

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA RECURRENTE JUVENIL  
REVISIÓN DE LITERATURA Y CASOS EN EL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS DE  
COSTA RICA DE FEBRERO DEL 2007 A AGOSTO 2016**

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de  
Posgrado en Ciencias Médicas para optar por el grado de Especialista en  
Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello

JENNIFER COTO RODRÍGUEZ

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2017

## **DEDICATORIA**

Este documento, así como cada acto que realizo, se lo dedico a aquellas personas que han creído en mí, que me han alentado cuando he sentido que las fuerzas ya no me dan. A aquellas personas por las que lucho día a día por salir adelante y ser una mejor persona, por supuesto que estoy hablando de mi familia, mi esposo y mis dos grandes amigas.

No hay palabras lo suficientemente coherentes con lo que me gustaría decirles, así que simplemente les diré gracias, soy lo que soy gracias a ustedes.

## **AGRADECIMIENTO**

Primero que todo doy gracias a Dios por cada respiro que tomo y por cada experiencia que he vivido, bonita o fea, ya que su plan es perfecto.

Es muy difícil plasmar en una página mi gratitud a cada persona que influyó en mi formación académica, a mis maestras y maestros de maternal, escuela, colegio, así como todos los involucrados en mi educación universitaria, todos ellos pusieron su granito de arena para que esta meta se concretara.

Agradezco a todos los doctores y doctoras que componen el postgrado de Otorrinolaringología, tanto en el hospital Calderón Guardia, como en el Hospital Nacional de Niños y Hospital México, por cada lección, cada palabra, cada consejo que me dieron, me complace decir que encontré no solo profesores o colegas sino que también amigos.

Por último pero no menos importante agradezco a mis compañeros de residencia, lo cuales rieron y lloraron conmigo, y con los cuáles también desarrolle una relación de amistad y cariño.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Ciencias Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado de Especialista en Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello.”



Dr. Edgar Zúñiga Alvarado

**Coordinador general del posgrado de Otorrinolaringología y Cirugía de  
Cabeza y Cuello**



Dr. Carlos Quirós Meléndez

**Tutor académico**



Dr. Alejandro Castro Morales

**Asesor**



**Jennifer Coto Rodríguez**

## TABLA DE CONTENIDOS

Portada	i
Dedicatoria	ii
Agradecimientos	iii
Hoja de aprobación	iv
Tabla de contenidos	v
Resumen	viii
Lista de tablas	ix
Lista de figuras	x
Lista de gráficos	xi
Lista de abreviaturas	xii

### Capítulo 1

Generalidades e importancia del tema	1
1.1 Justificación del tema	2
1.2 Objetivo general	3
1.3 Objetivos específicos	4
1.4 Metodología	5

### Capítulo 2

Marco teórico	6
2.1 Virus del papiloma Humano	7
2.1.A Historia	7
2.1.B Filogenia del virus del papiloma humano	8
2.1.C Mecanismo de transmisión del virus del papiloma humano	9
2.1.D Mecanismo de invasión celular y tolerancia inmunológica	10
2.1.E Tipificación del VPH	12
2.2 Papilomatosis laríngea recurrente juvenil	13
2.2.1 Epidemiología	14

2.2.2	Etiología	19
2.2.3	Transmisión	20
2.2.4	Factores de riesgo	23
2.2.5	Prevención	25
2.2.6	Anatomía patológica	26
2.2.7	Presentación clínica	27
2.2.8	Diagnóstico	28
2.2.9	Diagnóstico diferencial	31
2.2.10	Clasificaciones y estadiaje de severidad	32
2.3	Tratamiento	37
2.3.1	Vaporización con láser	39
2.3.2	Microdebridador	39
2.3.3	Técnicas anestésicas	40
2.3.3.1	Ventilación espontánea	40
2.3.3.2	Apnea- reincubación intermitente	40
2.3.3.3	Tubo endotraqueal recubierto	40
2.3.3.4	Ventilación Jet	41
2.3.4	Tratamientos coadyuvantes	41
2.3.4.1	Interferón alfa	42
2.3.4.2	Cidofovir	43
2.3.4.3	Indol-3-carbinol	44
2.3.4.4	Ribavirina	44
2.3.4.5	Vacuna antiparotiditis	45
2.3.4.6	Aciclovir	45
2.3.4.7	Terapia antirreflujo	46
2.3.4	Complicaciones relacionadas con el tratamiento	46

<b>Capítulo 3</b>	
3.1 Papilomatosis laríngea recurrente juvenil en Costa Rica	47
3.1.1 Materiales y métodos	48
3.1.2 Resultados	49
3.1.3 Discusión	56
<b>Capítulo 4</b>	
Conclusiones y recomendaciones	59
4.1 Conclusiones	60
4.2 Recomendaciones	62
Bibliografía	63

## RESUMEN

La papilomatosis laríngea recurrente juvenil es un desorden caracterizado por lesiones verrucosas que crecen en el tracto aerodigestivo y aunque se localiza principalmente en la glotis se puede diseminar a distintos sitios anatómicos adyacentes.

Es causado por el virus del papiloma humano, el cuál es un virus ADN perteneciente a la familia *Papillomavirus*, del cuál se han encontrado más de 90 subtipos que afectan al ser humano. Sin embargo fue entre la década de los ochenta y noventa que se lograron avances en la tecnología que permitiera tipificar y caracterizar dichos virus y con ello determinar que los principales subtipos involucrados en esta patología son el VPH-6 y VPH-11.

Esta enfermedad se diagnostica usualmente entre los 2 y 4 años de edad y el síntoma más comúnmente encontrado es la disfonía.

A pesar de décadas de intentar encontrar una cura, aún no se ha logrado tener un tratamiento curativo efectivo, la tendencia de manejo en los casos pediátricos es mantener la vía aérea permeable permitiendo a los niños y adolescentes una vida tan normal como sea posible.

Pese a que existen muchos datos sobre papilomatosis en el cérvix uterino, y su relación con carcinoma, es muy poca la información y los estudios disponibles sobre papilomavirus en la vía respiratoria y su asociación con la papilomatosis laríngea recurrente juvenil, tanto en américa latina como a nivel mundial. En Costa Rica es prácticamente nula la información disponible.

Se recabó información de 35 pacientes valorados en el HNN en el periodo comprendido entre febrero del 2007 y agosto del 2016. Se obtuvieron datos valiosos sobre edad, género, distribución geográfica de los pacientes, así como edad de la madre al momento del parto, lo cuál sirve como base para futuras investigaciones, idealmente con una población mayor y un periodo de estudio más extenso.

## LISTA DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b>	Casos de papilomatosis en HNN de Febrero 2007 a agosto 2016	49
<b>Tabla 2.</b>	Orden de Nacimiento y edad de la madre de pacientes con PLRJ en HNN de Febrero 2007 a agosto 2016	50
<b>Tabla 3 y 4.</b>	Datos geográficos de los pacientes con PLRJ valorados en el HNN entre febrero 2007 y agosto 2016	52
<b>Tabla 5.</b>	Datos obtenidos al aplicar la escala de severidad de Derkay a pacientes con PLRJ entre febrero 2007 y agosto 2016	54
<b>Tabla 6.</b>	Cantidad de cirugías y puntuación máxima obtenida por los pacientes con PLRJ valorados de Febrero 2007 a agosto 2016 en el HNN	55

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Aspecto macroscópico de un papiloma en cuerda vocal izquierda	30
<b>Figura 2.</b>	Diagrama de los sitios laríngeos que pueden ser calificados	35
<b>Figura 3.</b>	Escala de severidad propuesta por Derkay	36

## **LISTA DE GRÁFICOS**

<b>Gráfico 1.</b>	Distribución porcentual de los pacientes en las 7 provincias de Costa Rica	52
<b>Gráfico 2.</b>	Distribución de casos según género y origen geográfico	53

## LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

### LISTA DE ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucleico
ARN	Ácido ribonucleico
HLA	Antígeno leucocitario humano
HNN	Hospital Nacional de Niños
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PLR	Papilomatosis laríngea recurrente
PLRA	Papilomatosis laríngea recurrente del adulto
PLRJ	Papilomatosis laríngea recurrente juvenil
VPH	Virus del papiloma humano

### LISTA DE SÍMBOLOS

®	Marca registrada
---	------------------

# **Capítulo 1**

## **Generalidades e importancia del tema**

## **Justificación del tema**

A pesar de que la tecnología y la salud avanzan progresivamente y cada vez se conoce más sobre las enfermedades que padece el ser humano, aún existen ciertas patologías de las cuáles hay mucho desconocimiento general. Es el caso de la papilomatosis laríngea recurrente; la cuál se encuentra diseminada alrededor de todo el mundo, sin predominio de raza, aún así escasean los estudios válidos y la información para poder caracterizarla de una mejor manera.

En el Hospital Nacional de Niños de Costa Rica se tratan pacientes de todas las provincias del país, y pese a la relativa rareza de la enfermedad, cada año se tratan varios niños con papilomas laríngeos.

Motivada por estos niños realicé una búsqueda en la literatura costarricense al , y no logré encontrar ningún estudio que se enfoque en la epidemiología de esta patología en el grupo pediátrico, los datos en general que existen sin importar el grupo etáreo son prácticamente inexistentes.

La importancia de este estudio es que sirve como una base comparativa para futuros estudios, quizás más grandes y estandarizados, con los cuáles finalmente se logre normar el manejo óptimo para estos pacientes.

## **Objetivo General**

- Realizar una revisión bibliográfica de la literatura disponible sobre papilomatosis laríngea recurrente juvenil, y hacer especial énfasis en la epidemiología de ésta, para así comparar los hallazgos a nivel mundial con lo observado en Costa Rica en el periodo de Febrero 2007- Agosto 2016.

## **Objetivos específicos**

- Realizar una descripción del virus del papiloma humano como agente causal principal de la papilomatosis laríngea.
- Realizar una breve reseña histórica sobre la papilomatosis recurrente juvenil.
- Describir el comportamiento epidemiológico de la enfermedad papilomatosa laríngea a nivel mundial.
- Detallar las opciones terapéuticas existentes para la papilomatosis laríngea juvenil recurrente.
- Señalar las características de la enfermedad laríngea papilomatosa recurrente juvenil en Costa Rica en el periodo del 2007 a agosto 2016.
- Realizar una comparación epidemiológica entre lo encontrado en nuestro país y a nivel mundial, con respecto a la patología en cuestión.
- Educar, tanto al personal de salud, como a la población general sobre la papilomatosis laríngea recurrente infantil.

## **Metodología**

Para la revisión bibliográfica se realizó una búsqueda en buscadores como ClinicalKey, y a través de Binass. Se utilizaron como palabras clave “juvenile recurrent laryngeal papillomatosis”, “respiratory papillomatosis”, “papillomatosis in Costa Rica”, “epidemiology of respiratory papillomatosis”.

Posterior a una selección de los artículos basado en su evidencia clínica, se revisan y se obtiene de ellos la información más relevante que ayude a cumplir con los objetivos de este trabajo.

Se hizo especial énfasis en la búsqueda de información de papilomatosis laríngea juvenil en Costa Rica, y se llega a la conclusión de que dicha información es prácticamente nula en nuestro país, y a nivel latinoamericano es muy poco lo que se encuentra.

Como complemento a esta revisión y con el fin de comparar datos de Costa Rica con la literatura mundial, a los pacientes atendidos en el Hospital Nacional de Niños que requirieron alguna intervención quirúrgica debido a papilomas laríngeos, de febrero de 2007 a agosto de 2016, se les completó en el transoperatorio la escala de severidad propuesta por el Dr Derkay, la cuál se detalla más adelante (Fig 3).

Los datos obtenidos de cada paciente en cada intervención quirúrgica son: edad, fecha de nacimiento, lugar de procedencia, género y severidad de las lesiones en cada sitio anatómico valorable.

La obtención de datos en ningún momento involucró la realización de ningún procedimiento experimental en los sujetos.

# **Capítulo 2**

## **Marco Teórico**

## **VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO**

El virus del papiloma humano (VPH) es un grupo diverso de virus ADN pequeños, no encapsulados, pertenecientes a la familia *Papillomaviridae*, que puede causar lesiones epiteliales papilomatosas benignas o verrugas en sus huéspedes naturales (Klein et al,2007), en el hombre se conocen más de 90 tipos antigénicamente distintos de este virus y estos pueden manifestarse en distintos sitios corporales con lesiones características. (Larson & Derkay, 2010; Klein et al, 2007)

La principal implicación médica del papilomavirus es su rol como agente causal de varios carcinomas, principalmente los VPH16 y VPH18. La asociación más importante y mejor documentada es con carcinoma de cérvix uterino (Klein et al, 2007), pero también se ha visto que juega un papel etiológico en el desarrollo de cáncer ano-genital, cáncer de piel en individuos inmunosupresos, y en algunos tumores de cabeza y cuello (Klein et al, 2007)

Específicamente en el campo de la otorrinolaringología las infecciones pueden ocurrir en cualquier región de la vía aerodigestiva superior, pero se ha descrito con mayor frecuencia en la laringe y tráquea en su forma de papilomatosis recurrente.(Larson & Derkay, 2010)

### **A. HISTORIA.**

La papilomatosis laríngea recurrente fue descrita por primera vez a finales de 1800s por Sir Morrel Mackenzie, quien reconoció los papilomas como una patología independiente en la laringe de los niños.

Ullman fue el primero en demostrar la presencia de un agente infeccioso en los papilomas laríngeos en 1923. (Ventakesan et al, 2012)

Posteriormente, entre 1970 y 1980 se confirmó la presencia de ácido desoxirribonucleico (ADN) en el virus del papiloma humano, y no fue hasta el advenimiento de las técnicas genéticas moleculares modernas que Lutz Gissman, Mount y colegas identificaron y aislaron el genoma del VPH-6 de un condiloma acuminado, en 1980, y con la sonda del mismo virus descubrieron el VPH-11, en un papiloma laríngeo en 1982. El punto decisivo ocurrió en 1983, cuando Dürst, Gissman y otros colaboradores de zur Hausen aislaron el VPH-16, y un año después el VPH-18.(Ventakesan et al, 2012)

En la década de los 90, el virus del papiloma humano fue confirmado como el agente causal de papilomatosis laríngea recurrente. De los más de 100 subtipos de VPH, los tipos 6 y 11 son los más comunes en dicha patología. (Larson & Derkay,2010)

La papilomatosis laríngea recurrente (PLR) es caracterizada por lesiones exofíticas con aspecto de verrucoso de la vía aérea superior que tienen tendencia a recurrir y tienen el potencial de propagarse en todo el tracto respiratorio. (Larson & Derkay, 2010)

PLR es una enfermedad benigna, pero puede tener morbilidad significativa y raramente mortalidad por obstrucción de la vía aérea. También tiene un pequeño riesgo de malignización, menor a 1%. (Ventakesan et al, 2012)

## **B. FILOGENIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO**

El virus de papiloma humano es un virus de tipo ADN doble cadena perteneciente a la familia *Papillomaviridae*. El género de la familia *Papillomaviridae* con potencial carcinogénico en el tracto genital son los alfa papilomavirus . Existen más de 100

diferentes tipos de VPH, que infectan distintas superficies epiteliales, algunos infectan la piel y otros las mucosas.

Más de 40 tipos de HPV pueden infectar superficies mucosas, como el epitelio orofaríngeo y el anogenital. Los tipos de VPH se encuentran divididos en subtipos de alto y bajo riesgo. Los subtipos de alto riesgo se consideran oncogénicos y los subtipos de bajo riesgo se consideran no oncogénicos. (Ventakesan et al, 2012)

Los VPH de alto riesgo se encuentran asociados con cáncer invasor de cérvix , vulva, pene, recto y orofaringe. El VPH16 es el más común de los de alto riesgo y está presente en aproximadamente el 50% de los cánceres de cérvix. El VPH 18 es otro del grupo de alto riesgo el cuál se encuentra asociado más frecuentemente con adenocarcinoma que con la variante de células escamosas, y es responsable de un 10-12 % de la totalidad de los cánceres cervicales. Los otros VPH de alto riesgo incluyen a los tipos 31,33,35,39,45,51,52,56,58,59,66,68,73 y 82. Cada uno de éstos contribuye con un 5% o menos de la incidencia total de cáncer de cérvix asociado a VPH. (Ventakesan et al, 2012)

Los subtipos de bajo riesgo pueden causar cambios cervicales benignos o de bajo grado, verrugas genitales, lesiones papilomatosas respiratorias y se encuentran raramente en enfermedad invasiva. (Mora et al, 2012) Los virus del subgrupo VPH6 y VPH11 comparten un 85% del código genético y son poco cancerígenos, comparados con los virus de los subgrupos VPH16 y VPH18 de alto riesgo y VPH31 y VPH34 de riesgo intermedio. ( Rodríguez et al, 2010; Mora et al, 2012)

### **C. MECANISMO DE TRANSMISIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO**

El VPH es transmitido por contacto directo de piel con piel. El mayor riesgo de transmisión se da por relaciones sexuales con penetración genital, tanto anal como vaginal. Otros tipos de contacto genital pueden conducir a infección por VPH,

incluyendo el contacto oral-genital, mano- genital y genital-genital sin penetración; la transmisión por dichas rutas es menos común.(Mora et al, 2012)

Se ha demostrado transmisión neonatal, sin embargo no es rutinaria la presencia de VPH en boca y cavidad genital de niños. (Mora et al, 2012)

La exposición al virus se da comúnmente durante los primeros años posteriores al inicio de las relaciones sexuales. El número de compañeros sexuales se encuentra ligado de manera directamente proporcional al riesgo de infección por VPH. Este riesgo se encuentra aumentado si el compañero tiene o tuvo muchos contactos sexuales previos. Al contagiarse por contacto piel con piel la protección con el uso adecuado del condón es incompleta.(Mora et al, 2012)

Se estima infecciones por papilomavirus en 11-28% de las mujeres embarazadas. Schneider et al. reportaron que la cantidad de ADN viral puede aumentar durante el embarazo. Rando et al. reportaron el nivel fluctuante de VPH en células cervicales durante el embarazo así como la detección de VPH en 21% durante el primer trimestre, 46% durante el tercer trimestre y 17% en el postparto. (Kashima et al, 1992).

#### **D. MECANISMO DE INVASIÓN CELULAR Y DE TOLERANCIA INMUNOLÓGICA**

El genoma del virus del papiloma humano consiste en 8 genes que codifican para proteínas E1, E2, E4, E5, E6, E7, L1 y L2. Las proteínas L1 y L2 son transcritas tardíamente en el ciclo de vida viral y son responsables de la producción de la cápside viral. (Ventakesan et al, 2012)

La designación “E” se refiere a los genes que son transcritos de manera temprana (por Early, en inglés) y son responsables de la replicación del genoma viral usando maquinaria celular del huésped. Estos genes tempranos también codifican para

oncoproteínas potentes que interactúan con muchas proteínas del huésped y que pueden transformar y alterar el crecimiento y funcionamiento celular. Las más estudiadas son las proteínas E6 y E7, que se ha visto que previenen apoptosis y alteran el ciclo celular. Su blanco son la proteína p53 y las proteínas supresoras de retinoblastoma, respectivamente. (Ventakesan et al, 2012)

El papiloma virus parece requerir al menos una microabrasión de la continuidad epitelial, para lograr la infección de las células basales epiteliales. La unión inicial del virus se da a la membrana basal expuesta, adonde se encuentra posteriormente con células que migran para recubrir la lesión. Una vez infectadas las células basales, y establecida la replicación autonómica del virus dentro del núcleo celular, el ciclo de vida del virus progresa de manera sinérgica junto con la diferenciación celular. (Ventakesan et al, 2012)

Los genes virales tempranos E6 y E7, necesarios en el proceso de transformación maligna, se presentan tanto en las capas profundas como en las superficiales del epitelio escamoso estratificado.

Si se da la integración del genoma viral al de la célula hospedera, se produce un paso importante en la tumorigénesis, ya que se favorece la disrupción de los genes E1/E2 que cumplen una función regulatoria, lo que produce una sobreproducción de las proteínas E6 y E7. Por su parte las proteínas tardías del VPH L1 y L2 responsables de la formación de la cápside viral, se producen y ensamblan en los viriones altamente inmunogénicos en la capa más superficial del epitelio, lejos del sitio principal de vigilancia inmunológica en la submucosa. (Ventakesan et al, 2012; Mora et al, 2012)

Su método de replicación no-lítico limita la respuesta innata inmune que ocurriría de manera normal ante la muerte celular, asociado al hecho de que las proteínas virales no se expresan en altos niveles hasta las capas más superficiales del

epitelio. Todo esto resulta en una respuesta inmune adaptativa retrasada y favorecimiento de la infección viral. La persistencia de esta tolerancia inmunológica puede desviar la balanza hacia la carcinogénesis. (Mora et al , 2012)

### **E.TIPIFICACIÓN DEL VPH**

La tipificación virológica de las cepas involucradas es muy importante por dos razones: 1) La recurrencia de la enfermedad es la regla y según algunos estudios los tipos VPH 6 y 11 están relacionados con este proceso y 2) Los tipos VPH 16, 18 y 30 se relacionan con procesos de malignización especialmente de laringe(Bello, 2001).

Hasta los años 80, el diagnóstico de la papilomatosis se basó en la clínica y los hallazgos histopatológicos, pero el avance tecnológico de la medicina ha permitido demostrar la etiología viral y la presencia de ácidos nucleicos de VPH en las lesiones papilomatosas. Dado que hasta la fecha el virus del papiloma humano no ha podido ser cultivado “in vitro”, se han introducido métodos moleculares de ingeniería genética para la detección y tipificación de los ácidos nucleicos del virus del papiloma humano, uno de ellos es la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que tiene una gran especificidad. (Bello, 2001)

En el caso específico de Costa Rica, actualmente se están realizando estudios de tipificación viral únicamente en la medicina privada, la Caja Costarricense del Seguro Social aún no cuenta con esta posibilidad, la principal causa de esto es económica.

## **PAPILOMATOSIS LARÍNGEA RECURRENTE JUVENIL**

La papilomatosis laríngea recurrente juvenil (PLR) es un desorden caracterizado por lesiones verrucosas que crecen en el tracto aerodigestivo, usualmente involucra la laringe y tiene tendencia a recurrir luego del tratamiento médico o quirúrgico. (Ongkasuwan et al, 2012; Omland et al, 2014).

Es causada por infección persistente del epitelio respiratorio por el VPH6 y VPH11.(Omland et al, 2014) La asociación entre la PLRJ y el VPH-6 y VPH-11 fue reportado por primera vez en 1982. ( Ongkasuwan et al, 2012)

La condición es rara y está caracterizada por lesiones benignas en el tracto respiratorio, con un patrón de crecimiento impredecible que varía de remisión espontánea a múltiples recurrencias, pero que a su vez se caracteriza también por su rara tendencia a malignizar. También en 1-3% de los casos podría esparcirse hacia el tracto respiratorio inferior lo que significa aumento en la mortalidad. (Ongkasuwan et al, 2012; Omland et al, 2014; Derkay et al,1998).

De acuerdo con la edad de aparición de los síntomas, se reconocen 2 tipos de Papilomatosis laríngea recurrente: Papilomatosis laríngea recurrente juvenil y Papilomatosis laríngea recurrente del adulto(Omland et al, 2014; Derkay et al, 1998).

La forma juvenil es el tumor laríngeo benigno más frecuente de la infancia y usualmente tiene su aparición antes de los 5 años de edad. (Ongkasuwan et al, 2012)

Se ha observado que las formas juveniles son más agresivas que las adultas, además varias publicaciones han encontrado que la infección por el VPH-11 es

uno de los factores de riesgo más importantes para desarrollar enfermedad agresiva.( Omland et al, 2014)

Se ha observado que el comportamiento del virus varía de individuo a individuo. Esto se evidencia en la literatura mundial con la diferencia de intervalos de remisión en sujetos que han recibido exactamente el mismo tratamiento, pero se han obtenido resultados distintos. Aunado a esto, no se sabe por qué solamente unos pocos de quienes están expuestos a VPH desarrolla papilomatosis laríngea recurrente, pero se han propuesto susceptibilidad genética del huésped y variabilidad genética en los genomas virales como posibilidades. (Ongkasuwan et al, 2012; Omland et al, 2014).

Debido al carácter recurrente de la enfermedad, muchos niños tienen intervenciones endoscópicas repetidas a lo largo de su vida. Larson y Derkay describieron que casi 17% de los niños son sometidos a más de 40 procedimientos durante su vida. (Ongkasuwan et al, 2012)

Como se ampliará más adelante, en la actualidad no existe tratamiento curativo y los procedimientos quirúrgicos se realizan para mejorar la calidad de la voz y prevenir obstrucción respiratoria(Omland et al, 2014; Derkay et al,1998).

## **1. EPIDEMIOLOGÍA**

La papilomatosis respiratoria recurrente está presente en todo el mundo. Se ha visto en pacientes en el período postnatal inmediato y también en edades tan avanzadas como 84 años, sin diferencias étnicas. Pese a ello hay escasas de información epidemiológica a nivel mundial. (Ongkasuwan et al, 2012)

Si nos remitimos a nuestro entorno, no hay datos sistemáticos disponibles sobre la incidencia y prevalencia de PLRJ en Latinoamérica y mucho menos en Costa Rica.

(Larson & Derkay, 2010; Sánchez et al, 2013 ; Parkin et al, 2008) Únicamente se encuentran pocos estudios latinoamericanos en Brazil, Chile, Argentina, México, Venezuela y Colombia que mencionan la distribución de los subtipos de ADN-VPH. Por el reducido tamaño de estos estudios y debido a que no son estandarizados y/o utilizan métodos poco certeros para la detección de ADN viral, las conclusiones al respecto se ven limitadas en la región. (Sánchez et al, 2013; Parkin et al, 2008)

A nivel mundial se han realizado múltiples estudios para aclarar la verdadera incidencia de la PLRJ.

En 1978, Quick registró una incidencia de 7/100.000 en la población infantil mundial. Estudios americanos más recientes refieren valores comprendidos entre 5.000 y 25.000 casos de papilomatosis laríngea en los Estados Unidos, y se ha calculado la incidencia en 4.3/100.000, valor que se utiliza de referencia en todo el mundo. (Larson & Derkay, 2010 ; Ongkasuwan et al, 2012; Rodríguez, et al, 2010).

En resumen, actualmente se acepta que la incidencia varía en diversas zonas geográficas de 0.24 a 4.3 casos por cada 100.000 niños de 14 o menos años de edad, y la prevalencia en 1.11-2.59 por cada 100.000 niños. (Sánchez et al, 2013; Derkay et al,1998)

Según Cristensen, la incidencia en Suecia oscilaba entre 0,2 y 0,7 casos por 100.000 habitantes en 1984. En Dinamarca, Bomholt registró 0,6 casos por 100.000 habitantes en 1988. (Rodríguez et al, 2010)

Recientemente Campisi creó una base de datos nacional que incorpora a todos los niños menores de 14 años con PLRJ en Canadá. Ahí se encontro una incidencia de 0.24 por cada 100.000 con una prevalencia de 1.11 /100.000 entre 1994 y 2007. Un estudio Danés que incorporó el 50% de la población de ese país estimó que la incidencia de PLRJ es de 3.84/100000. (Rodríguez et al, 2010)

Con los pocos datos con los que se cuenta, se ha descrito que en la población infantil no parece haber diferencias entre los niños y las niñas, pero de manera interesante en los adultos se observa un predominio masculino a nivel mundial con pico de incidencia entre los 20 y 40 años. (Larson & Derkay, 2010; Rodríguez et al, 2010)

Hay ciertos datos como la distribución etérea de la enfermedad, distribución anatómica de las lesiones que son compartidos por los pacientes portadores de la enfermedad sin importar su origen.

En cuanto a la edad de aparición los diferentes autores coinciden en que esta es muy variable. Existen algunos casos de comienzo neonatal, pero estos son poco frecuentes. Lo que sí se observa más frecuentemente es que parece existir una distribución bimodal de la edad de aparición de los primeros síntomas: se dice que aproximadamente la mitad de los casos comienza en la infancia, entre los 2 y los 5 años; mientras que la otra mitad se manifiesta en la edad adulta, aproximadamente entre los 20 y los 30 años. Esto da pie a la clasificación actual de papilomatosis laríngea juvenil y del adulto, en la que se ahondará más adelante. (Sánchez et al, 2013 ; Rodríguez et al, 2010)

La tríada clínica de primer hijo, de madre adolescente , nacidos por vía vaginal se ha descrito en la PLRJ.

Kashima et al, realizaron un estudio basado en un cuestionario que se le realizó a pacientes con papilomatosis laríngea juvenil y papilomatosis laríngea del adulto comparado con controles. En dicho estudio se observó la tríada completa o de manera parcial en 72% de los pacientes con PLRJ y en 36% en la forma del adulto. (Kashima et al, 1992). Al comparar el grupo con papilomatosis recurrente juvenil con el grupo de jóvenes control, se observó que los primeros son más frecuentemente primogénitos ( $P < .05$ ), nacieron vía vaginal ( $P < .05$ ) e hijos de

madres adolescentes( $P<0.1$ ). Por su parte al comparar el grupo adulto con papilomatosis con el grupo adulto control, el grupo con papilomatosis recurrente reportó mayor cantidad de parejas sexuales ( $P<.01$ ) y mayor frecuencia de sexo oral ( $P<.05$ ). (Larson & Derkay, 2010; Rodríguez et al, 2010; Kashima et al, 1992). Esta tríada clásica descrita por Kashima se ha establecido como el principal factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad.

Cerca de 50% de las madres de pacientes con PLRJ tienen historia de verrugas genitales y además se ha visto que de las lesiones del tracto genital causada por virus, la mayor cantidad de transmisión del virus se da en lesiones recientemente adquiridas. (Kashima et al, 1992)

También se ha visto mayor incidencia en la clase socioeconómica baja, pero no hay estudios válidos que muestren una relación del estatus económico y la severidad de la enfermedad. Esto se menciona en la literatura más bien como algo meramente anecdótico(Larson & Derkay, 2010; Rodríguez et al, 2010)

Llama la atención que aunque se trasmite verticalmente en niños, la PLRJ es rara en pares de gemelos que no son idénticos, situación difícil de explicar.( Rodríguez et al, 2010)

En cuanto a la localización de las lesiones, en los textos disponibles, estas se encuentran preferentemente en la endolaringe. Se describe que usualmente la primer lesión suele aparecer sobre el piso de los ventrículos o en las cuerdas vocales. Durante la evolución, los papilomas pueden extenderse a toda la laringe, sobrepasarla, e invadir la hipofaringe y el árbol traqueobronquial. (Rodríguez et al, 2010)

En ocasiones se produce la siembra de papilomas en los labios, el vestíbulo nasal, la cara posterior y el borde libre del velo del paladar, o los pilares. Estas lesiones

tienen poca tendencia a extenderse y raras veces recidivan después de la exéresis. No ocurre lo mismo con los papilomas traqueales y bronquiales. Todas estas zonas poseen características histológicas comunes; se trata de uniones entre dos tipos de epitelio que, salvo en el caso de los labios, consisten en un epitelio escamoso y un epitelio ciliado.( Rodríguez et al, 2010)

La papilomatosis laríngea recurrente juvenil (PLRJ) se diagnostica usualmente entre 2 y 4 años de edad, y el síntoma más común es la disfonía. La mayoría ya tienen diagnóstico a los 5 años de edad (75%) (Larson & Derkay, 2010). Hay hallazgos sugerentes de que aquellos niños a quienes se les diagnostica a menor edad la enfermedad tienen mayor riesgo de progresión en comparación con aquellos diagnosticados más tardíamente (Larson & Derkay, 2010)

Aproximadamente un 17% de adultos y un 19% de niños van a tener papilomatosis agresiva que amerite más de 40 intervenciones quirúrgicas en su vida, según lo ha descrito Derkay. (Larson & Derkay, 2010)

Esta enfermedad al ser recurrente y no tener un tratamiento curativo aún, obliga en muchas ocasiones a someter a los pacientes a múltiples intervenciones quirúrgicas y pruebas terapéuticas con tratamientos adyuvantes, lo que innegablemente acarrea un elevado costo económico para los servicios de salud. Sólo en Estados Unidos se ha calculado el costo del tratamiento vitalicio en PLRJ entre \$60.000-\$470.000.( Larson & Derkay, 2010; Sánchez et al, 2013). Este costo se ve aumentado ya que pese a que la enfermedad es rara, la morbilidad es notoriamente alta. Las lesiones proliferativas recurrentes en el tracto respiratorio se pueden propagar a la tráquea, bronquios o parénquima pulmonar, y comprometer funciones vitales como la vocalización, la respiración y la deglución. Incluso puede tener transformación maligna, por lo cuál se puede tornar en una patología incapacitante que impida al paciente formar parte del sector productivo de la sociedad y tener una vida normal.(Sánchez et al,2013; Derkay et al,1998)

Varios estudios individuales han analizado los factores de riesgo asociados a la incidencia y severidad de la papilomatosis laríngea recurrente juvenil, pero no se han obtenido hallazgos consistentes ni replicables.( Derkay et al, 1998)

## **2. ETIOLOGÍA**

Desde la década de los noventa se reconoce al virus del papiloma humano como el agente etiológico de esta enfermedad.

En una revisión de 688 casos reportados alrededor del mundo en 1998, se detecto ADN de VPH en 524 casos (76.2%), pero otros estudios han reportado prevalencias hasta de 100%. La mayoría de los casos se trata de proliferaciones escamosocelular benigno asociado con los genotipos VPH-6 y VPH-11, el VPH-16 se ha detectado únicamente en pocos casos. (Sánchez et al, 2013)

El virus del papiloma humano no sólo está involucrado con la papilomatosis laríngea, sino que se reconoce como principal agente causal del cáncer de cuello uterino y anogenital. Pero su rol patogénico va mucho más allá, también se relaciona con una variedad de lesiones proliferativas de cabeza y cuello, como por ejemplo el carcinoma orofaríngeo y los papilomas nasosinusales. (Sánchez et al, 2013)

En la actualidad, para detectar el ADN viral se emplean técnicas muy sensibles, basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR).( Rodríguez et al, 2010)

Los virus VPH-6 y VPH-11 se detectan también en los condilomas genitales, por lo que desde hace mucho tiempo se postula la hipótesis de la contaminación infantil por condilomas del cuello uterino durante la gestación o en el momento del parto,

ya que la aparición habitual de la papilomatosis laríngea infantil en la primera infancia lleva a sospechar una infección neonatal. (Sánchez et al, 2013)

Aunque la transmisión del VPH al niño a partir de los condilomas genitales de su madre es posible, se trata de un fenómeno excepcional. La contaminación intrauterina por vía transplacentaria o hematogena es posible, ya que se ha detectado ADN del papilomavirus en la sangre del cordón umbilical de niños nacidos de madres con condilomas asintomáticos, así como en el líquido amniótico de madres infectadas. (Rodríguez et al, 2010)

Recientemente se ha reavivado el interés por la hipótesis de la causa hormonal, al comprobarse que el indol-3-carbinol, compuesto que participa en el metabolismo de los estrógenos, resulta eficaz en el tratamiento de algunas formas de papilomatosis laríngea. (Rodríguez et al, 2010)

La patogenia del VPH estaría relacionada, en parte, con el hecho de si el virus se incorpora al ADN genómico del huésped o si existe como un epitoma. Los cofactores permisivos que pueden predisponer más a unos niños a sufrir infección clínica incluyen alteración de las mucosas, defectos del sistema inmunitario y alotipos específicos de HLA.( Rodríguez et al, 2010)

### **3. TRANSMISIÓN**

Se ha documentado claramente la universalidad del virus del papiloma humano. El principal reservorio de los VPH 6,11,16,18 es el tracto anogenital, y es por esto que se cree que las infecciones de la vía respiratoria por este virus se originan de estos sitios.( Larson & Derkay, 2010)

La transmisión de la infección por VPH está influenciada al menos por 3 factores: 1: dosis del agente infeccioso;2. Contacto cercano y prolongado con el agente infeccioso;3. Susceptibilidad del receptor.(Kashima et al, 1992)

La infección por VPH en el tracto anogenital es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente de los humanos. Se calcula que la prevalencia de papilomas genitales en Estados Unidos es del 1%. La manifestación más frecuente es condiloma acuminado en el cérvix, vulva u otros sitios anogenitales en mujeres, y en el pene y el ano en el hombre. Sin embargo el 1% de la población que tiene lesiones genitales es únicamente un pequeño porcentaje de aquellos que han estado expuestos al virus. Se calcula que 10-20% de la población de Estados Unidos entre los 15 y 49 años de edad son positivos por ADN de VPH. Además 60% de las mujeres en edad fértil tienen anticuerpos contra el VPH pero son negativas por el ADN del virus, lo que indica exposición antigua.( Larson & Derkay, 2010)

Se han descrito lesiones por VPH en 1.5-5% de las mujeres embarazadas en Estados Unidos.( Larson & Derkay, 2010)

El modo exacto de transmisión de VPH aún se está estudiando y se cree que posiblemente varía dependiendo de la edad de presentación en el paciente. Varios estudios ligan la papilomatosis laríngea recurrente juvenil con enfermedad genital de la madre del paciente en el momento del parto, y en adultos se sugiere que puede estar asociado con contacto orogenital.( Larson & Derkay, 2010)

Estudios retrospectivos y recientes estudios prospectivos han confirmado que el VPH puede pasar de manera vertical de la madre al hijo. Silverberg et al. demostró que niños nacidos de madres con condilomas activos tienen un riesgo aumentado en 231 veces de desarrollar PLRJ cuando se comparan con niños nacidos de madres libres de enfermedad. Además demostró también que hijos de madres con condilomas genitales tienen dos veces más posibilidad de desarrollar la

enfermedad si el tiempo de labor de parto dura más de 10 horas. ( Larson & Derkay, 2010)

Kashima et al. encontraron que el desarrollo de papilomatosis laríngea en la infancia es más probable en primogénitos nacidos por parto vaginal al compararlo con un grupo control de edad semejante.( Larson & Derkay, 2010) Estos autores formularon la hipótesis de que las madres primigestas son más propensas a tener una labor de parto prolongada, y que es la exposición prolongada del niño al virus en el canal de parto, lo que llevaría al aumento del riesgo de infección de los primeros hijos. Ellos también sugieren que lesiones genitales de reciente adquisición llevan a mayor riesgo de infección en comparación con lesiones más longevas. Esto podría explicar la mayor incidencia de PLRJ observada en hijos de madres jóvenes y de bajo nivel socioeconómico , grupo que está más expuesto a adquirir enfermedades de transmisión sexual. ( Derkay et al ,1992; Larson & Derkay, 2010)

Hallden y Majmudar mostraron que 54% de los pacientes con papilomatosis laríngea juvenil nacieron de madres con historia de condilomas vulgares al momento del parto. Aunque se ha observado esta asociación, son pocos los niños que, pese a que se expongan a lesiones genitales al parto, realmente desarrollan papilomas laríngeos, el motivo de esto aún no se conoce. Se cree que hay factores secundarios que pueden influir para que se desarrolle la enfermedad como el sistema inmunológico del paciente, tiempo de exposición y volumen viral, además de traumas locales(intubación, reflujo gastroesofágico). (Larson & Derkay, 2010)

Hay reportes de papilomatosis neonatal que sugieren que al menos en algunos casos podría haber desarrollo de la enfermedad in útero. Pese a estas afirmaciones, la cesárea parece que no previene el desarrollo de papilomas laríngeos recurrentes en todos los casos, o al menos aún no hay estudios que lo comprueben, ya que se

han documentado múltiples casos de pacientes nacidos por cesárea.( Larson & Derkay, 2010)

#### **4. FACTORES DE RIESGO**

Contrario a lo que se podría pensar, la papilomatosis laríngea no se considera una enfermedad contagiosa; no se han descrito epidemias ni casos familiares (hermanos y hermanas, o cónyuges). No deben tomarse medidas de exclusión de la escuela o de cualquier otra colectividad para los niños con papilomatosis laríngea. ( Derkay et al, 1992; Rodríguez et al, 2010)

Debido a la baja incidencia de la papilomatosis laríngea recurrente juvenil es difícil realizar estudios prospectivos de la misma, la mayoría que se encuentran son de carácter retrospectivos, por lo que son de un bajo nivel de evidencia.(Niyibizi et al, 2014)

Se han encontrado 3 factores de riesgo principales: VPH genital materno al nacimiento, genotipo viral y factores del huésped. Los 3 factores son sinérgicos y el curso de la enfermedad se ve influenciada por otras comorbilidades así como la posibilidad de acceso pronta a los servicios de salud.(Niyibizi et al, 2014)

Los condilomas durante el embarazo son considerados el factor de riesgo más importante para la adquisición de la papilomatosis laríngea recurrente juvenil, por transmisión vertical del virus del papiloma humano de la madre al hijo. En adultos la transmisión viral puede ocurrir durante el sexo oral, pero la latencia y reactivación de infección por VPH adquirida durante la infancia. (Niyibizi et al, 2014; Omland et al, 2014)

El hecho de que se ha detectado virus del papiloma humano en el líquido amniótico, placenta y cordón umbilical sugiere la posibilidad de transmisión transplacentaria antes del nacimiento.(Niyibizi et al, 2014)

La corta edad al diagnóstico y el VPH11 son los factores de riesgo más importantes para PLRJ severa. El VPH11 puede estar asociado a mayor severidad ya que genera proliferación rápida de los papilomas, y a su vez se presentan a una menor edad . El VPH11 se podría desarrollar más fácilmente en niños pequeños debido a su sistema inmunológico inmaduro. También hay que tomar en cuenta que a menor edad la vía aérea es más estrecha por lo que la enfermedad se presenta con mayor severidad clínica y amerita cirugías más frecuentes.(Niyibizi et al, 2014)

La gran cantidad de niños expuestos a VPH contrasta con la rareza de la enfermedad, lo que indica que el contacto con el VPH no es suficiente para desarrollar PLRJ, sino que están implicados factores del huésped y factores inmunológicos. Hay dos clases de genes HLA II: DQ y DR que afectan la susceptibilidad y curso clínico de la enfermedad; y a su vez diferentes alelos pueden ser responsables de las diferencias étnicas. La inmunidad humoral se mantiene intacta en la papilomatosis laríngea recurrente, pero la inmunidad celular mucosa falla en tener una respuesta adecuada. Un defecto en la respuesta celular T CD8 puede ser el elemento clave en el desarrollo de la papilomatosis.(Niyibizi et al, 2014)

Factores celulares pueden regular la expresión de VPH y esto explicaría porque tiene preferencia por ciertos sitios anatómicos y tejidos. Además al comparar las biopsias del papiloma con mucosa laríngea normal estas muestran aumento significativo de ácidos grasos, lo que favorece la proliferación celular.(Niyibizi et al, 2014)

Pignatari et al. observaron que el reflujo gastroesofágico puede favorecer la transición de infección latente por VPH a PLRJ o al menos se establece como un factor acelerador para la progresión de la enfermedad.(Niyibizi et al, 2014)

## **5. PREVENCIÓN**

Debido a la cantidad de procedimientos necesarios para controlar la enfermedad y al alto costo que esto significa, la meta debe ser la prevención de la enfermedad en primer lugar.( Larson & Derkay, 2010)

La esperanza en la prevención de las lesiones causadas por VPH reside hoy en día en el uso profiláctico de vacunas anti-VPH. Específicamente la vacuna tetravalente (GARDASIL®) la cuál incluye genotipos 11 y 6. (Sánchez et al, 2013)

Debido a que los factores de riesgo identificados( edad, factores genéticos e inmunológicos del huésped) no son realmente modificables, la mejor opción para disminuir el desarrollo y severidad de la patología es realizar programas de prevención e inmunización para niñas y mujeres en edad reproductiva. Por ejemplo, en Australia desde que un 52-83% de la población blanco son vacunadas contra VPH, se ha observado un descenso dramático en verrugas genitales, 1% de las mujeres menores de 21 años fueron diagnosticadas con verrugas genitales en 2011, comparado con 11.5% en 2007 (antes de la implementación de la vacuna). En las mujeres de 21-30 años se encontraron solamente 3.1% con verrugas en 2011, y 12.5% en 2004.(Niyibizi et al, 2014)

La vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano (GARDASIL™) es la tendencia más promisoría en prevención para PLRJ. Esta vacuna está aprobada por la FDA para la prevención de cáncer de cérvix, neoplasia intraepitelial vulvar y vaginal grado 2 y 3, adenocarcinoma in situ vulvar y vaginal y verrugas genitales

asociadas a VPH 6,11,16 y 18. Se recomienda la vacunación de todas las niñas con edades entre los 11 y 12 años, mujeres y jóvenes con edades entre los 13 y 26 años que aún no se hayan vacunado. Recientemente se ha incluido los hombres de 9-18 años entre los recomendados para ser vacunados.( Larson & Derkay, 2010)

Se predice que la vacuna reduzca la incidencia, morbilidad y mortalidad en la enfermedad cervicovaginal, además de manera concomitante podría disminuir la incidencia de papilomas laríngeos en todos los grupos etáreos. Podría también haber una disminución de 20-25% de los carcinomas de cabeza y cuello atribuibles al papilomavirus.

Teóricamente la universalización de la vacuna tetravalente puede llevar a la eliminación del reservorio materno y paterno de VPH, y por lo tanto llevar a la eliminación de la PLRJ por VPH 6 y 11. Aún faltan estudios que comprueben dicho argumento.( Larson & Derkay, 2010)

Como ya se mencionó se debe dejar de pensar en la cesárea como un método preventivo para la papilomatosis respiratoria, ya que no hay evidencia suficiente que la sustente, y este procedimiento está asociado a mayor morbilidad y mortalidad comparado al parto vaginal. Shah et al, estimaron que el riesgo de que el niño contraiga la enfermedad durante el parto vaginal de una madre con condilomas es alrededor de 1 en 400. Las características que diferencian a ese niño de los otros 399 aún no se conocen.( Larson & Derkay,2010)

## **6. ANATOMÍA PATOLÓGICA**

Desde el punto de vista macroscópico, los papilomas se presentan como grupos de elementos en racimos de 0,5 mm en promedio, grisáceos, blanquecinos o rosados.(Fig 1) Las lesiones pueden ser pediculadas o sésiles. A medida que la

enfermedad evoluciona, el aspecto macroscópico puede cambiar debido a la presencia de fibrosis y cicatrices laríngeas, es por ello que la apariencia de las lesiones es tan variable de paciente a paciente. (Rodríguez et al, 2010)

Desde el punto de vista histológico, los papilomas aparecen como proyecciones de epitelio escamoso estratificado queratinizado, que recubre un núcleo fibrovascular. Con frecuencia está ausente la maduración epitelial normal de los tejidos epiteliales y se ve una zona basal hiperplásica. También suelen encontrarse disqueratosis o paraqueratosis, así como coilocitos, que aparecen como células vacuoladas con un citoplasma claro e indican papilomatosis respiratoria recurrente de origen viral. (Rodríguez, et al, 2010)

El tumor tiene aspecto arborescente. En ocasiones existen atipias celulares, lo que dificulta el diagnóstico diferencial con un epiteloma. Las atipias son tanto más numerosas cuanto más extendida está la enfermedad y más grave es su curso. (Rodríguez, et al, 2010)

## **7. PRESENTACIÓN CLÍNICA**

Como ya se ha mencionado en reiteradas ocasiones, el curso de la enfermedad es muy variable. Algunos pacientes experimentan regresión espontánea y otros sufren de papilomas de crecimiento agresivo que ameritan múltiples intervenciones quirúrgicas. Múltiples estudios han demostrado que la infección con VPH-11 esta asociada con un curso más agresivo de la enfermedad. (Rodríguez, et al, 2010)

Debido a que la glotis es frecuentemente afectada, usualmente el primer síntoma por el que el paciente consulta es la disfonía; que a veces pasa inadvertida en los niños pequeños. Esta disfonía es lentamente progresiva y a medida que aumenta la cantidad local de papilomas se presenta obstrucción respiratoria variable, con

disnea y estridor inspiratorio, y en ocasiones afonía. En el caso de los lactantes se presentan con llanto alterado (Rodríguez et al, 2010; Dom et al, 2007)

En ausencia de distrés respiratorio severo, se debe obtener una historia clínica completa. Se debe hacer énfasis en el tiempo de inicio de los síntomas, posible trauma, el cuál incluye historia de intubación previa, y en niños pequeños se debe insistir en las características del llanto.

Debido a la precisión mecánica de la laringe, puede haber disfonía aún con lesiones muy pequeñas glóticas; sin embargo, si la lesión se origina lejos de las cuerdas vocales, la disfonía puede ser un síntoma tardío.

Si el diagnóstico se retrasa, puede aparecer dificultad respiratoria, progresiva, algunas veces acompañada de estridor inspiratorio. Con el avance de la enfermedad aparecen apneas obstructivas, y ocasionalmente el cuadro se puede convertir en una verdadera emergencia al ocasionar una obstrucción ventilatoria completa. (Rodríguez et al, 2010)

## **8. DIAGNÓSTICO**

### **Exploración física**

En la mayoría de los niños con papilomatosis, sin otras patologías asociadas, una exploración física de rutina podría ser normal en caso de lesiones muy pequeñas y localizadas; o tan sólo se podría evidenciar disfonía.

La obstrucción parcial de las vías respiratorias puede manifestarse con estridor el cuál principalmente es inspiratorio, taquipnea, tiraje supraesternal y/o intercostal, aleteo nasal o cianosis peribucal; lo que denota grados más relevantes de afección de las vías respiratorias.

Todos los niños que se presentan con síntomas consistentes con papilomatosis laríngea recurrente juvenil deben someterse a un examen físico adecuado y organizado. Inicialmente debe valorarse la capacidad ventilatoria y el grado de distrés respiratorio. El médico debe buscar taquipnea o rastros de fatiga respiratoria que pueda indicar colapso respiratorio inminente. Se debe observar si el niño tiene aleteo nasal o uso de músculos accesorios del cuello o tórax. La presencia de cianosis progresiva y falta de aire pueden causar que el niño se siente con el cuello hiperextendido para intentar aumentar el flujo de aire. (Derkay et al, 2014)

Si es evidente que el paciente se encuentra con franca dificultad respiratoria, no se deben realizar más exploraciones fuera de la sala de operaciones, el departamento de emergencias o de cuidados intensivos; o de cualquier lugar adonde se disponga de equipo de resucitación, de intubación, de evaluación endoscópica y adecuadamente equipado para una posible traqueostomía.

En el caso de un paciente estable y bien oxigenado, se pueden realizar valoraciones adicionales. La parte más importante de esta revisión adicional es la auscultación con la ayuda de un estetoscopio. La auscultación de la laringe no suele hacerse frecuentemente en la actualidad pero es un recurso más con que se cuenta, y que está ampliamente descrito en la literatura, ya que puede escucharse un estridor inspiratorio o bifásico si compromete la subglotis.

Aunque la laringe es el sitio más común de afección, pueden haber lesiones distribuidas en toda la mucosa respiratoria. Encontrar lesiones en nariz o cavidad oral sugieren fuertemente papilomatosis laríngea en un niño disfónico o con estridor.( Rodríguez et al, 2010)

La laringe puede explorarse mediante un espejo o un fibroscopio. En el niño, por falta de colaboración y porque la laringe está en situación más cefálica y oculta por la base de la lengua, se elige el segundo. (Rodríguez, et al, 2010)

El aspecto de la laringe es suficiente para llegar al diagnóstico.(Rodríguez et al, 2010) Suelen encontrarse lesiones que se visualizan como excrecencias rojizas, veteadas, blandas, frágiles, friables y de tamaño muy variable, que sangran fácilmente al contacto; que pueden aparecer aisladas o dispersas. (Dom et al, 2007) (Fig1)

Según algunos autores, el 80% de pacientes con papilomatosis desarrollan la enfermedad antes de los 7 años de edad. Los papilomas laríngeos se encuentran, por lo general, en la región glótica y sub-glóticas. (Dom et al, 2007)



**Figura 1.** Aspecto macroscópico del papiloma en cuerda vocal izquierda. Imagen tomada de Ventakesan et al, *Recurrent respiratory papillomatosis*, 2012

El diagnóstico prequirúrgico de papilomatosis se hace de mejor manera con nasofaringoscopia flexible. Se debe valorar cuidadosamente la faringe, hipofaringe, laringe y subglotis, lo cuál además de permitir observar las lesiones verrucosas, permite estimar el lumen laríngeo, movilidad de cuerdas vocales, y con ello determinar si es urgente o no la intervención quirúrgica. (Derkay et al, 2014)

En los casos nuevos una vez que se identifican los papilomas con la fibrolaringoscopia se plantea una biopsia excisional, ya que el estudio anatomopatológico confirma la impresión clínica y permite tipificar el tipo de VPH en la muestra en fresco por reacción en cadena de la polimerasa; también se puede someter la muestra a congelación con nitrógeno líquido y se envía a un laboratorio que efectúe la tipificación (en los lugares adonde se dispone de recursos para la tipificación del virus). La biopsia y la determinación exacta de la extensión de la papilomatosis laríngea se realizan en el curso de una microcirugía de laringe bajo anestesia general, durante la cual se inicia el tratamiento. (Rodríguez et al, 2010)

La documentación fotográfica de la magnitud de las lesiones puede ser útil para la educación de la familia y se puede obtener por videostroboscopia o durante la cirugía.

## **9. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

Únicamente el estudio anatomopatológico permite distinguir entre una papilomatosis un poco atípica en el adulto o el niño operado varias veces y un epiteloma, el cuál es el principal diagnóstico diferencial. (Rodríguez et al, 2010)

En el niño pequeño, la disnea laríngea aguda en el curso de una rinofaringitis suele deberse a una laringitis aguda subglótica. Debe cuestionarse este diagnóstico si la anamnesis revela antecedentes de una disfonía antigua o si la disnea laríngea no mejora en un plazo razonable (menos de 48 horas); en estos casos está indicada una fibrolaringoscopia con la cuál se demuestran los papilomas. (Rodríguez et al, 2010)

## **10. CLASIFICACIONES Y ESTADIAJE DE SEVERIDAD DE LA PAPILOMATOSIS LARÍNGEA RECURRENTE**

Debido a la poca información disponible, y a la rareza relativa de esta enfermedad, es que los distintos autores que han ahondado en el tema no han logrado ponerse de acuerdo o establecer una clasificación universalmente aceptada. Esto no ha permitido estandarizar los datos obtenidos en los distintos estudios y así poder hacer comparaciones más válidas entre las distintas poblaciones e interpretar adecuadamente los estudios disponibles. Esta falta de uniformidad, a fin de cuentas conlleva afectación directa del paciente y su tratamiento (Derkey et al,1998)

Algunos clínicos hacen énfasis en la presentación de la papilomatosis laríngea, la cuál es básicamente de dos formas: la difusa o la circunscrita. La forma difusa o es una enfermedad con carácter difuso y afecta irregularmente toda la larínge; esta se ve ocupada por unas masas heterogéneas que a veces rebasan los límites y se extienden a la tráquea generando manifestaciones de afonía y disnea. Esta es histológicamente benigna pero grave para la vida social del niño. Esta forma difusa se observa mayormente en la papilomatosis juvenil(Dom et al, 2007)

La variedad circunscrita se dice que principalmente observada en adultos y suele presentarse en forma solitaria, que es histológicamente similar a la juvenil pero con mayor tendencia a la keratinización.(Dom et al, 2007 ) Esto no es siempre así, ya que, con menor frecuencia, en los adultos se puede observar formas difusas y viceversa.

Otro número importante de investigadores la clasifican en juvenil y adulto pero ya no por su apariencia o extensión sino por la edad de aparición; se dice que la patología tiene una distribución bimodal con un pico entre los 2 y 5 años y otro

entre los 20 y 30 años. Al primer grupo se le da el nombre de papilomatosis juvenil y al segundo, papilomatosis del adulto.

Uno de los aspectos más frustrantes de la enfermedad, es que algunos pacientes la presentan de manera limitada, con necesidad de escasas intervenciones quirúrgicas, mientras que otros presentan compromiso de la vía aérea recurrente y por tanto, necesidad de múltiples cirugías, y el por qué de este contraste aún se desconoce. (Derkay et al, 1998).

El concepto de crear un sistema de estadiaje fue inicialmente introducido por Kashima et al. como parte de un estudio multi-institucional sobre el papel del interferon en el tratamiento de los papilomas, y aún es utilizado por algunos autores. Sin embargo, el sistema de Kashima ganó la aceptación universal debido a que la información sobre las lesiones en los diferentes subsitios anatómicos es limitada, además de que involucra una descripción subjetiva del porcentaje de afectación del lumen laríngeo.

Por su parte, Lusk et al. propusieron un sistema para estimar el volumen de los papilomas laríngeos que ocluyen la luz glótica al dividir las mitades derecha e izquierda de la glotis en tres partes iguales. Este sistema no toma en consideración las lesiones que se encuentran afuera de la glotis y es en gran parte subjetivo, además de que no toman en cuenta aspectos funcionales.( Derkay et al,1998).

Zalzal et al. han utilizado de manera transoperatoria un diagrama laríngeo para documentar las lesiones; el inconveniente es que tampoco toma en cuenta las lesiones fuera de la laringe y da pocos datos del estado clínico del paciente. (Derkay et al,1998)

Wiatrak adoptó una modificación del método Kashima, que incorpora más sitios anatómicos y reporta de manera subjetiva la severidad. Difiere del método original

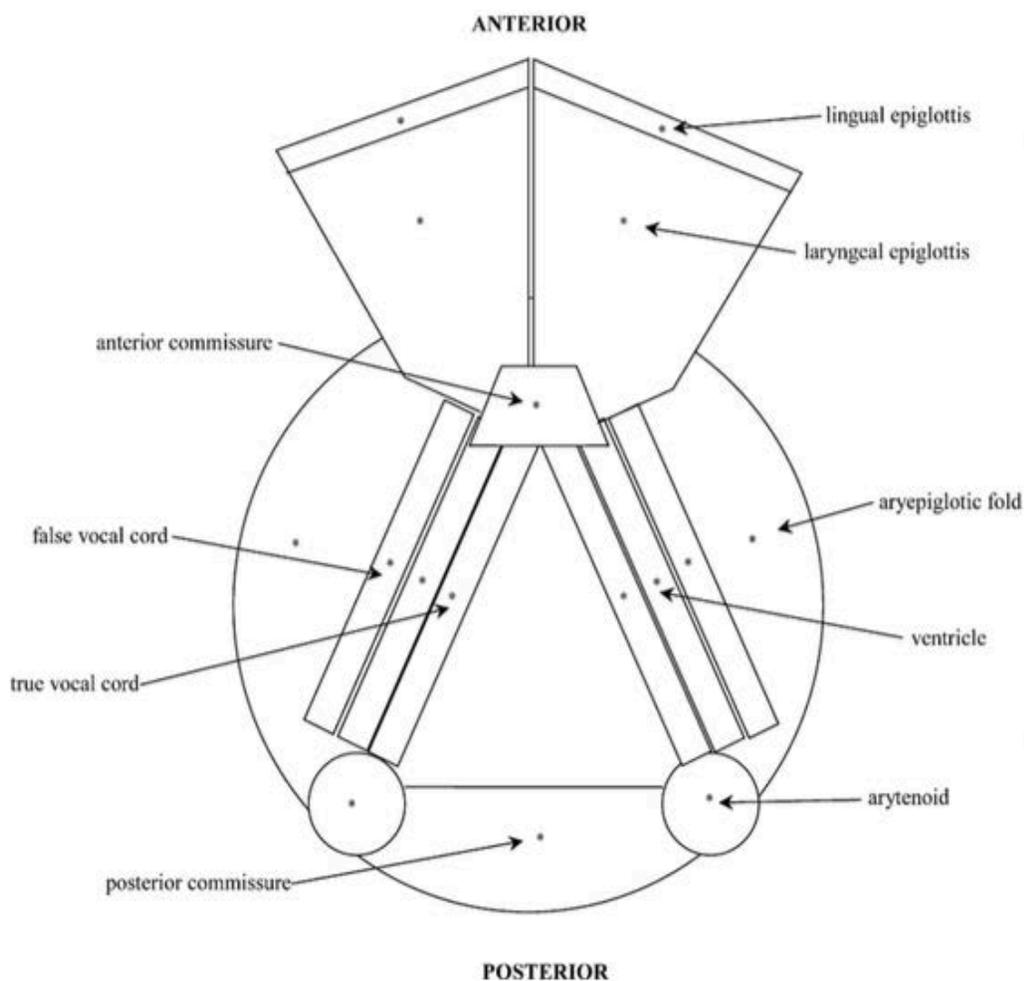
en los sitios anatómicos valorados y en que este método si valora aspectos funcionales laríngeos (Derkay et al,1998)

Derkay et al propuso una sistema de estadiaje y severidad para la papilomatosis laríngea recurrente juvenil. Este incorpora las mejores cualidades de los otros sistemas existentes al otorgar un número a la extensión de la papilomatosis en subsitios definidos de la vía aerodigestiva. Toma en cuenta también parámetros funcionales y finalmente con base en lo anterior otorga un puntaje para la severidad de la enfermedad en cada paciente, lo cuál permite a los médicos un seguimiento objetivo y subjetivo de la evolución de las lesiones y además la respuesta a los tratamientos a lo largo del tiempo. (Derkay et al,1998).

La asignación de puntaje, según Derkay, se hace de la siguiente forma: se utiliza una escala de severidad (Fig 3) la cuál la llena el cirujano a cargo que anota números de 0 a 3 según lo que observó durante el procedimiento (0: no lesión o ausencia de la misma, 1: lesión superficial, 2: lesión elevada, 3: lesión voluminosa). Se suman todos los puntajes de cada sitio. Además de esto el cirujano anota las lesiones laríngeas y los sitios en los que se tomó biopsia y sitios que recibieron terapia en un diagrama estandarizado (FIG 2 ), y por último el médico responde 6 preguntas sobre el curso clínico del paciente(intervalo entre cirugías y grado de distrés respiratorio). Se obtiene un puntaje global al sumar los puntajes de los 3 apartados . La combinación del puntaje anatómico se puede usar en combinación con el puntaje funcional lo que permite determinar el curso clínico de cada paciente y la respuesta a las terapias brindadas a través del tiempo, lo que permite comunicación efectiva entre los distintos médicos tratantes, y además sirve como herramienta para investigaciones y estudios. . Este proceso dura menos de 5 minutos.( Derkay et al,1998).

El puntaje máximo que se puede obtener es 75. Un puntaje menor a 20 es considerado de bajo riesgo, y un puntaje mayor o igual a 20 es de alto riesgo, con el cuál Derkay recomienda considerar uso de terapia adyuvante.

Para efectos de este trabajo se utiliza como referencia el sistema descrito por Derkay et al.



**Figura 2.** Diagrama de los sitios laríngeos que pueden ser calificados. Tomado de Derkay et al. *Reliability of a staging assesment system for recurrent respiratory papillomatosis*, 2003.

**STAGING ASSESSMENT FOR RECURRENT LARYNGEAL PAPILOMATOSIS**

PATIENT INITIALS: \_\_\_\_\_ DATE OF SURGERY: \_\_\_\_\_ SURGEON: \_\_\_\_\_  
 PATIENT ID #: \_\_\_\_\_ INSTITUTION: \_\_\_\_\_

1. How long since the last papilloma surgery? \_\_\_ days, \_\_\_ weeks, \_\_\_ months, \_\_\_ years,  
 \_\_\_ don't know, \_\_\_ 1st surgery
2. Counting today's surgery, how many papilloma surgeries in the past 12 months? \_\_\_
3. Describe the patient's voice today: \_\_\_ aphonic, \_\_\_ abnormal, \_\_\_ normal, \_\_\_ other
4. Describe the patient's stridor today: \_\_\_ absent, \_\_\_ present with activity, \_\_\_ present at rest,  
 \_\_\_ don't know
5. Describe the urgency of today's intervention: \_\_\_ scheduled, \_\_\_ urgent, \_\_\_ emergent

FOR EACH SITE, SCORE AS: 0 = none, 1 = surface lesion, 2 = raised lesion, 3 = bulky lesion

**LARYNX**

Epiglottis

Lingual surface \_\_\_\_\_ Laryngeal surface \_\_\_\_\_

Aryepiglottic folds: Right \_\_\_\_\_ Left \_\_\_\_\_

False vocal cords: Right \_\_\_\_\_ Left \_\_\_\_\_

True vocal cords: Right \_\_\_\_\_ Left \_\_\_\_\_

Arytenoids: Right \_\_\_\_\_ Left \_\_\_\_\_

Anterior commissure \_\_\_\_\_ Posterior commissure \_\_\_\_\_

Subglottis \_\_\_\_\_

**TRACHEA:**

Upper one-third \_\_\_\_\_

Middle one-third \_\_\_\_\_

Lower one-third \_\_\_\_\_

Bronchi: Right \_\_\_\_\_ Left \_\_\_\_\_

Tracheotomy stoma \_\_\_\_\_

**OTHER:**

Nose \_\_\_\_\_

Palate \_\_\_\_\_

Pharynx \_\_\_\_\_

Esophagus \_\_\_\_\_

Lungs \_\_\_\_\_

Other \_\_\_\_\_

---

TOTAL SCORE ALL SITES: \_\_\_\_\_

**Fig 3.** Escala de severidad propuesta por Derkay. Tomado de Derkay et al. *Reliability of a staging assesment system for recurrent respiratory papillomatosis*, 2003.

## TRATAMIENTO

En cuanto se establece el diagnóstico hay que informar a los pacientes y sus familias que no existe actualmente ningún tratamiento curativo de la papilomatosis laríngea. Así mismo, que las recidivas son prácticamente constantes tras la exéresis de las lesiones y además que la evolución de la enfermedad es muy impredecible. (Sanchez et al, 2013; Niyibizi et al, 2014; Ongkasuwan et al, 2012; Rodríguez et al, 2010) (Rodríguez et al, 2010)

Los métodos quirúrgicos para mantener la permeabilidad de la vía aérea incluyen la remoción de las lesiones con pinzas de copas o ablación con láser o microdebridador. Sumado a las intervenciones quirúrgicas existen terapias adyuvantes que incluyen interferón, cidofovir intralesional, propranolol, entre otros, sin embargo ninguno ha sobresalido por sobre los demás. ( Ongkasuwan et al, 2012)

Debido a que la terapia actual no es curativa, la meta se enfoca en mantener la vía aérea permeable y una voz adecuada de forma duradera. ( Ongkasuwan et al, 2012) El tratamiento consiste en resecciones periódicas del papiloma.

Siempre hay que tener en cuenta que los objetivos de la resección quirúrgica son asegurar una vía respiratoria adecuada, mejorar la voz, y facilitar la remisión de la enfermedad al tiempo que se limita la morbilidad. Por supuesto que la meta es conseguir todo lo anterior dejando la menor cantidad de secuelas en el paciente. Es por ello que en formas leves debe preferirse un tratamiento lo menos enérgico posible, para limitar los efectos secundarios y complicaciones. Siempre el paso inicial es realizar una laringoscopia directa para tomar una muestra que se envía a análisis patológico y con ello confirmar el diagnóstico y precisar la extensión de las lesiones. (Larson & Derkay, 2010; Rodríguez et al, 2010)

La técnica para reducir el volumen de los papilomas varía según el centro médico y preferencia del cirujano. No debe descartarse la exéresis con pinza: además de ser el único tratamiento posible en las regiones del mundo en las que no se dispone de láser, permite conservar un fragmento de tejido tumoral para el estudio anatomopatológico y virológico, y logra desobstruir la laringe mucho más rápidamente que la vaporización con láser. Debe prestarse especial atención a la comisura anterior para evitar la formación de una sinequia, y es vital que en esta zona sólo debe tratarse un lado por sesión. (Rodríguez et al, 2010)

En las formas graves la frecuencia de las endoscopías puede ser muy alta. A veces es necesario recurrir a la traqueostomía, pero en cuanto la extensión de las lesiones lo permita debe retirarse la cánula. Cuando se requiera una o más sesiones mensuales de laringoscopia directa se prescriben tratamientos coadyuvantes, los cuáles serán mencionados en breve. (Rodríguez, et al, 2010)

Durante la laringoscopia directa es necesaria una excelente cooperación entre el anestesiólogo y el otorrinolaringólogo. El cirujano puede operar durante períodos de apnea, lo cual ofrece la ventaja de dejar la laringe completamente libre, si por algún motivo especial esto no es factible, se debe solicitar al anestesiólogo que le coloque al paciente el tubo endotraqueal de menor calibre posible para así tener un mayor campo quirúrgico libre. (Rodríguez, et al, 2010)

La reducción del volumen de los papilomas se realiza bajo control visual directo, manteniendo expuesta la laringe con una hoja de laringoscopio. La utilización de un microscopio quirúrgico con una distancia focal de 400 mm ofrece una excelente visibilidad de los papilomas. También puede realizarse bajo visión con óptica de 0 grados. (Rodríguez et al, 2010)

## **1. VAPORIZACIÓN CON LÁSER :**

Existen diferentes radiaciones láser que pueden servir para vaporizar las lesiones: láser de diodo, láser de CO<sub>2</sub> y láser de argón. El láser de CO<sub>2</sub> tiene una longitud de onda de 10,6  $\mu\text{m}$  y es absorbido por el agua. (Rodríguez et al, 2010)

Los disparos de láser son muy precisos, y permite vaporizar selectivamente los papilomas sin afectar a los tejidos sanos adyacentes. Se aconseja a los cirujanos el uso de mascarilla y gafas de protección para evitar el contagio. En realidad, este riesgo es bastante teórico, porque probablemente los fragmentos de ADN encontrados no sean suficientes para resultar patógenos.

La vaporización deja una zona desepitelizada que cicatriza al cabo de unos días. (Rodríguez et al, 2010)

## **2. MICRODEBRIDADOR**

El microdebridador laríngeo de 4 mm incorpora un dispositivo de succión que aspira los papilomas y los desintegra, haciendo más fácil la remoción de estos últimos. (Rodríguez et al, 2010)

Este método no modifica la evolución de la enfermedad. En un estudio realizado por Pasquale y col. se demostró su eficacia, seguridad y menor tiempo quirúrgico. (Rodríguez et al, 2010)

Es una alternativa al láser, por su menor costo. (Rodríguez et al, 2010)

### **3.TÉCNICAS ANESTÉSICAS**

Con el fin de poder remover los papilomas laríngeos de la manera más cómoda y efectiva, se han desarrollado diferentes técnicas anestésicas para el manejo de la vía aérea durante los procedimientos.

#### **Ventilación espontánea**

En la ventilación espontánea, se utilizan agentes intravenosos como el propofol en conjunto con oxígeno y gases anestésicos como sevoflurano. Estos ingresan a través de un puerto a un lado del laringoscopio o a través de un tubo endotraqueal o nasal colocado directamente en la faringe. El esfuerzo ventilatorio del mismo paciente es el responsable de mantener la anestesia. La ventaja de este método es que no obstruye el campo quirúrgico, pero es una técnica difícil de dominar. Existe riesgo elevado de laringoespasmos al despertar.(Derkay et el, 2014)

#### **Apnea-reintubación intermitente**

Esta técnica permite utilizar una gamma más amplia de anestésicos y también provee un campo quirúrgico sin obstrucciones. El paciente es anestesiado, intubado, suspendido y examinado. El tubo es retirado mientras se usa el láser o microdebridador, y luego es recolocado bajo visión directa si la saturación de oxígeno del paciente disminuye o aumenta el dióxido de carbono. Pese a que el tiempo para la intervención quirúrgica es limitado, este método es simple y efectivo. Tiene la desventaja teórica de diseminación del virus tras las repetidas recolocaciones del tubo.(Derkay et al, 2014)

#### **Tubo endotraqueal recubierto**

Este tubo recubierto se utiliza cuando se van a remover los papilomas con láser, para protegerlo de una ignición accidental con el láser y no genera alteraciones relacionadas a la anestesia o el manejo quirúrgico. El tubo permanece en el campo quirúrgico por lo que podría dificultar la visibilidad de la glotis anterior o

posterior. Se debe proteger el balón con múltiples cotonoides quirúrgicos para evitar su ruptura. (Derkay et al, 2014)

### **Ventilación Jet**

La ventilación Jet elimina el riesgo potencial de ignición que tiene el uso de tubo endotraqueal cuando se utiliza láser CO2 y permite una buena visualización de las cuerdas vocales. Una limitante de esta técnica es la posibilidad de transmisión de partículas virales a la vía aérea distal. La cánula jet se puede colocar sobre o debajo de las cuerdas vocales según lo que se requiera. (Derkay et al, 2014)

## **4. TRATAMIENTOS COADYUVANTES**

Se han intentado todo tipo de tratamientos con fines curativos. Varias nuevas formas de tratamiento coadyuvante han mostrado resultados promisorios en cuanto a mejoría de control de la papilomatosis, si bien ninguna puede erradicar el genoma del VPH de los tejidos de mucosa. (Rodríguez et al, 2010)

Dado que la enfermedad sigue un curso muy impredecible, se debe ser muy cauto en cuanto a la eficacia de cualquier método. Sólo deberían aceptarse los ensayos clínicos protocolizados. (Rodríguez et al, 2010)

En Rusia, en 1996, Garashchenko y col. evaluaron las características clínicas e inmunológicas de 96 niños con papilomatosis laríngea. Se encontró que tenían supresión de la inmunidad mediada por células T con disminución de IL-2 y de receptores para la misma, que empeoraba con el agravamiento y la recurrencia de la enfermedad. Se usó entonces un esquema combinado con reiferón e inmunomoduladores sistémicos (Thymalin, T-activin) y corrección inmunológica local. Este procedimiento redujo el tiempo total de tratamiento y prolongó la recidiva 2,5 a 3 veces. (Rodríguez et al, 2010)

En general los criterios más aceptados para el inicio de terapia adyuvante son los siguientes: (Derkay et al, 2014)

- Necesidad de 4 o más intervenciones quirúrgicas por año.
- Crecimiento rápido del papiloma posterior a intervención quirúrgica, con obstrucción de la vía aérea.
- Enfermedad distal diseminada.
- Los pacientes con puntaje mayor a 20 en la escala de severidad de Derkay son considerados de alto riesgo, por lo que se ha propuesto en ellos inicio de terapia adyuvante.

#### **4.1. Interferón alfa**

Es la primer terapia adyuvante utilizada ampliamente.

El interferón alfa N1 es un polipéptido natural, obtenido por técnicas de ADN recombinante. Los disponibles en el mercado son el interferón alfa-2a (Royeron-A) y el interferón alfa-2b (Intron A). (Rodríguez et al, 2010)

El mecanismo exacto de cómo el interferón genera su respuesta es desconocido, se cree que la actividad antivírica o antiproliferativa del interferón se debe a que puede modular las respuestas inmunitarias, estimula las respuestas existentes del huésped a un estado antiviral, inhibe el crecimiento celular e induce varios sistemas enzimáticos. También inhibe la replicación viral al degradar al ARN mensajero, interfiriendo la síntesis proteica en la célula huésped. (Rodríguez et al, 2010; Derkay et al, 2014)

No siempre se tolera bien el tratamiento; los principales efectos secundarios son la astenia, las cefaleas, la febrícula, los escalofríos, las mialgias y la alopecia; y los más graves disfunción hepática, leucopenia, coagulopatía, trombocitopenia, incremento de los índices renales y retraso del crecimiento.

La dosis de carga es de 5 MU/m<sup>2</sup> de superficie corporal durante un período comprendido entre 21 y 28 días. Si los efectos adversos son tolerados se da luego un mantenimiento de la misma dosis tres veces por semana durante 6 meses, vigilando la función hepática, así como el hemograma y la fórmula sanguínea mensualmente. (Rodríguez et al, 2010)

Éste fármaco induce clínicamente resolución completa en alrededor de 30 a 50% de pacientes, y parcial en 20 a 42%. La magnitud y la duración del efecto del interferón a varían en los estudios donde se ha comprobado su eficacia, pero tienen demasiadas variables fundamentales, como el tipo, la dosis y la duración de su administración, el uso de testigos, el diseño del estudio, la selección del paciente y la duración de la vigilancia. (Rodríguez et al, 2010)

En la actualidad se recomienda iniciar el tratamiento con interferón alfa en pacientes que requieren cuatro o más procedimientos quirúrgicos al año. (Rodríguez et al, 2010)

#### **4.2. Cidofovir**

El cidofovir es un agente antiviral que se utiliza en el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus en personas con SIDA. El cidofovir suprime la replicación viral por inhibición selectiva de la síntesis de ADN viral, al actuar sobre la ADN polimerasa. (Rodríguez et al, 2010) También fue utilizado en el tratamiento del virus del Herpes y adenovirus.

El cidofovir se aplica en el sitio de implantación de los papilomas luego de su exéresis. Se utiliza en una concentración de entre 5 a 15 mg/ml, en una serie de cuatro aplicaciones con un intervalo de 15 días entre ellas. Si la patología recidiva, se reinterviene al paciente y se inyecta nuevamente este fármaco. (Rodríguez et al, 2010)

Pese a la falta de estudios controlados, randomizados y a doble ciego en niños con papilomatosis laríngea recurrente juvenil, cidofovir es actualmente el tratamiento adyuvante más ampliamente utilizado a nivel mundial.(Derkay et al, 2014)

### **4.3. Indol-3-carbinol**

Es un potente inductor del citocromo P450 que interviene en el metabolismo de los estrógenos. Al modificar el sitio receptor de la hidroxilación del estradiol, el indol-3-carbinol reduce la producción de 16-44-hidroxiestronea y favorece así la producción de 2-hidroxiestronea, resultando de un efecto protector en un modelo experimental en el ratón. (Rodríguez et al, 2010)

Se encuentra en estado natural en las plantas de la familia de las crucíferas (col, brócoli, repollito de Bruselas, coliflor). Este fármaco anula el efecto proliferativo de los estrógenos sobre los cultivos de células laríngeas. En la actualidad se prescribe este tratamiento como forma farmacéutica, en dosis de 200 a 400 mg/día en el adulto y de 100 a 200 mg/ día en el niño de menos de 25 kg(Rodríguez et al, 2010)

Existen estudios que consideran el resultado favorable para los adultos, pero en niños su eficacia merece estudios futuros. (Rodríguez et al, 2010)

### **4.4. Ribavirina**

Es un análogo de ribonucleótido y un antiviral de amplio espectro que se utiliza comúnmente en el tratamiento de infecciones de virus sincitial respiratorio en lactantes y niños en riesgo pulmonar. Su acción la lleva a cabo inhibiendo la replicación viral al inhibir a la ARN polimerasa viral.

La dosis utilizada es de 23 mg/kg por vía oral día durante 6 meses. (Rodríguez et al, 2010)

En la actualidad aún se investiga su utilidad como coadyuvante en la papilomatosis. Los informes preliminares tienen la limitación de que su período de vigilancia fue breve. (Rodríguez et al, 2010)

#### **4.5. Vacuna antiparotiditis**

La vacuna antiparotiditis es un virus atenuado y estimula al sistema inmune compitiendo con el HPV. Se infiltra en las zonas de implantación de los papilomas luego de su resección. Se utilizan 1,5-5,5 ml y de 1 a 10 infiltraciones (media: 4). Pashley y col., en 2002, trataron a 18 pacientes con este método y obtuvieron 78% de remisión. (Rodríguez et al, 2010) Sin embargo estos resultados positivos no han sido reproducidos por ningún otro investigador. (Derkay et al, 2014)

#### **4.6 Aciclovir**

Es otro tratamiento antiviral que se ha propuesto en el manejo de la papilomatosis, sin embargo la actividad del aciclovir es dependiente de la presencia de timidina kinasa; una proteína que no es codificada por el papilomavirus. Por lo anterior, teóricamente no tendría por qué obtenerse resultados positivos con este tratamiento, pero algunos han postulado que quizás el aciclovir es más efectivo si hay infección simultánea con el virus del herpes simple.

Se han demostrado co-infecciones con virus herpes simple 1, citomegalovirus y Epstein Barr virus, y se ha visto que cuando esto sucede el curso de la papilomatosis es más agresivo.

Aún faltan estudios que demuestren la efectividad o no del aciclovir en PLRJ. (Derkay et al, 2014)

#### **4.7 Terapia antirreflujo**

Se ha expuesto que el reflujo gastroesofágico juega un papel importante en la exacerbación de la papilomatosis laríngea. Reportes recientes han mostrado que la tasa de recurrencia de los papilomas puede disminuir significativamente después de terapia antirreflujo.

Además de disminuir las recurrencias y exacerbaciones por papilomas laríngeos, el tratamiento antirreflujo puede disminuir las complicaciones de tejidos blandos posterior al tratamiento quirúrgico, por lo cual todo paciente con papilomatosis que deba operarse varias veces al año debería recibir tratamiento con bloqueantes de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol). (Rodríguez et al, 2010)

La Cimetidina (antihistamina H2) ha demostrado efectos inmunomoduladores. Los diferentes autores coinciden en que posterior al tratamiento quirúrgico del paciente se debe indicar de manera rutinaria regímenes antirreflujo. (Derkay et al, 2014)

#### **4. COMPLICACIONES RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO**

Las laringoscopias con exéresis o vaporizaciones repetidas de los papilomas dejan a menudo cicatrices en las cuerdas vocales, sobre todo en la comisura anterior. Exponen también al paciente al riesgo de estenosis de las vías respiratorias superiores, que en algunos casos exige una intervención complementaria tras la curación de la papilomatosis laríngea. (Rodríguez et al, 2010)

## **Capítulo 3**

### **Papilomatosis laríngea recurrente juvenil en Costa Rica**

## **Materiales y métodos.**

Como se mencionó en la metodología general se realizó una búsqueda de información en distintas bases de datos, sin lograr encontrar estudios enfocados en la población infanto- juvenil costarricense con papilomatosis laríngea.

### **Población en estudio**

El Hospital Nacional de Niños es el centro nacional de referencia de pacientes pediátricos hasta los 12 años de edad y en algunos casos calificados hasta los 18 años o más, por lo que los niños y niñas de las 7 provincias del país portadores de esta patología en algún momento son captados por dicho nosocomio.

Como una iniciativa del Dr Federico Murillo, médico asistente de otorrinolaringología del HNN, a aquellos pacientes que ameritaron una o varias intervenciones quirúrgicas por papilomas laríngeos histopatológicamente confirmados, entre febrero del 2007 a agosto del 2016 fueron tomados en cuenta para este análisis epidemiológico.

Durante el periodo en cuestión, cada vez que el paciente ameritó ser llevado a sala de operaciones, en el transoperatorio se completó el cuadro de estadiaje de severidad propuesto originalmente por Derkay en 1998, el cuál se describió de manera extensa en el apartado de clasificaciones de papilomatosis laríngea de este trabajo. (Fig 3)

La información más relevante tomada en cuenta fue: puntaje máximo obtenido por cada paciente, sitio anatómico más frecuentemente afectado, edad, género, provincia de origen, orden al nacer, edad de la madre al parto del paciente.

## Resultados

En el periodo desde Febrero del 2007 a Agosto 2016 fueron atendidos un total de 36 pacientes sospechosos de papilomas laríngeos en el HNN. Una paciente fue excluida de esta revisión pues al realizar la laringoscopia directa no se encontraron lesiones y además no cuenta con confirmación histopatológica.

De los 35 pacientes incluidos la mayoría eran mujeres: 20 (57%). La edad de los pacientes oscila entre 3 y 20 años para un promedio de 12,54 años. (Tabla 1).

**Tabla 1. Casos de papilomatosis en HNN de Feb 2007- Agosto 2016**

<b>Total</b>	<b>35</b>
M:H	20:15
Edad (Promedio años)	12,54
Edad (Rango)	3-20

**PLRJ: papilomatosis laríngea recurrente juvenil; HNN: Hospital nacional de niños**

Un 60%(21) del total de los pacientes son primogénitos. Sin embargo este número podría ser mayor pues en 6 casos no fue posible determinar el orden de nacimiento, 7 pacientes son segundos hijos y 1 es un cuarto hijo, y en uno de los casos es una paciente de un embarazo gemelar, cuya gemela no está afectada por la enfermedad.

Con respecto a la edad de la madre al momento del parto, de los 35 casos, 11(31,42%) tenían veinte años o menos, 13 (37,14%) tenían entre veinte y treinta años, y 6 de ellas (17,14%)tenían más de 30 años al dar a luz. En 6 casos no fue posible determinar la edad de la madre.(Tabla 2)

La combinación de paciente primogénito, hijo de madre adolescente se logró confirmar en 7 casos (20%).

**Tabla 2. Orden de nacimiento y edad de la madre de los pacientes con PLRJ en HNN de Febrero 2007- Agosto 2016**

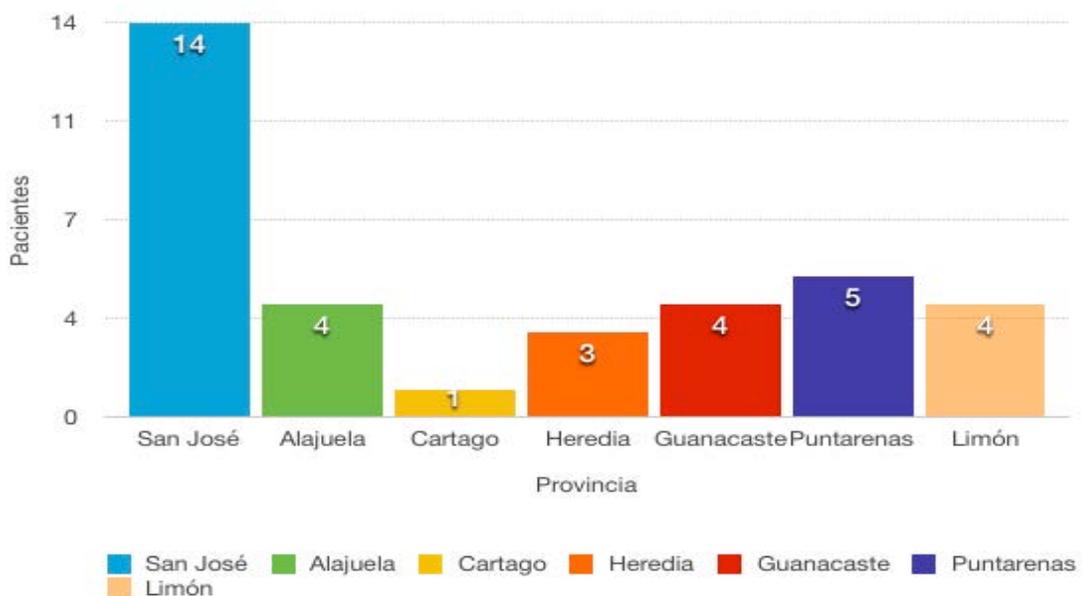
	Casos: 35		No Datos disponibles
	N <sup>o</sup>	%	
Primogénitos	21	60	6
Edad de la madre (años)			6
< 20	11	31,42%	
20-30	13	37,14%	
> 30 años	6	17,14%	
Primogénitos + madre adolescente	7	20%	14

**PLRJ: Papilomatosis Laríngea recurrente juvenil; HNN: Hospital Nacional de Niños**

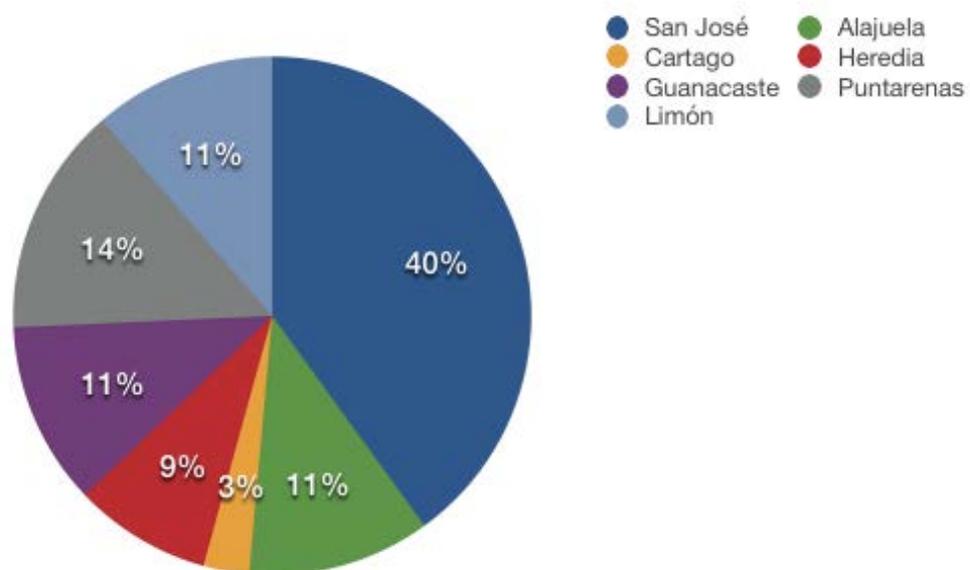
En cuanto a la distribución geográfica del origen de los pacientes la gran mayoría son oriundos de San José : 14(40%) adonde el promedio de edad es de 12,06 años, 4 (11,4%) son de Alajuela con promedio de edad en 12,5 años, 1 (2,3%) de Cartago con 8 años de edad, 3(8,6%) de Heredia con promedio de edad en 14 años, 4 (11,4%) de Guanacaste con edad promedio en 12,75 años ; 5 (14,3%) de Puntarenas con edad promedio en 13,2 años , y 4(11,4%) de Limón con edad promedio en 12,25 años. (Tabla 3, 4 y gráfico 1).

	Total (%)	No Datos	San José	Alajuela	Cartago	Heredia	Guanacaste	Puntarenas	Limón
Total de casos	35	-	14 (40%)	4(11,4%)	1(2,3%)	3 (8,6%)	4(11,4%)	5 (14,3%)	4(11,4%)
M / H	20:15 (57%:43%)	-	8:6	2:2	0:1	2:1	3:1	3:2	2:2
Edad en años(Promedio)	13	-	12,06	12,5	8	14	12,75	13,2	12,25
Edad(Rango)	3-20	-	6-20	3-18	8	12-15	8-18	11-15	5-18
Primogénitos	21(60%)	6	9	3	1	2	3	2	1
<b>Edad de la madre al parto</b>									
≤20 años	11		6	0	0	1	2	1	1
20-30 años	13		5	1	1	0	1	3	2
>30 años	6		2	1	0	1	0	1	0
No datos de edad de la madre	6		1	2	0	1	1	0	1
Primogénitos + madre adolescente	7		4	0	0	1	2	0	0

PLRJ: Papilomatosis laríngea recurrente juvenil; HNN: Hospital Nacional de Niños



**Tabla 3 y 4.** Datos geográficos de los pacientes con PLRJ valorados en el HNN entre febrero 2007 y agosto 2016



**Gráfico 1.** Distribución porcentual de los pacientes en las 7 provincias de Costa Rica

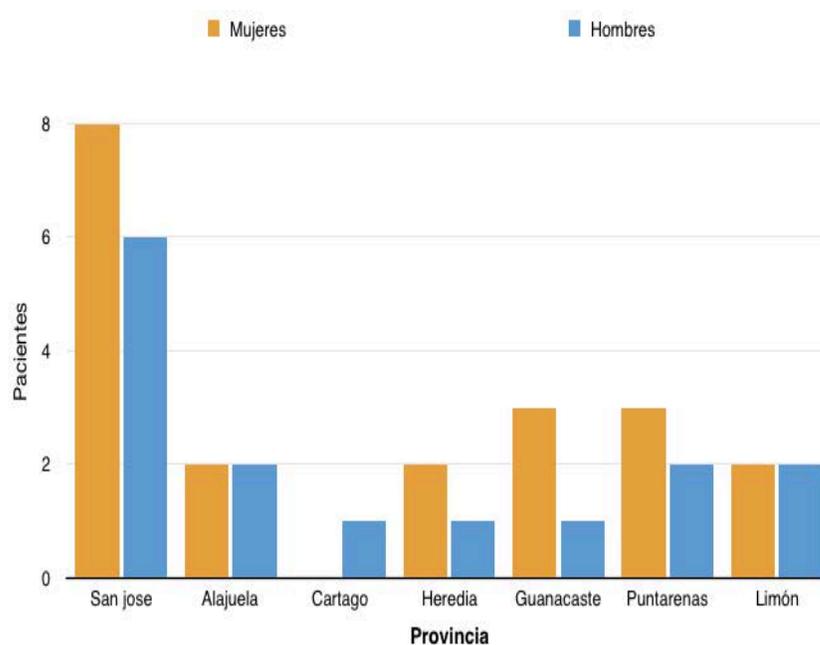
En cuanto a la distribución de géneros por provincia en san José se encontraron 8 mujeres y 6 hombres, en Alajuela: 2 mujeres y 2 hombres; en Cartago solamente 1 hombre; en Heredia: 2 mujeres y 1 hombre; en Guanacaste 3 mujeres y 1 hombre; en Puntarenas 3 mujeres y 2 hombres; y en Limón 2 mujeres y 2 hombres. (Gráfico 2 )

De la escala de severidad (Fig 3) aplicada a los 35 pacientes durante sus intervenciones quirúrgicas en el periodo propuesto, se obtienen los siguientes resultados relevantes:

El 100% de los pacientes presentó alteración en la calidad de su voz al momento de la valoración. De los 35 pacientes 7(20%) tenían indicación quirúrgica de emergencia. (Tabla 5)

Los sitios anatómicos más afectados fueron : Comisura anterior: (94%), Pliegue vocal derecho (91%) y Pliegue vocal izquierdo (86%). El sitio extralaríngeo más frecuentemente afectado fue el tercio superior de la tráquea: (14%), seguido de Tráquea tercio inferior (8%), Bronquio izquierdo: (8%), Paladar:( 8%) y Faringe (8%). (Tabla 5).

El paciente con más intervenciones quirúrgicas durante el periodo de estudio tuvo 19 intervenciones. 6 pacientes (17%) ameritaron más de 4 cirugías en un año. Nueve pacientes tuvieron puntuación mayor o igual a 20 y el paciente que obtuvo mayor puntaje obtuvo 55 puntos de 75 posibles. (Tabla 6)



**Gráfico 2.** Distribución de los pacientes con PLRJ valorados en el HNN entre Febrero 2007 y agosto 2016, según género y origen geográfico.

Sitios	Total de pacientes: 35	Porcentaje
Epiglotis: cara lingual	6	17%
Epiglotis: cara Laringea	6	17%
Pliegue arit-epig derecho	11	31%
Pliegue arit-epig izquierdo	9	26%
Banda ventricular derecha	26	72%
Banda ventricular izquierda	26	72%
Pliegue vocal derecho	32	91%
Pliegue Vocal izquierdo	30	86%
Aritenoides derecho	12	34%
Aritenoides izquierdo	11	31%
Comisura anterior	33	94%
Comisura Posterior	12	34%
Subglotis	13	37%
Tráquea:1/3 sup	5	14%
Tráquea:1/3 med	2	6%
Tráquea:1/3 inf	3	8%
Bronquio derecho	2	6%
Bronquio izquierdo	3	8%
Ostoma traqueal	2	6%
Nariz	0	0%
Paladar	3	8%
Faringe	3	8%
Esófago	0	0%
Pulmón	1	3%
Intervenidos de emergencia	7	20%
>4 cirugías en 1 año	6	17%

Fuente: Pacientes con PLRJ en HNN de Feb 2007 a Agosto 2016. Basado en escala de severidad propuesta por Derkay, 1998.

**Tabla 5.** Datos obtenidos al aplicar la escala de severidad de Derkay a los pacientes con PLRJ entre Febrero 2007 y Agosto 2016

Paciente	Cirugías	Máxima puntuación
1	18	32
2	10	16
3	3	18
4	3	15
5	5	7
6	2	8
7	4	13
8	1	5
9	4	25
10	5	23
11	3	13
12	5	9
13	1	10
14	4	15
15	4	10
16	19	24
17	6	20
18	4	11
19	1	6
20	6	14
21	1	20
22	1	4
23	19	23
24	3	10
25	1	0
26	9	17
27	17	19
28	1	12
29	7	55
30	4	9
31	2	12
32	6	9
33	2	16
34	14	42
35	1	15

Fuente: Pacientes con PLRJ en HNN de Feb 2007 a Agosto 2016. Basado en escala de severidad propuesta por Derkay, 1998.

**Tabla 6.** Cantidad de cirugías y puntuación máxima obtenida por los pacientes con PLRJ valorados en el HNN entre Febrero 2007 y Agosto 2016

## **Discusión**

No se cuenta con otros reportes del comportamiento epidemiológico de la papilomatosis laríngea recurrente en niños en Costa Rica.

No es posible ahondar en detalles estadísticos más allá de los brindados, esto por limitantes propias de las características socioeconómicas de la seguridad social en este momento. Así por ejemplo, al día de hoy, en el Hospital Nacional de Niños no se cuenta con recursos tales como láser para el tratamiento de los papilomas, por lo que la totalidad de los 35 pacientes cuando fueron llevados a sala de operaciones fueron tratados con microcirugía con pinzas o microdebridador. Esto impide comparar los resultados con los obtenidos con láser.

Además, en Costa Rica la tipificación viral es posible únicamente en la medicina privada, por lo que dentro de este estudio no se determina el subtipo de virus que porta cada paciente. No se sabe cuántos tienen el subtipo VPH 6 u 11, o inclusive quienes tienen algún subtipo de mayor riesgo, como sí se hace en los artículos publicados a nivel mundial.

En algún momento se intentó promover la tipificación de los casos de papilomatosis laríngea en el HNN, sin embargo, por el alto costo económico que eso significaba se solicitó como requisito tener al menos 10 casos nuevos por año, lo cuál ha estado limitado por la baja prevalencia de la enfermedad.

Pese a dichas limitaciones, se lograron extraer datos valiosos, que sirven al menos como referencia para futuras investigaciones en nuestro país.

Existe un ligero predominio femenino, sin embargo no hay una diferencia significativa de género, coincidente con la literatura mundial que reporta que en infantes no existe diferencia franca entre hombres y mujeres.

La edad media de los pacientes involucrados es cercana a los 13 años de edad. Sin embargo en este estudio no se cuenta con la fecha exacta de inicio de los síntomas, dato que sería aún más valioso para así determinar el promedio de edad de inicio en Costa Rica, y compararlo con los datos internacionales que indican que aproximadamente 75% de los pacientes se diagnostican antes de los 5 años de edad.

El rango de edad de los pacientes de 3 a 20 años, coincide con lo hallado en otras latitudes, para papilomatosis juvenil.

Cabe destacar el alto porcentaje de pacientes primogénitos (60%). Porcentaje que podría haber sido más alto si se tuvieran los datos completos del orden de nacimiento de todos los pacientes. En este caso faltan datos de 6 pacientes, lo cual se explica por que los pacientes son extranjeros o hijos de madres extranjeras y el registro nacional no dispone de dichos datos.

Prácticamente un tercio de los pacientes son hijos de madres adolescentes, pero únicamente en 7 pacientes (20%) se encontró la combinación de hijo primogénito de madre adolescente. Queda pendiente la determinación de la vía de nacimiento (vaginal vs cesárea) para ver cuántos cumplen de manera completa la tríada clásica propuesta por Derkay en 1998.

La mayor cantidad de pacientes son de la provincia de San José. Lo cual en parte se puede explicar debido a que, al ser la capital de nuestro país, alberga la mayor cantidad de población, y acceso más fácil a los centros de salud calificados. Con esto se logra una mayor captación de pacientes. Por otra parte llama la atención que únicamente un paciente, lo que representa 23%, es originario de la provincia de Cartago, para lo cual no existe una explicación. Sería interesante valorar en próximos estudios si dicha tendencia se repite de manera sistemática.

En cuánto a los datos obtenidos directamente de la aplicación de la escala de severidad propuesta por Derkay, hay que tener en cuenta que la subjetividad sigue jugando un papel importante en esta. Además hay que subrayar el hecho de que los médicos que estuvieron presentes en las intervenciones, inclusive de un mismo paciente, no siempre eran los mismos.

En este caso, de acuerdo con lo disponible en la bibliografía aportada, el sitio anatómico más frecuentemente afectado, es la glotis, con números prácticamente iguales entre el pliegue vocal derecho y el pliegue vocal izquierdo, en estos se reporta afectación de 91% y 86% respectivamente, pero en números absolutos la diferencia es apenas de 2 pacientes( 32 y 30 pacientes afectados, respectivamente).

Según lo propuesto por Derkay, los nueve pacientes con puntuación mayor o igual a 20, deberían ser considerados como candidatos para terapia adyuvante por ser de alto riesgo.

## **Capítulo 4**

### **Conclusiones y recomendaciones**

## CONCLUSIONES

- La papilomatosis laríngea recurrente es la tumoración benigna de laringe más frecuente en la infancia y tiene un impacto importante en la vida de los niños afectados. La duración y curso de la enfermedad aún no son bien comprendidas.
- El agente etiológico es el virus del papiloma humano, los principales subtipos involucrados son el VPH6 y VPH8.
- Presenta una evolución variable, en la cuál la gran mayoría resuelve en forma espontánea en la adolescencia, con una historia de reiteradas recidivas. Algunos pocos casos presentan una clínica más agresiva, comprometiendo la vía aérea inferior e incluso pueden llegar a la malignización.
- La disfonía es el síntoma principal de la papilomatosis laríngea, mientras que la obstrucción de la vía aérea es la que puede comprometer la vida y se presenta en los casos más severos.
- El diagnóstico se realiza con la observación mediante la fibroscopía y se confirma con la anatomía patológica.
- Al día de hoy no existe un tratamiento curativo, y esto debe ser claramente explicado al paciente y sus familiares. La ablación quirúrgica sigue siendo la base de la terapéutica, pero en general es una medida temporal para preservar la fonación y evitar la asfixia. La elección del método de resección debe realizarla cada cirujano en base a su experiencia y la disponibilidad de instrumental.

- El tratamiento para el reflujo gastroesofágico disminuye el riesgo de complicaciones postquirúrgicas.
- Los tratamientos coadyuvantes son prometedores, aunque no curativos, y deben utilizarse de acuerdo a las posibilidades de cada centro asistencial.
- Con la literatura revisada y los hallazgos encontrados se llega a la conclusión de que existe poco conocimiento en cuanto a las causas y modos de adquisición de la papilomatosis laríngea recurrente juvenil, lo cuál se debe en gran parte a la falta de estudios y datos en torno al tema a nivel mundial.
- Pese a que se han propuesto múltiples escalas, no existe un consenso mundial sobre como clasificar la severidad de la papilomatosis laríngea. Una de las más aceptadas es la escala propuesta por Derkay en 1998, la cuál combina la valoración de la funcionalidad con la valoración anatómica de los sitios afectados.
- Entre febrero del 2007 a agosto del 2016 se lograron captar 35 pacientes que ameritaron alguna intervención quirúrgica por papilomatosis laríngea en el Hospital Nacional de Niños. De estos, 20 mujeres y 15 hombres , con un rango de edades de 3 a 20 años. De ellos 17% primogénitos, 31% hijos de madres adolescentes, y 20% que combina ambas características. La mayoría de los pacientes provenientes de San José (40%).
- El sitio anatómico más frecuentemente afectado es la glotis, seguido por la supraglotis. En algunos casos puede haber diseminación hacia otros sitios extralaríngeos, entre los más frecuentes se encuentra la tráquea en su tercio superior, medio e inferior.

### **RECOMENDACIONES**

- Es importante que cada país conozca lo más a fondo posible las características de todas las patologías que aquejan a sus habitantes. Por lo se deberían hacer esfuerzos por crear una comisión nacional de control y seguimiento de los casos de papilomatosis laríngea para conocer la incidencia real de esta enfermedad en Costa Rica, para lo cuál se debe protocolizar las normas de diagnóstico y tratamiento, ajustados a las tendencias internacionales.
- Debido a que no se puede descartar el papel de los condilomas genitales como causa de la infección en los neonatos, es vital educar a las mujeres en edad gestacional para que acudan a un control ginecológico periódico con el fin de poder detectar de manera temprana una posible infección por VPH.
- Se debe promover el uso de la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano, ya que hasta el momento es el pilar en la profilaxis de la infección acompañada de educación sexual desde edad temprana.
- Se debe tomar el tiempo para explicar tanto al paciente con papilomas laríngeos como a sus familiares las características de la enfermedad, su carácter recidivante y la ausencia de tratamiento curativo. Esto además de ayudar al paciente a aceptar su condición y a llevar una vida lo más normal posible tiene fines médicos legales muy importantes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Larson, D. A., & Derkay, C. S. (2010). **Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis.** *Apmis*, 118(6-7), 450-454.
2. Sanchez, G. I., Jaramillo, R., Cuello, G., Quintero, K., Baena, A., O'Byrne, A., ... & Cortez, A. (2013). **Human papillomavirus genotype detection in recurrent respiratory papillomatosis (RRP) in Colombia.** *Head & neck*, 35(2), 229-234.
3. Niyibizi, J., Rodier, C., Wassef, M., & Trottier, H. (2014). **Risk factors for the development and severity of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: A systematic review.** *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 78(2), 186-197.
4. Ongkasuwan, J., & Friedman, E. M. (2012). **Juvenile recurrent respiratory papilloma: variable intersurgical intervals.** *The Laryngoscope*, 122(12), 2844-2849.
5. Ventakesan, Naren; et al.(2012) **Recurrent Respiratory Papillomatosis.***Otolaryng Clin North Am.* 45(3): 671–ix
6. Omland, T., Akre, H., Lie, K. A., Jebsen, P., Sandvik, L., & Brøndbo, K. (2014). **Risk factors for aggressive recurrent respiratory papillomatosis in adults and juveniles.** *PloS one*, 9(11), e113584.
7. Hermann, J. S., Pontes, P., Weckx, L. L. M., Fujita, R., Avelino, M., & Pignatari, S. S. N. (2012). **Laryngeal sequelae of recurrent respiratory**

**papillomatosis surgery in children.** *Revista da Associação Médica Brasileira*, 58(2), 204-208.

8. Perdomo, E. M., Soret, L. P., Muñoz, M., Rivas, H. G., Castellano, R. C., & Calabres, M. O. (2013). **Infección por VPH en niñas sin contacto sexual.** *Rev Obstet Ginecol Venez*, 73(2), 108-115.
9. Rodríguez, Verónica; Michalski, Diego. **Papilomatosis laríngea infantil.** REVISTA FASO AÑO 17 - No 2 - 2010
10. Mora, S. F. V., & Rodríguez, C. E. (2012). **Virus del papiloma e indicaciones de la vacuna tetravalente.** *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica*, 69(604), 455-459.
11. Brenes Gamboa, A., & Arias Cordero, X. (1997). **Papilomatosis laríngea: su evolución y tratamiento.** *Rev. méd. Costa Rica Centroam*, 64(539), 63-7.
12. Silva, L., Gonçalves, C. P., Fernandes, A. M. F., Damrose, E. J., & Costa, H. O. (2015). **Laryngeal papillomatosis in children: The impact of late recognition over evolution.** *Journal of medical virology*, 87(8), 1413-1417.
13. Zhou, C., Sun, B., Wang, F., Dai, Z., Han, Z., Han, J., ... & Shen, Y. (2014). **Coblation plus photodynamic therapy (PDT) for the treatment of juvenile onset laryngeal papillomatosis: case reports.** *World journal of surgical oncology*, 12(1), 1.
14. Derkay, C. S., Malis, D. J., Zalzal, G., Wiatrak, B. J., Kashima, H. K., & Coltrera, M. D. (1998). **A staging system for assessing severity of disease and response to therapy in recurrent respiratory papillomatosis.** *The Laryngoscope*, 108(6), 935-937.

15. Kashima, H. K., Shah, F., Lyles, A., Glackin, R., Muhammad, N., Turner, L., ... & Shah, K. (1992). **A comparison of risk factors in juvenile-onset and adult-onset recurrent respiratory papillomatosis.** *The Laryngoscope*, 102(1), 9-13.
16. Dom, R. M. (2007). **Incidencia de la papilomatosis laringea en pacientes que acudieron al departamento de Otorrinolaringologia, cirugia de cabeza y cuello del hospital Dr. Salvador B. Gautier.**
17. Clarke, M., Schiffman, M., Wacholder, S., Rodriguez, A. C., Hildesheim, A., & Quint, W. (2013). **A prospective study of absolute risk and determinants of human papillomavirus incidence among young women in Costa Rica.** *BMC infectious diseases*, 13(1), 1.
18. Kuhs, K. A. L., Gonzalez, P., Struijk, L., Castro, F., Hildesheim, A., van Doorn, L. J., ... & Porras, C. (2013). **Prevalence of and risk factors for oral human papillomavirus among young women in Costa Rica.** *Journal of Infectious Diseases*, 208(10), 1643-1652.
19. Omland, T., Lie, K. A., Akre, H., Sandlie, L. E., Jebsen, P., Sandvik, L., ... & Brøndbo, K. (2014). **Recurrent respiratory papillomatosis: HPV genotypes and risk of high-grade laryngeal neoplasia.** *PloS one*, 9(6), e99114.
20. Parkin, D. M., Almonte, M., Bruni, L., Clifford, G., Curado, M. P., & Pineros, M. (2008). **Burden and trends of type-specific human papillomavirus infections and related diseases in the Latin America and Caribbean region.** *Vaccine*, 26, L1-L15.

21. Klein, G., & DiMaio, D. (2007). **Principles of Human Tumor Virology. In The Papillomaviruses** (pp. 1-11). Springer US.
22. Derkay, C. S., & Faust, R. A. (2014). **Recurrent respiratory papillomatosis. Cummings Pediatric Otolaryngology**, 332.
23. Hester, R. P., Derkay, C. S., Burke, B. L., & Lawson, M. L. (2003). **Reliability of a staging assessment system for recurrent respiratory papillomatosis.** International journal of pediatric otorhinolaryngology, 67(5), 505-509.
24. Bello de Alford, M., & Caibe, G. (2001). **Tipificación del virus del papiloma humano en papilomatosis laríngea recurrente juvenil.** Rev. Fac. Med.(Caracas), 24(1), 62-65.