Otolaryngology: An Illustrated History.* Cambridge: Butterworth and Co., 1990.
- 18.- Goodno WC. *Practice of Medicine.* Philadelphia: Hahnemann Press, 1897.
- 19.- Jackson C. Benign growths in the larynx: bronchoscopy and esophagoscopy. In: *Manual of Peroral Endoscopy and Laryngeal Surgery.* Philadelphia: WB Saunders, 1922: 203–208.
- 20.- Ullmann EV. On the etiology of laryngeal papilloma. *Acta Otolaryngol* 1923;5:317–374.

- 21.- Hajek EF. Contribution to the aetiology of laryngeal papilloma in children. *J Laryngol Otol* 1956;70:166–168.
- 22.- Boyle WF, Riggs JL, Oshiro LS, Lennette EH. Electron microscopic identification of papova virus in laryngeal papilloma. *Laryngoscope* 1973;83:1102–1108.
- 23.- Quick CA, Watts SL, Krzyzek RA, Faras AJ. Relationship between condylomata and laryngeal papillomata: clinical and molecular virological evidence. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1980;89:467–471.
- 24.- Mounts P, Shah KV. Respiratory papillomatosis: etiological relation to genital tract papillomaviruses [review] [124 references]. *Prog Med Virol* 1984;29:90–114.
- 25.- 5. Cohn AM, Kos rr, Taber UI, et al. Recurring laryngeal papilloma. *Am J Otolaryngol* 1981;2:129-132.
- 26.- Shykhon M, Kuo M, Pearman K. Recurrent respiratory papillomatosis[review].
- 27.- Derkay CS. Task force on recurrent respiratory papillomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:138G-1391.
- 28.- Derkay CS. Recurrent respiratory papillomatosis [review] [39 references]. *Laryngoscope* 2001;111:57–69.
29. Rimell FL Shoemaker DL Pou AM, et al. Pediatric respiratory papillomatosis: prognostic role of viral sub typing and cofactors. *Laryngoscope* 1997;107:915-918.
- 30.- Bishai D, Kashima H, Shah K. The cost of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000 Aug. 126(8):935-9.
- 31.- Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR, Lewis L. Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and - - -

other risk factors in a large pediatric population. *Laryngoscope*. 2004 Nov;114(11 Pt 2 Suppl 104):1-23.

32.- Armstrong LR, Derkay CS, Reeves WC. Initial results from the national registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. RRP Task Force. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999 Jul. 125(7):743-8. [Medline].

33.- San Giorgi M, van den Heuvel ER, Tjon Pian Gi RE, Brunings JW, Chirila M, Friedrich G, et al. Age of onset of Recurrent Respiratory Papillomatosis: a distribution analysis. *Clin Otolaryngol*. 2015 Oct 13.

34.- Doorbar J (2005). «The papillomavirus life cycle». *J. Clin. Virol*. 32 Suppl 1: S7-15.

36.- Chouhy D, Bolatti EM, Perez GR, Giri AA (2013) Analysis of the genetic diversity and phylogenetic relationships of putative human papillomavirus types. *J Gen Virol*.

36.- Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat Rev Cancer* 2002;2(5):342–50.

37.- Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens—Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009;10(4):321–2.

38.- Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, et al. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007;121(3):621–32.

39.- Kreimer AR, Clifford GM, Boyle P, Franceschi S. Human papillomavirus types in head and neck squamous cell carcinomas worldwide: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(2):467–75.

- 40.- Hasan UA, Bates E, Takeshita F, Biliato A, Accardi R, Bouvard V, et al. TLR9 expression and function is abolished by the cervical cancer-associated human papillomavirus type 16. *J Immunol* 2007;178(5):3186–97.[12].
- 41.- Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Hildesheim A, Wacholder S, Rodriguez AC, et al. The carcinogenicity of human papillomavirus types reflects viral evolution. *Virology* 2005;337(1):76–84.
- 42.- Yuan H, Zhou D, Wang J, Schlegel R. Divergent human papillomavirus associated with recurrent respiratory papillomatosis with lung involvement. *Genome Announc* 2013;1(4).
- 43.- Weissenborn SJ, Nindl I, Purdie K, Harwood C, Proby C, Breuer J, et al. Human papillomavirus-DNA loads in actinic keratoses exceed those in non-melanoma skin cancers. *J Invest Dermatol* 2005;125(1):93–7.
- 44.- Kumar, Vinay; Abbas, Abul K.; Fausto, Nelson; Mitchell, Richard (2007). «Chapter 19 The Female Genital System and Breast». *Robbins Basic Pathology* (8 edición). Philadelphia: Saunders. ISBN 1-4160-2973-7.
- 45.- Steinberg BM, et al. Tissue site-specific enhancer function of the upstream regulatory region of human papillomavirus type 11 in cultured keratinocytes. *Journal of Virology* 1989; 63(2): 957–960.
- 46.- Abramson AI, Nouri M, Mullooly V. et al. Latent human papillomavirus infection is comparable in the larynx and trachea. *J Med Virol* 2004;72:473-477.
- 47.- Steinberg BM, DiDrenzo 11'. A possible role for human papillomaviruses in head and neck cancer. *Cancer Metastasis Rev* 1996; 15:91-112.
- 48.- Aaltonen LM, Rihkanen H, Vaheri A. Human papillomavirus in Larynx. *Laryngoscope* 2002; 112:700-707.

- 49.- Manjarrez-Zavala M. E. Expresión de genes celulares y detección del virus del papiloma humano en tumores de laringe. [Tesis doctoral]. Ciudad de México: Instituto Politécnico Nacional, Ciencias de Biomedicina Molecular; 2007.
- 50.- Burk RD, Chen Z, Van Doorslaer K. Human papillomaviruses: genetic basis of carcinogenicity. *Public Health Genomics*. 2009;12(5-6):281-90. doi: 10.1159/000214919. Epub 2009 Aug 11.
- 51.- Snowden liT. 1hompson J. Horwitz E. et al. The predictive value of serum interleukins in recurrent respiratory papillomatosis; a preliminary study. *LaryngoscopB* 2001;111 :404-408.
- 52.- Smith EM, Pignatari SSN, Gray SD, et al. Human papillomavirus infection in papillomas and nondiseased respiratory sites of patients with rerurrent respiratory papillomatosis using the polymerase chain reaction. *An:h Otolaryngol Head Ner:k Surg* 1993; 119:554-557.
- 53.- Rihkaren H, Aaltonen LM. Syranen SM. Human papillomavirus in laryngeal papillomas and in adjacent normal epithelium. *ClinOtolaryngol*1993;18:470-474.
- 54.- Shafti-Keramat S, Handisurya A, Kriehuber E, Meneguzzi G, Slupetzky K, Kirn-bauer R. Different heparan sulfate proteoglycans serve as cellular receptorsfor human papillomaviruses. *J Virol* 2003;77(24):13125–35.
- 55.- S. Derkay, C. and M. Baldassari, C. (2015). Recurrent Respiratory Papillomatosis. In: J. T. Jhonson and C. A. Rosen, ed., 5th ed. Baltimore: Lippincott Williams&. Wilkins, p.1444.
- 56.- Shetty PM, Satish BS. Multiple laryngeal papillomatosis. *Indian J Pediatr* 1990;57:798–799.
- 57.- Morgan AH, Zitsch RP. Recurrent respiratory papillomatosis in children: a retrospective study of management and complications. *Ear Nose Throat J* 1986;65:19–28.

- 58.- Shapiro AM, Rimell FL, Shoemaker D, Pou A, Stool SE. Tracheotomy in children with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: the Children's Hospital of Pittsburgh experience. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996;105:1–5.
- 59.- Kashima H, Mounts P, Leventhal B, Hruban RH. Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993;102:580–583.
- 60.- Rimell FL, Shoemaker DL, Pou AM, Jordan JA, Post JC, Ehrlich GD. Pediatric respiratory papillomatosis: prognostic role of viral typing and cofactors. *Laryngoscope* 1997; 107:915–918.
- 61.- Isayeva T, Li Y, Maswahu D, et al: Human papillomavirus in non-oropharyngeal head and neck cancers: a systematic literature review. *Head Neck Pathol* 6(Suppl 1):S104–S120, 2012.
- 62.- Li X, Gao L, Li H, et al: Human papillomavirus infection and laryngeal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 207(3):479–488, 2013.
- 63.- Deskin RW. Laser laryngoscopy for papilloma removal. In: Bailey BJ, ed. *Atlas of Head Neck Surgery–Otolaryngology*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998:237–245.
- 64.- Schraff S, Derkay CS, Burke B, et al: American Society of Pediatric Otolaryngology members' experience with recurrent respiratory papillomatosis and the use of adjuvant therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130:1039, 2004.
- 65.- Zeitels SM, Burns JA, Akst LM, et al: Office-based 532 nm pulsed-KTP laser treatment of glottal papillomatosis and dysplasia. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 115:679, 2006.
- 66.- Zalin H. The treatment of laryngeal papillomata in childhood. *J Laryngol Otol* 1948;62:621–626.
- 67.- Zehnder PR Jr, Lyons GD. Carcinoma and juvenile papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1975;84:614–618.

- 68.- Leventhal BG, Kashima HK, Mounts P, et al. Long-term response of recurrent respiratory papillomatosis to treatment with lymphoblastoid interferon alfa-N1: Papilloma Study Group. *N Engl J Med* 1991;325:613–617.
- 69.- Wiatrak BJ. Respiratory papillomatosis. In: Gates GA, ed. *Current Therapy in Otolaryngology–Head Neck Surgery*. St. Louis, MO: Mosby; 1998:426–431.
- 70.- Essman EJ, Abramson A. Estrogen binding sites on membranes from human laryngeal papilloma. *Int J Cancer* 1984;33:33–36.
- 71.- Auburn K, Abramson A, Bradlow HL, Sepkovic D, Mullooly V. Estrogen metabolism and laryngeal papillomatosis: a pilot study on dietary prevention. *Anticancer Res* 1998;18: 4569–4573.
- 72.- Derkay CS, Volsky PG, Rosen CA, et al: Current use of intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*123(3):705–712, 2013.
- 73.- Chadha NK, James A: Adjuvant antiviral therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD005053, 2010.
- 74.- Broekema F, Dikkers F: Side-effect of cidofovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 265:871–879, 2008.
- 75.- Lindsay F, Bloom D, Pransky S, et al: Histological review of cidofovir-treated recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 117(2):113–117, 2008.
- 76.- Ksiazek J, Prager JD, Sun GH, et al: Inhaled cidofovir as an adjuvant therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *OtolaryngolHead Neck Surg* 144(4):639–641, 2011.
- 77.- Wu R, Coniglio SJ, Chan A, et al: Up-regulation of Rac1 by epidermal growth factor mediates COX-2 expression in recurrent respiratory papillomas. *Mol Med* 13:143, 2007.

79.- Carifi M, Napolitano D, Morandi M, Dall'Olio D. Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2015 May 5;11:731-8. doi: 10.2147/TCRM.S81825. eCollection 2015.

79. Villa LL, Costa RL, Petta CA, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*. 2005;6(5):271–278.

80.- Förster G, Boltze C, Seidel J, Pawlita M, Müller A. [Juvenile laryngeal papillomatosis – immunisation with the polyvalent vaccine Gardasil]. *Laryngorhinootologie*. 2008;87(11):796–799. German.

81.- Förster G, Boltze C, Seidel J, Pawlita M, Müller A. [Juvenile laryngeal papillomatosis – immunisation with the polyvalent vaccine Gardasil]. *Laryngorhinootologie*. 2008;87(11):796–799. German.

82.- Mudry P, Vavrina M, Mazanek P, Machalova M, Litzman J, Sterba J. Recurrent laryngeal papillomatosis: successful treatment with human papillomavirus vaccination. *Arch Dis Child*. 2011;96(5):476–477.

83.- Hočevár-Boltežar I, Matičič M, Sereg-Bahar M, et al. Human papilloma virus vaccination in patients with an aggressive course of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2014; 271(12):3255–3262.

84.- Sidell DR, Nassar M, Cotton RT, Zeitels SM, de Alarcon A. High-dose sublesional bevacizumab (Avastin) for pediatric recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2014;123(3):214–221.

85.- Best SR, Friedman AD, Landau-Zemer T, et al. Safety and dosing of bevacizumab (Avastin) for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2012;121(9):587–593.

- 86.- Brockmeyer NH, Kreuzfelder E, Chalabi N, et al: The immunomodulatory potency of cimetidine in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 27:458–462, 1989.
- 87.- Ishikura H, Fukui H, Takeyama N, et al: Cimetidine activates interleukin-12, which enhances cellular immunity. *Blood* 93:1782, 1999.
- 88.- Shikowitz MJ, Abramson AL, Freeman K, et al: Efficacy of DHE photodynamic therapy for respiratory papillomatosis: immediate and long-term results. *Laryngoscope* 108:962, 1998.
- 89.- Boltežar IH¹, Bahar MS, Zargi M, Gale N, Matičič M, Poljak M. Adjuvant therapy for laryngeal papillomatosis. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2011 Sep;20(3):175-80.
- 90.- Chadha NK¹, James AL. Antiviral agents for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review of the English-language literature. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Jun;136(6):863-9.
- 91.- Sanchez GI¹, Jaramillo R, Cuello G, Quintero K, Baena A, O'Byrne A, Reyes AJ, Santamaria C, Cuello H, Arrunategui A, Cortez A, Osorio G, Reina JC, Quint WG, Muñoz N. Human papillomavirus genotype detection in recurrent respiratory papillomatosis (RRP) in Colombia. *Head Neck.* 2013 Feb;35(2):229-34. doi: 10.1002/hed.22953. Epub 2012 Feb 24.
- 92.- Levi JE, Delcelo R, Alberti VN, Torloni H, Villa LL. Human papillomavirus DNA in respiratory papillomatosis detected by in situ hybridization and the polymerase chain reaction. *Am J Pathol* 1989;135:1179–1184.
- 93.- Peñaloza-Plascencia M, Montoya-Fuentes H, Flores-Martinez SE, et al. Molecular identification of 7 human papillomavirus types in recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;126:1119–1123.
- 94.- Bello de Alford M, Caibe RG. Tipificación del virus del papiloma humano en papilomatosis laríngea recurrente juvenil. *RFM* 2001;24:62–65.

- 95.- Gomez M, Drut R, Lojo M, Drut R. Detection of human papillomavirus in juvenile laryngeal papillomatosis using polymerase chain reaction. *Revista Medicina* 1995;55:213–217.
- 96.- Johnson JT, Barnes EL, Justice W. Adult onset laryngeal papillomatosis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1981; 89(5):867-73.
- 97.- Preuss SF, Klusmann JP, Jungehulsing M, et al. Long-term results of surgical treatment for recurrent respiratory papillomatosis. *Acta Otolaryngol.* 2007;127(11):1196-201.
- 98.- Blumin JH, Handler EB, Simpson CB, et al. Dysplasia in adults with recurrent respiratory papillomatosis: incidence and risk factors. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2009;118:481-485.
- 99.- Gupta HT, Robinson RA, Murray RC, et al. Degrees of dysplasia and the use of cidofovir in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope.* 2010;120: 698-702.
- 100.-Sanchez GI, Jaramillo R, Cuello G, et al. Human papillomavirus genotype detection in recurrent respiratory papillomatosis (RRP) in Colombia. *Head Neck.* 2013;35:229-234.
- 101.-Moore JE, Garcia A, Sanyal S, et al. Degrees of dysplasia based on viral typing in patients with cidofovir use and recurrent respiratory papillomatosis. *J Voice.* 2013;27:765-768.
- 102.-Omland T, Lie KA, Akre H, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: HPV genotypes and risk of high-grade laryngeal neoplasia. *PLoS One.* 2014;9:e99114.
- 103.-Davids T, Muller S, Wise JC, et al. Laryngeal papillomatosis associated dysplasia in the adult population: an update on prevalence and HPV subtyping. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2014;123:402-408.
- 104.-Karatayli-Ozgunsoy S, Bishop J, Hillel A, et al. Risk factors for dysplasia in recurrent respiratory papillomatosis in an adult and pediatric population. *AOR.* 2015.

105.-Lindsay F, Bloom D, Pransky S, et al. Histologic review of cidofovir-treated recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2008;117:113-117.

106.-Sajan JA, Kerschner JE, Merati AL, et al. Prevalence of dysplasia in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136(1):7-11.

107.-Robin E. A, Tjon Pian Gi RE, San Giorgi MR, Slagter-Menkema L, van Hemel B, van der Laan BF, van den Heuvel ER, Dikkers FG, Schuurin EM. Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis: comparison between aggressiveness of human papillomavirus-6 and human papillomavirus-11. *Head Neck*. 2015 Nov;37(11):1625-32. doi: 10.1002/hed.23808. Epub 2014 Sep 12.

108.-Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR, Lewis L. Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. *Laryngoscope*. 2004 Nov;114(11 Pt 2 Suppl 104):1-23.

109.-Lindsay F, Bloom D, Pransky S, et al: Histological review of cidofovir-treated recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 117(2):113–117, 2008.

110.-Hermann JS, Weckx LY, Monteiro Nürnberg J, Santos Junior GF, Campos Pignatari AC, Nagata Pignatari SS. Effectiveness of the human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) vaccine in the treatment of children with recurrent respiratory papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016 Apr;83:94-8. doi: 10.1016/j.ijporl.2016.01.032. Epub 2016 Feb 4.

111.- Tjon Pian Gi RE, Ilmarinen T, van den Heuvel ER, Aaltonen LM, Andersen J, Brunings JW, Chirila M, Dietz A, Ferran Vilà F, Friedrich G, de Gier HH, Golusinski W, Graupp M, Hantzakos A, Horcasitas R, Jackowska J, Koelmel JC, Lawson G, Lindner F, Remacle M, Sittel C, Weichbold V, Wierzbicka M, Dikkers FG. Safety of intralesional cidofovir in patients with recurrent respiratory papillomatosis: an international retrospective study on 635 RRP patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013 May;270(5):1679-87. doi: 10.1007/s00405-013-2358-7. Epub 2013 Feb 3